

УДК [547'13-126:544.478.34]::(577.11 + 576.3)

МЕТОДЫ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ И ЖИВЫХ КЛЕТОК. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ ПОЛИМЕРОВ

© 2021 г. А. В. Соколов, Л. В. Лимарева, П. В. Ильясов*,
О. В. Грибкова, А. С. Сустретов

*Институт экспериментальной медицины и биотехнологий
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89
e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru

Поступила в редакцию 25.12.2020 г.

После доработки 29.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

Обзор посвящен сравнению различных методов инкапсулирования и биоминерализации макромолекул и живых клеток. Кратко перечислены основные достоинства и недостатки наиболее распространенных носителей, матриц и материалов, используемых для иммобилизации белков, ферментов, нуклеиновых кислот, живых клеток. Приведены примеры средств доставки для многофункционального инкапсулирования веществ белковой природы. Особое внимание уделено перспективам практического применения металлорганических каркасных полимеров в медицине и биотехнологии.

Ключевые слова: полимерные наночастицы, неорганические наночастицы, металлорганические каркасные полимеры, иммобилизация, инкапсулирование, биоминерализация

DOI: 10.31857/S0514749221040017

ВВЕДЕНИЕ

Иммобилизация биомacroмолекул и клеток – ключевой подход к созданию новых биоматериалов, катализаторов, лекарственных средств и конструированию биопроцессов. Существует множество типов иммобилизации, наиболее перспективными из которых при использовании в биомедицинских целях выступают инкапсулирование и биоминерализация, поскольку они обеспечивают защиту от факторов окружающей среды, стабилизацию и контролируемое высвобождение содержимого.

На данный момент разработано большое количество носителей, матриц и материалов для инкапсулирования и биоминерализации биологиче-

ских компонентов. Наиболее распространенные среди них – гелевые материалы, мицеллярные, везикулярные и мембранные системы, органические и неорганические полимерные структуры, а также металлорганические каркасные полимеры (МОКП) (рис. 1). Каждый из носителей имеет свои структурные и функциональные особенности, преимущества и недостатки, их выбор в каждом конкретном случае основывается на целях исследования, особенностях носителя, иммобилизуемого компонента и предпочтениях исследователя.

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

В настоящее время масштабное применение в медицине, пищевой промышленности, биотех-

нологии получили биологически активные вещества и лекарственные средства белковой природы – гормоны, антиоксиданты, ферменты, ингибиторы ферментов, вакцины, противоопухолевые препараты и др. Вместе с тем, их использование сопряжено с рядом ограничений, основные из которых – высокая чувствительность белков и лекарственных препаратов к денатурации, агрегации или гидролизу в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека; нежелательные взаимодействия компонентов лекарственного средства друг с другом или с другими лекарственными препаратами; плохое всасывание белка в ЖКТ; гидрофобность; нестабильность и деградация при хранении; токсичность; иммуногенность чужеродных белковых компонентов [1–5]. Один из подходов к преодолению этих ограничений – инкапсулирование белков с использованием носителей, обладающих соответствующими свойствами [1, 6–11]. Так, в качестве коллоидных систем доставки, пригодных для инкапсулирования белков, используют межфазные системы, например, микроэмульсии, эмульсии, мицеллы, твердые липидные наночастицы, липосомы, полимерсомы, золь-гели и гидрогели (рис. 1) [3, 12, 13]. Активно применяют неорганические мезопористые частицы (наночастицы диоксида кремния, гидроксипатит, фосфаты кальция и др.) и частицы на полимерной основе, в том числе белковой природы [14–19]. Так, инсулин инкапсулировали [20] в нано- и микрочастицы с помощью хитозанов и пектина, что позволило отказаться от инъекций гормона и разработать препараты для перорального применения. Достаточно широко в этих целях используют липосомальные формы лекарственных средств и антигенов, что позволяет преодолевать проблемы биосовместимости, осуществлять адресную доставку содержимого, его защиту от нежелательных иммунных факторов. Липосомы применяют для конструирования вакцин, обеспечивая индукцию антител и Т-клеточных реакций на ассоциированные субъединицы антигенов [8].

Вместе с тем существуют определенные недостатки описанных технологий инкапсулирования биологически активных веществ белковой природы, которые необходимо учитывать при их практической реализации. Ряд из них связан с необходимостью стандартизации матриц по размеру,

форме и заряду частиц, особенно при необходимости обеспечения контролируемого высвобождения инкапсулированного вещества. В частности, такое ограничение применения неорганических носителей, как небольшой размер пор, приводит к возможности захвата молекул только определенной величины [21, 22]. Кроме того, в ряде случаев имеет место плохая воспроизводимость микросфер, а также дезактивация белка во время приготовления, хранения и высвобождения из созданных частиц. Во избежание проявлений токсичности и нежелательного взаимодействия компонентов полученного препарата необходимо тщательно подбирать ингредиенты инкапсулирующих систем. Основные ограничения успешного применения липосом на практике – потенциальные цитотоксические эффекты липосом, токсичность заряженных липосом [23, 24], их негерметичность, вероятность присутствия органических растворителей (этанол, эфир) в следовых количествах в конечном препарате [25], недостаточная воспроизводимость от партии к партии, низкая сорбируемость полезной нагрузки [26], отсутствие эффективных методов стерилизации [27–29], проблемы стабильности [30–32] и масштабирования. Другие недостатки использования межфазных везикулярных систем, в том числе липосом, а также твердых липидных частиц – их высокая стоимость, трудоемкость получения, подверженность деградации при хранении, необходимость контроля состояния агрегации коллоидных частиц. До настоящего времени не решены проблемы, связанные с ограничениями объема лекарственной нагрузки мицеллярных систем и стабильностью рецептур в их составе [2, 5, 10, 26, 33].

Решением вышеуказанных проблем во многих случаях служит использование в качестве инкапсулирующей матрицы МОКП, отличающихся ригидностью структуры, фиксирующей белок, что препятствует его денатурации или разрушению. Продемонстрировано [34], что инсулин, инкапсулированный в мезопористый МОКП на основе циркония NU-1000, остается стабильным к действию желудочного сока и не разрушается пепсином, но распадается в фосфатном буфере, имитирующем физиологические условия в тканях, что позволяет контролировать его высвобождение.

Композиционный материал выдерживает нагрев выше 50°C, обеспечивая интактность струк-

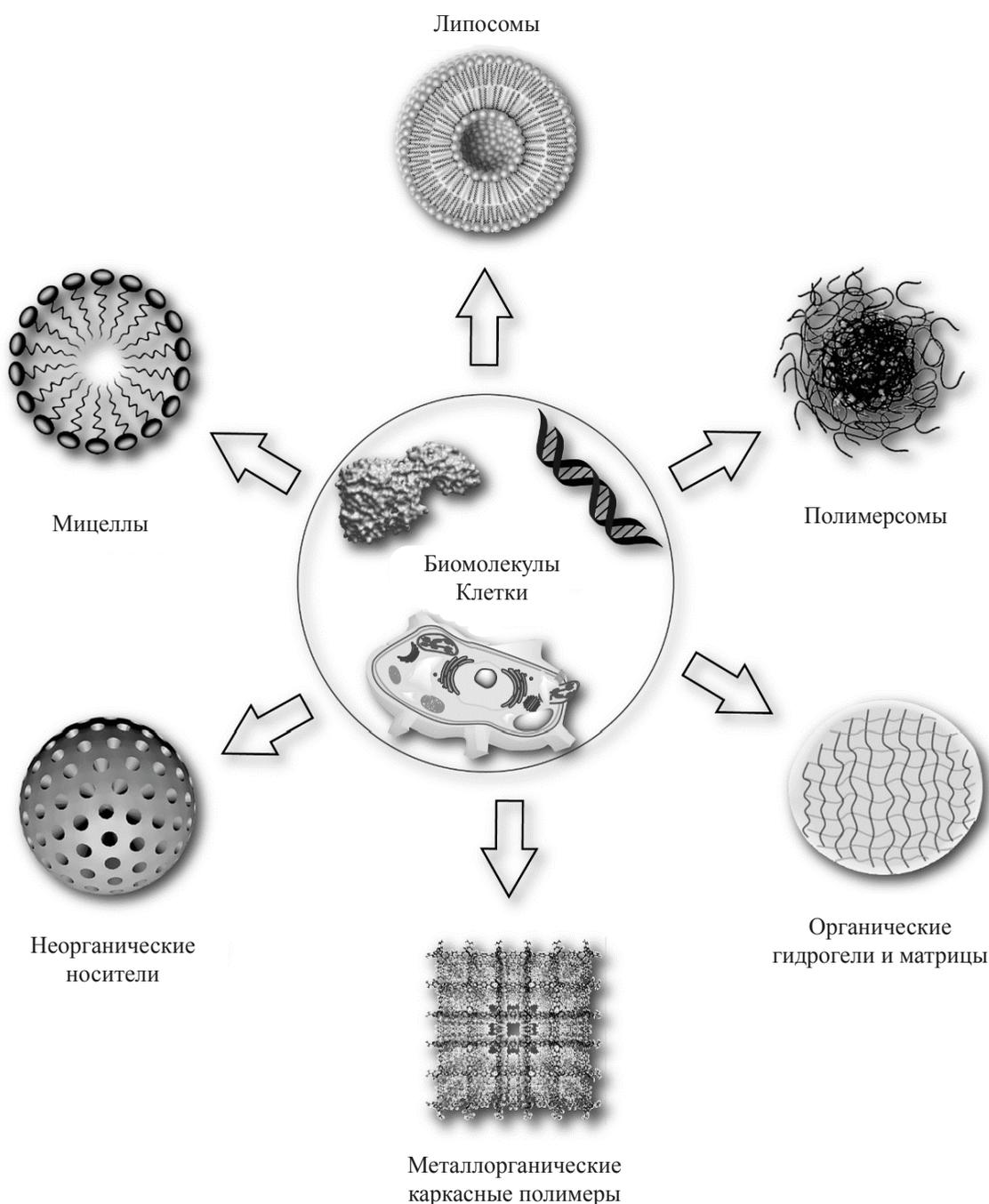


Рис. 1. Носители и матрицы для инкапсулирования и биоминерализации биологических компонентов

