

## Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами

В.В. Завьялов<sup>1</sup>, Н.В. Завьялова<sup>1</sup>, В.И. Холстов<sup>1</sup>,

В.К. Гореленков<sup>2</sup>, Г.А. Фролов<sup>3</sup>, И.В. Лягин<sup>4</sup>, Е.Н. Ефременко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский пер., д. 13

<sup>2</sup>ООО «Научно-исследовательский институт эластомерных материалов и изделий», Российская Федерация, 111024, г. Москва, Перовский проезд, д. 2, стр. 1

<sup>3</sup>Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Российская Федерация, 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 4

<sup>4</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Поступила 04.08.2020 г. Принята к публикации 20.09.2020 г.

Целью представленного обзора является анализ существующих в литературе подходов к созданию и совершенствованию материалов и тканей на основе металлоорганических каркасных структур (МОК), которые могут быть базисом для разработки стратегии создания модульных МОК-материалов для современных средств индивидуальной защиты (СИЗ) от токсичных химикатов и патогенных микроорганизмов. В обзоре приводятся данные по использованию биомолекул для интеграции с МОК путем поровой инкапсуляции, поверхностного прикрепления, ковалентной связи, инкапсуляции *in situ* биомолекул в МОК и создание био-МОК. Представлены характеристики биомолекул, которые могут быть включены в МОК. Приводятся схемы включения некоторых биомолекул в состав МОК. Рассматриваются свойства МОК, обсуждаются направления их создания и перспективные направления применения композитов «биомолекулы-МОК». Излагается стратегия создания модульных МОК-материалов с заданными свойствами для современных СИЗ, которые будут обеспечивать защиту человека от различных поражающих факторов химической, биологической и физической природы. Приведены направления разработки современных СИЗ на основе модульных МОК-материалов с заданными свойствами. Предложены схемы создания отдельных модулей в структуре МОК, а также определения их важности и значения для придания МОК-материалу универсальных защитных свойств.

**Ключевые слова:** биомолекулы в металлоорганических каркасах; защитные материалы и ткани; композиты «биомолекулы-МОК»; металлоорганические комплексы с заданными свойствами; металлоорганические комплексы; модульные МОК-материалы; специфические свойства – самоочищение (самодегазация) и бактерицидность.

**Библиографическое описание:** Завьялов В.В., Завьялова Н.В., Холстов В.И., Гореленков В.К., Фролов Г.А., Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3. С. 305–337. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-337>

Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КЗХО) была принята Генеральной Ассамблеей ООН 30 ноября 1992 г. и вступила в силу 29 апреля 1997 г. Она позволила уничтожить химическое оружие как оружие массового поражения, но угрозы применения отравляющих веществ (ОВ) и токсичных химикатов (ТХ) в военных конфликтах и террористических актах сохранились. Это, в свою очередь, предопределяет необходимость совершенствования средств индивидуальной и коллективной защиты для вооруженных сил и гражданского населения.

Прогноз экипировки «солдата будущего» ведущих разработчиков таких средств на период до 2030 г. предусматривает защиту от ОВ, биологических агентов (БА) и ТХ в сочетании со специфическими свойствами – самоочистки (самодегазации) и бактерицидности материалов [1–4]. При этом большое внимание уделяется масштабному внедрению нанотехнологий в создание перспективных элементов экипировки солдат и защитных материалов различного назначения, которые могут быть использованы при выполнении задач химического производства, сельскохозяйственных работ, несения воинской службы и оказания медицинской помощи [5–7].

Совершенствование средств индивидуальной и коллективной защиты, повышающих боеспособность и выживаемость в условиях воздействия различных ТХ, исследователи связывают с технологиями получения металлоорганических каркасных структур или МОК [8]. МОК представляют собой соединения, состоящие из ионов металлов ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$  и  $Zr^{4+}$ ) или кластеров, связанные между собой жесткими органическими молекулами так, что формируются одно-, двух- или трехмерные структуры, которые обладают порами разной величины [9–21]. Такие МОК лежат в основе создаваемых новых тканей для масок, защитных костюмов, фильтров, дегазаторов ОВ и дезинфекторов БА.

Как для МОК, так и для наночастиц различных металлов (Ag, Mg, Ni, Ti и др.), введенных в нановолокна, усиливающих дегазирующие свойства современных материалов в отношении ОВ и придающих им антимикробные свойства, большинство выявленных эффектов получено только в лабораторных условиях [22–39]. При внедрении этих разработок в реальные образцы средств индивидуальной защиты (СИЗ) возникает необходимость проведения дополнительных исследований процесса закрепления наночастиц на материалах, механизмов дегазации ОВ и дезинфекции БА.

Для создания совершенно нового класса гибридных материалов используются различные подходы создания МОК с включенными биомолекулами, получившими название композитов «биомолекулы-МОК». За последнее время был разработан и синтезирован широкий спектр композитов «биомолекулы-МОК», которые сочетают в себе превосходные физические и химические свойства МОК (высокая пористость, настраиваемый размер пор и др.) с универсальными функциональными возможностями биомолекул, что позволяет использовать их также в биокатализе, зондировании, визуализации и доставке лекарственных средств к мишеням с заданными свойствами.

*Цель работы* – разработка стратегии создания металлоорганических комплексов (МОК) с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты.

Разработка стратегии создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и микроорганизмов основывалась на анализе существующих в литературе подходов создания и совершенствования материалов и тканей, содержащих МОК, данных о свойствах МОК и характеристиках биомолекул, подходах включения биомолекул в металлоорганические каркасные структуры, свойствах и характеристиках композитов «биомолекулы-МОК» и достижениях применения композитов «биомолекул-МОК» в биокатализе, биосенсорике, доставке лекарств, визуализации клеток и разделении молекул.

### 1. Биомолекулы, включенные в металлоорганические каркасные структуры

Биомолекулы, которые исследователи включают в МОК, представляют собой как макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды), так и низкомолекулярные вещества (аминокислоты, нуклеотиды, жирные кислоты, гликолипиды). Обычно это активные вещества растительного или животного происхождения, необходимые для поддержания жизнедеятельности организма. Они могут служить природными катализаторами, датчиками или участвовать в окислительно-восстановительных процессах [40]. Большинство биомолекул используются только в очень «мягких» условиях при сохранении всех функций в естественных или сложных средах [41, 42].

Наиболее эффективный метод повышения их устойчивости – включение в защитную оболочку. По сравнению со свободным состоянием, биомолекулы, включенные в композиты, приобретают значительно более высокую термическую, химическую и даже механическую

стабильность. Следовательно, резко расширяются их потенциальные возможности применения *in vitro* и *in vivo* [41–47].

Открытая еще в 1916 г. J. Nelson и E.G. Griffin иммобилизация биомолекул показала, что после физической адсорбции на уголь, фермент инвертаза сохраняет свою каталитическую активность [48]. Эти исследования заложили основу иммобилизации на твердых носителях различных видов биомолекул для широкого применения, обеспечивающих повышение их стабильности, легкость разделения и повторного использования при одновременной защите их от агрессивных сред [42–45, 49, 50].

Металлоорганические каркасы (комплексы) или МОК, известные как пористые координационные полимеры (ПКП) [51–56], представляют собой разновидность пористого кристаллического материала, построенного из координации органических лигандов и неорганических ионов металлов (или металлических кластеров). Упорядоченная и перестраиваемая пористость, хорошая кристалличность и высокая площадь поверхности МОК делают их отличной матрицей-хозяином для иммобилизации или включения в свою структуру «гостевых молекул» (биомолекул).

Металлические каркасы обладают следующими свойствами [49, 51, 52]:

- высокая поверхностная площадь и пористость МОК обуславливают высокую возможность включения биомолекул;
- МОК – это открытые системы, поэтому субстраты и продукты, встроенные в МОК, могут транспортироваться из пор, а «гостевые молекулы» – взаимодействовать с внешней средой;
- металлические узлы, лиганды, а также сами структуры МОК обладают большим разнообразием, геометрия и свойства МОК могут быть спроектированы и адаптированы в соответствии с направлениями их применения;
- включенные в МОК биомолекулы способны взаимодействовать с различными активными группами, равномерно распределенными как в порах, так и на ее поверхности, при этом уменьшается или устраняется их вымывание;
- кристаллическая структура МОК имеет большое значение при исследовании механизмов взаимодействия с «гостевыми» молекулами.

Благодаря этим уникальным свойствам МОК могут быть использованы в качестве матриц для включения биомолекул в рамках реализации технологий по созданию нового класса гибридных материалов. Созданные композиты «биомолекулы-МОК» сочетают свойства обоих компонентов, поэтому считается, что МОК и биомолекулы взаимодополняют друг друга.



**Рисунок 1 – Схема возможного применения композитов «биомолекулы-МОК» [8]**

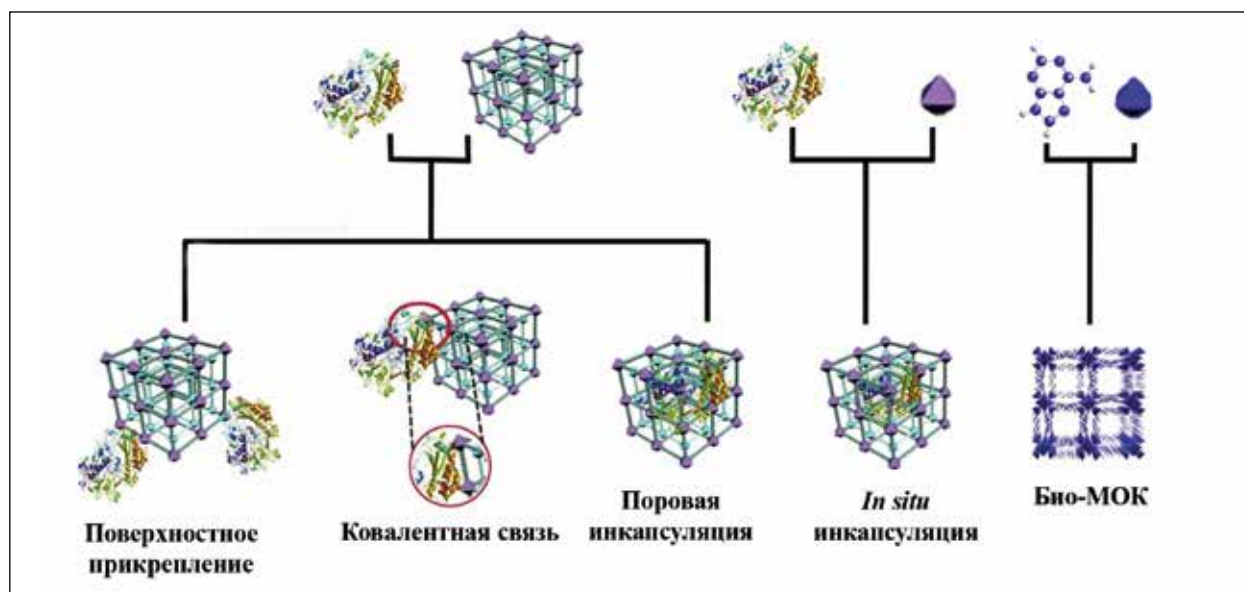
МОК не только создают стабилизирующее микроокружение для улучшения работы биомолекул, но и способствуют восстановлению и повторному использованию биомолекул, а также выведению их из конструкций при необходимости. Кроме того, гетерогенное свойство МОК облегчает применение биомолекул в различных областях, таких как катализ, сенсоры и разделение молекул (рисунок 1).

С другой стороны, иммобилизованные биомолекулы функционализируют композиты «биомолекулы-МОК» и придают им новые свойства, что значительно расширяет возможности применения МОК в различных технологиях, особенно в областях биокатализа и биомедицины [56–60].

Таким образом, МОК и биомолекулы в гибридных материалах являются взаимодополняющими и незаменимыми, а включение биомолекул в МОК расширяет возможности их применения. Как показал проведенный анализ данных литературы, биомолекулы от нуклеиновых кислот до ферментов, имеющие различные размеры, успешно были включены в МОК с использованием различных подходов, таких как: поровая инкапсуляция, поверхностное прикрепление, использование полярной ковалентной связи, *in situ* инкапсуляция, био-МОК [49, 61–63].

## 2. Подходы включения биомолекул в металлоорганические каркасные структуры

Химические и структурные особенности МОК, такие как высокая кристалличность, большая поверхностная площадь, большой объем пор и большое структурное разнообразие, наделяют их огромными возмож-



**Рисунок 2** – Схемы включения биомолекул в МОК. Известны пять основных направлений включения биомолекул в МОК: поровая инкапсуляция, поверхностное прикрепление, ковалентная связь, *in situ* инкапсуляция и био-МОК [8]

ностями в процессах адсорбции или улавливания биомолекул как внутри пор, так и на их внешней поверхности [49, 58, 61–67].

Многие виды биомолекул, такие как ферменты [68–74], антитела [75–77], пептиды [78–80] и нуклеиновые кислоты [81–84], были успешно включены в МОК. На их основе были созданы новые композиты «биомолекулы-МОК», которые нашли свое применение в таких направлениях как биокатализ, биосенсоры, биотопливные клетки и биоэлектронные устройства.

В состав МОК биомолекулы могут быть включены по следующим схемам:

- сорбция (включение) биомолекул в поры МОК;
- адгезия биомолекул на внешней поверхности кристаллов МОК;
- инкапсуляция биомолекул *in situ* в кристаллы МОК, как «дефект кристалла»;
- непосредственное использование биомолекул в качестве лигандов для синтеза МОК.

На рисунке 2 приведены схемы включения биомолекул в состав МОК.

Доминирующими силами объединения для первых двух схем являются Ван-дер-Ваальсовое взаимодействие, π-π взаимодействие или водородная связь. Что касается ковалентной связи, то она основана на химических связях между биомолекулами и МОК.

В таблице 1 приведена информация, имеющаяся в литературе, о направлениях включения биомолекул в МОК и полученных композитах «биомолекулы-МОК».

**Поровая инкапсуляция.** Размеры пор МОК можно регулировать от ультра-микропо-

ристого до мезопористого размера (>2 нм), поэтому они могут вмещать в себя многие типы биомолекул разных размеров.

Так как поровая инкапсуляция является наиболее простым и широко используемым методом включения биомолекул в МОК [72–74, 85–95], это направление широко используется для введения биомолекул в их структуру. Поскольку синтез МОК обычно происходит в жестких условиях (например, высокая температура, органические растворители), этот метод модификации МОК может включать биомолекулы в «мягких» условиях и не влиять на их структуру и активность. Кроме того, поры МОК обеспечивают окружающую среду для биомолекул и препятствуют их агрегации и дополнительно ограничивают влияние факторов денатурации.

В последние годы, помимо микропористых МОК, были описаны и мезопористые МОК, открывающие новые возможности для иммобилизации крупных биомолекул. Некоторые МОК имеют разнообразные иерархические поры, которые способны избирательно улавливать различные виды субстратов, ферментов или кофакторов, и считаются перспективными для использования [63, 69, 74, 96].

При поровой инкапсуляции важны как МОК с хорошей водостойкостью, так и соответствующие размеры этих входных пор для биомолекул. Исследования показали, что трехмерные (3D) МОК более предпочтительны, поскольку их относительно небольшие поры способны улавливать разнообразные биомолекулы [97]. В ходе этого процесса биомоле-

Таблица 1 – Направления включения биомолекул в металлоорганические конструкции [8]

№ п/п	Направления включения биомолекул в МОК	МОК	Биомолекулы	Источник
1	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	МП-11	72
2	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	цитохром С	98
3	Поровая инкапсуляция	PCN-333	ПРХ, МП-11, цитохром С	73
4	Поровая инкапсуляция	PCN-128y	КОФГ	88
5	Поровая инкапсуляция	PCN-888	ГОк, ПРХ	69
6	Поровая инкапсуляция	PCN-333	Тирозиназа	70
7	Поровая инкапсуляция	PCN-333	СОД, КАТ	74
8	Поровая инкапсуляция	Cu-МОК	МП-11	90
9	Поровая инкапсуляция	Mn-МОК	цитохром С	91
10	Поровая инкапсуляция	PCN-333	ПРХ	92
11	Поровая инкапсуляция	IR-МОК-74-Y	витамин B <sub>12</sub> , МОП-18	93
12	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	Миоглобин	94
13	Поровая инкапсуляция	POST-66(Y)	Витамин B <sub>12</sub> , цитохром С, миоглобин, ПРХ	95
14	Поверхностное прикрепление	Cu-МОК	МП-11	90
15	Поверхностное прикрепление	ZIF-70	ГДГ	102
16	Поверхностное прикрепление	ZIF-8	Цитохром С	103
17	Поверхностное прикрепление	MIL-101(Cr), MIL-100(Cr), UiO-66(Zr), CYCU-4(Al)	Трипсин	100
18	Поверхностное прикрепление	Cu-BTC	<i>Bacillus subtilis</i> липаза	106
19	Поверхностное прикрепление	ZIF-8	Лизозим	107
20	Поверхностное прикрепление	ZIF-8	Карбоксиангидролаза	104
21	Поверхностное прикрепление	UiO-66, UiO-66-NH <sub>2</sub> (Zr), MIL-53(Al), карбонизованный MIL-53(Al)	Липаза из панкреатической железы свиньи	101
22	Ковалентная связь	MIL-100(Fe)	Лакказа	118
23	Ковалентная связь	UiO-66-NH <sub>2</sub>	Соевая эпоксидгидролаза	119
24	Ковалентная связь	NH <sub>2</sub> -MIL-53(Al)	β-глюкозидаза	120
25	Ковалентная связь	MIL-100(Fe)	ГОк	71
26	Ковалентная связь	IRMOK-3 GFP	Липаза	111
27	Ковалентная связь	NH <sub>2</sub> -MOFs, MIL53(Al), NH <sub>2</sub> -MIL101(Cr)	ГОк	112

№ п/п	Направления включения биомолекул в МОК	МОК	Биомолекулы	Источник
28	Ковалентная связь	MIL-88B(Cr)-NH <sub>2</sub>	Трипсин	113
29	Ковалентная связь	МОК-5	анти-БСА	139
30	Ковалентная связь	UiO-66-N <sub>3</sub>	ДНК	81
31	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	Гемин, ГОк	123
32	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	КАТ	124
33	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	ГОк, ПРХ	125
34	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	ГОк	126
35	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	цитохром С	129
36	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-90	КАТ	130
37	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-90	КАТ	127
38	Био-МОК	Bio-МОК, bМОК	Аденин	138
39	Био-МОК	PCN-530	Аденин, тимин	143
40	Био-МОК	[Zn(Gly-Ala) <sub>2</sub> ]	Пептид	145
41	Био-МОК	ZnCar	Пептид	146

**Примечания.**  
 МП-11 – микропероксидаза 11; ПРХ – пероксидаза хрена; КОФГ – кислая органофосфатангидролаза;  
 ГОк – глюкозооксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ГДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа;  
 БСА – бычий сывороточный альбумин; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

кулы проникают в поры МОК и изменяют свою форму, приобретая отличия от нативной или денатурированной формы [98]. Следовательно, поровую инкапсуляцию можно рассматривать как универсальный и эффективный способ включения биомолекул (например, фермента) в МОК.

