



---

**«Жаратылыстану ғылымдарының өзекті мәселелері»** Қазақстан ғылым Академиясының тұңғыш президенті Қ.И. Сатпаевтың 125 жыл толуына арналған XII Халықаралық ғылыми-практикалық конференцияның

**МАТЕРИАЛДАРЫ**

**12 сәуір 2024 ж.**



**МАТЕРИАЛЫ**

XII Международной научно-практической конференции  
**«Актуальные проблемы естественных наук»**, посвященной 125-летию со дня рождения первого президента Академии наук Казахстана  
К.И. Сатпаева  
**12 апреля 2024 г.**

**Петропавловск-Сургут-Баку-Ташкент  
2024**

М. Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті  
Дендрология институты  
Сургут мемлекеттік педагогикалық университеті  
М. Ұлықбек атындағы Өзбекстан ұлттық университеті

*«Жаратылыстану ғылымдарының өзекті мәселелері»* Қазақстан ғылым Академиясының тұңғыш президенті Қ.И. Сатпаевтың 125 жыл толуына арналған XII Халықаралық ғылыми-практикалық конференция

**МАТЕРИАЛДАРЫ**

(2024 ж.12 сәуір)

---

**МАТЕРИАЛЫ**

XII Международной научно-практической конференции  
*«Актуальные проблемы естественных наук»*, посвященной 125-летию со дня рождения первого президента Академии наук Казахстана К.И. Сатпаева

(12 апреля 2024 г.)

Петропавловск-Сургут-Баку-Ташкент  
2024

УДК 168.521  
ББК 20  
А 43

*Издается по решению Научно-технического совета  
Северо-Казахстанского университета им. М. Козыбаева  
(протокол №7а от 28.03. 2024 г.)*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Апергенова Р.С.** – и.о. Председателя Правления – Ректора НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», Казахстан, PhD – Председатель;

**Пашков С.В.** – декан факультета математики и естественных наук НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», к.г.н., доцент, Казахстан;

**Мальков О.А.**, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Биологические основ безопасности образовательного пространства БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный педагогический университет», д.м.н., доцент, Россия;

**Базарбаева С. М.**, заместитель декана по научной работе и менеджменту качества факультета математики и естественных наук НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», Казахстан, PhD – ответственный редактор;

**Мажитова Г.З.** – ст. преподаватель кафедры «География и экология» НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», Казахстан;

**Маркова А.Г.** – ст. преподаватель кафедры «Физика» НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», Казахстан;

**Остафейчук Н.В.** – ст. преподаватель кафедры «Химия и химические технологии» НАО «Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева», Казахстан.

**А 43** «Актуальные проблемы естественных наук»: материалы международной научно-практической конференции. – Петропавловск: СКУ им. М. Козыбаева, 2024. – 620 с.

**ISBN 978-601-223-693-4**

Сборник содержит материалы XII Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук», посвященной 125-летию со дня рождения первого президента Академии наук Казахстана К.И. Сатпаева. Представлены научные статьи казахстанских и зарубежных ученых, освещающие развитие современной науки. Издание представляет интерес для преподавателей вузов, средних, средних специальных учебных заведений, а также для широкого круга читателей, интересующихся современными разработками в самых разных сферах знаний. Основные направления научных работ, представленных в сборнике: «Актуальные проблемы науки и образования в области химии», «Эколого-географические исследования», Современные проблемы исследования биологических систем», «Теория и методика обучения информатике, математике и физике: инновационные подходы»

**УДК 168.521  
ББК 20**

**ISBN 978-601-223-693-4**

© СКУ им. М. Козыбаева, 2024

Трехмерные поверхности граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО) молекул изображены на рисунке 3.