туры инсулина. Полученные результаты могут быть использованы для разработки альтернативы инсулиновым помпам, а также новых лекарственных форм доставки инсулина.

Для разработки новых подходов к лечению новообразований были созданы биомиметические методы инкапсулирования белков в наночастицы

МОКП для доставки в клеточные структуры одного или нескольких белков. Получаемые гибридные материалы обеспечивают интактность белковых молекул в течение нескольких месяцев хранения. Представлен [35] метод биомиметической минерализации белка, сохраняющий активность белка и защищающий содержимое МОКП от ферментно-опосредованной деградации. Более того, про-

демонстрировано, что спроектированная платформа позволяет легко инкапсулировать несколько белков в одиночные наночастицы для их совместной доставки.

Инкапсулирование гемоглобина в МОКП ZIF-8, имеющий цеолитоподобную структуру, значительно увеличивает стабильность при сохранении способности инкапсулированного гемоглобина переносить кислород *in vivo* с эффективностью 80–90% относительно нативного гемоглобина. В экспериментах на мышах показано, что полученный композит не иммуногенен, его поверхностный заряд близок нулю, что предотвращает адсорбцию белков на поверхности. Наночастицы композитного материала примерно в 3 раза медленнее поглощаются макрофагами и не приводят к изменению активности ферментов крови. Период полувыведения составляет 14 ч, причем цитотоксичность композита ниже, чем отдельно взятого МОКП. При этом композит разрушается при pH 5.0 в клеточных лизосомах, что снижает риск накопления наночастиц *in vivo*. Испытания показали, что введение препарата значительно повышает выживаемость мышей после индукции геморрагического шока [36].

Важная роль в области медицинской, пищевой промышленности и биотехнологии отводится биокатализаторам, в том числе ферментам [37, 38]. Для биотехнологического применения особое значение имеет повышение стабильности и эффективности ферментов, а также возможность их многократного использования при биокатализе, биотрансформации, получении различных продуктов и др. Этих целей можно достигнуть за счет различных носителей: дендримеров и дендрисом, мицелл, липосом, полимерных везикул (полимерсом), эмульсий, неорганических мезопористых наночастиц диоксида кремния, гидроксиапатита и др. [21, 22, 39–41], а также МОКП [42]. Инкапсулирование ферментов, как один из вариантов иммобилизации, позволяет защищать их от действия агрессивных сред, сохранять каталитическую активность, доставлять в организм в терапевтических целях, снижать риск аллергической реакции, объединять биологически активные вещества в мультиферментные комплексы – нанореакторы [40, 43–47].

В частности, было продемонстрировано эффективное противоопухолевое действие инкапсулиро-

ванной L-аспарагиназы. Инкапсулирование повышала протеолитическую стабильность фермента и ослабляла его распознавание антителами, что снижало потенциальную частоту введения препарата и риск индукции иммунного ответа [40].

Предложен способ инкапсулирования белков на основе последовательного многослойного покрытия полимерами кристаллов белка на примере каталазы. Продемонстрирована методическая простота данного подхода и устойчивость полученного покрытия к действию протеаз [44].

Включение в липосомы ацетилхолинэстеразы и ряда других ферментов позволяет стабилизировать и защитить их от действия протеаз [45]. Было рассмотрено [37] получение и применение липосом для инкапсулирования различных ферментов в пищевой промышленности. Современные технологии позволяют объединить одновременно на одном носителе несколько биологически активных веществ в мультиферментные комплексы. Так, описаны [47] полимерсомы с иерархической иммобилизацией 3 ферментов (глюкозооксидазы, липазы и пероксидазы хрена) в качестве нанореакторов.

Ограничения и проблемы применения инкапсулирования ферментов определяются структурой носителей и, соответственно, модификация структуры носителя зачастую позволяет преодолеть эти ограничения. Например, для усиления способности полимерсомы удерживать и защищать свой груз сшивают ее мембраны с помощью специальных соединений и гидрофобных первичных аминов [41, 48]. Для повышения стабильности липосом в их слои вводят различные липиды и белки [45]. Кроме этого, общая проблема для инкапсулирования ферментов в полимерные капсулы – нежелательная десорбция биологически активных веществ в процессе хранения и доставки [49]. Альтернативный метод стабилизации ферментов при сохранении их каталитических свойств – их инкапсулирование в МОКП (рис. 2, а).

Показано [50], что МОКП MIL-100(Fe) можно использовать для инкапсулирования панкреатической липазы в качестве многофазового катализатора. При этом катализатор сохраняет свою активность в течение 8 циклов применения, нечувствителен к изменению кислотности среды в диапазо-

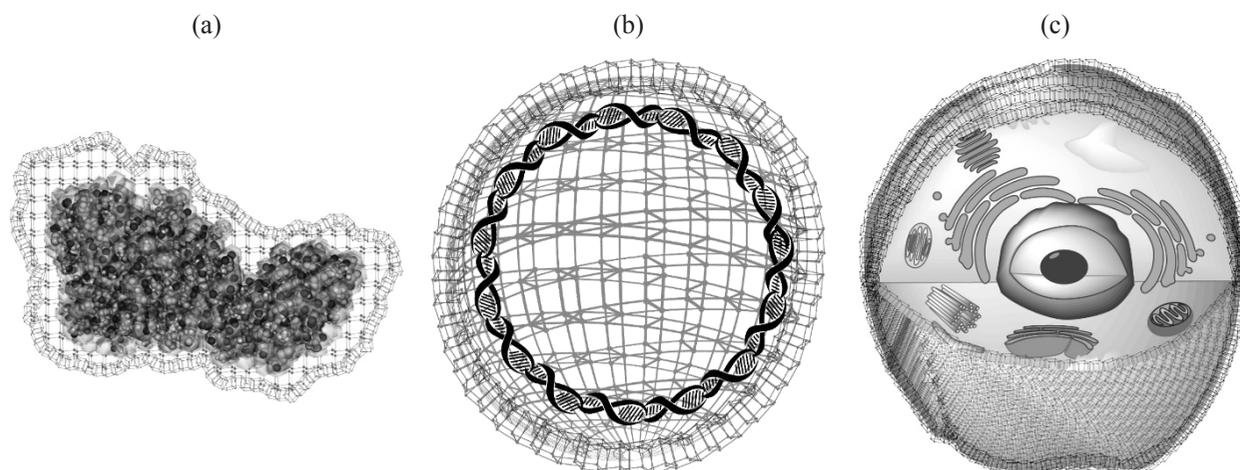


Рис. 2. Инкапсулирование в кристалл МОКП: (а) молекулы фермента, (б) плазмидной ДНК, (с) целой клетки

не рН 3.0–9.0 и сохраняет свою каталитическую активность при 70°C. Также была продемонстрирована высокая ёмкость полукристаллического MIL-100(Fe) в отношении липазы и лактазы и показано, что в ходе технологического процесса теряется не более 10% молекул фермента [51].

Успешно применены цеолитоподобные имидазолатные каркасные полимеры (ZIF), отличающиеся от других МОКП возможностью синтеза в физиологических условиях, для инкапсулирования нестабильных ферментов, например, пероксидазы, уреазы, алкогольдегидрогеназы и глюкозооксидазы [52–54]. Получаемые структуры «ZIF–фермент» отличаются высокой резистентностью по отношению к денатурирующим растворителям, например, ДМСО, ДМФА, спиртам [55]. Интересен пример образования композита «фермент–МОКП» [56], в котором используется органический каркасный полимер, образованный водородными связями (так называемый hydrogen-bonded organic framework, HOF), не имеющий цитотоксических свойств и обладающий большими аперттурами пор. Однако в процессе дизайна инкапсулированных ферментов подобной структуры необходимо учитывать, что в ряде случаев и сам МОКП на основе переходных металлов может оказывать каталитическое действие [57, 58].