В 2011 г. впервые успешно была иммобилизована микропероксидаза-11 (МП-11) в мезопористые Ть-мезоМОК, которые обладали иерархическими полостями диаметром от 3,9 до 4,7 нм. Установлено, что инкапсулированный в такие МОК фермент может сохранять свою активность или проявлять более высокую активность, чем инкапсулированный в мезопористый кремнезем [72].

Изучение механизма процесса инкапсуляции показало, что цитохром С, который имеет молекулярный размер 2,6 нм × 3,2 нм × 3,3 нм, может быть захвачен Ть-мезоМОК, размеры пор которого (1,3 нм и 1,7 нм) гораздо меньше, чем захваченный белок. Это явление было объяснено таким свойством белка, как гибкость. При исследовании транслокации молекулы цитохрома С во внутреннюю часть

МОК через относительно небольшие поры, авторы [98] предположили, что биомолекулы претерпевают значительные конформационные изменения. Это предположение было подтверждено флуоресцентным анализом [98]. Цитируемая работа заложила теоретическую основу для раскрытия и понимания сложных процессов транслокации биомолекул.

В работе D. Feng с соавт. [73] показано получение мезопористых МОК, включая PCN-333 и PCN-332, обладающих высокой водостойкостью и многогранностью. В будущем эти МОК, защищающие биомолекулы от агрегации и выщелачивания, могут быть использованы в качестве одномолекулярных ловушек (ОМЛ) для ферментов. Авторами показано, что после иммобилизации каталитическая активность ферментов сохраняется, а каталитические свойства значительно улучшаются [73].

Созданный иерархический мезопористый МОК PCN-888 содержал три типа пор с различными размерами (2 нм × 5 нм × 6,2 нм), соединял два фермента в тандеме с точным контролем распределения каждого фермента. Самая большая пора (размером 6,2 нм) может

быть использована в качестве ОМЛ глюкозо-оксидазы (ГОк), промежуточная пора (размером 5,0 нм) использовалась в качестве ОМЛ пероксидазы хрена (ПРХ), а небольшая пора (размером 2,0 нм) могла обеспечить диффузию субстратов. Полученный такой нанореактор показал высокую каталитическую эффективность, хорошую циклическую производительность и стабильность против переваривания трипсина, благодаря защитному эффекту МОК PCN-888 [69].

На основе этого исследования позже была разработана и предложена нанофабрика путем соединения супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в МОК PCN-333. Поскольку МОК PCN-333 был стабилен в сложной среде и имел хорошую биосовместимость, авторы далее исследовали активность SC@FNPCN-333. Полученные результаты показали, что изученный гибридный материал может защитить клетки человека от токсичных активных форм кислорода в течение одной недели. Таким образом они продемонстрировали потенциальные биотехнологические возможности применения композита «биомолекулы-МОК» [74].

В ряде работ для инкапсуляции биомолекул, помимо МОК с многогранными порами, были также использованы МОК с мезопористыми канальными структурами. При этом размер и гидрофильность пор оказывали влияние на процесс адсорбции [88, 90, 93].

В 2012 г. была получена серия аналогов МОК-74 с диаметром пор в диапазоне от 1,4 до 9,8 нм путем изменения длины лиганда. Крупные молекулы, такие как витамин B<sub>12</sub>, металлоорганический многогранник-18, миоглобин и зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ), были иммобилизованы в порах этих МОК [93]. В работе Z. Zhong с соавт. приведены данные по созданию мезопористого Cu-МОК с диаметром пор 15,2–20,7 нм, который может иммобилизовать лакказу [89].

В литературе имеются данные по инкапсулированию кислой органофосфатангидролазы (КОФГ) в МОК PCN-128y с размером пор 4,4 нм. Показано значительное повышение стабильности этого фермента после иммобилизации [88].

Мезопористый МОК NU-1000 с иерархическими порами может быть использован в качестве твердой основы для инкапсуляции, защиты и доставки фермента [96]. Используя аналогичный метод, были получены серии МОК NU-100 с мезопористыми каналами в диапазоне от 3,3 до 6,7 нм. Такая структура может быть использована для иммобилизации фермента большего размера, а также для кофермента, имеющего небольшой размер. Мезопористые каналы обеспечивают диффузию субстратов и, таким

образом, повышают реакционную активность как фермента, так и кофермента [85].

**Поверхностное прикрепление.** Помимо поровой инкапсуляции, другим направлением получения композитов «биомолекулы-МОК» стало поверхностное прикрепление [90, 99–108]. Этот метод не имеет строгих требований к размеру пор МОК, и процесс иммобилизации проходит обычно быстрее и проще по сравнению с другими методами объединения биомолекул с МОК. Однако проблемой такого метода получения композитов является вымывание биомолекул и ослабление защитного эффекта МОК.

В 2006 г. была исследована иммобилизация пероксидазы МП-11 в МОК, созданного на основе Si, а также пяти мезопористых кремнийорганических веществ [90]. Результаты показали, что пероксидаза сохраняла активность после иммобилизации. Аналогичным образом была разработана серия кристаллических мезопористых МОК для иммобилизации ферментов без какой-либо химической модификации поверхности МОК или ферментов. Водородная связь и π-π взаимодействие в основном способствовали притяжению по типу «хозяин-гость» между ферментами и органическими линкерами в МОК [99, 100]. Биореактор показал большой потенциал возможного его применения во многих областях, особенно в катализе и протеомике [101].

W. Ma с соавт. показали возможность получения интегрированного электрохимического биосенсора с использованием цеолитных имидазолатных каркасов (ZIF) в качестве матрицы для коиммобилизации метиленового зеленого (МЗ) и глюкозодегидрогеназы (ГДГ) [102].

C. Zhang с соавт. смогли прикрепить цитохром С на поверхность МОК ZIF-8. Активность цитохрома С при этом увеличилась на 128 %, и улучшилось видимое сродство к субстрату по сравнению с нативным цитохромом С [103].

В работе G.-H. Qiu с соавт. представлены результаты успешного синтеза и характеристики влагостойкости и водостойкости трехмерного (3D) МОК на основе циттерийонного карбоксилатного лиганда (N-карбоксиметил-(3,5-дикарбоксил)-пиридиний бромид (H<sub>3</sub>CmdcpBr)), который может образовывать электростатические и водородные связующие взаимодействия с одноцепочечной ДНК [83].

**Ковалентная связь.** Несмотря на то что различные биомолекулы были успешно иммобилизованы в МОК путем физической адсорбции, относительно слабые взаимодействия между биомолекулами и МОК приводили к медленному их вымыванию. Чтобы избежать вымывания биомолекул, был разработан метод иммобилизации (включения) биомо-

лекул в МОК через ковалентную связь [79, 81, 109–117].

Показано существование многих нуклеофилов, таких как аминогруппа, карбоксильная группа, фенольная группа, тиольная группа, имидазольная группа, индольная группа и гидроксильная группа в биомолекулах, которые могут образовывать ковалентные взаимодействия с органическими линкерами в МОК. Установлено, что на поверхности кристаллов МОК существует большое разнообразие функциональных групп (например, свободных карбоксильных и гидроксильных групп, аминогрупп), которые способны соединяться с реактивными группами биомолекул. Установлено, что биомолекулы ковалентно связываются с МОК тремя способами:

1) биомолекулы сшиваются линкерными молекулами, такими как глутаровый альдегид, и образуют при этом самосборный монослой (ССМ) на поверхности МОК;

2) биомолекулы непосредственно связываются с активными группами МОК через ковалентные связи;

3) биомолекулы предварительно ковалентно конъюгируют с органическими лигандами и затем образуют МОК в процессе самосборки.

Перекрестное ковалентное связывание биомолекул с МОК было разработано несколькими группами исследователей, которые попытались последовательно связать биомолекулы со сшивающими агентами, такими как глутаровый альдегид [71, 118–120]. Используя этот метод, впервые были созданы МОК-пленки на SU-8 с биопрепаратом  $\beta$ -глюкозидазы [120]. Аналогичным образом был изготовлен биоэлектрод ГОк-MIL-100(Fe)-PtNP для обнаружения глюкозы путем иммобилизации глюкозооксидазы (ГОк) на МОК (т. е. MIL-100 (M), M = Fe, Al, Cr) и азобензентетракарбоксилат железа(III) MIL-127 (Fe).

Сравнение параметров различных биосенсоров на основе МОК показало, что МОК на основе железа проявляют лучшие свойства по сравнению с другими неорганическими матрицами для иммобилизации ферментов [71]. Была успешно проведена иммобилизация 2,20-азино-бис (3-этилбензотиазолин-6-сульфонокислоты) и фермента лакказы на MIL-100(Fe) путем воздействия на биоэлектрод насыщенными парами глутарового альдегида [118].

Y. Zhang с соавт. создали биокатализатор, основанный на иммобилизации трипсина на ДЦК-активном МОК [114]. S.-L. Сао с соавт., используя глутаровый альдегид (ГА) для сшивания соевой эпоксидгидролазы с МОК UiO-66-NH<sub>2</sub>, получили новую нано-микро-биокаталитическую систему [119].

Способ получения композитов «биомолекулы-МОК» с помощью ковалентных связей широко представлен в литературе. До сих пор большинство исследований в этом направлении проводилось на поверхности МОК. Очень важным в этом направлении считается активация поверхности МОК до взаимодействия с биомолекулами. Активные группы, такие как аминогруппы и карбоксилатные группы, обычно использовались для осуществления процесса иммобилизации с помощью реакций основания Шиффа, реакций клик-химии или хемосорбции. Что касается пост-синтетической модификации МОК, то можно отметить ряд новаторских работ в этом направлении по включению биомолекул в МОК через ковалентные связи [115]. Был специально разработан метод, в котором использовались связывающие группы МОК. После образования МОК открытые карбоксилатные группы в органических линкерах активировали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимидом (ЭДАП) или дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК). Активированные карбоксилаты конъюгировали со многими биомолекулами. При этом МОК далее был успешно конъюгирован с улучшенным зеленым флуоресцентным белком (EGFP), используя ЭДАП для активации свободных карбоксилатных групп МОК. Проведенные ИК-спектрометрия, флуоресцентная микроскопия, твердотельная люминесценция, а также конфокально-лазерно-сканирующая микроскопия подтвердили изменение поверхности МОК [111].

Установлено, что, используя метод пост-синтетической модификации, авторам удалось иммобилизовать глюкозооксидазы на двух амино-МОК [112]. Этот метод впоследствии был использован для иммобилизации многих видов биомолекул [114, 116].

Реакции клик-химии также могут использоваться для иммобилизации биомолекул. Впервые реакции клик-химии применили при синтезе конъюгатов наночастиц композита «нуклеиновая кислота-МОК» на основе реакции между N3 и дибензилциклооктином (ДБЦО). Для реакции функционализированной ДНК с ДБЦО использовали предварительно синтезированные наночастицы UiO-66-N<sub>3</sub> [81]. После этой реакции структура МОК была сохранена. ДНК была иммобилизована на поверхности МОК, так как размер пор UiO-66 слишком мал, чтобы вместить ДНК. Кроме того, в этой работе была изучена коллоидная стабильность и возможность клеточной трансфекции этого композита «ДНК-МОК». Результаты показали, что такой композит обладает повышенной стабильностью и улучшенным поглощением пор по сравнению с недекорированными частицами МОК.



D. Fujita с соавт. с помощью процесса самосборки впервые сконструировали МОК вокруг ковалентно связанного белка. Небольшой белок, убиквитин, присоединили к одному бидентатному лиганду. После добавления ионов Pd (II) (M) и лигандов (L) координационные нанокластеры M12L24 самособрались вокруг белка. Результаты этого исследования стали важной вехой в проведении контроля инкапсулированных белков [117].

**In situ инкапсуляция.** Хотя доказано, что поверхностная адсорбция, инкапсуляция пор и ковалентная связь являются эффективными подходами к объединению биомолекул, эти направления имеют определенные ограничения в применении, особенно для объединения биомолекул, имеющих большие размеры.

В последние несколько лет *in situ* инкапсуляция стала наиболее распространенным подходом для объединения биомолекул с МОК. МОК растут вокруг биомолекул, что приводит к высокой эффективности включения биомолекул в поры и к почти полному отсутствию их вымывания. Нуклеация и иммобилизация происходят одновременно.

Такая *in situ* инкапсуляция биомолекул в МОК имеет много преимуществ перед обычной сорбцией. Одним из очевидных преимуществ является отсутствие каких-то ограничений по размеру биомолекул. Таким способом можно инкапсулировать широкий спектр и различные типы биомолекул с высокой эффективностью включения их в процессе формирования МОК. При этом биомолекулы равномерно распределяются внутри МОК без вымывания. Этот быстрый и недорогой метод значительно облегчает применение биомолекул во многих областях.

Однако стратегия *in situ* инкапсуляции проводится только в мягких условиях в водных растворах, поскольку большинство биомолекул не могут выжить в агрессивных синтетических условиях, таких как высокая температура и органические растворители, что значительно ограничивает число таких МОК для практического использования [121–130].

F. Луи с соавт., используя метод совместного осаждения, внедрили цитохром С в МОК ZIF-8. При этом определенное количество поливинилпирролидона, который использовался для поддержания дисперсии и для стабилизации белка, предварительно был смешан с ферментом перед добавлением гексагидрата нитрата цинка [129]. Эта работа, несомненно, открыла новый путь к простому и быстрому получению гибридных материалов «биомолекулы-МОК». Основываясь на этом методе, были включены мультиферменты – глюкозооксидаза (ГОк) и пероксидаза хрена (ПРХ) в МОК ZIF-8 путем одноэтапного поверхност-

ного синтеза [125]. Полученный гибридный материал показал высокую чувствительность, селективность, а также стабильность при длительном хранении.

Поскольку многокомпонентная система является перспективной для широкого использования (промышленного биокатализа, фармацевтики и биомедицинских устройств), разработанная *in situ* инкапсуляция открыла новые возможности для подготовки и применения в разных областях получаемых гибридных материалов.

Опираясь на выше изложенные результаты исследований, Т.-Т. Chen с соавт. иммобилизовали белок в наночастицы ZIF-8 для создания новой системы, которую можно использовать в качестве эффективной платформы для доставки и эндолизосомального высвобождения активных белков в живых клетках [131]. В дальнейшем Н. Cheng с соавт. выполнено инкапсулирование глюкозооксидазы в наночастицы ZIF-8 с помощью метода совместного осаждения для определения глюкозы в условиях *in vivo* [123]. Значительный вклад в процесс изучения *in situ* инкапсуляции внесли ученые, опубликовав результаты своих исследований в ряде работ [132–134].

Вдохновленные естественными процессами биоминерализации, исследователи предположили, что МОК могут выступать в качестве защитных покрытий для биомолекул путем инкапсуляции *de novo* [128]. Авторы этой работы изучили не только биомолекулы (белки, ДНК и ферменты), но и различные МОК (ZIF-8, HKUST-1, E-Ть-BDC и MIL-88A). Полученные результаты показали, что ферменты способны сохранять свою активность даже в неблагоприятных условиях после инкапсуляции. Кроме того, исследователи предположили, что существуют некоторые взаимодействия между прекурсорами МОК и биомолекулами, которые способствуют образованию МОК вокруг биомолекул.

S.L. Anderson и K.C. Stylianou успешно инкапсулировали вирус табачной мозаики (ВТМ) внутрь МОК ZIF-8 и создали бионаночастицу ВТМ@ZIF-8 в форме стержневидной сердцевинно-оболочки с перестраиваемой толщиной оболочки. Ими показано, что метод инкапсуляции *de novo* может быть применен для захвата достаточно больших биомолекул. Впоследствии ученые провели всестороннее исследование и выяснили механистические основы процесса биомиметической минерализации сердцевинно-оболочки с помощью ZIF-8 на ВТМ. Они обнаружили, что параметры кристаллизации ZIF-8 значительно влияют на окончательную морфологию ВТМ@ZIF-8, и что взаимодействие ВТМ-Zn, а не заряд играет

ключевую роль в этом процессе минерализации [58]. Было также установлено, что ZIF-8 может расти на поверхности белка, покрытого полиэтиленгликолем [135]. Эти результаты еще больше расширили возможности применения *de novo* инкапсуляции, а связанные с ней исследования механизмов стали руководством для разработки минерализации МОК на белковых материалах.

F.-K. Shieh с соавт. показали, что МОК ZIF-90 также является хорошим объектом для иммобилизации биомолекул с помощью этого подхода. При проведении углубленных исследований были внедрены молекулы катализаторов в МОК ZIF-90 методом *de novo* инкапсуляции и продемонстрирована универсальность этого метода [127].

До настоящего времени для инкапсуляции биомолекул *in situ* использовались МОК ZIF-8 и МОК ZIF-90 [121–130], которые подготавливались в мягких биосовместимых условиях. Ограниченные размеры пор МОК (например, ZIF-8, ZIF-90 и MIL-88A) препятствовали широкому применению этого подхода в биокатализе и зондировании, поскольку субстраты не в состоянии диффундировать в маленькие поры для контакта с инкапсулированными ферментами. Поэтому для дальнейшего продвижения *in situ* инкапсуляции необходимо было создание большего количества новых структур МОК, которые могли бы адаптироваться к мягким синтетическим условиям.

**Био-МОК.** Такие биомолекулы, как аминокислоты, пептиды, нуклеотидные основания и сахара обладают химически активными группами в своих структурах. Эти группы хорошо координируют с различными металлами и выступают в качестве органических линкеров для синтеза МОК [59, 136]. Использование биомолекул в качестве лигандов для координации с металлами помогло сформировать новый тип МОК, который назвали био-МОК. Био-МОК склонны к лучшей биосовместимости и обеспечивают особую функциональность [137, 138]. Из-за недостатка симметрии, а также высокой гибкости этих биомолекул трудно получить высококачественные кристаллы для био-МОК. Для того, чтобы создать био-МОК, требуется провести отбор высокосимметричных биомолекул или ввести симметричный колиганд. Установлено, что нуклеиновые азотистые основания, аминокислоты, пептиды и даже белки способны к построению био-МОК.