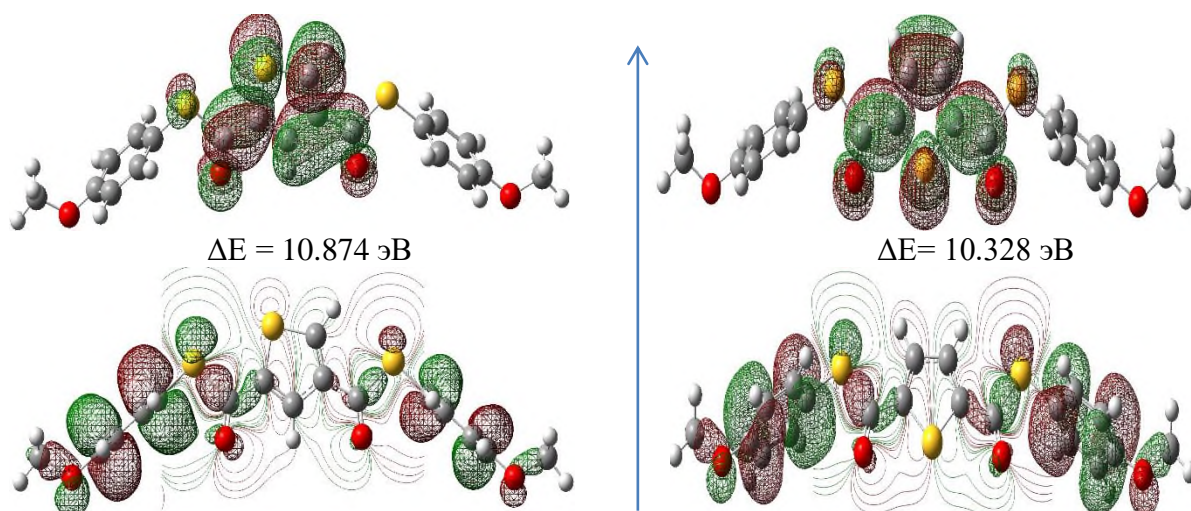


Рисунок 3 – 3D-поверхности ВЗМО (внизу) и НСМО (вверху) молекул 2,4-, 2,5-дизамещенных тиофенов (метод HF/6-31G(d, p))

Отчетливо видно на рисунке распределение заряда на указанных орбиталях: красный цвет символизирует положительный заряд, зеленый – отрицательный. Вид орбиталей (рис. 3) и уравнения ЛКАО (линейная комбинация атомных орбиталей) позволили сделать вывод о том, что основной вклад в ВЗМО 2,4-дизамещенного тиофена дает линейная комбинация  $p_x$  и  $p_y$ -орбиталей бензольных колец и соседних гетероатомов с небольшой примесью  $s$ -орбиталей атома углерода карбонильной группы и непосредственно связанной с ним серы. ВЗМО 2,5-дизамещенного тиофена состоит из  $p_x$  и  $p_y$ -орбиталей остовных атомов. НСМО обеих молекул образованы суперпозицией  $p_z$ -орбиталей атомов тиофенового кольца, карбонильной группы и атомов серы заместителей (в 2,4-дизамещенном тиофене вклад в НСМО сделан одним атомом серы заместителя).

#### Литература

1. Tsirelson V.G., Ozerov R.P. Electron Density and Bonding in Crystals. Bristol – Philadelphia: Inst. Phys. Publ., 1996.
2. Грибов Л.А., Баранов В.И. Теория и методы расчета молекулярных процессов: спектры, химические превращения и молекулярная логика. М.: КомКнига, 2006.
3. Де Же В. Физические свойства жидкокристаллических веществ. М.: Мир, 1982.
4. Гребенкин М.Ф., Иващенко А.В. Жидкокристаллические материалы. М.: Химия, 1989.
5. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., et al. Gaussian 16, Revision A.03, Wallingford: CT, 2016.
6. Dennington II R.D., Keith T.A. and Millam J.M. GaussView, Version 6.0. Gaussian Inc, Wallingford: CT, 2016.
7. Фларри Р. Квантовая химия. М.: Мир, 1985.

УДК 547.918

### БИОТРАНСФОРМАЦИЯ БЕТУЛИНА В БЕТУЛИНОВУЮ КИСЛОТУ

**Жадан К.В., Бакибаев А.А.**

(Национальный исследовательский Томский государственный университет)

Рассмотрены свойства и подходы к биотрансформации бетулина в бетулиновую кислоту с участием культур грибов и бактерий, а также современные области применения и перспективы получения новых, более активных производных.

**Ключевые слова:** ферментативный катализ, биоконверсия, биокатализ.

**Введение.** Терпены – это группа углеводородных вторичных метаболитов, которые зачастую обладают сильным запахом и играют роль одного из ключевых строительных блоков в клетках растений. Базовой единицей терпенов является изопрен, подвергая окислению, восстановлению или перегруппировке которого, получают различные терпеноиды. Большинство этих веществ размещается в клетках поверхностных тканей, где принимают участие в защите от потери воды, механических повреждений, биологических и химических атак и выступают форпостом растения в контакте с окружающей средой.

**Бетулин, его свойства и получение.** Из всего многообразия терпеноидов обычно выделяют бетулин (рисунок 1) или же луп-20(29)-ен-3 $\beta$ ,28-диол. В основе его структуры лежит сложная полициклическая система с циклопентанпергидрофенантроновым ядром, состоящим из конденсированных между собой четырех циклогексановых и одного насыщенного циклопентанового колец.