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Конструирование векторов – важнейшая стадия в процессах геномной инженерии и терапии. В

качестве генетических векторов обычно используют вирусные, плазмидные и другие конструкции на основе нуклеотидных последовательностей. Такие векторы могут быть специфичными и/или неспецифичными к клеткам-мишеням определенного типа, способны встраиваться в геном, обеспечивать конститутивную или индуцибельную экспрессию трансгена, подменяющего или компенсирующего дефектные или нежелательные гены хозяина, нести или не нести репликативные механизмы в зависимости от своего назначения. В последнее время растет интерес к технологиям РНК-интерференции, а также методам редактирования генома на основе систем CRISPR/Cas и их аналогов, открывающим широкие перспективы для геномной терапии. Общий недостаток подобных структур – их иммуногенность, а также ряд ограничений при адресной доставке и трансформации клеток-мишеней *in vivo*, связанных, в частности, с необходимостью защиты векторов от иммунной системы и нуклеаз. Одним из методов преодоления этих ограничений выступает инкапсулирование трансгенов в носители различной природы в составе векторов или без них; в последнем случае функции вектора, т.е. доставку трансгена в клетку и обеспечение его функционирования в ней, выполняет носитель (рис. 2, б).

Для инкапсулирования нуклеиновых кислот практически не используются полимерные матрицы и мицеллярные структуры ввиду сложности с трансформацией подобных векторов. В последнее время появились публикации, посвященные при-

менению МОКП в качестве абиогенного аналога генетических векторов вследствие возможности их эндоцитоза. Благодаря наличию развитой системы водородных связей в структуре нуклеиновых кислот и сопоставимых диаметров пор в МОКП, процесс инкапсулирования может протекать как в виде биоминерализации, так и в виде обратимых процессов адсорбции нуклеиновых кислот в порах МОКП [53, 59]. В последнем случае процессами контролируемого высвобождения и поглощения нуклеиновых кислот можно управлять посредством изменения свойств носителя без его разрушения, что позволяет реализовать управляемую платформу для генетических манипуляций. Такой подход был продемонстрирован [60] на примере МОКП изоретикулярного ряда на основе никеля Ni-IRMOF-74, где была подобрана точно контролируемая апертура пор для обратимого взаимодействия с одноцепочечной ДНК и выполнена успешная трансфекция первичных иммунных клеток мыши (CD4⁺ Т-клеток, с эффективностью 92%) и иммунных клеток человека (клеток ТНР-1, с эффективностью 30%). Другой МОКП, а именно ZIF-8, был использован в качестве трансфекционного носителя для клеток-предшественников из островков Лангерганса [61]. Была показана малая токсичность и простота использования подобного носителя. Использованы [62] наноконпозиты на основе циркониевого МОКП NU-1000 с малой интерферирующей РНК для нокдауна гена на примере линии клеток НЕК293.

Помимо интерферирующих нуклеиновых кислот и других олигонуклеотидов, удалось [63] инкапсулировать в МОКП ZIF-8 плазмидную ДНК, кодирующую продукцию флуоресцентного белка pGFP, и успешно провести трансфекцию культуры клеток РС-3 полученным материалом. Отмечено, что вследствие медленного высвобождения и экспрессии чужеродной ДНК, а также наличия стабилизирующих свойств МОКП цитотоксичность этого способа трансфекции значительно ниже, чем аналогов.

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ КЛЕТОК И МИКРООРГАНИЗМОВ

Инкапсулирование и биоминерализация клеток широко используются в различных областях биотехнологии и обеспечивают ряд преимуществ,

включающих, помимо возможности снижения расхода биоматериала, его защиты от агрессивных условий среды, контролируемого высвобождения, многократного использования иммобилизованных агентов, также формирование пространственных структур, имитирующих ткани организма, биопленки и т.д. Применение ряда гелей и полимеров позволяет оптимизировать состояние клеток и тем самым способствовать их стабильности или модулировать их активность [64]. Все это обеспечивает эффективность использования иммобилизованных биокомпонентов при культивировании клеток [65], производстве биотоплива [66], биотрансформации различных соединений и других биотехнологических процессах, связанных с биокатализом, в частности, при ремедиации окружающей среды [67], при терапевтическом применении, например, для заживления ран [68, 69], а также в биоаналитических целях, в том числе в составе рецепторов биосенсоров.

Перспективным подходом выступает возможность формирования структур, аналогичных биологическим мембранам, органам и тканям [70], с целью их использования в качестве имплантатов или в тканевой инженерии [71–73]. Выбор метода и носителя осуществляют, исходя из критериев стабильности биоматериала и его активности, в том числе с учетом диффузионных свойств носителя. В подавляющем большинстве случаев иммобилизацию клеток выполняют методом адсорбции либо включения в гелевые и полимерные матрицы. Ковалентное связывание бифункциональными агентами используют относительно редко ввиду токсичности этого метода для клеток [74, 75]. В качестве носителя для адсорбции используют различные мембраны [76–82], фильтровальную бумагу [83, 84], углеродные материалы [85] и т.п. Одно из главных преимуществ адсорбции – техническая простота метода. Кроме того, адсорбция – «мягкий» метод иммобилизации, при котором повреждающее воздействие на клетки обычно минимально [86]. Стабильность показаний при использовании сорбированных клеток и ферментов обычно достаточно велика. В ряде публикаций отмечена работа ферментов и клеток без потери активности в течение нескольких недель и даже месяцев [80, 87, 88]. Все перечисленные факторы делают адсорбцию одним из наиболее предпочти-

тельных методических приемов. Имобилизация клеток в составе структур МОКП также может производиться посредством адсорбции, ковалентного связывания клеток на поверхности МОКП, включения их в поры носителя, соосаждения и синтеза *in situ* [89].

Включение в гель используется в биотехнологии приблизительно так же часто, как и адсорбция, и практически незаменимо в случае слабого удерживания микроорганизмов на носителе. Преимущество включения в гелевые или полимерные матрицы в общем случае – более высокая, по сравнению с адсорбцией, стабильность клеток [90]. Кроме того, известно, что в ряде случаев полисахаридные гели (в частности, агаровый) снижают токсическое воздействие ароматических соединений на клетки [91], что выступает важным критерием для применения. Широко используются агаровый [92], кальций-альгинатный [74, 93–95], каррагинановый [96], желатиновый и коллагеновый гели [97–99] и поливиниловый спирт (ПВС) [100–102]. Хотя полимеризация этих носителей происходит в стрессовых условиях (высокая температура либо ионная сила среды, либо УФ-облучение), они обеспечивают высокую стабильность и воспроизводимость работы биоматериала. Достаточно часто используется полиакриламидный гель [103], несмотря на его токсичность. В числе носителей также следует упомянуть криогели на основе ПВС [104, 105] и фотосшитые полимеры типа ENT/ENTP (полимерная смесь на основе полиэтилен- или полипропиленгликоля, гидроксиэтилакрилата и изофорон-диизоцианата, полимеризующаяся в ближнем диапазоне УФ-излучения) или модифицированного ПВС [106], гранулы и пленки на основе поливинилхлорида [107], гидрогели хитозана [108–110], поликарбамилсульфоната [111, 112] и полиуретана [113, 114], пептидные полимеры [115], биотин-авидиновые линкеры [116–118], золь-гелевые матрицы на основе оксида алюминия [119] или композитных полимеров [120–123], а также электрополимеризующиеся пленки полианилина [124–127] и других соединений [128, 129], и наноструктурные материалы (включая углеродные нанотрубки и наночастицы металлов) [130–137]. Общий недостаток включения в гели и полимеры – диффузионные ограничения, накладываемые природой носителя,

в ряде случаев приводящие к кажущемуся снижению скорости биокатализа и активности биоконпонентов.

Применение МОКП в качестве инкапсулирующих матриц приводит к образованию кристаллических внеклеточных структур, схожих со структурами, возникающими при минерализации неорганическими солями. Однако в данном случае внеклеточная структура обладает упорядоченным строением пор и селективной проницаемостью по отношению к ионам и низкомолекулярным соединениям, что оказывает специфическое влияние на жизненный цикл и работу клеток (рис. 2, с).

В качестве тестовых объектов [138] использовали *Saccharomyces cerevisiae* и *Micrococcus luteus*, биоминерализация которых МОКП ZIF-8 показала практически 90% выживаемость в присутствии литиказы и под влиянием антибиотиков, что демонстрирует гомогенность покрытия в отношении как биомакромолекул, так и относительно низкомолекулярных соединений. Кроме этого, было показано, что биоминерализация приводит к гибели клеток, которой можно управлять, вводя соединение, лизирующее экзоцитоскелет (например, ЭДТА). При иммобилизации на поверхности цитозкелета нехарактерного для *S. cerevisiae* фермента β-галактозидазы, способной расщеплять лактозу на естественные нутриенты, наблюдается их усваивание через поры МОКП ZIF-8 и, как следствие, выживаемость и адаптация к олиготрофным условиям [139].