Наиболее широко изученными соединениями для конструирования био-МОК являются азотистые основания, так как они широко распространены в природе, имеют низкую стоимость и могут быть легко синтезированы. Кроме того, каждое азотистое основание имеет

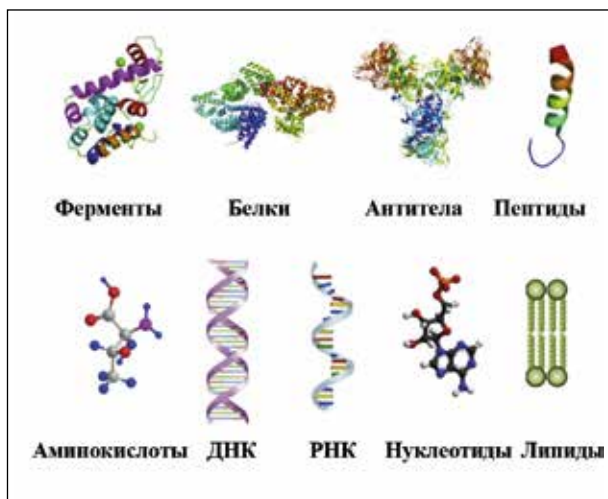
несколько доступных одиночных пар азота и кислорода, которые склонны координироваться с ионами металла.

Как правило, в этом методе предпочтительны азотистые основания с высокосимметричной структурой [139, 140]. Аденин содержит пять атомов азота, пуриновое кольцо с четырьмя азотами и экзоциклическую аминогруппу [138, 139, 141] и может служить отличным компонентом для координации с металлами или металлическими кластерами для создания био-МОК. Применение смешанную лигандную методику путем введения бифенилдикарбоновой кислоты в реакцию между аденином и ацетатдигидратиндиметилформамидом цинка (ДМФ), был получен монокристаллический материал  $Zn_8(ad)_4(BPDC)_6O \times 2Me_2NH_2 \times 8DMF \times 11H_2O$ , био-МОК-1, который является самым ранним аденин-инкорпорированным МОК со значительной пористостью [141]. Используя цинк-аденин-кластеры в качестве вершин для координации с молекулами дикарбоксилатного линкера, был получен новый вид пористого материала, названный био-МОК-100 [142]. Позднее, для преодоления недостатков низкой симметрии нуклеиновых оснований, для построения нового био-МОК был внедрен высокосимметричный линкер [143].

В качестве органических лигандов для построения МОК использовались аминокислоты, что обусловлено их многочисленными координационными группами, включая карбоксилаты и аминогруппы. Был разработан комплекс под названием  $[Hg_{12}(ala)_8(NO_3)_8] \times 2H_2O$  путем простого одновременного смешивания нитрата ртути с L- или D-аланином [144]. В качестве органических линкеров для построения МОК использовался дипептид [145, 146]. На основе дипептида карнозина ( $\beta$ -аланил-L-гистидина) и  $Zn^{2+}$  был создан пористый 3D ZnCar-каркас. Этот вид каркаса показал постоянную микропористость и сильное адсорбционное средство к  $CO_2$  и  $CH_4$  [146]. Исследователи экспериментально показали, что если пептид проявляет низкоэнергетические кручения и смещения, в таких случаях доступный объем пор может увеличиваться [145].

### 3. Применение композитов «биомолекулы-МОК»

Композиты «биомолекулы-МОК» объединяют свойства и характеристики обоих компонентов (биомолекул и материалов МОК), которые наделяют их разнообразными функциональными возможностями и отличными характеристиками, позволяющими использовать их во многих областях. Как уже отмечалось ранее, в последние несколько десятилетий



**Рисунок 3 – Схема биомолекул, которые могут быть включены в МОК для дальнейшего применения композитов «биомолекулы-МОК» [8]**

были зарегистрированы МОК с размерами пор от микропористых до мезопористых. Биомолекулы, от нуклеиновых кислот до ферментов, были успешно иммобилизованы в МОК с помощью различных методов [41, 42]. На рисунке 3 представлены биомолекулы, которые успешно были включены в МОК для создания на их основе композитов «биомолекулы-МОК».

Наибольшие достижения в применении композитов «биомолекул-МОК» были достигнуты в биокатализе, биосенсорике, доставке лекарств, визуализации клеток и разделении молекул. В таблице 2 представлены некоторые области применения композитов «биомолекулы-МОК».

**Биокатализ.** Ферменты хорошо известны как высокоэффективные природные катализаторы. Однако хрупкая природа ферментов и такие их свойства, как узкий диапазон рН-толерантности, низкая термическая стабильность и низкая устойчивость к органическим растворителям препятствовали их практическому применению. Исходя из структурных и химических свойств, МОК подходят для использования в качестве матриц-хозяев при иммобилизации (включения) в них ферментов [60, 147]. Композиты «фермент-МОК» были использованы в качестве новых платформ для гетерогенного биокатализа и показали ряд преимуществ, включая высокую стабильность и многократное использование, легкость разделения продуктов и лучшую каталитическую селективность.

Гемопротейны (пероксидаза хрена, цитохром С, микропероксидаза и миоглобин), содержащие порфириновые простетические группы, являются представителями семейства ферментов, которые наиболее широко исполь-

зовались для создания композитов с МОК для катализа, вероятно, из-за их высокой активности, подходящих размеров и темного цвета для легкого отслеживания.

В 2011 г. была проведена инкапсуляция фермента МП11 в порах Ть-мезоМОК. МП11@Ть-мезоМОК был использован для катализа окисления 3,5-ди-трет-бутилкатехина в присутствии перекиси водорода ( $H_2O_2$ ). После иммобилизации показатели ферментативного катализа были выше по сравнению с его мезопористым кремнеземным аналогом. Далее успешно иммобилизовали миоглобин (Мг) в Ть-мезоМОК [72].

При использовании композита миоглобин@МОК был выявлен размер-селективный биокатализ, а также лучшая каталитическая активность в отношении окисления малых субстратов по сравнению со свободным миоглобином [94].

D. Feng с соавт. разработали серию мезопористых МОК (например, PCN-333 (Al)) для инкапсуляции ферментов (пероксидазы хрена, цитохрома С и МП11). Ферменты, иммобилизованные в PCN-333 (Al), использовали для катализа окисления о-фенилендиамина или 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазаолин-6-сульфокислоты) в присутствии  $H_2O_2$  [73].

Установлено, что МОК с мезопористыми полостями могут не только вмещать ферменты для повышения их стабильности, но и обеспечивать размерную селективность, которая вряд ли может быть реализована в других системах. Из-за высокой кристалличности МОК пористость может быть высокоорганизованной или однородной, что имеет значение для селективного катализа композитов «фермент-МОК».

Улучшенная селективность катализаторов имеет решающее значение для промышленного их применения. Кроме мезопористых МОК, микропористые МОК ZIF, включая МОК ZIF-8 и МОК ZIF-90, также нашли широкое применение для объединения ферментов при помощи *in situ* инкапсуляции. При *in situ* инкапсуляции гостевые молекулы, размер которых больше пор МОК, были внедрены в МОК и выступили в качестве защитной оболочки.

F. Lu с соавт. впервые попытались внедрить цитохром С в МОК ZIF-8 методом совместного осаждения. Полученный композит показал 10-кратное увеличение пероксидазной активности включенного в МОК фермента по сравнению со свободным цитохромом С [129].

Метод инкапсуляция *de novo* может широко использоваться для иммобилизации различных видов биомолекул в МОК ZIF-8. Исследователи использовали широкий спектр биомолекул, таких как рибонуклеаза А, сывороточный альбумин человека, пирролохино-

Таблица 2 – Применение композитов «биомолекулы-МОК» [8]

№ п/п	Композиты «биомолекулы МОК»	Биомолекулы	Функции	Источник
1	Tb-мезоМОК	МП-11	Катализ окисления 3,5-ди-трет-бутилкateхина	72
2	PCN-333(AI)	ПРХ, цитохром С, МП-11	Катализ окисления о-фенилендиаминa, 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин 6-сульфоkислота)	73
3	PCN-128y	КОФГ	Детоксикация диизопропил фторфосфата (ДФФ), зомана	88
4	CYCU-4	Трипсин	Протеолиз БСА	99
5	UiO-66-NH2	Соевая эпоксид-гидролаза	Гидролиз 1,2-эпоксиоктана	119
6	ZIF-90	КАТ	Катализ и деградация перекиси водорода	127
7	ZIF-8	Липаза	Катализ и окисление p-нитрофенилбутирата	154
8	ZIF-8	ГОк	Определение глюкозы	126
9	ZIF-8	Цитохром С	Определение пероксида водорода и взрывоопасных органических пероксидов	129
10	ZIF-8	Бычий гемоглобин	Обнаружение перекиси водорода и фенола	159
11	HP-DUT-5	ГОк, уриназа с ПРХ	Определение глюкозы и мочевоkой кислоты	160
12	Cu-МОК	Тирозиназа	Обнаружение бисфенола А	161
13	Fe-MIL-88	ГОк	Обнаружение тромбина	162
14	Cu-MOF	Нуклеиновые кислоты	Определение липополисахаридов	163
15	NKUST-1	Шпилечные ДНК	Определение ДНК	168
16	UiO-66	МикроРНК	Определение микроРНК	170
17	био-МОК-1	Аденинат	Определение Fe <sup>3+</sup>	172
18	(Fe-P) <sub>n</sub> -MOF	ДНК	Определение Pb <sup>2+</sup>	174
19	UiO-66-N3	ДНК	Доставка лекарств к мишеням	81
20	UiO-Cis	siРНК	Доставка лекарств к мишеням	177
21	Zr-МОК	ДНК	Клеточное поглощение	182
22	ZIF-8	Гистидин	Разделение молекул аланина и глутаминовоkой кислоты	184
23	Cu-МОК	Трипептиды	Энантиоселективное разделения эфедрина	186
24	MIL-101	Лакказы	Удаление целевых микрозагрязнителей	187
25	CuJAST-1	Пептиды	Высвобождение пептидов микророботами	80
26	ZIF-8	β-галактозидаза	Покрытие пленкой, экзоскелетом	192
27	ZIF-8, ZIF-90	Антитела	Защита антител	193

**Примечания.**

МП-11 – микропероксидаза 11; ПРХ – пероксидаза хрена; КОФГ – кислая органофосфатангидролаза; ГОк – глюкозооксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ГДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; БСА – бычий сывороточный альбумин; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; siРНК – малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК).

лин-хинон-зависимая глюкозодегидрогеназа, липаза, гемоглобин, лизоцим, пероксидаза хрена, трипсин, уреазы и олигонуклеотид. Результаты показали, что ферменты в ZIF-8 могут сохранять ферментативную активность и в жестких условиях [128].

Впоследствии пероксидаза хрена была внедрена в МОК ZIF-8 с помощью этого же способа. Сформированный композит ПРХ-МОК со средним размером около 30 нм показал повышенную каталитическую активность по сравнению с нативным ферментом [148].

Фермент каталаза впервые был введен в МОК ZIF-90 методом инкапсуляции *in situ*. Полученные композиты проявляли высокую активность в отношении деградации перекиси водорода даже в присутствии протеазы – протеиназы К [127, 128].

Для формирования более сложных комплексов МОК могут быть объединены с другими материалами и биомолекулами. Поэтому различные материалы в этом комплексе могут играть свою собственную роль для выполнения своей цели в применении. Например, Tadepalli S. с соавт. использовали МОК ZIF-8 в качестве защитной оболочки для инкапсуляции золотых наностержней-конъюгатов ПРХ. Этот композит показал повышенную биокаталитическую активность фермента по сравнению с его нативным аналогом за счет фототермического эффекта плазмонных наноструктур [149].

Имеются данные о разработке раздельной системы посредством инкапсулирования наночастиц МОК в капсулах МОК (МОК-Cs). Этот композит способен защитить иммобилизованные ферменты (каталазу, глюкозооксидазу, пероксидазу хрена и протеазу) от денатурации и поддерживать их активность [150]. С другой стороны, и различные ферменты могут быть включены в одну систему для каскадного использования.

В 2015 г. был разработан новый метод иммобилизации ферментов с использованием непрерывной капельной микрофлюидной системы MIL-88A (Fe). Образовавшиеся полые сферы MIL-88A (Fe) могли одновременно инкапсулировать три различных фермента (глицериндегидрогеназу, пероксидазу хрена и ацетилхолинэстеразу). Было установлено, что иммобилизованные ферменты проявляли большую активность и обратимость, чем свободные ферменты [151].

Другой класс ферментов, гидролазы, также широко использовались для создания композитов «фермент-МОК». Для этих целей использовал МОК ПХН-128у для иммобилизации кислой органострофангидролазы (КОФГ). КОФГ@ПХН-128у. Указанный композит «фермент-МОК» был применен для детоксикации

диизопропилфторфосфата (ДФФ) и зомана – чрезвычайно токсичного нервно-паралитического отравляющего вещества. Этот новый гибридный материал продемонстрировал высокую конверсию данных веществ в течение нескольких минут [88].

В МОК канального типа, таких как МОК PCN-128у, ферменты могут входить в МОК без изменения их конформации, благодаря чему они могут хорошо поддерживать свою активность. С другой стороны, каналы в МОК могут также действовать как субстратные каналы для облегчения взаимодействия между ферментами и их субстратом. Для создания МОК канального типа объединения должна быть тщательно обдумана и выбрана его структура, чтобы избежать возможного вымывания биомолекул. Необходимо отметить, что сами органические лиганды в стенке канала МОК могут обеспечивать относительно сильные взаимодействия, что облегчает удержания биомолекул.

Соевая эпоксидгидролаза была иммобилизована на МОК UiO-66-NH<sub>2</sub> посредством ковалентного связывания. Этот композит использовали для катализа гидролиза 1,2-эпоксикетана и его активность была сравнима с активностью свободного фермента [119].

W.-L. Liu с соавт. разработали композит трипсин@CYCU-4, меченного флуоресцеинизотиоцианатом. Этот биореактор показал высокую эффективность расщепления БСА [99].

S. Rafei с соавт. путем инкапсуляции липазы в каркас микропористого цеолита имидазола МОК ZIF-67 создали новый биокатализатор. Полученный композит липаза@ZIF-67 успешно применяется для катализа переэтерификации соевого масла в биодизельное топливо [152].

МОК UiO-66 был использован Ну Y. с соавт. в качестве матрицы-хозяина для иммобилизации липазы *Aspergillus niger* посредством гидрофобных взаимодействий. Гидрофобная модификация МОК UiO-66 значительно повысила каталитическую активность липазы для получения биодизельного топлива [153].

Фермент липаза был иммобилизован в МОК ZIF-8 методом синтеза «в одном котле». Полученный композит липаза@МОК далее был использован для катализа окисления р-нитрофенилбутирата (РНФБ) [154]. Для катализа специфических реакций окисления, кроме липазы, в МОК также были иммобилизованы оксидазы.

L. Shi с соавт. получен МОК, подобный пористому углепластику ZIF-8, для инкапсуляции глюкозооксидазы (ГОк). Встроенный в этот МОК фермент ГОк показал большой объем загрузки и быструю активность пере-

носа электронов [155]. Путем инкапсуляции была создана мультиферментная система из глюкозооксидазы и уриназы, которая затем была включена в иерархически пористые МОК HP-PCN-224 (Fe). В исследовании X. Liu с соавт. HP-PCN-224 (Fe) проявил себя эффективным аналогом фермента, который мог сотрудничать с иммобилизованным ферментом для тандемного катализа [156].

За последние десятилетия ферментативный или белково-опосредованный биокатализ привлек значительное внимание исследователей в различных областях, особенно в пищевой и фармацевтической промышленности. Установлено, что разнообразные МОК успешно сочетаются с ферментами для повышения их активности, стабильности и специфичности.

Однако для расширения типов реакций, которые могут катализироваться биокатализаторами «фермент-МОК», и увеличения их практического применения необходимо проведение дополнительных исследований. Кроме того, эти новые биокатализаторы нуждаются в дополнительной оценке и эксплуатации в расширении диапазона условий проведения реакций, особенно в реальных промышленных или биологических условиях.

**Биосенсоры.** Рассматриваются как перспективный инструмент для быстрого, избирательного и чувствительного анализа целевых молекул. Для этих целей были разработаны и созданы композиты «биомолекулы-МОК» в качестве инновационной сенсорной платформы для широкого обнаружения экологических и биологически значимых целевых молекул, таких как глюкоза, L-цистеин,  $H_2O_2$ , дофамин и аскорбиновая кислота [157–159].

В работе F. Lu с соавт. впервые был сконструирован композит цитохрома С и МОК ZIF-8 с использованием метода *in situ* инкапсулирования. Полученный композит использовался для флуорометрического определения пероксида водорода и взрывоопасных органических пероксидов, включая метилэтилкетонпероксид (МЭКП) и третичный бутилгидропероксид (ТБГП). Этот гибридный материал быстро и чувствительно реагирует на  $H_2O_2$ , МЭКП и ТБГП [129].

Был создан композит бычьего гемоглобина (БНб) с МОК (БНб@ZIF-8), который быстро выводил сигналы при обнаружении  $H_2O_2$  и фенола. Кроме того, была разработана мультиферментная миметическая система, в состав которой входили ГОк и магнитный ZIF-8 (mZIF-8) [158].

Для определения содержания глюкозы использовали композит ГОк@mZIF-8. Благодаря магнитным свойствам mZIF-8, эта система

была легко переработана. Установлено, что переработанные композиты проявляли почти такую же активность после нескольких циклов работы [126].

Датчик для *in vivo* мониторинга глюкозы путем построения электрохимической системы был разработан на основе глюкозодегидрогеназы (ГДГ)-ZIF. Результаты исследования показали, что эти биосенсоры на основе ZIF могут избирательно определять глюкозу непосредственно в мозге морских свинок в режиме, близком к реальному времени [102].

Помимо биосенсоров на основе ZIF, для построения мультиферментной системы каскадных реакций использовались также МОК с иерархическими порами. Частичные связи между этими иерархическими порами могут способствовать массопереносу субстратов и продуктов при катализе и зондировании.

X. Liu с соавт. разработали легкий и простой способ иммобилизации ферментов с использованием иерархически пористых металлоорганических каркасов (HP-МОК). Ими были сконструированы два мультиферментных биосенсора для глюкозы и мочевой кислоты путем иммобилизации ГОк и уриназы с помощью пероксидазы хрена (ПРХ) на HP-DUT-5 соответственно. Эти датчики показали хорошую чувствительность, селективность и пригодность для повторного использования для обнаружения глюкозы и мочевой кислоты [159].

Для электрохимического определения бисфенола А (БФА) был создан композит хитозана с МОК и тирозиназой, который исследован в качестве электрохимического датчика для бисфенола В (БФВ), бисфенола F (БФФ), бисфенола E (БФЕ) и бисфенола Z (БФЗ) [160].

Еще один нанокompозитный материал Pt-NPs-МОК-GOD был создан для электрохимического зондирования глюкозы. Этот композит проявлял исключительную селективность по отношению к глюкозе даже в присутствии других сахаров (фруктозы, галактозы и монозы), аскорбиновой кислоты и мочевой кислоты. Датчик показал хорошие результаты для точного определения глюкозы в сыворотке крови больных сахарным диабетом [71].

S. Xie с соавт. сообщили о создании многофункционального биоконъюгата Au-hemin@МОК-ТВА II (тромбин-связывающий аптамер) с ГОк (глюкозооксидаза) для электрохимического зондирования тромбина (ТБ) [161]. W.-J. Shen с соавт. создан другой композит AuNPs-МОК, который использовался для иммобилизации наночастиц и обнаружения липополисахаридов. Сенсор проявлял специфичность по отношению к липополисахариду в присутствии человеческого сывороточного

альбумина, прокальцитонина и С-реактивного белка [162]. Аналогично, использовали композит Ag-МОК(Zn-TSA) в качестве высокоэффективных матриц иммобилизации миоглобина (Mb) и глюкозооксидазы для электрохимического определения перекиси водорода, нитрита и глюкозы [163]. Впоследствии был синтезирован ряд МОК, содержащих  $Fe^{3+}$ ,  $Zr^{4+}$ ,  $La^{3+}$  и 2-аминотерефталат ( $H_2ATA$ ), которые успешно были применены в качестве матриц иммобилизации ацетилхолинэстеразы (АХЭ) для построения биосенсоров с целью детекции метилпаратиона [164].

Композиты ГОк-МОК ( $GOx@ZIF-8$ ) использовали в качестве блока трансдукции сигнала через процесс биомиметической минерализации для построения флуоресцентного иммуносенсора для галектина-4. Разработанный композит применялся для мониторинга галектина-4 в реальных раковых образцах. Эта сенсорная система была также способна обнаруживать целевые белки в клеточных лизатах [165].

В работе Gong C. с соавт. проведено инкапсулирование МП-11 в PCN-333 (Al), полученный композит нашел свое применение в качестве биосенсора для перекиси водорода [166].

В последние несколько лет биосенсоры на основе МОК продемонстрировали хорошие результаты в обнаружении ДНК и РНК. Разработанный ДНК-сенсор, основанный на миметическом катализе МОК и аллостерическом переключении шпильки ДНК, осуществляет специфическое распознавание между структурой аптамера и стрептавидином (СА). Датчик ДНК на основе МОК способен обнаруживать ДНК-мишень в линейном диапазоне обнаружения от 10 фМ до 10 нМ [167].

J. Chen с соавт. разработали электрохимический датчик ДНК, построенный на основе комбинации модифицированного биотиним зонда захвата с композитом гемин-МОК-PtNPs. Этот новый биосенсор показал чувствительное обнаружение гена FGFR3 (рецептора фактора роста фибробластов 3) от 0,1 фМ до 1 нМ и низкий предел обнаружения 0,033 фМ [168].

Новая стратегия зондирования, основанная на пептидных зондах нуклеиновых кислот (ПНК), меченных флуорофорами и конъюгированных с нано-МОК-носителем (nМОК), представлена в работе Y. Wu с соавт. [169]. Данный композит использовался для мониторинга мультиплексированных микроРНК в живых раковых клетках. В присутствии микроРНК-мишени ПНК гибридизовалась и высвобождалась из nМОК, что приводило к восстановлению сигнала флуоресценции.

Известно, что ионы тяжелых металлов в сточных водах представляют большую угрозу окружающей среде и здоровью животного

мира. Существует ряд композитов «биомолекулы-МОК», которые могут эффективно обнаруживать ионы металлов в сточных водах. Так, в работах [170, 171] сообщается о серии адениннатных встроенных МОК (био-МОК-1), полученных путем инкапсуляции различных ионов лантаноидов (например,  $Eu^{3+}$  или  $Tb^{3+}$ ) с помощью постсинтетического метода катионного обмена. Такие био-МОК были использованы для определения содержания  $Fe^{3+}$  в сточных водах. Таким же образом  $Eu^{3+}$ - $\beta$ -дикетонат, помещенный в био-МОК-1, проявлялся изменением цвета в присутствии органических аминов (например, метиламин). Этот анионный био-МОК может выступать в качестве базового, поскольку катионные гостевые молекулы могут принимать участие в поверхностном обмене с другими катионными видами. Впоследствии исследователи разработали композит путем получения одноцепочечной ДНК, меченной КФЦ (карбоксифлуоресцеин), с  $Eu^{3+}$  @био-МОК-1. Этот гибридный материал может быть использован для обнаружения  $Cu^{2+}$  с пределом обнаружения 0,14 мкМ [172]. Далее ученые разработали электрохимический биосенсор на основе наночастиц Au на бумажном рабочем электроде для обнаружения  $Pb^{2+}$  с использованием ДНК-модифицированных железопорфириновых гибридов МОК ((Fe-P) nМОК-Au-GR) в качестве сигнальных зондов. Биосенсор был селективен для  $Pb^{2+}$  в присутствии многих других конкурирующих ионов металлов [173]. В том же направлении был создан композит, объединивший МОК с одноцепочечной зондовой ДНК (ss-ДНК, обозначаемой как Р-ДНК), меченной флуорофором КФЦ. Этот биосенсор высокоселективен и чувствителен к  $Hg^{2+}$  с пределом обнаружения 3,2 нМ [174].

В последние годы проведенные исследования были посвящены быстрому и точному обнаружению биологических молекул, нуклеиновых кислот и ионов металлов и т. д. с помощью биосенсоров.

Биосенсоры показали большие возможности в этой области, благодаря высокой чувствительности и селективности. Сочетание биомолекул с МОК не только улучшает стабильность, многократность использования и способность биораспознавания формируемых биосенсоров, но и повышает их селективность за счет специфических взаимодействий биомолекул-аналитов. Несмотря на достижения композитов на основе биомолекул и МОК в области биоаналитической химии, для оптимизации этих гибридных материалов и для обнаружения одиночных молекул и тестирования, применяемого при оказании первой медицинской помощи, необходимо проведение дополнительных исследований.

**Доставка лекарств и молекулярная визуализация.** Со времени выхода в свет в 2006 г. работы Р. Норсајада с соавт. [175] было доказано, что МОК являются перспективной платформой для доставки лекарств из-за их высокой степени загрузки лекарством, возможности биологического разложения и функциональности. После уменьшения размера до наноразмерного у включаемых частиц в МОК стало возможным использовать нано-МОК (nМОК) в качестве эффективных наноносителей для доставки контрастных веществ для визуализации, химиотерапии и других видов медицины. Основными исследованными молекулами, включенными в МОК, были бимолекулярные препараты – нуклеиновые кислоты и белки.

Впервые композит «нуклеиновая кислота-МОК» на основе ДНК, функционализированной дибензилциклооктином (ДБЦО), и  $U_iO-66-N_3$  был синтезирован W. Morris с соавт. в 2014 г. [81]. Полученные результаты показали более высокую эффективность включения наночастиц (14 и 19 нм), композитами «ДНК-МОК», чем у нефункционализированных наночастиц МОК.

Тогда же С. Не с соавт. сообщили о совместной доставке цисплатина и малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (siРНК) с использованием частиц  $U_iO-МОК$  в качестве наноносителей. Этот композит может не только стабилизировать  $U_iO-МОК$ , но и защитить siРНК от деградации нуклеазами и тем самым облегчить поглощение siРНК клетками [176].

Помимо нуклеиновых кислот, другие биологически активные молекулы также могут быть доставлены в клетки, образуя комплекс с МОК. Нанокompозит по типу «ядро-оболочка» был синтезирован с использованием бычьего сывороточного альбумина (БСА) в качестве ядра и рН-чувствительного МОК в качестве оболочки. При этом в ядро БСА до образования оболочки в МОК был инкапсулирован доксорубин. Композит показал гораздо более высокую эффективность против линии клеток рака молочной железы MCF-7, чем свободный доксорубин [134].

Новый био-МОК (bioMIL-1) синтезирован S.R. Miller с соавт. из нетоксичного железа и биоактивного линкера никотиновой кислоты. Никотиновая кислота может высвобождаться в результате деградации bioMIL-1 в моделируемых физиологических условиях, что обеспечивает доставку биологически активной молекулы в клетки [177].

S. Wang с соавт. в 2017 г. функционализировал наночастицы МОК олигонуклеотидами на основе стратегии координационной химии. Эта работа дала нам новую группу конъюгатов – «нуклеиновые кислоты-МОК», для манипули-

рования внутриклеточными процессами и их измерения [82].

Особый интерес представляет информация о нанореакторе «тирозидаза-МОК», который может активировать пролекарство парацетамола в раковых клетках. Регулируя концентрацию активных форм кислорода и глутатиона, X. Lian с соавт. доказали возможность получить продукт парацетамола, который будет убивать лекарственно устойчивые раковые клетки [70].

S. Wuttke с соавт. синтезировали МОК-липидные наночастицы. Молекулы красителя ими были эффективно иммобилизованы в порах МОК, в то время как липидный бислой препятствовал их высвобождению. Эффективное поглощение МОК-липидных наночастиц раковыми клетками показал перспективность этих композитов для доставки лекарственных средств и визуализации клеток [178].

В литературе имеются данные об изучении многофункциональных зондов на основе МОК для двух модальной оптической визуализации. Y. Liu с соавт. на основе Zr получили наночастицы МОК, конъюгированные с ДНК, которые являются аптамерами для мишень-индуцированного биоимиджинга и фотодинамической терапии. Результаты проведенных исследований показали, что мишень-индуцированная визуализация достигается за счет структурного изменения аптамера при связывании с молекулами-мишенями. Кроме того, композит «ДНК-МОК» может значительно усиливать эффект фотодинамической терапии [179].

Нанокompозит «ядро-оболочка», синтезированный путем объединения рН-чувствительной оболочки МОК с пептидно-функционализированной наночастицей золота, можно использовать в качестве переключателя двойного распознавания в кислой среде. Такое использование позволяет по-новому визуализовать лизосомальный катепсин.

Композит «ДНК-МОК», полученный путем внутренней координации цитозинфосфат-гуанозинового олигонуклеотидов на биосовместимых наночастицах циркония, проявляет высокое клеточное поглощение, специфичность к органеллам и пространственно-временной контроль толл-подобных рецепторов, запускающих иммунные реакции [180, 181].

С помощью биосовместимого инкапсулирования белков в МОК создан композит, который обладает высокой эффективностью (до ~ 94%) и высокой грузочной способностью. Установлено, что образовавшиеся наночастицы могут защитить гостевые белки от переваривания протеазами. Кроме того, они могут улучшить их поглощение опухолевыми клетками и автономное высвобождение молекул-гостей [182].



**Разделение молекул.** МОК идеально подходят для применения в процессе разделения молекул на основе определенных открытых каналов, полостей молекулярного размера, площади внутренней поверхности и простоты модификации [183].

J. Zhao с соавт. показано, что композиты «биомолекулы-МОК» обладают большим потенциалом для энантиоселективного разделения биомолекул и удаления тяжелых металлов, пестицидов и красителей. Созданный МОК имел микропористую структуру с хиральной средой. Композит синтезировали путем простого замещения лиганда 2-метил имидазолат D-гистидином. При экспериментальной проверке этот хиральный композит МОК продемонстрировал исключительную селективную способность к разделению рацемического аланина и глутаминовой кислоты [184].

J. Navarro-Sánchez с соавт. и Ren Z. с соавт. практически одновременно сообщили о создании биокаталитической мембраны с иммобилизованной лакказой для удаления микрозагрязнителей. Для этого полиэтиленимин (ПЭИ), МОК, лакказу и полидофамин (ПДА) последовательно модифицировали на разделительных и опорных слоях ультрафильтрационной мембраны из полиакрилонитрила (ПАН). Созданные биокаталитические мембраны LacPAN-MIL-101-L показали высокую проницаемость с эффективным удалением целевых микрозагрязнителей [185, 186].

В работе Mon M. С соавт. приведены данные о создании прочного и водостойкого МОК с остатками метионина. Такой МОК может избирательно захватывать из воды токсичные примеси, такие как  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  и  $\text{Hg}^{2+}$ , и демонстрирует наибольшую способность поглощения  $\text{Hg}^{2+}$  среди всех зарегистрированных МОК [187].

В дополнение к вышеупомянутым сферам использования известны и другие интересные предложения по применению композитов «биомолекулы-МОК». Например, при включении пептида в МОК был создан биохимический активный сенсор. Этот композит «пептид-МОК» может определять токсичные тяжелые металлы в растворе, передвигаясь («доплывая») до них самостоятельно [80]. В дальнейшем был разработан новый дифенилаланиновый (ДФА) пептид на основе МОК НКУСТ-1. Этот микроробот может высвободить пептиды ДФА без разрушения НКУСТ-1 через водный обмен в порах [78].

J.S. Kahn с соавт. получили модифицированный композит «ДНК-МОК», реагирующий на раздражители. Ими синтезированы реагирующие на рН и  $\text{K}^+$  ДНК-функционали-

зированные МОК, которые являются перспективными для совершенствования сенсоров, новых катализаторов и носителей для доставки лекарственных средств [188].

Y. Guo с соавт. вводили одностебельные молекулы ДНК в мембраны ZIF-8 в ходе твердофазного синтеза. Полученная таким образом ДНК-конъюгированная мембрана ZIF-8 обладала высокой протонной проводимостью и высокой селективной проницаемостью. Результаты могут быть полезны в дальнейших исследованиях возможностей функционализированных мембран на основе МОК для использования в топливных элементах [189].

МОК могут быть также использованы для создания экзоскелетов для микроорганизмов. Например, гомогенное покрытие ZIF-8 может защитить живые клетки от противогрибковых агентов и крупных цитотоксических белков [190]. Защитная оболочка МОК создана для дрожжевых клеток. Сначала их покрывали  $\beta$ -галактозидазой, а далее на ферментном покрытии образовалась пленка МОК. Она позволяла клеткам выживать в моделируемых экстремальных олиготрофных средах более 7 сут [191].

Разработанная в 2019 г. Y. Feng с соавт. платформа на основе систем ZIF-8 и ZIF-90 оказалась эффективной для защиты антител и значительного повышения их термической, химической и механической устойчивости. Показано, что МОК может полностью инкапсулировать и высвобождать человеческие и козы антитела IgG или коммерческий препарат адалимумаб в очень короткие сроки с высокой эффективностью. Кроме того, защищенные антитела могут сохранять структурную целостность и биоактивность в жестких условиях, включая высокую температуру, механическую силу, органический растворитель и циклы замораживания. Защищенные антитела могут также выжить при длительном хранении в условиях изменения температуры окружающей среды [192].

Проведение таких исследований в дальнейшем будет способствовать применению МОК в биомедицинских областях и обеспечит стабильность хранения биофармацевтических препаратов.

Таким образом, в последние несколько лет большое внимание исследователей привлекало включение (внедрение) биомолекул в МОК для применения в различных областях, включая материаловедение, биохимию, неорганическую химию и медицину. Действительно, МОК демонстрируют большие преимущества в качестве платформ для иммобилизации биомолекул. Однако развитие этой области все еще находится в зачаточном состоянии. Изложенные современные направления подготовки биомолекул к объединению с МОК имеют

большое значение для применения созданных к настоящему времени композитов «биомолекул-МОК» в биокатализе, биосенсорах, сепарации и других областях.

Хотя в этой области исследований были достигнуты значительные успехи в создании и применении различных композитов «биомолекул-МОК», однако проблема включения биомолекул все еще остается. Что касается стратегий иммобилизации, несмотря на то, что было разработано несколько методов, все они имеют свои достоинства и недостатки. Например, адсорбционные методы обычно могут поддерживать высокую активность биомолекул, но этот метод значительно ограничен размерами биомолекул и размером пор МОК. Кроме того, «гостевые молекулы» имеют только слабые взаимодействия с МОК и склонны к выходу из матрицы. Ковалентная связь часто может преодолеть этот недостаток, но этот метод является сложным и дорогостоящим, а иногда влияет на активность биомолекул. Инкапсуляция *in situ* не предъявляет особых требований к размеру «гостевых молекул». Но эта стратегия может осуществляться только в мягких условиях в водных растворах, что исключает многие МОК, которые не могут быть синтезированы в этих условиях. Поэтому изучение этих подходов к объединению биомолекул в МОК или исследованию новых стратегий могут еще больше продвинуть вперед эту область и расширить сферу применения создаваемых композитов. Кроме того, редко сообщается о работе композитов «биомолекул-МОК» в промышленных или биологических условиях. Поэтому существует необходимость изучения поведения таких композитов в разных средах. Также требуются углубленные исследования более практических и конкретных функций композитов «биомолекул-МОК». Кроме того, для практического применения существует необходимость крупномасштабного процесса подготовки для получения недорогих композитов.

Таким образом композиты «биомолекулы-МОК» являются эффективной платформой в различных областях, таких как биокатализ, биосенсор, разделение молекул, доставка лекарств, микрореакторы и микроботы. В будущем, очевидно, будут также представлять интерес другие направления объединения биомолекул с МОК и расширение спектра МОК или МОК-гибридных материалов, которые необходимы для работы с крупными биомолекулами промышленного значения. В целом, хотя все новые композиты созданы только благодаря теоретическим исследованиям, однако можно предположить,

что разработка композитов «биомолекулы-МОК» будет иметь огромный потенциал для дальнейшего развития.

#### 4. Практическое применение теоретических знаний о металлоорганических каркасах с включенными биомолекулами

Создание металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и микроорганизмов является одним из наиболее перспективных направлений практического применения теоретических знаний о металлоорганических каркасах с включенными биологическими молекулами.