При помощи биоминерализации мономолекулярным слоем МОКП на основе циркония и 1,3,5-трис(4-карбоксифенил)бензола анаэробной бактерии *Moorella thermoacetica* удалось значительно повысить ее выживаемость в аэробных условиях. В данном случае цитопротекция обеспечивалась не только изоляцией клетки от окружающей среды, но и каталитическим действием МОКП, разрушающим активные формы кислорода за счет ненасыщенных координационных положений циркониевых оксокластеров. Интересным фактом оказалась способность бактерий, покрытых МОКП, к размножению, что обеспечивалось эластичностью цитопротекторного слоя, не препятствующего делению [140].

Биоминерализация клеточных структур может нести функции, обратные защитным. Так, с помощью композиционных материалов, включающих порфиринсодержащие МОКП, генерирующие синглетный кислород, осуществляли эффективную фотодинамическую абляцию бактериальных биопленок [141], что может найти применение как в медицинских, так и в биотехнологических прикладных аспектах.

Помимо клеточных структур, биоминерализации можно подвергать фрагменты клеток и вирусных частиц, используемые в качестве вакцин, что повышает их стабильность и регулирует иммунологическую реактивность за счет постепенного высвобождения антигенов [142–144]. Бактериальные клеточные мембраны можно применять в качестве каркаса для МОКП в целях создания микрокапсул с селективным высвобождением содержимого [145]. В ряде случаев МОКП может нести отдельную защитную функцию, например, аналогичную белкам-антифризам, предотвращающим рост кристаллов льда, что может быть использовано для криоконсервирования эритроцитов [36].

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ

Разработка высокоэффективных лекарственных средств для осуществления полимодальной терапии онкологических и инфекционных заболеваний требует одновременной доставки или последовательного высвобождения биомолекул. Для решения подобных задач применяется автоматизированное формирование сложных структур с высоким пространственным разрешением, содержащих иммобилизованные клетки и ферменты. Так, использована [146] струйная печать для создания матриц высокой плотности с включенными клетками бактерий. Аналогичный подход связан также с применением струйной печати [147]. При этом клетки, конъюгированные с одноцепочечной ДНК, иммобилизовали на поверхности, модифицированной комплементарной ДНК. Этот подход использовался ранее в отношении ферментов, ДНК и антител [148–151], однако его применение в сочетании с целыми клетками встречается редко. Кроме того, описано использование сканирующей зондовой литографии для формирования носите-

лей на основе микрочастиц структур, содержащих клетки микроорганизмов [152]. Такие матрицы востребованы в области клеточной биологии, иммунологии и разработки лекарственных препаратов. Кроме органических структур, для инкапсулирования разнородных молекул могут использоваться МОКП. Например, одновременная иммобилизация никель-палладиевых наночастиц и глюкозооксидазы в ZIF-8 приводит к образованию самоорганизующихся кристаллических структур, обладающих ферментативными свойствами. На их основе были разработаны сенсоры глюкозы [153]. При замене никель-палладиевых наночастиц наночастицами Fe_3O_4 композит становится магнитовосприимчивым [154], что может быть использовано для создания управляемых биокатализаторов.

Описаны дизайн и синтез МОКП в качестве носителей одновременно нескольких ферментов для биомедицинского применения [155]. Показано [156], что цирконийсодержащий МОКП $UiO-66$ может одновременно абсорбировать глюкозооксидазу и пероксидазу. Получаемый биокатализатор обладает более высокой активностью по сравнению с несорбированными ферментами, однако из-за равновесного характера адсорбции носитель теряет ферменты в течение нескольких дней. Использование ферментов, включенных в поры МОКП для реализации мультиферментных каскадных реакций, было продемонстрировано [157] на примере конверсии углекислого газа в формиат-анион посредством технологии на основе слоистой структуры, состоящей из МОКП MIL-101(Cr) и HKUST-1 с иммобилизованными карбоангидразой, формиат- и глутаматдегидрогеназой. Данная работа – важное свидетельство возможности разработки биомиметических методов удаления парниковых газов.

Наличие каталитически активных металлоцентров в структуре МОКП, образующихся из-за локальных дефектов и нарушений кристаллической решетки вкуче с эффектом молекулярного распознавания, обусловленным строго упорядоченной формой и интерьером пор, а также высокой площадью поверхности, в ряде случаев приводит к появлению каталитической активности носителя, подобной активности нативных ферментов [158]. На данный момент охарактеризованы структуры, об-

Характеристики различных матриц для инкапсулирования биокомпонентов

Тип инкапсулирующего носителя	Емкость (масса нагрузки к массе носителя)	Диапазон размеров носителя	Диаметр апертур пор/сетки	Мультиинкапсулирование	Стабильность при хранении	Стабильность в физиологических условиях	Токсичность матрицы ^a	Биоразлагаемость	Сложность изготовления матрицы
МОКП	1–130% [164]	10^{-8} – 10^{-3} м	5–100 Å	Да	Высокая	Регулируемая. Зависит от структуры лиганда и типа металлоцентра	Зависит от типа металлоцентра и размеров кристалла	Зависит от структуры лиганда и типа металлоцентра	Низкая
Липосомы	42–96% [25, 165, 166]	20 нм–300 мкм [167–170]	–	Да [171]	Умеренная. От 1 до нескольких месяцев [165, 167]	Низкая [169]. От 0.6 до 13.8 ч [172]	Отсутствует [171]	Высокая [171, 173]	Высокая [26, 31]
Мицеллы	4–20% [174, 175]	10–100 нм [176]	–	Иногда [10, 177]	Низкая	Зависит от природы полимера [174]	Низкая [14]	Зависит от природы полимера [174]	Низкая [177]
Органические полимерные матрицы	90–800% [178, 179]	От 20–200 нм [180] до сотен мкм	0.1–100 нм	Да	Умеренная	Низкая	Зависит от природы носителя [5, 181]	Высокая [5]	Относительно низкая
Неорганические инкапсулирующие матрицы	22–41% [18] 1.7% [19] До 20% [182] 23–100% [21]	от 30–280 до 2000 нм [21, 22, 183, 184]	От 2–3 нм до 2–3 мкм [21, 180, 183]	Да [180]	Высокая	Недостаточно изучена (до 15 дней) [21]	Зависит от различных факторов [19, 21, 22, 180, 183–186]	Активно изучается [21, 183, 186]	Низкая
Полимерсомы	10–60% [187]	5 нм–5 мкм [176]	–	Да [188]	До 6 мес. и более [167]	Зависит от структуры амфифильного блок-сополимера [167]	Зависит от структуры амфифильного блок-сополимера [188]	Зависит от природы носителя	Высокая [189]

^a Матрица, априори состоящая из нетоксичных компонентов

ладающие каталазной [159], пероксидазной [160, 161], лакказной [162] активностью. Подобные МОКП со временем могут быть использованы в качестве аналогов ферментных меток для разработки тест-систем для иммуноферментного и иммунохроматографического анализа.

Возможность инкапсулирования ДНК-ферментов совместно с низкомолекулярными соединениями продемонстрирована [163] на примере синтеза наночастиц МОКП ZIF-8, включающих молекулы ДНК и фотосенсибилизатора. Обнаружено, что получаемый наноматериал, не подвергаясь деградации, эффективно проникает через мембрану опухолевых клеток у самок бестимусных мышей BALB/c – носителей опухолей MCF-7 и позволяет реализовать одновременно фотодинамическую и генную противоопухолевую терапию.

Краткие характеристики, преимущества и недостатки различных носителей для инкапсулирования биокомпонентов представлены в таблице.

Все вышеперечисленные аспекты обуславливают перспективность инкапсулирования и биоминерализации для разработки биоматериалов с контролируемыми и управляемыми параметрами. Такие материалы могут найти самое широкое применение в различных областях биотехнологии и медицины.