По нашему мнению, создание материалов и тканей со специальными свойствами на основе МОК представляет собой область исследований, которая позволяет осуществить переход от теоретических воззрений к прикладным работам по созданию средств индивидуальной и коллективной защиты нового поколения при конструировании, которых не используются уже готовые ткани и материалы, а создаются условия, способствующие самосборке материала с заданными свойствами. Для этой цели, прежде всего необходимо выбрать из известных, теоретически разработанных подходов наиболее приемлемые для создания МОК и композитов «биомолекулы-МОК». Далее, создать соответствующие металлоорганические комплексы, подобрать биологические и химические молекулы, обеспечивающие проявление заданных свойств, интегрировать эти молекулы в МОК и на основе всего этого создать композиты «биомолекулы-МОК», способные катализировать деградацию (гидролиз) токсичных химикатов и уничтожать болезнетворные микроорганизмы.

При создании МОК и композитов «биомолекулы-МОК» наиболее приемлемыми для создания материалов и тканей со специальными защитными свойствами представляются *in situ* инкапсуляция и био-МОК способ получения металлоорганических комплексов. Как уже было отмечено ранее, *in situ* инкапсуляция – это довольно распространенный подход для объединения биомолекул с МОК. Использование этого способа инкапсуляции приводит к созданию МОК вокруг биомолекул с одновременным эффективным включением этих биомолекул в поры при отсутствии их вымывания.

Преимуществами такой *in situ* инкапсуляции являются: отсутствие каких-либо ограничений по размеру биомолекул; быстрота и небольшая стоимость способа; возможность инкапсулировать аминокислоты, белки и ферменты с высокой эффективностью включения их в процессе формирования МОК. Созданные таким образом МОК могут выступать также в качестве защитных покрытий для биоматериалов.

лекул. Из литературы известно, что инкапсулированный белок в наночастицы МОК не теряет своей активности, а полученный гибридный материал приобретает высокую чувствительность, селективность, а также стабильность при длительном хранении.

Недостаток *in situ* инкапсуляции заключается в обязательности реализации этой технологии только в мягких условиях – в водных растворах, поскольку большинство биомолекул не могут выжить в агрессивных синтетических условиях, таких как высокая температура и органические растворители.

Многокомпонентная система, используемая в *in situ* инкапсуляции, открыла новые перспективы для подготовки и применения получаемых гибридных материалов в разных областях, таких как промышленный биокатализ, фармацевтика и биомедицинские устройства.

При использовании био-МОК способа получения металлоорганических комплексов, биомолекулы-аминокислоты, пептиды, нуклеотиды и сахараиды, обладающие химически активными группами, могут хорошо координироваться с различными металлами и выступать в качестве органических линкеров для синтеза МОК. Использование этих биомолекул в качестве лигандов для координации с металлами приводит к формированию совершенно новых типов МОК. Био-МОК склонны к лучшей биосовместимости и обеспечивают особую функциональность. Недостатком данного подхода является асимметрия и высокая гибкость биомолекул. Поэтому при био-МОК способе используют высокосимметричные биомолекулы.

Согласно предложенному переходу от теоретических к прикладным работам, первоочередным является выбор специальных свойств, которыми должны обладать разрабатываемые материалы и ткани на основе МОК, которыми не обладали предыдущие поколения материалов и тканей для средств индивидуальной защиты.

В соответствии с ранее проведенными теоретическими и практическими исследованиями [1, 3], нами были выбраны свойства – бактерицидность и самоочищение (самодегазация). Данные свойства материалы и ткани могут приобретать за счет их функционализации, при использовании наноразмерных металло-содержащих частиц – кобальта, титана, цинка, серебра и др., и наноразмерных ферментных комплексов (органофосфатгидролазы, карбоксипептидазы А, лактоназы), которые предполагаются для каскадного использования.

Для построения МОК требуются органические лиганды. Такими лигандами могут быть аминокислоты или пептиды. В качестве органических линкеров для построения МОК можно

использовать аминокислоты, пептиды и высокоэнергетические наночастицы металлов: титана, титана, цинка, размером от 1 нм до 3 нм.

Металлоорганические композиты с введенными в них одновременно антимикробным компонентом и наноразмерными ферментными комплексами предлагаем наносить на тканевую унифицированную платформу.

Порядок и последовательность нанесения указанных металлоорганических композитов «биомолекулы-МОК» на тканевую унифицированную платформу могут быть основой для разработки технологии получения нового поколения материалов и тканей модульного типа со специальными свойствами.

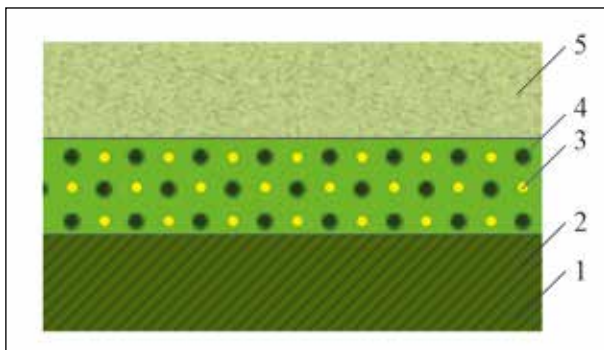
Полученные таким способом композиты «биомолекулы-МОК» могут быть использованы в качестве новых платформ для гетерогенного биокатализа, так как они имеют ряд преимуществ: высокую стабильность и многократное использование, и лучшую каталитическую селективность.

**Стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для средств, обеспечивающих защиту человека от различных поражающих факторов химической, биологической и физической природы.** После выбора подходов создания металлоорганических комплексов и композитов «биомолекулы-МОК», а также определения биологических и химических молекул, обеспечивающих проявление заданных свойств, способных интегрироваться в МОК, нами была разработана стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и биологических поражающих агентов и определены направления проведения экспериментальных исследований по проверке заданных свойств.

Разработка стратегии модульности МОК при создании современных средств защиты, базируется на анализе литературных данных по направлениям получения композитов «биомолекулы-МОК», их свойствам и возможным областям применения.

Предлагаемая нами стратегия создания защитных материалов состоит в использовании единой тканевой унифицированной платформы с нанесением на ее поверхность специальных модулей, которые будут обеспечивать защиту человека от различных факторов химической, биологической и физической природы.

На наш взгляд, модульность должна состоять в комплектовании пакета материалов, используемых в защитной одежде, общими элементами защиты от различных факторов



**Рисунок 4 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) разрабатываемого универсального «Мок-универсальный».**  
 1 – модуль «Абсорбционный» – подложка, ткань параарамидная (волокно «Русар»);  
 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла тантала (агент № 2); 4 – модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3); 5 – модуль «Биохимический» или «Самодезазирующийся», капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4)

воздействия на человека. Сам защитный материал классифицируется как модуль «Ткань» или модуль «Броня».

Модуль «Ткань» представляет собой унифицированную платформу, на которую наносятся другие специальные модули.

Согласно нашему представлению на модуле «Ткань» размещается модуль «Адгезионный». Основное назначение модуля «Адгезионный» состоит в обеспечении адгезии остальных модулей на тканевой унифицированной платформе.

По предлагаемой спецификации модули классифицируются по своему назначению следующим образом:

- модуль, защищающий от открытого пламени и светового излучения ядерного взрыва – «Противоогневой»;
- модуль, защищающий от бактериальных агентов – «Дезинфицирующий»;
- модуль, защищающий от сильнодействующих ядовитых веществ – «Дезаэрирующий».

По механизму действия «Дезаэрирующий» модуль может быть: «Биохимический»; «Химический»; «Адсорбционный»; «Абсорбционный».

Сама классификация по какому-либо признаку является дополняющей и определяющей точное назначение и защитные свойства и особенности того или иного модуля.

По продолжительности действия различаем модули «Кратковременного действия» и «Длительного действия».

По защитным свойствам модули подразделяются по классам токсичных химикатов.

Металлоорганический комплекс (МОК) может быть отнесен к «Металлоорганическому» модулю, относящемуся к модулю «Биохимический», а применяемый совместно с модулем «Дезинфицирующий» стать основой разработки технологии получения материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа, обеспечивающими одновременную защиту от токсичных химикатов и болезнетворных патогенных микроорганизмов.

Для создания материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа, обеспечивающими защиту от токсичных химикатов и болезнетворных микроорганизмов, на основе МОК, нами были выделены несколько направлений конструирования по структуре и проведению проверки вышеуказанных свойств.

**Первое направление** – разработка универсальной структуры МОК с наиболее насыщенной по количеству модулей и вводимых в них компонентов, получившей название «МОК-универсальный» (МОК-1).

В структуру «МОК-универсальный» (МОК-1) предложено ввести следующие модули, состоящие из слоев:

1. Модуль «Ткань» – слой ткани, которая является подложкой;
2. Модуль «Адгезионный» он же «Абсорбционный» – слой карбоксилатов металлов (агент № 1), в котором в качестве неполярной части молекулы используется природная карбоновая кислота с высоким гидрофобным взаимодействием, а в качестве металлов предлагается использовать: алюминий, железо, стронций, барий, медь, марганец, никель, кобальт и цинк. Выбор конкретного карбоксилата металла обусловлен его адгезионными и абсорбционными свойствами;

3. Модуль «Антибактериальный» – слой наночастиц металлов: тантала, титана, цинка, кобальта и железа (агент № 2);

4. Модуль «Химический» – слой капсул алкоголятов металлов, представляющих из себя раствор этилата калия и изопропилата калия в этиловом и изопропиловом спирте соответственно, который заключен в капсулы из поликапролактона или высокомолекулярного полиэтиленгликоля размером от 100 нм до 400 нм (агент № 3);

5. Модуль «Биохимический» или «Самодезазирующийся» (самоочищающийся) – слой капсул наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4).

Схема порядка формирования (нанесения компонентов) предлагаемого металлоорганического комплекса «МОК-универсальный» или МОК-1 представлена на рисунке 4.

В модуле «Абсорбционный» – подложка, в качестве подложки, целесообразно использование кроме параарамидной ткани (волокно «Русар») другие виды тканей, такие как: вискоза, шелк, метаарамид (волокно «Номекс»).

Назначение модуля «Абсорбционный» – подложка заключается в абсорбции на ее поверхности всех слоев других агентов, которые обеспечивают универсальную защиту от воздействия токсичных химикатов и болезнетворных микроорганизмов.

На подложку предлагаем наносить (пропитывать) «Адгезионный» модуль, состоящий из карбоксилатов металлов, которые в модуле могут быть разными. Карбоксилаты металлов являются универсальными абсорбентами для паров летучих органических веществ, которые наряду с этим повышают адгезионное крепление на поверхности подложки других агентов. Как до нанесения карбоксилатов металлов, так и после нанесения агента № 1 предусматривается проведение микроскопии подложки. После обработки карбоксилатом металлов подложка просушивается, и на ее поверхность наносятся другие агенты, составные части других модулей, обеспечивающих анти-микробные и самодегазирующие свойства «МОК-универсальный».

Третий модуль «Антибактериальный» наносится на подложку после карбоксилатов металлов, представляет собой спиртозоли или гидрозоли металлов (тантала, титана, цинка) и обозначается как агент № 2. Данный модуль обеспечивает бактерицидные свойства «МОК-универсальный». После просушки подложки, с нанесенными агентами, также следует микроскопия подложки.

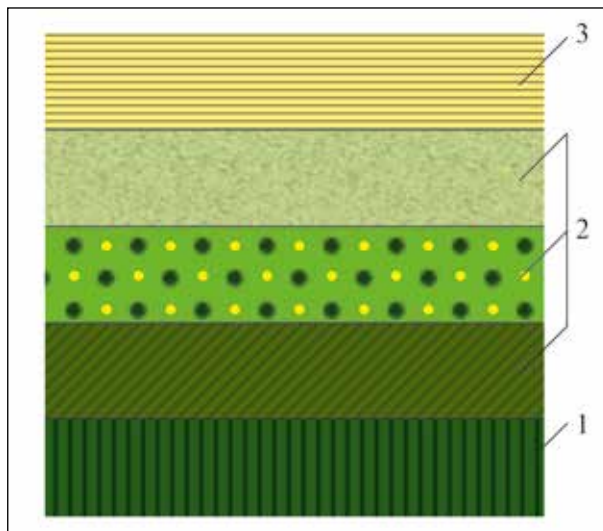
Далее наносится четвертый модуль «Химический», состоящий из капсул алкоголятов металлов, обозначенный как агент № 3, следует последующая просушка и очередная микроскопия подложки.

Жидкие дисперсные системы, содержащие капсулы алкоголятов металлов, приготавливаются заранее.

Капсулирование алкоголята металлов осуществляется путем получения наноразмерных от 100 нм до 500 нм полимерных капсул, состоящих из поликапролактама или ПЭГ-35000 в жидких средах.

Следующим этапом создания «МОК-универсальный» является нанесение пятого модуля «Биохимический» или «Самодегазирующий», состоящего из микрокапсул наноразмерных ферментных комплексов, обозначенный как агента № 4.

Микрокапсулы ферментов гексагистидин-содержащей органофосфатгидролазы, карбоксипептидазы А и лактоназы также приготавли-



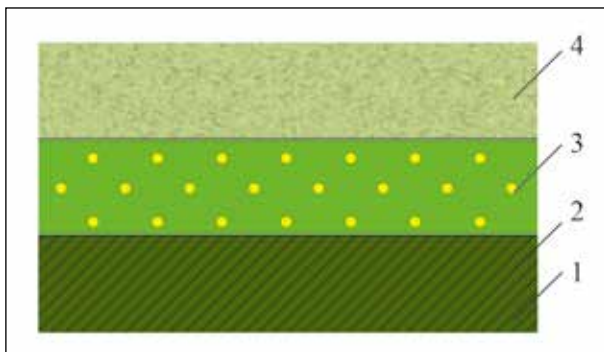
**Рисунок 5** – Схема расположения слоев в композитных волокнистых материалах, содержащихся в составе «МОК-универсальный», для испытаний на наличие бактерицидных и «самоочищающихся» (самодегазирующих) свойств. 1, 3 – слои композитных волокнистых материалов; 2 – «МОК-универсальные»

ваются заранее. При этом соблюдаются все условия, необходимые для благоприятной каталитической деятельности агента № 4.

Капсулированные, таким образом, наноразмерные ферментные комплексы оказываются защищенными от агрессивных химических токсикантов. Срок работы капсулированного фермента значительно продлевается до трех лет. После обработки четвертым агентом следует очередная процедура микроскопирования подложки.

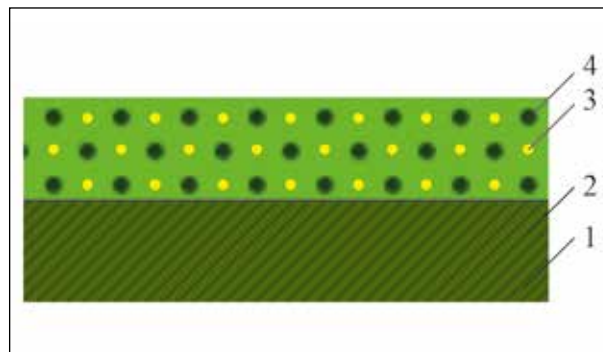
**Второе направление** – конструирование материалов и тканей модульного типа с последующей экспериментальной проверкой свойств структуры «МОК-универсальный» на бактерицидность с помощью тестовых культур микроорганизмов и проверкой свойств «самоочистки» (самодегазации) с использованием ФОС. Для этого «МОК-универсальный» помещается между слоями композитных волокнистых материалов, как показано на рисунке 5 и проводятся указанные выше исследования.

**Третье направление** – определение важности и значения отдельных модулей и их компонентов (слоев), введенных в структуру «МОК-универсальный». Для проверки работы отдельных модулей и определения их важности в структуре «МОК-универсальный» было предложено создать дополнительно три структуры МОК, получившие название: МОК-2; МОК-3; МОК-4. Схемы порядка соединения модулей и нанесения слоев в предложенных МОК-2, МОК-3, МОК-4 представлены на рисунках 6–8.



**Рисунок 6 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-2.**

1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла тантала (агент № 2); 4 – модуль «Биохимический» или «Самодегазирующий» – капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4)



**Рисунок 7 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-3.**

1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла тантала (агент № 2); 4 – модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3)

Путем исключения одного из модулей из состава МОК-2, МОК-3 и МОК-4 и сопоставления результатов, полученных при использовании этих трех структур МОК с результатами при использовании структуры «МОК-универсальный», определяем важность и значения отдельных модулей (рисунок 6).

МОК-2 не содержит в своем составе модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3). Исключение из состава модуля «Химический» позволит определить важность и значение этого модуля в составе «МОК-универсальный» при сравнении (сопоставлении) результатов экспериментальных исследований, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-2.

На рисунке 7 представлена схема порядка формирования (нанесения компонентов) состава МОК-3. В состав данного МОК включены модули: «Адсорбционный», «Адгезионный», «Антибактериальный» и «Химический».

В состав МОК-3 не включен модуль «Биохимический» или «Самодегазирующий» – капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4). Следовательно, при сравнении результатов, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-3 определяем важность и значение модуля «Биохимический» или «Самодегазирующий» в предании специфических свойств структуре «МОК-универсальный». На рисунке 8 представлена схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-4.

Из состава МОК-4 исключен модуль «Антибактериальный» – наночастицы металла тантала (агент № 2). Следовательно, при срав-

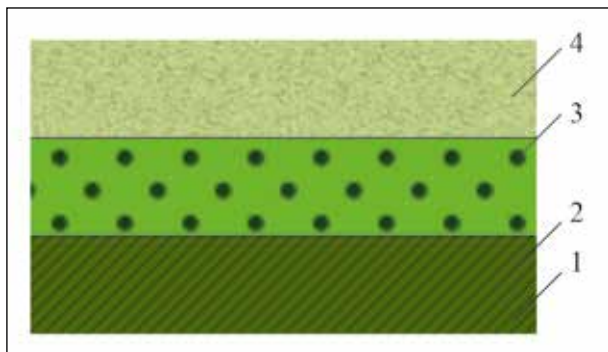
нении результатов, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-4 определяем важность и значение модуля «Антибактериальный» в предании специфических свойств структуре «МОК-универсальный».

В дальнейшем для экспериментальной проверки свойств, предлагаемых структур МОК-2, МОК-3 и МОК-4 на бактерицидность с тестовыми культурами микроорганизмов и на «самоочищение» (самодегазацию) с токсичными химикатами (ФОС) эти структуры помещаются между слоями композитных волокнистых материалов и проводятся исследования по стандартным методикам.

#### **Заключение**

Проведенный и представленный в обзоре анализ данных литературы по созданию МОК и использованию композитов «биомолекулы-МОК» показал, что все новые подходы по их разработке основываются в основном на теоретических исследованиях. Большая часть из них существует в виде теоретических схематических разработок и далека для практического применения. Однако можно предположить, что создание и использование таких композитов имеет, и будет иметь в будущем важное практическое значение, в различных областях включая материаловедение, биохимию, биокатализ, неорганическую химию и медицину.

Для осуществления перехода от теоретических исследований к практическому применению и использованию композитов «биомолекулы-МОК», например, в области создания новых материалов и тканей с заданными специфическими свойствами, нами



**Рисунок 8 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-4.**  
 1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Химический», капсулы алколюлятов металлов (агент № 3); 4 – модуль «Биохимический» или «Самодегазирующийся», капсулы

была разработана стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и патогенных микроорганизмов, обоснованы направления конструирования металлоорганических каркасов и композитов «биомолекулы-МОК», определены методы введения биомолекул в МОК, выбраны направления проведения проверки заданных свойств композитов.

Предлагаемая нами стратегия создания защитных материалов состоит в использовании единой тканевой унифицированной платформы с нанесением на ее поверхность специальных модулей, которые будут обеспечивать защиту человека от различных факторов химической, биологической и физической природы.

Разработанный порядок и последовательность введения биологических и химических молекул в металлоорганические комплексы, подходы создания композитов «биомолекулы-МОК», порядок и механизм нанесения композитов на защитные ткани, а также определение последовательности введения модулей и порядок нанесения агентов на подложку являются основой для разработки технологии получения нового поколения материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа.

Проведенные исследования являются первым этапом экспериментального создания материалов и тканей со специальными заданными свойствами, на основе металлоорганических каркасов и композитов «биомолекулы-МОК».

Следующим этапом практического создания современных СИЗ на основе модульных МОК-материалов со специальными заданными свойствами будет экспериментальное определение важности и значения отдельных модулей и их компонентов (слоев), введенных в структуру МОК по разработанному порядку формирования (нанесения компонентов) предлагаемых металлоорганических комплексов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-29-17069).*

#### **Информация о конфликте интересов**

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

#### **Сведения о рецензировании**

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

#### **Список источников/References**

1. Фосфорорганические нейротоксины: монография / под редакцией С.Д. Варфоломеева и Е.Н. Ефременко, РИОР, Москва, 2020 - 380 с. ISBN: 978-5-369-02026-5. <https://doi.org/10.29039/02026-5>.

Organophosphorus Neurotoxins: monograph / Eds. Professor S.D. Varfolomeev & Professor E.N. Efremenko. Moscow: RIOR, 2020. 380 p. ISBN: 978-5-369-02026-5. <https://doi.org/10.29039/02026-5> (in Russian).

2. Khalil E. A technical overview on protective clothing against chemical hazards // AASCIT J. Chemistry.

2015. V. 2. № 3. P. 67–76. <https://doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.1435935>

3. Завьялов В.В., Кужелко С.В., Завьялова Н.В. et al. Современные направления создания новых защитных материалов и тканей для средств индивидуальной и коллективной защиты от токсичных химикатов и клеток патогенов // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. №3. С. 117–148. <https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

Zavialov V.V., Kujelko S.V., Zavialova N.V. et al. Modern directions of creating new protective materials and

tissues for means of individual and collective protection against toxic chemicals and pathogenic microorganisms // *Journal of NBC Protection Corps*. 2019. V. 3. № 3. P. 217–254. <https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

4. Soldier systems technology roadmap / Capstone report and action plan / Supporting the future soldier supporting Canadian industry. Government of Canada. URL: <https://www.defenceandsecurity.ca/UserFiles/Uploads/publication/reports/files/document-10.pdf> (дата обращения: 25.12.2018).

5. Sloter L. Overview of nanotechnology nanomanufacturing within the Department of defense. American Vacuum Society International Symposium and Exhibition Baltimore, Maryland, USA. 2014. URL: <https://avs.org/AVS/files/d3/d388692a-70b1-472d-bec6-44df3b06126e.pdf>

6. Tomar S. Nanotechnology: the emerging field for future military applications. IDSA Monograph Series No. 48. 2015. ISBN: 978-93-82169-58-1.

7. Snakes and ladders – Brazil's COBRA future soldier programme. 2014. URL: <https://www.defence-and-security.com/features/featuresnakes-and-ladders-brazils-cobra-4483929/>

8. An H., Li M., Gao J. et al. Incorporation of biomolecules in metal-organic frameworks for advanced applications // *Coord. Chem. Rev.* 2019. V. 384. P. 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001>

9. Li M., Li D., O'Keeffe M., Yaghi O.M. Topological analysis of metal-organic frameworks with polytopic linkers and/or multiple building units and the minimal transitivity principle // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 2. P. 1343–1370. <https://doi.org/10.1021/cr400392k>

10. Lee Y.-R., Kim J., Ahn W.-S. Synthesis of metal-organic frameworks: a mini review // *Korean J. Chem. Eng.* 2013. V. 30. № 9. P. 1667–1680. <https://doi.org/10.1007/s11814-013-0140-6>

11. Bobbitt N.S., Mendonca M.L., Howarth A.J. et al. Metal-organic frameworks for removal of toxic industrial chemicals and chemical warfare agents // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 11. P. 3357–3385. <https://doi.org/10.1039/C7CS00108H>

12. Gutov O.V., Bury W., Gomez-Gualdrón D.A. et al. A highly stable zirconium-based metal-organic framework material with high surface area and gas storage capacities // *Chem.-Eur. J.* 2014. V. 20. № 39. P. 12389–12393. <https://doi.org/10.1002/chem.201402895>

13. Furukawa H., Cordova K.E., O'Keeffe M., Yaghi O.M. The chemistry and applications of metal-organic frameworks // *Science*. 2013. V. 341. № 6149. e12340444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>

14. Project final report № 228604 Nanoporous metal-organic frameworks for production (nano MOF). FP7-NMP-2008-LARGE-2 Project's coordinator: Dr. Wulf Grählert, Fraunhofer IWS. (01/06/1009-30/05/2013). URL: <https://cordis.europa.eu/docs/results/228604/final1-nanomof-finai-report-final.pdf> (дата обращения: 25.12.2018)

15. USA Patent № 8647419 B2 (2014).

16. Howarth A.J., Liu Y., Li P. et al. Chemical, thermal

and mechanical stabilities of metal-organic frameworks // *Nat. Rev. Mater.* 2016. V. 1. P. e15018. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2015.18>

17. De Coste J.B., Peterson G.W. Metal-organic frameworks for air purification of toxic chemicals // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 11. P. 5695–5727. <https://doi.org/10.1021/cr4006473>

18. Planas N., Mondloch J.E., Tussupbayev S. et al. Defining the proton topology of the Zr6-based metal-organic framework NU-1000 // *J. Phys. Lett.* 2014. V. 5. № 21. P. 3716–3723. <https://doi.org/10.1021/jz501899j>

19. Lopes-Maya E., Montoro C., Rodrigues-Albelo L.M. et al. Textile/metal-organic-framework composites as self-detoxifying filters for chemical-warfare agents // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 23. P. 6790–6794. <https://doi.org/10.1002/anie.201502094>

20. Moon S.-Y., Liu Y., Hupp J.T., Farha O.K. Instantaneous hydrolysis of nerve-agent simulants with a six-connected zirconium-based metal-organic framework // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 23. P. 6795–6799. <https://doi.org/10.1002/anie.201502155>

21. Vemuri R.S., Armatis P.D., Bontha J.R. et al. An overview of detection and neutralization of chemical warfare agents using metal organic frameworks // *J. Bioterror. Biodef.* 2015. V. 6. № 3. P. e137. <https://doi.org/10.4172/2157-2526.1000137>

22. Ahmed T., Imdad S., Yaldrum K. et al. Emerging nanotechnology-based methods for water purification: a review // *Desal. Water Treat.* 2013. V. 52. № 22-24. P. 4089–4101. <https://doi.org/10.1080/19443994.2013.801789>

23. Alongi J., Tata J., Carosio F. et al. A comparative analysis of nanoparticle adsorption as fire-protection approach for fabrics // *Polymers*. 2015. V. 7. № 1. P. 47–68. <https://doi.org/10.3390/polym7010047>

24. Bhuiyan M.A.R., Wang L., Shaid A. et al. Advances and application of chemical protective clothing system // *J. Ind. Text.* 2019. V. 49. № 1. P. 97–138. <https://doi.org/10.1177/1528083718779426>

25. Ramaratnam K., Iyer S.K., Kinnan M.K. et al. Ultrahydrophobic textiles using nanoparticles: lotus approach // *J. Eng. Fiber. Fabr.* 2008. V. 3. № 4. <https://doi.org/10.1177/155892500800300402>

26. Qi K., Wang X., Xin J.H. Photocatalytic self-cleaning textiles based on nanocrystalline titanium dioxide // *Text. Res. J.* 2011. V. 81. № 1. P. 101–110. <https://doi.org/10.1177/0040517510383618>

27. Ugur Ş.S., Sarişik M., Aktaş A.H. The fabrication of nanocomposite thin films with TiO<sub>2</sub> nanoparticles by the layer-by-layer deposition method for multifunctional cotton fabrics // *Nanotechnology*. 2010. V. 21. № 32. P. e325603. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/32/325603>

28. Navale G.R., Thripuranthaka M., Late D.J., Shinde S.S. Antimicrobial activity of ZnO nanoparticles against pathogenic bacteria and fungi // *JSM Nanotechnol. Nanomed.* 2015. V. 3. № 1. P. e1033. <https://www.jsmedcentral.com/Nanotechnology/nanotechnology-3-1033.pdf>

29. Pei Z., Ma X., Ding P. et al. Study of a QCM dimethyl methylphosphonate sensor based on a ZnO-



- modified nanowire-structured manganese dioxide film // *Sensors* (Basel). 2010. V. 10. № 9. P. 8275–8290. <https://dx.doi.org/10.3390/s100908275>
30. Jones N., Ray B., Ranjit K.T., Manna A.C. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms // *FEMS Microbiol. Lett.* 2018. V. 279. № 1. P. 71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x>
31. Smiechowicz E., Niecrazzewicz B., Kulpinski P., Dzitko K. Antibacterial composite cellulose fibers modified with silver nanoparticles and nanosilica // *Cellulose*. 2018. V. 25. № 6. P. 3499–3517. <https://doi.org/10.1007/s10570-018-1796-1>
32. Gold K., Slay B., Knachstedt M., Gaharwar A.K. Antimicrobial activity of metal and metal-oxide based nanoparticles // *Adv. Ther.* 2018. V. 1. № 3. P. e1700033. <https://doi.org/10.1002/adtp.201700033>
33. Xie Y., He Y., Irwin P.L. et al. Antibacterial activity and mechanism of action zinc oxide nanoparticles against *Campylobacter jejuni* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. V. 77. № 7. P. 2325–2331. <https://doi.org/10.1128/AEM.02149-10>
34. USA Patent № 7534453 B1 (2009).
35. Щербakov А.Б., Жолобак Н.М., Иванов В.К. с соавт. Наноматериалы на основе диоксида церия; свойства и перспективы использования в биологии и медицине // *Биотехнология*. 2011. Т 4. № 1. С. 9–28.
- Shcherbakov A.B., Zholobak N.M., Ivanov V.K. et al. Nanomaterials based on the nanocrystalline ceria: properties and use perspectives in biology and medicine // *Biotechnology*. 2011. V 4. № 1. P. 9–28 (in Russian).
36. Ravikumar S., Gokulakrishnan R. The inhibitory effect of metal oxide nanoparticles against poultry pathogens // *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2012. V. 4. № 2. P. 157–159.
37. Gordon W.O. Metal oxide nanoparticles: optical properties and interaction with chemical warfare agent simulants. Dis. Ph.D. Blacksburg, Virginia, USA. 2006.
38. Doskocz N., Zaleska-Radziwill M. Effects of zirconium oxide nanoparticles on bacterial growth // *PhD Interdiscipl. J.* 2015. № 1. P. 161–166.
39. Kim S., Ying W.B., Jung H. et al. Zirconium hydroxide-coated nanofibers mats for nerve agent decontamination // *Chem. Asian J.* 2017. V. 12. № 6. P. 698–705. <https://doi.org/10.1002/asia.201601729>
40. Prasad S., Roy I. Converting Enzymes into tools of industrial importance // *Recent Pat. Biotechnol.* 2018. V. 12. № 1. P. 33–56. <https://doi.org/10.2174/1872208311666170612113303>
41. Lei Z., Gao C., Chen L. et al. Recent advances in biomolecule immobilization based on self-assembly: organic-inorganic hybrid nanoflowers and metal-organic frameworks as novel substrates // *J. Mater. Chem. B.* 2018. V. 6. № 11. P. 1581–1594. <https://doi.org/10.1039/C7TB03310A>
42. Nguyen H.H., Kim M. An overview of techniques in enzyme immobilization // *Appl. Sci. Converg. Technol.* 2017. V. 26. № 6. P. 157–163. <https://doi.org/10.5757/ASCT.2017.26.6.157>
43. Hartmann M., Kostrov X. Immobilization of enzymes on porous silicas – benefits and challenges // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 15. P. 6277–6289. <https://doi.org/10.1039/C3CS60021A>
44. Magner E. Immobilisation of enzymes on mesoporous silicate materials // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 15. P. 6213–6222. <https://doi.org/10.1039/C2CS35450K>
45. Hudson S., Cooney J., Magner E. Proteins in mesoporous silicates // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2008. V. 47. № 45. P. 8582–8594. <https://doi.org/10.1002/anie.200705238>.
46. Kumar S., Kumar D., Ahirwar R., Nahar P. Exploring the flexible chemistry of 4-fluoro-3-nitrophenyl azide for biomolecule immobilization and bioconjugation // *Anal. Bioanal. Chem.* 2016. V. 408. № 25. P. 6945–6956. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9803-6>
47. Jiang H., Xu F.-J. Biomolecule-functionalized polymer brushes // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 8. P. 3394–3426. <https://doi.org/10.1039/c2cs35453e>
48. Nelson J., Griffin E.G. Adsorption of invertase // *J. Am. Chem. Soc.* 1916. V. 38. № 5. P. 1109–1115. <https://doi.org/10.1021/ja02262a018>
49. Lian X., Fang Y., Joseph E. et al. Enzyme-MOF (metal-organic framework) composites // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 11. P. 3386–3401. <https://doi.org/10.1039/c7cs00058h>
50. Torres-Salas P., del Monte-Martinez A., Cutino-Avila B. et al. Immobilized biocatalysts: novel approaches and tools for binding enzymes to supports // *Adv. Mater.* 2011. V. 23. № 44. P. 5275–5282. <https://doi.org/10.1002/adma.201101821>
51. Li B., Wen H.-M., Cui Y. et al. Emerging multifunctional metal-organic framework materials // *Adv. Mater.* 2016. V. 28. № 40. P. 8819–8860. <https://doi.org/10.1002/adma.201601133>
52. Nandasiri M.I., Jambovane S.R., McGrail B.P. et al. Adsorption, separation, and catalytic properties of densified metal-organic frameworks // *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 311. P. 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.12.004>
53. Cui Y., Li B., He H. et al. Metal-organic frameworks as platforms for functional materials // *Acc. Chem. Res.* 2016. V. 49. № 3. P. 483–493. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00530>
54. Zhu Q.-L., Xu Q. Metal-organic framework composites // *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. № 16. P. 5468–5512. <https://doi.org/10.1039/c3cs60472a>
55. Meek S.T., Greathouse J.A., Allendorf M.D. Metal-organic frameworks: a rapidly growing class of versatile nanoporous materials // *Adv. Mater.* 2011. V. 23. № 2. P. 249–267. <https://doi.org/10.1002/adma.201002854>
56. Zhou H.-C., Long J.R., Yaghi O.M. Introduction to metal-organic frameworks // *Chem. Rev.* 2012. V. 112. № 2. P. 673–674. <https://doi.org/10.1021/cr300014x>
57. Xu M., Yang S.-S., Gu Z.-Y. Two-dimensional metal-organic framework nanosheets: a rapidly growing class of versatile nanomaterials for gas separation, MALDI-TOF matrix and biomimetic applications // *Chem.-Eur. J.* 2018. V. 24. № 57. P. 15131–15142. <https://doi.org/10.1002/chem.201800556>
58. Li S., Dharmawardana M., Welch R.P. et al.