ВЫВОДЫ

Инкапсулирование – один из наиболее распространенных методов стабилизации биомолекул и живых клеток. Ввиду широкой области применения и перечня медицинских и биотехнологических задач для инкапсулирования используют практически весь спектр биосовместимых или нетоксичных материалов, образующих структурированные объекты. Общее требование к инкапсулирующим агентам – стабильность содержимого к воздействию внешней среды, неизменность структуры и состава во времени, высокая нагрузочная способность, биоразлагаемость. Однако в большинстве случаев одновременное обеспечение перечисленных свойств затруднено, поскольку органические коллоидные структуры термодинамически нестабильны, а неорганические матрицы либо трудно поддаются разложению в физиологи-

ческих условиях, либо обладают малой емкостью. В этом отношении применение МОКП в качестве инкапсулирующих агентов позволяет удовлетворить большинство из вышеуказанных требований. Это связано с тем, что МОКП характеризуются высокой емкостью, устойчивостью к высушиванию, денатурирующим средствам, а также возможностью придания контролируемых свойств, гибкостью создания и широким разнообразием потенциально реализуемых топологий. Наличие упорядоченной системы пор в МОКП, проницаемых для определённых молекул, термической стабильности и возможности селективной деградации носителя, основанной на различии физиологических условий во внутри- и внеклеточном пространстве, позволяет реализовать новые биотехнологические процессы и создавать медицинские композиционные материалы с заданными свойствами. Таким образом, использование МОКП в качестве носителей и минерализаторов для биомолекул и живых клеток – динамично развивающееся направление, имеющее безусловные перспективы практического применения, включая доставку лекарственных средств, разработку биокатализаторов для биотехнологических целей, формирование клеточных структур для регенерации тканей. На данный момент применение МОКП ограничивается небольшим разнообразием биосовместимых органических лигандов и токсичностью металлоцентров, нехваткой информации о потенциальном использовании ранее не применяемых металлов и лигандов. Однако значительный рост числа исследований, посвященных изучению свойств МОКП, и небольшой промежуток времени от начала их открытия даёт основания полагать, что в течение короткого времени будут разработаны новые терапевтические средства и методы, лекарственные формы, высокоэффективные биокатализаторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ye C., Chi H. *Materials Sci. Eng: C*. **2018**, 83, 233–246. doi 10.1016/j.msec.2017.10.003
2. Perry S.L., McClements D.J. *Molecules*. **2020**, 25, 1161. doi 10.3390/molecules25051161

3. Pérez-Luna V.H., González-Reynoso O. *Gels*. **2018**, *4*, 61. doi 10.3390/gels4030061
4. Henriksen P.A. *Heart*. **2018**, *104*, 971. doi 10.1136/heartjnl-2017-312103
5. Sikder S., Gote V., Alshamrani M., Sicotte J., Pal D. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2019**, *16*, 1113–1131. doi 10.1080/17425247.2019.1662785
6. McClements D.J. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2018**, *253*, 1–22. doi 10.1016/j.cis.2018.02.002
7. Richard-Carpentier G., DiNardo C.D. *Hematology*. **2019**, *2019*, 548–556. doi 10.1182/hematology.2019000059
8. Watson D.S., Endsley A.N., Huang L. *Vaccine*. **2012**, *30*, 2256–2272. doi 10.1016/j.vaccine.2012.01.070
9. Schwendener R.A. *Ther. Adv. Vaccines Immunother.* **2014**, *2*, 159–182. doi 10.1177/2051013614541440
10. Zhang Y., Huang Y., Li S. *AAPS PharmSciTech*. **2014**, *15*, 862–871. doi 10.1208/s12249-014-0113-z
11. Gupta S., Kaushal A., Kumar A., Kumar D. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *105*, 905–911. doi 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.126
12. Xiaolin W., Nada Ben A., Gisela S.A., Maria V.T., Christophe H., Martin F.D., Thibaud C. *Curr. Topics Med. Chem.* **2015**, *15*, 223–244. doi 10.2174/1568026614666141229112734
13. Venditti I. *J. King Saud Univer. Sci.* **2019**, *31*, 398–411. doi 10.1016/j.jksus.2017.10.004
14. Akash M.S., Rehman K., Chen S. *Pharm. Dev. Technol.* **2016**, *21*, 367–378. doi 10.3109/10837450.2014.999785
15. Liu H., Cui Y., Li P., Zhou Y., Chen Y., Tang Y., Lu T. *Anal. Chim. Acta.* **2013**, *776*, 24–30. doi 10.1016/j.aca.2013.03.040
16. Tarhini M., Greige-Gerges H., Elaissari A. *Int. J. Pharm.* **2017**, *522*, 172–197. doi 10.1016/j.ijpharm.2017.01.067
17. Truffi M., Fiandra L., Sorrentino L., Monieri M., Corsi F., Mazzucchelli S. *Pharmacol. Res.* **2016**, *107*, 57–65. doi 10.1016/j.phrs.2016.03.002
18. Andersson J., Rosenholm J., Areva S., Lindén M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4160–4167. doi 10.1021/cm0401490
19. Meng H., Xue M., Xia T., Zhao Y.-L., Tamanoi F., Stoddart J.F., Zink J.I., Nel A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12690–12697. doi 10.1021/ja104501a
20. Maciel V.B.V., Yoshida C.M.P., Pereira S.M.S.S., Goycoolea F.M., Franco T.T. *Molecules*. **2017**, *22*, 1707. doi 10.3390/molecules22101707
21. Popat A., Hartono S.B., Stahr F., Liu J., Qiao S.Z., Qing Max Lu G. *Nanoscale*. **2011**, *3*, 2801–2818. doi 10.1039/c1nr10224a
22. *Engineering of Nanobiomaterials. Applications of Nanobiomaterials*. Ed. A. Grumezescu. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier Inc. **2016**, *2*, 564.
23. Smistad G., Jacobsen J., Sande S.A. *Int. J. Pharm.* **2007**, *330*, 14–22. doi 10.1016/j.ijpharm.2006.08.044
24. Dokka S., Toledo D., Shi X., Castranova V., Rojanasakul Y. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 521–525. doi 10.1023/A:1007504613351
25. Dos Santos N., Cox K.A., McKenzie C.A., van Baarda F., Gallagher R.C., Karlsson G., Edwards K., Mayer L.D., Allen C., Bally M.B. *Biochim. Biophys. Acta.* **2004**, *1661*, 47–60. doi 10.1016/j.bbamem.2003.11.016
26. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10938–10966. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00046
27. Toh M.-R., Chiu G.N.C. *Asian J. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 88–95. doi 10.1016/j.ajps.2013.07.011
28. Shadyro O.I., Yurkova I.L., Kisel M.A. *Int. J. Radiat. Biol.* **2002**, *78*, 211–217. doi 10.1080/09553000110104065
29. Mohammed A.R., Bramwell V.W., Coombes A.G.A., Perrie Y. *Methods*. **2006**, *40*, 30–38. doi 10.1016/j.ymeth.2006.05.025
30. Stark B., Pabst G., Prassl R. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, *41*, 546–555. doi 10.1016/j.ejps.2010.08.010
31. Edwards K.A., Baeumner A.J. *Talanta*. **2006**, *68*, 1432–1441. doi 10.1016/j.talanta.2005.08.031
32. Glavas-Dodov M., Fredro-Kumbaradzi E., Goracinova K., Simonoska M., Calis S., Trajkovic-Jolevska S., Hincal A.A. *Int. J. Pharm.* **2005**, *291*, 79–86. doi 10.1016/j.ijpharm.2004.07.045
33. Ma G. *J. Control. Rel.* **2014**, *193*, 324–340. doi 10.1016/j.jconrel.2014.09.003
34. Chen Y., Li P., Modica J.A., Drout R.J., Farha O.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5678–5681. doi 10.1021/jacs.8b02089
35. Chen T.-T., Yi J.-T., Zhao Y.-Y., Chu X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9912–9920. doi 10.1021/jacs.8b04457
36. Peng S., Liu J., Qin Y., Wang H., Cao B., Lu L., Yu X. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2019**, *11*, 35604–35612. doi 10.1021/acsami.9b15037
37. Mohammadi A., Jafari S.M., Mahoonak A.S., Ghorbani M. *Food Bioprocess Technol.* **2020**. doi 10.1007/s11947-020-02513-x
38. Kumar H., Kuča K., Bhatia S.K., Saini K., Kaushal A., Verma R., Bhalla T.C., Kumar D. *Sensors*. **2020**, *20*, 1966. doi 10.3390/s20071966

39. Aisida S.O., Akpa P.A., Ahmad I., Zhao T.-k., Maaza M., Ezema F.I. *Eur. Polymer J.* **2020**, *122*, 109371. doi 10.1016/j.eurpolymj.2019.109371
40. Blackman L.D., Varlas S., Arno M.C., Houston Z.H., Fletcher N.L., Thurecht K.J., Hasan M., Gibson M.I., O'Reilly R.K. *ACS Central Sci.* **2018**, *4*, 718–723. doi 10.1021/acscentsci.8b00168
41. Varlas S., Foster J.C., Georgiou P.G., Keogh R., Husband J.T., Williams D.S., O'Reilly R.K. *Nanoscale*. **2019**, *11*, 12643–12654. doi 10.1039/C9NR02507C
42. Cui J., Ren S., Sun B., Jia S. *Coordin. Chem. Rev.* **2018**, *370*, 22–41. doi 10.1016/j.ccr.2018.05.004
43. Yoshimoto M., *Enzyme Stabilization and Immobilization: Methods and Protocols*. Ed. S.D. Minter. N.-Y.: Springer **2017**, 9–18. doi 10.1007/978-1-4939-6499-4_2
44. Caruso F., Trau D., Möhwald H., Renneberg R. *Langmuir*. **2000**, *16*, 1485–1488. doi 10.1021/la991161n
45. Chaize B., Colletier J.-P., Winterhalter M., Fournier D. *Artific. Cells, Blood Substit., Biotechnol.* **2004**, *32*, 67–75. doi 10.1081/BIO-120028669
46. Sakr O.S., Borchard G. *Biomacromolecules*. **2013**, *14*, 2117–2135. doi 10.1021/bm400198p
47. van Dongen S.F.M., Nallani M., Cornelissen J.J.L.M., Nolte R.J.M., van Hest J.C.M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1107–1114. doi 10.1002/chem.200802114
48. Le Meins J.F., Sandre O., Lecommandoux S. *Eur. Phys. J. E.* **2011**, *34*, 14. doi 10.1140/epje/i2011-11014-y
49. Zyuzin M.V., Ramos-Cabrer P., Carregal-Romero S., *Immobilization of Enzymes and Cells: Methods and Protocols*. Eds. J.M. Guisan, J.M. Bolivar, F. López-Gallego, J. Rocha-Martín. N.-Y.: Springer. **2020**, 227–241. doi 10.1007/978-1-0716-0215-7_15
50. Nobakht N., Faramarzi M.A., Shafiee A., Khoobi M., Rafiee E. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *113*, 8–19. doi 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.023
51. Gascón V., Jiménez M.B., Blanco R.M., Sanchez-Sanchez M. *Catalysis Today*. **2018**, *304*, 119–126. doi 10.1016/j.cattod.2017.10.022
52. Tadepalli S., Yim J., Cao S., Wang Z., Naik R.R., Singamaneni S. *Small*. **2018**, *14*, 1702382. doi 10.1002/smll.201702382
53. Liang K., Ricco R., Doherty C.M., Styles M.J., Bell S., Kirby N., Mudie S., Haylock D., Hill A.J., Doonan C.J., Falcaro P. *Nature Commun.* **2015**, *6*, 7240. doi 10.1038/ncomms8240
54. Knedel T.-O., Ricklefs E., Schlüsener C., Urlacher V.B., Janiak C. *ChemistryOpen*. **2019**, *8*, 1337–1344. doi 10.1002/open.201900146
55. Wu X., Yang C., Ge J. *Bioresources Bioprocess.* **2017**, *4*, 24. doi 10.1186/s40643-017-0154-8
56. Liang W., Carraro F., Solomon M.B., Bell S.G., Amenitsch H., Sumbly C.J., White N.G., Falcaro P., Doonan C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14298–14305. doi 10.1021/jacs.9b06589
57. Федин В.П., Артемьев А.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 901–922. [Artem'ev A.V., Fedin V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 800–817.] doi 10.1134/S1070428019060101
58. Ганина О.Г., Бондаренко Г.Н., Исаева В.И., Кустов Л.М., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1813–1821. [Ganina O.G., Bondarenko G.N., Isaeva V.I., Kustov L.M., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1813–1820.] doi 10.1134/S1070428019120017
59. Hidalgo T., Alonso-Nocelo M., Bouzo B.L., Reimondez-Troitiño S., Abuin-Redondo C., de la Fuente M., Horcajada P. *Nanoscale*. **2020**, *12*, 4839–4845. doi 10.1039/C9NR08127E
60. Peng S., Bie B., Sun Y., Liu M., Cong H., Zhou W., Xia Y., Tang H., Deng H., Zhou X. *Nature Commun.* **2018**, *9*, 1293. doi 10.1038/s41467-018-03650-w
61. Poddar A., Joglekar M., Hardikar A., Shukla R. *Progenitor Cells*. **2019**, *2029*, 81–91. doi 10.1007/978-1-4939-9631-5_7
62. Teplensky M.H., Fantham M., Poudel C., Hockings C., Lu M., Guna A., Aragones-Anglada M., Moghadam P.Z., Li P., Farha O.K., Bernaldo de Quirós Fernández S., Richards F.M., Jodrell D.I., Kaminski Schierle G., Kaminski C.F., Fairen-Jimenez D. *Chem.* **2019**, *5*, 2926–2941. doi 10.1016/j.chempr.2019.08.015
63. Poddar A., Conesa J.J., Liang K., Dhakal S., Reineck P., Bryant G., Pereiro E., Ricco R., Amenitsch H., Doonan C., Mulet X., Doherty C.M., Falcaro P., Shukla R. *Small*. **2019**, *15*, 1902268. doi 10.1002/smll.201902268
64. Zhang R., Teramura Y., Fukazawa K., Ishihara K. *Macromol. Biosci.* **2020**, e2000114. doi 10.1002/mabi.202000114
65. Lambert C.R., Nijssure D., Huynh V., Wylie R.G. *Biomed. Mater.* **2018**, *13*, 045002. doi 10.1088/1748-605X/aab45d
66. Zhong L., Feng Y., Wang G., Wang Z., Bilal M., Lv H., Jia S., Cui J. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *152*, 207–222. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.258
67. Zhuang L.L., Li M., Hao Ngo H. *Bioresour Technol.* **2020**, *308*, 123320. doi 10.1016/j.biortech.2020.123320
68. Zhou Y., Chen R., Yang H., Bao C., Fan J., Wang C., Lin Q., Zhu L. *J. Mater. Chem. B.* **2020**, *8*, 727–735. doi 10.1039/c9tb02411e

69. Jafari S., Maleki-Dizaji N., Barar J., Barzegar-Jalali M., Rameshrad M., Adibkia K. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 225–235. doi 10.1016/j.ejps.2016.05.014
70. Zhu Z., Chen Z., Luo X., Liang W., Li S., He J., Zhang W., Hao T., Yang Z. *Chemosphere.* **2020**, *240*, 124882. doi 10.1016/j.chemosphere.2019.124882
71. Yu L., Xia K., Gong C., Chen J., Li W., Zhao Y., Guo W., Dai H. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *160*, 101–111. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.161
72. Zhang W., Wang X.C., Li X.Y., Zhang L.L., Jiang F. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *236*, 116043. doi 10.1016/j.carbpol.2020.116043
73. Yilmaz E.N., Zeugolis D.I. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 77. doi 10.3389/fbioe.2020.00077
74. Gur S.D., Idil N., Aksoz N. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2018**, *184*, 538–552. doi 10.1007/s12010-017-2566-5
75. Wei C., Zhou Y., Zhuang W., Li G., Jiang M., Zhang H. *J. Biosci. Bioeng.* **2018**, *125*, 377–384. doi 10.1016/j.jbiosc.2017.09.011
76. Heim S., Schnieder I., Binz D., Vogel A., Bilitewski U. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 187–193.
77. Dubey R.S., Upadhyay S.N. *Biosens. Bioelectron.* **2001**, *16*, 995–1000.
78. Galindo E., Bautista D., Garcia J.L., Quintero R. *Enzyme Microb. Technol.* **1990**, *12*, 642–646. doi 10.1016/0141-0229(90)90001-7
79. Hoshi M., Sasamoto Y., Nonaka M., Toyama K., Watanabe E. *Biosens. Bioelectron.* **1991**, *6*, 15–20.
80. Karube I., Suzuki S., Okada T., Hikuma M. *Biochimie.* **1980**, *62*, 567–573. doi 10.1016/s0300-9084(80)80102-7
81. Kim M.N., Kwon H.S. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 1–7.
82. Mulchandani P., Lei Y., Chen W., Wang J., Mulchandani A. *Anal. Chim. Acta.* **2002**, *470*, 79–86.
83. Renneberg R., Riedel K., Liebs P., Scheller F. *Anal. Lett.* **1984**, *17*, 349–358.
84. Riedel K., Scheller F. *Analyst.* **1987**, *112*, 341–342.
85. Katrlík J., Brandsteter R., Svorec J., Rosenberg M., Miertus S. *Anal. Chim. Acta.* **1997**, *356*, 217–224.
86. Riedel K., Renneberg R., Wollenberger U., Kaiser G., Scheller F.W. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1989**, *44*, 85–106.
87. Rechnitz G.A., Kobos R.K., Riechel S.J., Gebauer C.R. *Anal. Chim. Acta.* **1977**, *94*, 357–365.
88. Matsunaga T., Toshihiko S., Tomoda R. *Enzyme Microb. Technol.* **1984**, *6*, 335–358.
89. Bilal M., Adeel M., Rasheed T., Iqbal H.M.N. *J. Mater. Res. Technol.* **2019**, *8*, 2359–2371. doi 10.1016/j.jmrt.2018.12.001
90. Racek J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1991**, *34*, 473–477.
91. Федоров А.Ю., Волченко Е.В., Сингирцев И.Н., Корженевич В.И., Шуб Г.М. *Приклад. биохим. микробиол.* **1999**, *35*, 165–172.
92. Garcia J.L., Nunez C.J., Gonzalez E.G., Osuna J., Soberon X., Galindo E. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1998**, *73*, 243–256. doi 10.1007/BF02785659
93. Gonchar M.V., Maidan M.M., Moroz O.M., Woodward J.R., Sibirny A.A. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 945–952. doi 10.1016/s0956-5663(98)00034-7
94. Schmidt A., Standfuss-Gabisch C., Bilitewski U. *Biosens. Bioelectron.* **1996**, *11*, 1139–1145. doi 10.1016/0956-5663(96)82336-0
95. Jung S.W., Byun J.H., Oh S.H., Kim T.H., Park J.S., Rho G.J., Lee J.H. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *180*, 216–225. doi 10.1016/j.carbpol.2017.10.029
96. Held M., Schuhmann W., Jahreis K., Schmidt H.L. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 1089–1094. doi 10.1016/s0956-5663(02)00103-3
97. Svitel J., Curilla O., Tkac J. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1998**, *27*, 153–158.
98. Karube I., Mitsuda S., Suzuki S. *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1979**, *7*, 343–350.
99. Timur S., Seta L.D., Pazarlioglu N., Pilloton R., Telfoncu A. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1325–1329.
100. Horsburgh A.M., Mardlin D.P., Turner N.L., Henkler R., Strachan N., Glover L.A., Paton G.I., Killham K. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 495–501.
101. Riedel K., Beyersdorf-Radeck B., Neumann B., Schaller F. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, *43*, 7–9.
102. Anderson D.E.J., Truong K.P., Hagen M.W., Yim E.K.F., Hinds M.T. *Acta Biomater.* **2019**, *86*, 291–299. doi 10.1016/j.actbio.2019.01.008
103. Wollenberger U., Scheller F., Atrat P. *Anal. Lett.* **1980**, *13*, 1201–1210.
104. Philp J.C., Balmand S., Hajto E., Bailey M.J., Wiles S., Whiteley A.S., Lilley A.K., Hajto J., Dunbar S.A. *Anal. Chim. Acta.* **2003**, *487*, 61–74.
105. Simonian A.L., Rainina E.I., Lozinsky V.I., Badalian I.E., Khachatryan G.E., Tatikian S., Makhlis T.A., Varfolomeyev S.D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1992**, *36*, 199–210. doi 10.1007/BF02921779
106. Fukui S., Tanaka A. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **1984**, *29*, 2–33.
107. Grinyte R., Barroso J., Moller M., Saa L., Pavlov V. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2016**, *8*, 29252–29260. doi 10.1021/acsami.6b08362