- Template-directed synthesis of porous and protective core-shell bionanoparticles // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2016. V. 55. № 36. P. 10691–10696. <https://doi.org/10.1002/anie.201604879>
59. Anderson S.L., Stylianou K.C. Biologically derived metal organic frameworks // *Coord. Chem. Rev.* 2017. V. 349. P. 102–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2017.07.012>
60. Gkaniatsou E., Sicard C., Ricoux R. et al. Metal-organic frameworks: a novel host platform for enzymatic catalysis and detection // *Mater. Horiz.* 2017. V. 4. № 1. P. 55–63. <https://doi.org/10.1039/C6MH00312E>
61. Zhuang J., Young A.P., Tsung C.-K. Integration of biomolecules with metal-organic frameworks // *Small.* 2017. V. 13. № 32. P. e1700880. <https://doi.org/10.1002/smll.201700880>
62. Mehta J., Bhardwaj N., Bhardwaj S.K. et al. Recent advances in enzyme immobilization techniques: metal-organic frameworks as novel substrates // *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 322. P. 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.05.007>
63. Cui J., Ren S., Sun B., Jia S. Optimization protocols and improved strategies for metal-organic frameworks for immobilizing enzymes: current development and future challenges // *Coord. Chem. Rev.* 2018. V. 370. P. 22–41. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.05.004>
64. Zhu X., Zheng H., Wei X. et al. Metal-organic framework (MOF): a novel sensing platform for biomolecules // *Chem. Commun.* 2013. V. 49. № 13. P. 1276–1278. <https://doi.org/10.1039/c2cc36661d>
65. Wang Q., Lian X., Fang Y., Zhou H.-C. Applications of immobilized bio-catalyst in metal-organic frameworks // *Catalysts.* 2018. V. 8. № 4. P. e166. <https://doi.org/10.3390/catal8040166>
66. Wu X., Hou M., Ge J. Metal-organic frameworks and inorganic nanoflowers: a type of emerging inorganic crystal nanocarrier for enzyme immobilization // *Catal. Sci. Technol.* 2015. V. 5. № 12. P. 5077–5085. <https://doi.org/10.1039/C5CY01181G>
67. Chen L., Luque R., Li Y. Controllable design of tunable nanostructures inside metal-organic frameworks // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 15. P. 4614–4630. <https://doi.org/10.1039/c6cs00537c>
68. Pang S., Wu Y., Zhang X. et al. Immobilization of laccase via adsorption onto bimodal mesoporous Zr-MOF // *Process Biochem.* 2016. V. 51. № 2. P. 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2015.11.033>
69. Lian X., Chen Y.-P., Liu T.-F., Zhou H.-C. Coupling two enzymes into a tandem nanoreactor utilizing a hierarchically structured MOF // *Chem. Sci.* 2016. V. 7. № 12. P. 6969–6973. <https://doi.org/10.1039/c6sc01438k>
70. Lian X., Huang Y., Zhu Y. et al. Enzyme-MOF Nanoreactor activates nontoxic paracetamol for cancer therapy // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2018. V. 57. № 20. P. 5725–5730. <https://doi.org/10.1002/anie.201801378>
71. Patra S., Crespo T.H., Permyakova A. et al. Design of metal organic framework-enzyme based bioelectrodes as a novel and highly sensitive biosensing platform // *J. Mater. Chem. B.* 2015. V. 3. № 46. P. 8983–8992. <https://doi.org/10.1039/c5tb01412c>
72. Lykourinou V., Chen Y., Wang X.-S. et al. Immobilization of MP-11 into a mesoporous metal-organic framework, MP-11@mesoMOF: a new platform for enzymatic catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. № 27. P. 10382–10385. <https://doi.org/10.1021/ja2038003>
73. Feng D., Liu T.-F., Su J. et al. Stable metal-organic frameworks containing single-molecule traps for enzyme encapsulation // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. e5979. <https://doi.org/10.1038/ncomms6979>
74. Lian X., Erazo-Oliveras A., Pellois J.-P., Zhou H.-C. High efficiency and long-term intracellular activity of an enzymatic nanofactory based on metal-organic frameworks // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. e2075. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02103-0>
75. Wang C., Gao J., Tan H. Integrated antibody with catalytic metal-organic framework for colorimetric immunoassay // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. V. 10. № 30. P. 25113–25120. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07225>
76. Bhardwaj S.K., Bhardwaj N., Mohanta G.C. et al. Immunosensing of atrazine with antibody-functionalized Cu-MOF conducting thin films // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015. V. 7. № 47. P. 26124–26130. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b07692>
77. Kempahanumakkagari S., Kumar V., Samaddar P. et al. Biomolecule-embedded metal-organic frameworks as an innovative sensing platform // *Biotechnol. Adv.* 2018. V. 36. № 2. P. 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.01.014>
78. Ikezoe Y., Fang J., Wasik T.L. et al. Peptide assembly-driven metal-organic framework (MOF) motors for micro electric generators // *Adv. Mater.* 2015. V. 27. № 2. P. 288–291. <https://doi.org/10.1002/adma.201404273>
79. Hintz H., S. Wuttke S. Postsynthetic modification of an amino-tagged MOF using peptide coupling reagents: a comparative study // *Chem. Commun.* 2014. V. 50. № 78. P. 11472–11475. <https://doi.org/10.1039/c4cc02650k>
80. Ikezoe Y., Fang J., Wasik T.L. et al. Peptide-metal organic framework swimmers that direct the motion toward chemical targets // *Nano Lett.* 2015. V. 15. № 6. P. 4019–4023. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b00969>
81. Morris W., Briley W. E., Auyeung E. et al. Nucleic acid-metal organic framework (MOF) nanoparticle conjugates // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 20. P. 7261–7264. <https://doi.org/10.1021/ja503215w>
82. Wang S., McGuirk C.M., Ross M.B. et al. General and direct method for preparing oligonucleotide-functionalized metal-organic framework nanoparticles // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 29. P. 9827–9830. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05633>
83. Qiu G.-H., Weng Z.-H., Hu P.-P. et al. Synchronous detection of ebolavirus conserved RNA sequences and ebolavirus-encoded miRNA-like fragment based on a zwitterionic copper(II) metal-organic framework // *Talanta.* 2018. V. 180. P. 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.045>
84. Zhang H.-T., Zhang J.-W., Huang G. et al. An amine-functionalized metal-organic framework as a sensing platform for DNA detection // *Chem. Commun.*

2014. V. 50. № 81. P. 12069–12072. <https://doi.org/10.1039/c4cc05571c>

85. Li P., Chen Q., Wang T.C. et al. Hierarchically engineered mesoporous metal-organic frameworks toward cell-free immobilized enzyme systems // *Chem.* 2018. V. 4. № 5. P. 1022–1034. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.03.001>

86. Chen Y., Li P., Modica J.A. et al. Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 17. P. 5678–5681. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02089>

87. Gkaniatsou E., Sicard C., Ricoux R. et al. Enzyme encapsulation in mesoporous metal-organic frameworks for selective biodegradation of harmful dye molecules // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2018. V. 57. № 49. P. 16141–16146. <https://doi.org/10.1002/anie.201811327>

88. Li P., Moon S.-Y., Guelta M.A. et al. Encapsulation of a nerve agent detoxifying enzyme by a mesoporous zirconium metal-organic framework engenders thermal and long-term stability // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. V. 138. № 26. P. 8052–8055. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03673>

89. Zhong Z., Pang S., Wu Y. et al. Synthesis and characterization of mesoporous Cu-MOF for laccase immobilization // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2017. V. 92. № 7. P. 1841–1847. <https://doi.org/10.1002/jctb.5189>

90. Pisklak T.J., Macías M., Coutinho D.H. et al. Hybrid materials for immobilization of MP-11 catalyst // *Top Catal.* 2006. V. 38. № 4. P. 269–278. <https://doi.org/10.1007/s11244-006-0025-6>

91. Rambabu D., Pooja, Pradeep C.P., Dhir A. A cytochrome C encapsulated metal organic framework as a bio-material for sulfate ion recognition // *J. Mater. Chem. A.* 2014. V. 2. № 23. P. 8628–8631. <https://doi.org/10.1039/C4TA01599A>

92. Chen W., Yang W., Lu Y. et al. Encapsulation of enzyme into mesoporous cages of metal-organic frameworks for the development of highly stable electrochemical biosensors // *Anal. Methods.* 2017. V. 9. № 21. P. 3213–3220. <https://doi.org/10.1039/C7AY00710H>

93. Deng H., Grunder S., Cordova K.E. et al. Large-pore apertures in a series of metal-organic frameworks // *Science.* 2012. V. 336. № 6084. P. 1018–1023. <https://doi.org/10.1126/science.1220131>

94. Chen Y., Lykourinou V., Hoang T. et al. Size-selective biocatalysis of myoglobin immobilized into a mesoporous metal-organic framework with hierarchical pore sizes // *Inorg. Chem.* 2012. V. 51. № 17. P. 9156–9158. <https://doi.org/10.1021/ic301280n>

95. Kim Y., Yang T., Yun G. et al. Hydrolytic transformation of microporous metal-organic frameworks to hierarchical micro- and mesoporous MOFs // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 45. P. 13273–13278. <https://doi.org/10.1002/anie.201506391>

96. Li P., Modica J.A., Howarth A.J. et al. Toward design rules for enzyme immobilization in hierarchical mesoporous metal-organic frameworks // *Chem.* 2016. V. 1. № 1. P. 154–169. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.05.001>

97. Chen Y., Han S., Li X. et al. Why does enzyme not leach from metal-organic frameworks (MOFs)? Unveiling the interactions between an enzyme molecule and a MOF // *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. № 19. P. 10006–10008. <https://doi.org/10.1021/ic501062r>

98. Chen Y., Lykourinou V., Vetromile C. et al. How can proteins enter the interior of a MOF? Investigation of cytochrome c translocation into a MOF consisting of mesoporous cages with microporous windows // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. № 32. P. 13188–13191. <https://doi.org/10.1021/ja305144x>

99. Liu W.-L., Lo S.-H., Singco B. et al. Novel trypsin-FITC@MOF bioreactor efficiently catalyzes protein digestion // *J. Mater. Chem. B.* 2013. V. 1. № 7. P. 928–932. <https://doi.org/10.1039/c3tb00257h>

100. Liu W.-L., Wu C.-Y., Chen C.-Y. et al. Fast multipoint immobilized MOF bioreactor // *Chem.-Eur. J.* 2014. V. 20. № 29. P. 8923–8928. <https://doi.org/10.1002/chem.201400270>

101. Liu W.-L., Yang N.-S., Chen Y.-T. et al. Lipase-supported metal-organic framework bioreactor catalyzes warfarin synthesis // *Chem.-Eur. J.* 2015. V. 21. № 1. P. 115–119. <https://doi.org/10.1002/chem.201405252>

102. Ma W., Jiang Q., Yu P. et al. Zeolitic imidazolate framework-based electrochemical biosensor for in vivo electrochemical measurements // *Anal. Chem.* 2013. V. 85. № 15. P. 7550–7557. <https://doi.org/10.1021/ac401576u>

103. Zhang C., Wang X., Hou M. et al. Immobilization on metal-organic framework engenders high sensitivity for enzymatic electrochemical detection // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. V. 9. № 16. P. 13831–13836. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b02803>

104. Zhang Y., Wang H., Liu J. et al. Enzyme-embedded metal-organic framework membranes on polymeric substrates for efficient CO<sub>2</sub> capture // *J. Mater. Chem. A.* 2017. V. 5. № 37. P. 19954–19962. <https://doi.org/10.1039/C7TA03719H>

105. Qin F.-X., Jia S.-Y., Wang F.-F. et al. Hemin@metal-organic framework with peroxidase-like activity and its application to glucose detection // *Catal. Sci. Technol.* 2015. V. 3. № 10. P. 2761–2768. <https://doi.org/10.1039/C3CY00268C>

106. Cao Y., Wu Z., Wang T. et al. Immobilization of *Bacillus subtilis* lipase on a Cu-BTC based hierarchically porous metal-organic framework material: a biocatalyst for esterification // *Dalton Trans.* 2016. V. 45. № 16. P. 6998–7003. <https://doi.org/10.1039/c6dt00677a>

107. Liu G., Xu Y., Han Y. et al. Immobilization of lysozyme proteins on a hierarchical zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) // *Dalton Trans.* 2017. V. 46. № 7. P. 2114–2121. <https://doi.org/10.1039/c6dt04582k>

108. Lu X., Wang X., Wu L. et al. Response characteristics of bisphenols on a metal-organic framework-based tyrosinase nanosensor // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. V. 8. № 25. P. 16533–16539. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05008>

109. Kumar P., Kim K.-H., Bansal V. et al. Practical utilization of nanocrystal metal organic framework biosensor for parathion specific recognition // *Microchem.*

- J. 2016. V. 128. P. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.04.008>
110. Zare A., Bordbar A.-K., Jafarian F., Tangestaninejad S. Candida rugosa lipase immobilization on various chemically modified Chromium terephthalate MIL-101 // *J. Mol. Liq.* 2018. V. 254. P. 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.097>
111. Jung S., Kim Y., Kim S.-J. et al. Bio-functionalization of metal-organic frameworks by covalent protein conjugation // *Chem. Commun.* 2011. V. 47. № 10. P. 2904–2906. <https://doi.org/10.1039/c0cc03288c>
112. Tudisco C., Zolubas G., Seoane B. et al. Covalent immobilization of glucose oxidase on amino MOFs via post-synthetic modification // *RSC Adv.* 2016. V. 6. № 109. P. 108051–108055. <https://doi.org/10.1039/C6RA19976C>
113. Wang X., Makal T.A., Zhou H.-C. Protein immobilization in metal-organic frameworks by covalent binding // *Aust. J. Chem.* 2014. V. 67. № 11. P. 1629–1631. <https://doi.org/10.1071/CH14104>
114. Shih Y.-H., Lo S.-H., Yang N.-S. et al. Trypsin-immobilized metal-organic framework as a biocatalyst in proteomics analysis // *ChemPlusChem.* 2012. V. 77. № 11. P. 982–986. <https://doi.org/10.1002/cplu.201200186>
115. Wang Z., Cohen S.M. Postsynthetic covalent modification of a neutral metal-organic framework // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. № 41. P. 12368–12369. <https://doi.org/10.1021/ja074366o>
116. Kumar P., Deep A., Paul A.K., Bharadwaj L.M. Bioconjugation of MOF-5 for molecular sensing // *J. Porous Mater.* 2014. V. 21. № 1. P. 99–104. <https://doi.org/10.1007/s10934-013-9752-9>
117. Fujita D., Suzuki K., Sato S. et al. Protein encapsulation within synthetic molecular hosts // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. e1093. <https://doi.org/10.1038/ncomms2093>
118. Patra S., Sene S., Mousty C. et al. Design of laccase-metal organic framework-based bioelectrodes for biocatalytic oxygen reduction reaction // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. V. 8. № 31. P. 20012–20022. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05289>
119. Cao S.-L., Yue D.-M., Li X.-H. et al. Novel nano-/micro-biocatalyst: soybean epoxide hydrolase immobilized on UiO-66-NH<sub>2</sub> MOF for efficient biosynthesis of enantiopure (R)-1,2-octanediol in deep eutectic solvents // *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2016. V. 4. № 6. P. 3586–3595. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b00777>
120. Doherty C.M., Greci G., Riccò R. et al. Combining UV lithography and an imprinting technique for patterning metal-organic frameworks // *Adv. Mater.* 2013. V. 25. № 34. P. 4701–4705. <https://doi.org/10.1002/adma.201301383>
121. Shieh F.-K., Wang S.-C., Leo S.-Y., Wu K.C.-W. Water-based synthesis of zeolitic imidazolate framework-90 (ZIF-90) with a controllable particle size // *Chem.-Eur. J.* 2013. V. 19. № 34. P. 11139–11142. <https://doi.org/10.1002/chem.201301560>
122. Jia Z., Wu G., Wu D. et al. Preparation of ultra-stable ZIF-8 dispersions in water and ethanol // *J. Porous Mater.* 2017. V. 24. № 6. P. 1655–1660. <https://doi.org/10.1007/s10934-017-0405-2>
123. Cheng H., Zhang L., He J. et al. Integrated nanozymes with nanoscale proximity for in vivo neurochemical monitoring in living brains // *Anal. Chem.* 2016. V. 88. № 10. P. 5489–5497. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b00975>
124. Cui J., Feng Y., Lin T. et al. Mesoporous metal-organic framework with well-defined cruciate flower-like morphology for enzyme immobilization // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. V. 9. № 12. P. 10587–10594. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00512>
125. Wu X., Ge J., Yang C. et al. Facile synthesis of multiple enzyme-containing metal-organic frameworks in a biomolecule-friendly environment // *Chem. Commun.* 2015. V. 51. № 69. P. 13408–13411. <https://doi.org/10.1039/c5cc05136c>
126. Hou C., Wang Y., Ding Q. et al. Facile synthesis of enzyme-embedded magnetic metal-organic frameworks as a reusable mimic multi-enzyme system: mimetic peroxidase properties and colorimetric sensor // *Nanoscale.* 2015. V. 7. № 44. P. 18770–18779. <https://doi.org/10.1039/c5nr04994f>
127. Shieh F.-K., Wang S.-C., Yen C.-I et al. Imparting functionality to biocatalysts via embedding enzymes into nanoporous materials by a de novo approach: size-selective sheltering of catalase in metal-organic framework microcrystals // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. № 13. P. 4276–4279. <https://doi.org/10.1021/ja513058h>
128. Liang K., Ricco R., Doherty C.M. et al. Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. e7240. <https://doi.org/10.1038/ncomms8240>
129. Lyu F., Zhang Y., Zare R.N. et al. One-pot synthesis of protein-embedded metal-organic frameworks with enhanced biological activities // *Nano Lett.* 2014. V. 14. № 10. P. 5761–5765. <https://doi.org/10.1021/nl5026419>
130. Liao F.-S., Lo W.-S., Hsu Y.-S. et al. Shielding against unfolding by embedding enzymes in metal-organic frameworks via a de novo approach // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 19. P. 6530–6533. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b01794>
131. Chen T.-T., Yi J.-T., Zhao Y.-Y., Chu X. Biomineralized metal-organic framework nanoparticles enable intracellular delivery and endo-lysosomal release of native active proteins // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 31. P. 9912–9920. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04457>
132. Liang W., Ricco R., Maddigan N.K. et al. Control of structure topology and spatial distribution of biomacromolecules in protein@ZIF-8 biocomposites // *Chem. Mater.* 2018. V. 30. № 3. P. 1069–1077. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b04977>
133. Wang C., Sun H., Luan J. et al. Metal-organic framework encapsulation for biospecimen preservation // *Chem. Mater.* 2018. V. 30. № 4. P. 1291–1300. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b04713>
134. Liang Z., Yang Z., Yuan H. et al. A protein@metal-organic framework nanocomposite for pH-triggered anticancer drug delivery // *Dalton Trans.* 2018. V. 47. № 30. P. 10223–10228. <https://doi.org/10.1039/c8dt01789a>