108. Odaci D., Timur S., Telefoncu A. *Sensors Actuators B: Chem.* **2008**, *134*, 89–94. doi 10.1016/j.snb.2008.04.013
109. Yao Y., Yang L., Feng L.F., Yue Z.W., Zhao N.H., Li Z., He Z.X. *Stem Cell Res. Ther.* **2020**, *11*, 136. doi 10.1186/s13287-020-01637-3
110. Shahzadi L., Yar M., Jamal A., Siddiqi S.A., Chaudhry A.A., Zahid S., Tariq M., Rehman I.U., MacNeil S. *J. Biomater. Appl.* **2016**, *31*, 582–593. doi 10.1177/0885328216650125
111. Chan C., Lehmann M., Tag K., Lung M., Kunze G., Riedel K., Gruendig B., Renneberg R. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 131–138. doi 10.1016/s0956-5663(98)00110-9
112. Gaberlein S., Spener F., Zaborosch C. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *54*, 652–658. doi 10.1007/s002530000437
113. Konig A., Riedel K., Metzger J.W. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13*, 869–874.
114. Konig A., Zaborosch C., Muscat A., Vorlop K.-D., Spener F. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 844–850.
115. Faust H.J., Sommerfeld S.D., Rathod S., Rittenbach A., Ray Banerjee S., Tsui B.M.W., Pomper M., Amzel M.L., Singh A., Elisseff J.H. *Biomaterials.* **2018**, *183*, 93–101. doi 10.1016/j.biomaterials.2018.08.045
116. Smirnova D.V., Rubtsova M.Y., Grigorenko V.G., Ugarova N.N. *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 541–547. doi 10.1111/php.12666
117. Tham D.K.L., Moukhles H. *J. Vis. Exp.* **2017**, 55974. doi 10.3791/55974
118. Ikononova S.P., Le M.T., Kalla N., Karlsson A.J. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2018**, *65*, 580–585. doi 10.1002/bab.1645
119. Chen D., Cao Y., Liu B., Kong J. *Anal. Bioanal. Chem.* **2002**, *372*, 737–739.
120. Jia J., Tang M., Chen X., Qi L., Dong S. *Biosens. Bioelectron.* **2003**, *18*, 1023–1029.
121. Tetteh G., Khan A.S., Delaine-Smith R.M., Reilly G.C., Rehman I.U. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2014**, *39*, 95–110. doi 10.1016/j.jmbbm.2014.06.019
122. Kaiser P., Reich S., Leykam D., Willert-Porada M., Greiner A., Freitag R. *Macromol. Biosci.* **2017**, *17*, 1600442. doi 10.1002/mabi.201600442
123. Magyari K., Nagy-Simon T., Vulpoi A., Popescu R.A., Licarete E., Stefan R., Hernadi K., Papuc I., Baia L. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2017**, *76*, 752–759. doi 10.1016/j.msec.2017.03.138
124. Jha S.K., Kanungo M., Nath A., D'Souza S.F. *Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 2637–2642. doi 10.1016/j.bios.2009.01.024
125. Strehlitz B., Bohland C. *Fourth Workshop on Biosensors and Biological Techniques in Environmental Analysis*. Spain, Menorca. **1999**, O16
126. Quijada C., Leite-Rosa L., Berenguer R., Bou-Belda E. *Materials (Basel)*. **2019**, *12*, 2516. doi 10.3390/ma12162516
127. Shaikh M.O., Srikanth B., Zhu P.Y., Chuang C.H. *Sensors (Basel)*. **2019**, *19*, 3990. doi 10.3390/s19183990
128. El-Maiss J., Cuccarese M., Maerten C., Lupattelli P., Chiummiento L., Funicello M., Schaaf P., Jierry L., Boulmedais F. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2018**, *10*, 18574–18584. doi 10.1021/acsami.8b04764
129. Trzaskowska P.A., Kuzminska A., Butruk-Raszeja B., Rybak E., Ciach T. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* **2018**, *167*, 499–508. doi 10.1016/j.colsurfb.2018.04.052
130. Deng L., Guo S., Zhou M., Liu L., Liu C., Dong S. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *25*, 2189–2193.
131. Gorityala B.K., Ma J., Wang X., Chen P., Liu X.W. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2925–2934. doi 10.1039/b919525b
132. Hiep H.M., Endo T., Kim D.K., Tamiya E. *Nanomaterials Synthesis, Interfacing, and Integrating in Devices, Circuits, and Systems II*. Boston, MA. **2007**, 67680I.
133. Hnaïen M., Lagarde F., Bausells J., Errachid A., Jaffrezic-Renault N. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 1083–1092. doi 10.1007/s00216-010-4336-x
134. Huang Y., Palkar P.V., Li L.J., Zhang H., Chen P. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *25*, 1834–1837. doi 10.1016/j.bios.2009.12.011
135. Zhu Y.C., Li Z., Liu X.N., Fan G.C., Han D.M., Zhang P.K., Zhao W.W., Xu J.J., Chen H.Y. *Biosens. Bioelectron.* **2020**, *148*, 111836. doi 10.1016/j.bios.2019.111836
136. Yoon J., Shin M., Lee T., Choi J.W. *Materials (Basel)*. **2020**, *13*, 299. doi 10.3390/ma13020299
137. Wang H., Jiang Y., Zhang Y., Zhang Z., Yang X., Ali M.A., Fox E.M., Gobius K.S., Man C. *J. Dairy Sci.* **2018**, *101*, 10775–10791. doi 10.3168/jds.2018-15258
138. Liang K., Richardson J.J., Cui J., Caruso F., Doonan C.J., Falcaro P. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 7910–7914. doi 10.1002/adma.201602335
139. Liang K., Richardson J.J., Doonan C.J., Mulet X., Ju Y., Cui J., Caruso F., Falcaro P. *Angewandte*

- Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8510–8515. doi 10.1002/anie.201704120
140. Ji Z., Zhang H., Liu H., Yaghi O.M., Yang P. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* **2018**, *115*, 10582. doi 10.1073/pnas.1808829115
141. Deng Q., Sun P., Zhang L., Liu Z., Wang H., Ren J., Qu X. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1903018. doi 10.1002/adfm.201903018
142. Luzuriaga M.A., Welch R.P., Dharmawardana M., Benjamin C.E., Li S., Shahriarkevisshahi A., Popal S., Tuong L.H., Creswell C.T., Gassensmith J.J. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2019**, *11*, 9740–9746. doi 10.1021/acsami.8b20504
143. Zhang Y., Wang F., Ju E., Liu Z., Chen Z., Ren J., Qu X. *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 6454–6461. doi 10.1002/adfm.201600650
144. Zhong X., Zhang Y., Tan L., Zheng T., Hou Y., Hong X., Du G., Chen X., Zhang Y., Sun X. *J. Control. Rel.* **2019**, *300*, 81–92. doi 10.1016/j.jconrel.2019.02.035
145. Li W., Zhang Y., Xu Z., Meng Q., Fan Z., Ye S., Zhang G. *Angewandte Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 955–959. doi 10.1002/anie.201508795
146. Cho M.O., Yoon S., Kim J.K. *1st Global Congress on NanoEngineering for Medicine and Biology: Advancing Health Care through NanoEngineering and Computing, NEMB 2010*. Houston, TX. **2010**, 335–336.
147. Sakurai K., Teramura Y., Iwata H. *Biomaterials.* **2011**, *32*, 3596–3602. doi 10.1016/j.biomaterials.2011.01.066
148. Cho H., Parameswaran M., Yu H.-Z. *Sensors Actuators B: Chem.* **2007**, *123*, 749–756. doi 10.1016/j.snb.2006.10.022
149. Cook C.C., Wang T., Derby B. *Chem. Commun. (Camb).* **2010**, *46*, 5452–5454. doi 10.1039/c0cc00567c
150. Kwok C.Y. *International Conference on Knowledge-Based Intelligent Electronic Systems, Proceedings, KES.* **1998**, *3*, 442–446.
151. Lin L., He W. *Digital Fabrication 2006*. Denver, CO. **2006**, 98.
152. Choi I., Yang Y.I., Kim Y.-J., Kim Y., Hahn J.-S., Choi K., Yi J. *Langmuir.* **2008**, *24*, 2597–2602. doi 10.1021/la701679a
153. Wang Q., Zhang X., Huang L., Zhang Z., Dong S. *Angewandte Chem, Int. Edition.* **2017**, *56*, 16082–16085. doi 10.1002/anie.201710418
154. Ricco R., Wied P., Nidetzky B., Amenitsch H., Falcaro P. *Chem, Commun.* **2020**, *56*, 5775–5778. doi 10.1039/C9CC09358C
155. Lian X. Doctor of Philosophy. **2018**.
156. Ahmad R., Shanahan J., Rizaldo S., Kissel D.S., Stone K.L. *Catalysts.* **2020**, *10*, 499. doi 10.3390/catal10050499
157. Li Y., Wen L., Tan T., Lv Y. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2019**, *7*, 394. doi 10.3389/fbioe.2019.00394
158. Nath I., Chakraborty J., Verpoort F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4127–4170. doi 10.1039/C6CS00047A
159. Wang J., Li W., Zheng Y.-Q. *Analyst.* **2019**, *144*, 6041–6047. doi 10.1039/C9AN00813F
160. Yang H., Yang R., Zhang P., Qin Y., Chen T., Ye F. *Microchim. Acta.* **2017**, *184*, 4629–4635. doi 10.1007/s00604-017-2509-4
161. He J., Zhang Y., Zhang X., Huang Y. *Scientific Reports.* **2018**, *8*, 5159. doi 10.1038/s41598-018-23557-2
162. Liang H., Lin F., Zhang Z., Liu B., Jiang S., Yuan Q., Liu J. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2017**, *9*, 1352–1360. doi 10.1021/acsami.6b15124
163. Wang H., Chen Y., Wang H., Liu X., Zhou X., Wang F. *Angewandte Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7380–7384. doi 10.1002/anie.201902714
164. Hamed A., Caldera F., Trotta F., Borhani Zaran-di M., Rubin Pedrazzo A., Cecone C., Review M. *Acta Sci. Pharm. Sci.* **2019**, *3*, 107–109. doi 10.13140/RG.2.2.24033.97125
165. Kan P., Tsao C.W., Wang A.J., Su W.C., Liang H.F. *J. Drug Deliv.* **2011**, *2011*, 629234. doi 10.1155/2011/629234
166. Katsai O., Ruban O. *Int. J. Appl. Pharm.* **2019**, *11*, 418–425. doi 10.22159/ijap.2019v11i4.32080
167. Rideau E., Dimova R., Schuille P., Wurm F.R., Landfester K. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8572–8610. doi 10.1039/c8cs00162f
168. Заборова О.В. Дис. ...канд. хим. наук. Москва. **2014**.
169. Sharma A., Sharma U.S. *Int. J. Pharm.* **1997**, *154*, 123–140. doi 10.1016/S0378-5173(97)00135-X
170. *Bioceramics and Biocomposites. From Research to Clinical Practice*. Ed. I. Antoniac. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. **2019**, 385.
171. Mishra M.K., Singh T.K., Tiwari P. *Adv. J. Pharm. Life Sci. Res.* **2016**, *4*, 41–52.
172. Blume G., Cevc G. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1993**, *1146*, 157–168. doi 10.1016/0005-2736(93)90351-Y

173. Antimisiaris S.G., Kallinteri P., Fatouros D.G., *Pharm. Sci. Encyclopedia*. **2010**, 1–91. doi 10.1002/9780470571224.pse352
174. Kim S., Shi Y., Kim J.Y., Park K., Cheng J.X. *Expert Opin. Drug Del.* **2010**, 7, 49–62. doi 10.1517/17425240903380446
175. Yang R., Zhang S., Kong D., Gao X., Zhao Y., Wang Z. *Pharm. Res.* **2012**, 29, 3512–3525. doi 10.1007/s11095-012-0848-8
176. Letchford K., Burt H. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, 65, 259–269. doi 10.1016/j.ejpb.2006.11.009
177. Heffernan M.J., Murthy N. *Ann. Biomed. Eng.* **2009**, 37, 1993–2002. doi 10.1007/s10439-009-9734-x
178. Mao A.S., Shin J.W., Utech S., Wang H., Uzun O., Li W., Cooper M., Hu Y., Zhang L., Weitz D.A., Mooney D.J. *Nat. Mater.* **2017**, 16, 236–243. doi 10.1038/nmat4781
179. Chen Y., Zheng X., Qian H., Mao Z., Ding D., Jiang X. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2010**, 2, 3532–3538. doi 10.1021/am100709d
180. Li Z., Barnes J.C., Bosoy A., Stoddart J.F., Zink J.I. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2590–2605. doi 10.1039/c1cs15246g
181. *Biopolymer Nanostructures for Food Encapsulation Purposes*. Ed. S.M. Jafari. London: Academic Press, Elsevier Inc. **2019**, 1, 668. doi 10.1016/C2017-0-03166-X
182. Muñoz B., Rámila A., Pérez-Pariente J., Díaz I., Vallet-Regí M. *Chem. Mater.* **2003**, 15, 500–503. doi 10.1021/cm021217q
183. *Fundamental Biomaterials. Ceramics*. Eds. S. Thomas, P. Balakrishnan, M.S. Sreekala. Duxford: Woodhead Publishing, Elsevier Ltd. **2018**, 498.
184. Lu F., Wu S.H., Hung Y., Mou C.Y. *Small*. **2009**, 5, 1408–1413. doi 10.1002/smll.200900005
185. Chung T.-H., Wu S.-H., Yao M., Lu C.-W., Lin Y.-S., Hung Y., Mou C.-Y., Chen Y.-C., Huang D.-M. *Biomaterials*. **2007**, 28, 2959–2966. doi 10.1016/j.biomaterials.2007.03.006
186. Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.W., Lin V.S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, 1278–1288. doi 10.1016/j.addr.2008.03.012
187. Lin F.-Y., Cheng C.-Y., Chuang Y.-H., Tung S.-H. *Polymer*. **2018**, 134, 117–124. doi 10.1016/j.polymer.2017.11.060
188. Das S., Sharma D.K., Chakrabarty S., Chowdhury A., Sen Gupta S. *Langmuir*. **2015**, 31, 3402–3412. doi 10.1021/la503993e
189. Dionzou M., Morere A., Roux C., Lonetti B., Marty J.D., Mingotaud C., Joseph P., Goudouneche D., Payre B., Leonetti M., Mingotaud A.F. *Soft Matter*. **2016**, 12, 2166–2176. doi 10.1039/c5sm01863c

Methods of Encapsulation of Biomacromolecules and Living Cells. Prospects for Use of Metal-Organic Framework Polymers

A. V. Sokolov, L. V. Limareva, P. V. Ilyasov*, O. V. Gribkova, and A. S. Sustretov

Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medical University

ul. Чапаевская, 89, Samara, 443079 Russia

**e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru*

Received December 25, 2020; revised December 29, 2020; accepted December 31, 2020

The present review describes methods of encapsulation and biomineralization of macromolecules and living cells. It summarizes primary benefits and disadvantages of the most common carriers, matrixes and materials used to immobilize proteins, nucleic acids or cells, and exemplifies vehicles for multi-functional encapsulation of polypeptide compounds. A particular attention is paid to the prospects for the use of metal-organic framework polymers in medicine and biotechnology.

Keywords: polymer nanoparticles, inorganic nanoparticles, metal-organic framework polymers, immobilization, encapsulation, biomineralization