135. Li S., Dharmarwardana M., Welch R.P. et al. Investigation of controlled growth of metal-organic frameworks on anisotropic virus particles // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 21. P. 18161–18169. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01369>
136. Zhang M., Gu Z.-Y., Bosch M. et al. Biomimicry in metal-organic materials // *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 293–294. P. 327–356. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.031>
137. Rojas S., Devic T., Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components // *J. Mater. Chem. B*. 2017. V. 5. № 14. P. 2560–2573. <https://doi.org/10.1039/c6tb03217f>
138. Oh H., Li T., An J. Drug Release Properties of a series of adenine-based metal-organic frameworks // *Chem.-Eur. J.* 2015. V. 21. № 47. P. 17010–17015. <https://doi.org/10.1002/chem.201501560>
139. An J., Farha O.K., Hupp J.T. et al. Metal-adeninate vertices for the construction of an exceptionally porous metal-organic framework // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. e604. <https://doi.org/10.1038/ncomms1618>
140. Amo-Ochoa P., Zamora F. Coordination polymers with nucleobases: From structural aspects to potential applications // *Coord. Chem. Rev.* 2014. V. 276. P. 34–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.017>
141. An J., Geib S.J., Rosi N.L. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. № 24. P. 8376–8377. <https://doi.org/10.1021/ja902972w>
142. Li T., Kozłowski M.T., Doud E.A. et al. Stepwise ligand exchange for the preparation of a family of mesoporous MOFs // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. V. 135. № 32. P. 11688–11691. <https://doi.org/10.1021/ja403810k>
143. Zhang M., Lu W., Li J.-R. et al. Design and synthesis of nucleobase-incorporated metal-organic materials // *Inorg. Chem. Front.* 2014. V. 1. № 2. P. 159–162. <https://doi.org/10.1039/C3QI00042G>
144. Saunders C.D.L., Burford N., Werner-Zwanziger U., McDonald R. Preparation and Comprehensive Characterization of  $[\text{Hg}_6(\text{Alanine})_4(\text{NO}_3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$  // *Inorg. Chem.* 2008. V. 47. № 9. P. 3693–3699. <https://doi.org/10.1021/ic702321d>
145. Rabone J., Yue Y.-F., Chong S.Y. et al. An adaptable peptide-based porous material // *Science*. 2010. V. 329. № 5995. P. 1053–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1190672>
146. Katsoulidis A.P., Park K.S., Antypov D. et al. Guest-adaptable and water-stable peptide-based porous materials by imidazole side chain control // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2014. V. 53. № 1. P. 193–198. <https://doi.org/10.1002/anie.201307074>
147. Majewski M.B., Howarth A.J., Li P. et al. Enzyme encapsulation in metal-organic frameworks for applications in catalysis // *CrystEngComm*. 2017. V. 19. № 29. P. 4082–4091. <https://doi.org/10.1039/C7CE00022G>
148. Chulkaivalsucharit P., Wu X., Ge J. Synthesis of enzyme-embedded metal-organic framework nanocrystals in reverse micelles // *RSC Adv.* 2015. V. 5. № 123. P. 101293–101296. <https://doi.org/10.1039/C5RA21069K>
149. Tadepalli S., Yim J., Cao S. et al. Metal-Organic framework encapsulation for the preservation and photothermal enhancement of enzyme activity // *Small*. 2018. V. 14. P. e1702382. <https://doi.org/10.1002/sml.201702382>
150. Xu Z., Xiao G., Li H. et al. Compartmentalization within self-assembled metal-organic framework nanoparticles for tandem reactions // *Adv. Funct. Mater.* 2018. V. 28. № 34. P. e1802479. <https://doi.org/10.1002/adfm.201802479>
151. Jeong G.-Y., Ricco R., Liang K. et al. Bioactive MIL-88A framework hollow spheres via interfacial reaction in-droplet microfluidics for enzyme and nanoparticle encapsulation // *Chem. Mater.* 2015. V. 27. № 23. P. 7903–7909. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b02847>
152. Rafiei S., Tangestaninejad S., Horcajada P. et al. Efficient biodiesel production using a lipase@ZIF-67 nanobioreactor // *Chem. Eng. J.* 2018. V. 334. P. 1233–1241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2017.10.094>
153. Hu Y., Dai L., Liu D., Du W. Rationally designing hydrophobic UiO-66 support for the enhanced enzymatic performance of immobilized lipase // *Green Chem.* 2018. V. 20. № 19. P. 4500–4506. <https://doi.org/10.1039/C8GC01284A>
154. Pitzalis F., Carucci C., Naseri M. et al. Lipase Encapsulation onto ZIF-8: a comparison between biocatalysts obtained at low and high zinc/2-methylimidazole molar ratio in aqueous medium // *ChemCatChem*. 2018. V. 10. № 7. P. 1578–1585. <https://doi.org/10.1002/cctc.201701984>
155. Shi L., Cai X., Li H. et al. ZIF-67 Derived porous carbon from calcination and acid etching process as an enzyme immobilization platform for glucose sensing // *Electroanalysis*. 2018. V. 30. № 3. P. 466–473. <https://doi.org/10.1002/elan.201700678>
156. Liu X., Qi W., Wang Y. et al. Rational design of mimic multienzyme systems in hierarchically porous biomimetic metal-organic frameworks // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 39. P. 33407–33415. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b09388>
157. Chakrapani V., Ahmed K.B.A., Kumar V.V. et al. A facile route to synthesize casein capped copper nanoparticles: an effective antibacterial agent and selective colorimetric sensor for mercury and tryptophan // *RSC Adv.* 2014. V. 4. № 63. P. 33215–33221. <https://doi.org/10.1039/C4RA03086A>
158. Yin Y., Gao C., Xiao Q. et al. Protein-Metal Organic framework hybrid composites with intrinsic peroxidase-like activity as a colorimetric biosensing platform // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2016. V. 8. № 42. P. 29052–29061. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b09893>
159. Liu X., Qi W., Wang Y. et al. A facile strategy for enzyme immobilization with highly stable hierarchically porous metal-organic frameworks // *Nanoscale*. 2017. V. 9. № 44. P. 17561–17570. <https://doi.org/10.1039/c7nr06019j>
160. Wang X., Lu X., Wu L., Chen J. 3D metal-organic framework as highly efficient biosensing platform for ultrasensitive and rapid detection of bisphenol A // *Biosens. Bioelectron.* 2015. V. 65. P. 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.10.010>

161. Xie S., Ye J., Yuan Y. et al. A multifunctional hemin@metal-organic framework and its application to construct an electrochemical aptasensor for thrombin detection // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 43. P. 18232–18238. <https://doi.org/10.1039/C5NR04532K>.
162. Shen W.-J., Zhuo Y., Chai Y.-Q., Yuan R. Cu-based metal-organic frameworks as a catalyst to construct a ratiometric electrochemical aptasensor for sensitive lipopolysaccharide detection // *Anal. Chem.* 2015. V. 87. № 22. P. 11345–11352. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02694>
163. Dong S., Zhang D., Suo G. et al. Exploiting multi-function metal-organic framework nanocomposite Ag@Zn-TSA as highly efficient immobilization matrixes for sensitive electrochemical biosensing // *Anal. Chim. Acta.* 2016. V. 934. P. 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.05.040>
164. Dong S., Peng L., Wei W., Huang T. Three MOF-Templated carbon nanocomposites for potential platforms of enzyme immobilization with improved electrochemical performance // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 17. P. 14665–14672. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b00702>
165. Zhang X., Zeng Y., Zheng A. et al. A fluorescence based immunoassay for galectin-4 using gold nanoclusters and a composite consisting of glucose oxidase and a metal-organic framework // *Microchim Acta*. 2017. V. 184. № 7. P. 1933–1940. <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2204-5>
166. Gong C., Shen Y., Chen J. et al. Microperoxidase-11@PCN-333 (Al)/three-dimensional macroporous carbon electrode for sensing hydrogen peroxide // *Sensor. Actuat. B-Chem.* 2017. V. 239. P. 890–897. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.08.108>
167. Ling P., Lei J., Zhang L., Ju H. Porphyrin-encapsulated metal-organic frameworks as mimetic catalysts for electrochemical DNA sensing via allosteric switch of hairpin DNA // *Anal. Chem.* 2015. V. 87. № 7. P. 3957–3963. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00001>
168. Chen J., Yu C., Zhao Y. et al. A novel non-invasive detection method for the FGFR3 gene mutation in maternal plasma for a fetal achondroplasia diagnosis based on signal amplification by hemin-MOFs/PtNPs // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 91. P. 892–899. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.10.067>
169. Wu Y., Han J., Xue P. et al. Nano metal-organic framework (NMOF)-based strategies for multiplexed microRNA detection in solution and living cancer cells // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 5. P. 1753–1759. <https://doi.org/10.1039/c4nr05447d>
170. Shen X., Yan B. A novel fluorescence probe for sensing organic amine vapors from a Eu<sup>3+</sup> β-diketonate functionalized bio-MOF-1 hybrid system // *J. Mater. Chem. C*. 2015. V. 3. № 27. P. 7038–7044. <https://doi.org/10.1039/C5TC01287B>
171. Shen X., Yan B. Photofunctional hybrids of lanthanide functionalized bio-MOF-1 for fluorescence tuning and sensing // *J. Colloid Interf. Sci.* 2015. V. 451. P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.03.039>
172. Weng H., Yan B. A Eu(III) doped metal-organic framework conjugated with fluorescein-labeled single-stranded DNA for detection of Cu(II) and sulfide // *Anal. Chim. Acta*. 2017. V. 988. P. 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.07.061>
173. Wang X., Yang C., Zhu S. et al. 3D origami electrochemical device for sensitive Pb<sup>2+</sup> testing based on DNA functionalized iron-porphyrinic metal-organic framework // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 87. P. 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.08.016>
174. Hu P.-P., Liu N., Wu K.-Y. et al. Successive and specific detection of Hg<sup>2+</sup> and I<sup>-</sup> by a DNA@MOF biosensor: experimental and simulation studies // *Inorg. Chem.* 2018. V. 57. № 14. P. 8382–8389. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01051>
175. Horcajada P., Serre C., Vallet-Regí M. et al. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2006. V. 45. № 36. P. 5974–5978. <https://doi.org/10.1002/anie.200601878>
176. He C., Lu K., Liu D., Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 14. P. 5181–5184. <https://doi.org/10.1021/ja4098862>
177. Miller S.R., Heurtaux D., Baati T. et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules // *Chem. Commun.* 2010. V. 46. № 25. P. 4526–4528. <https://doi.org/10.1039/C001181A>
178. Wuttke S., Braig S., Preiß T. et al. MOF nanoparticles coated by lipid bilayers and their uptake by cancer cells // *Chem. Commun.* 2015. V. 51. № 87. P. 15752–15755. <https://doi.org/10.1039/c5cc06767g>
179. Liu Y., Hou W., Xia L. et al. ZrMOF nanoparticles as quenchers to conjugate DNA aptamers for target-induced bioimaging and photodynamic therapy // *Chem. Sci.* 2018. V. 9. № 38. P. 7505–7509. <https://doi.org/10.1039/c8sc02210k>
180. Shen H., Liu J., Lei J., Ju H. A core-shell nanoparticle-peptide@metal-organic framework as pH and enzyme dual-recognition switch for stepwise-responsive imaging in living cells // *Chem. Commun.* 2018. V. 54. № 66. P. 9155–9158. <https://doi.org/10.1039/c8cc04621b>
181. Wang Z., Fu Y., Kang Z. et al. Organelle-specific triggered release of immunostimulatory oligonucleotides from intrinsically coordinated DNA-metal-organic frameworks with soluble exoskeleton // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 44. P. 15784–15791. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07895>
182. Cheng G., Li W., Ha L. et al. Self-assembly of extracellular vesicle-like metal-organic framework nanoparticles for protection and intracellular delivery of biofunctional proteins // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 23. P. 7282–7291. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03584>
183. Uemura T., Yanai N., Kitagawa S. Polymerization reactions in porous coordination polymers // *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. № 5. P. 1228–1236. <https://doi.org/10.1039/b802583p>
184. Zhao J., Li H., Han Y. et al. Chirality from substitution: enantiomer separation via a modified metal-organic framework // *J. Mater. Chem. A*. 2015. V. 3. № 23. P. 12145–12148

185. Navarro-Sánchez J., Argente-García A.I., Moliner-Martínez Y. et al. Peptide metal-organic frameworks for enantioselective separation of chiral drugs // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 12. P. 4294–4297. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00280>
186. Ren Z., Luo J., Wan Y. Highly permeable biocatalytic membrane prepared by 3D modification: Metal-organic frameworks ameliorate its stability for micropollutants removal // *Chem. Eng. J.* 2018. V. 348. P. 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.203>
187. Mon M., Lloret F., Ferrando-Soria J. et al. Selective and efficient removal of mercury from aqueous media with the highly flexible arms of a bioMOF // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2016. V. 55. № 37. P. 11167–11172. <https://doi.org/10.1002/anie.201606015>
188. Kahn J.S., Freage L., Enkin N. et al. Stimuli-responsive DNA-functionalized metal-organic frameworks (MOFs) // *Adv. Mater.* 2017. V. 29. № 6. P. e1602782. <https://doi.org/10.1002/adma.201602782>
189. Guo Y., Jiang Z., Ying W. et al. A DNA-Threaded ZIF-8 membrane with high proton conductivity and low methanol permeability // *Adv. Mater.* 2018. V. 30. № 2. P. e1705155. <https://doi.org/10.1002/adma.201705155>
190. Liang K., Richardson J.J., Cui J. et al. Metal-organic framework coatings as cytoprotective exoskeletons for living cells // *Adv. Mater.* 2016. V. 28. № 36. P. 7910–7914. <https://doi.org/10.1002/adma.201602335>
191. Liang K., Richardson J.J., Doonan C.J. et al. An enzyme-coated metal-organic framework shell for synthetically adaptive cell survival // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2017. V. 56. № 29. P. 8510–8515. <https://doi.org/10.1002/anie.201704120>
192. Feng Y., Wang H., Zhang S. et al. Antibodies@MOFs: an In Vitro protective coating for preparation and storage of biopharmaceuticals // *Adv. Mater.* 2019. V. 31. № 2. e1805148. <https://doi.org/10.1002/adma.201805148>

### Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации – Организация, представляющая условия для реализации Проекта, 105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский пер., д. 13.

*Завьялов Василий Владимирович.* Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, проф. АВН, член научного коллектива, выполняющего грант.

*Завьялова Наталья Васильевна.* Главный научный сотрудник, д-р. биол. наук, проф., академик АВН, руководитель научного коллектива, выполняющего грант.

*Холстов Виктор Иванович.* Член дис. совета на базе 27 НЦ МО РФ, д-р хим. наук, проф., почетный химик РФ, акад. РАЕН и АВН, член-корр. РАН и АН.

ООО «Научно-исследовательский институт эластомерных материалов и изделий», Российская Федерация, 111024, г. Москва, Перовский проезд, д. 2, стр. 1.

*Гореленков Валентин Константинович.* Ведущий научный сотрудник, д-р хим. наук, проф., член научного коллектива, выполняющего грант.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», 119049, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 4.

*Фролов Георгий Александрович.* Доцент кафедры, канд. хим. наук, доцент, член научного коллектива, выполняющего грант.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

*Лягин Илья Владимирович.* Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, член научного коллектива, выполняющего грант.

*Ефременко Елена Николаевна.* Зав. лабораторией, д-р. биол. наук, проф., член научного коллектива, выполняющего грант.

**Контактная информация для всех авторов:** 27nc\_1@mil.ru  
**Контактное лицо:** Завьялова Наталья Васильевна; 27nc\_1@mil.ru

## Strategy for Development of Modern Protective Equipment Based on Organometallic Complexes with Desired Properties

V.V. Zavyalov<sup>1</sup>, N.V. Zavyalova<sup>1</sup>, V.I. Kholstov<sup>1</sup>, V.K. Gorelenkov<sup>2</sup>,  
G.A. Frolov<sup>3</sup>, I.V. Lyagin<sup>4</sup>, E.N. Efremenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Limited Liability Company «Scientific Research Institute of Elastomer Materials and Products». Perovsky Passage 2, Moscow 111024, Russian Federation*

<sup>3</sup>*National University of Science and Technology MISIS. Leninsky Avenue 4, Moscow 119049, Russian Federation*

<sup>4</sup>*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry. Lenin Hills 1-3, Moscow 119991, Russian Federation*

The aim of this review is to analyze the existing approaches to the creation and the improvement of materials and fabrics based on metal-organic frameworks (MOFs), which can be the basis for developing a strategy for creating modular MOF materials for modern personal protective equipment (PPE) against toxic chemicals and pathogenic microorganisms. The review provides the details of the use of biomolecules for integration with MOF by pore encapsulation, surface attachment, covalent binding, in situ encapsulation of biomolecules in MOF, and the creation of bio-MOFs. The characteristics of biomolecules that can be included in MOFs are presented. Certain schemes for the inclusion of some biomolecules in MOFs are given. The main properties of MOFs, the main trends of their creation, as well as the most promising directions of application of biomolecules/MOF composites are discussed. The strategy of the creation of modular MOF materials with desired properties for modern PPE, that provide protection against various hazards of chemical, biological and physical nature, is presented. The main trends of the development of modern PPE based on modular MOF materials with desired properties are given. Particular schemes of the creation of separate modules in MOF structures, as well as the determination of their importance and significance for imparting universal protective properties to MOF materials are proposed.

*Keywords: biomolecules in metal-organic frameworks; protective materials and fabrics; biomolecules/MOF composites; organometallic complexes with desired properties; organometallic complexes; modular MOF materials; specific properties – self-degassing and bactericidal action.*

*For citation: Zavyalov V.V., Zavyalova N.V., Kholstov V.I., Gorelenkov V.K., Frolov G.A., Lyagin I.V., Efremenko E.N. Strategy for Development of Modern Protective Equipment Based on Organometallic Complexes with Desired Properties // Journal of NBC Protection Corps. 2020. V. 4. № 3. P. 305–337. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-337>*

*This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (Grant № 18-29-17069).*

### *Conflict of interest statement*

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

### *Peer review information*

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.



**References**

See P. 327–335

**Authors**

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

*Vasily Vladimirovich Zavyalov*. Senior Researcher. Candidate of Chemical Sciences. Professor of the Academy of Military Sciences.

*Natalya Vasilyevna Zavyalova*. Leading Researcher. Doctor of Biological Sciences, Professor. Academician of the Academy of Military Sciences.

*Viktor Ivanovich Kholstov*. Member of the Dissertation Council of the 27 Scientific Centre of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Doctor of Chemical Sciences, Professor. Honored Chemist of the Russian Federation. Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the Academy of Military Sciences. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences.

Limited Liability Company «Scientific Research Institute of Elastomer Materials and Products». Perovsky Passage 2, Moscow 111024, Russian Federation.

*Valentin Konstantinovich Gorelenkov*. Leading Researcher. Doctor of Chemical Sciences, Professor.

National University of Science and Technology MISIS. Leninsky Avenue 4, Moscow 119049, Russian Federation.

*George Alexandrovich Frolov*. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry. Lenin Hills 1-3, Moscow 119991, Russian Federation.

*Ilya Vladimirovich Lyagin*. Senior Researcher. Candidate of Chemical Sciences.

*Elena Nikolayevna Efremenko*. Laboratory Chief. Doctor of Biological Sciences, Professor.

**Contact information for all authors:** 27nc\_1@mil.ru

**Contact person:** Natalya Vasilyevna Zavyalova; 27nc\_1@mil.ru