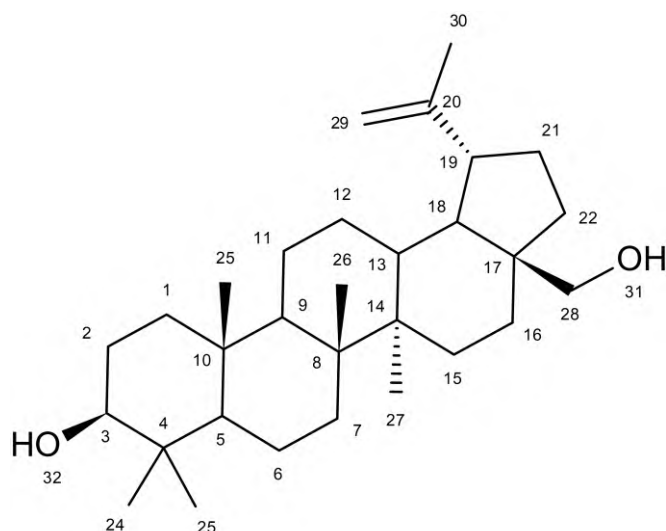


Рисунок 1 – Структура бетулина

Исследование бетулина имеет устойчивую растущую тенденцию в последние десятилетия, благодаря его противовоспалительной, антибактериальной, противовирусной, гепатопротекторной, противоопухолевой и другим активностям [1,2,3]. Растения, содержащие бетулин, представляют чрезвычайный интерес для фармацевтической практики в качестве потенциальных эффективных лекарственных препаратов. Одним из наиболее экологически благоприятных и дешевых источников бетулина являются растения семейства *Betulaceae* – широко распространенные древесные породы в северном полушарии.

Бетулин является доступным реагентом благодаря развитым и эффективным методам его экстракции из природного растительного сырья [4]. В экстрактах коры берёзы также наряду с бетулином в небольшом количестве содержатся его окисленные производные: бетулиновый альдегид, бетулоновый альдегид, бетулиновая кислота, бетулоновая кислота и бетулон. Для наилучшего проявления биологической активности бетулина и повышения доступности для биомишеней необходимо увеличение его растворимости. Данного эффекта возможно достичь путем введения гидрофильных групп в химическую структуру, то есть получения окисленных производных. Именно по этой причине бетулиновая кислота является более ценной фармацевтической субстанцией чем бетулин [5].

Химический синтез бетулиновой кислоты (рисунок 2) обычно проводится путем окисления по Джонсу [6]. Подобные процессы зачастую характеризуются высокими энергетическими затратами, экологически вредными реагентами и побочными продуктами, а также требуют сложных и дорогостоящих каталитических систем [7,8].

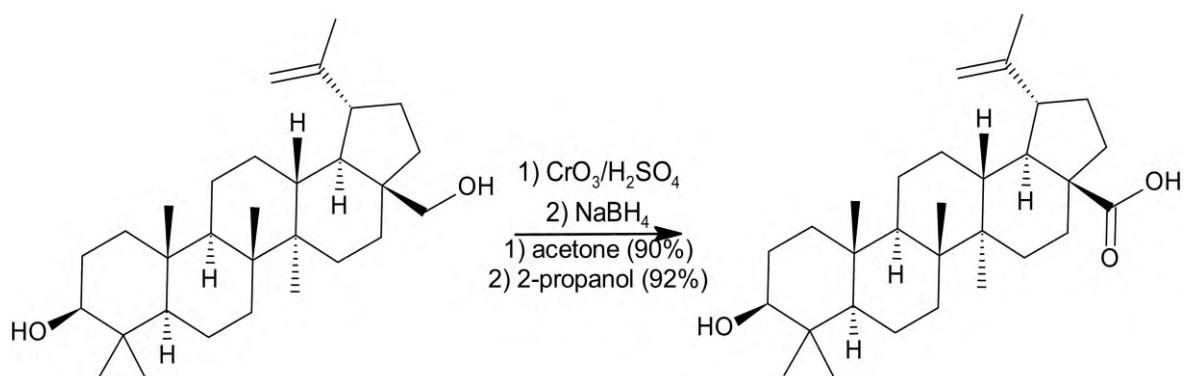


Рисунок 2 – Схема прямого окисления бетулина по Джонсу

В качестве альтернативы получения лучше растворимых, а следовательно более биологически доступных производных бетулина предпочтительны методы биотрансформации. Такой подход позволяет осуществить процесс с большей стерео- и региоселективностью, в более мягких условиях реакций, с относительно низкой стоимостью и меньшей нагрузкой на окружающую среду [9]. Иногда преимуществом является то, что некоторые реакции, которые чрезвычайно сложно провести в химическом синтезе, легко осуществляются с помощью ферментативных систем микроорганизмов или растений, отсюда являющихся единственно возможным инструментом для достижения поставленной цели. Такое преимущество наглядно продемонстрировали в своем обзоре Jan Vachorik и Milan Urban, обобщив все возможные положения в молекуле бетулиновой кислоты, которые подвергаются модификациям с помощью микроорганизмов (рисунок 3) [10].

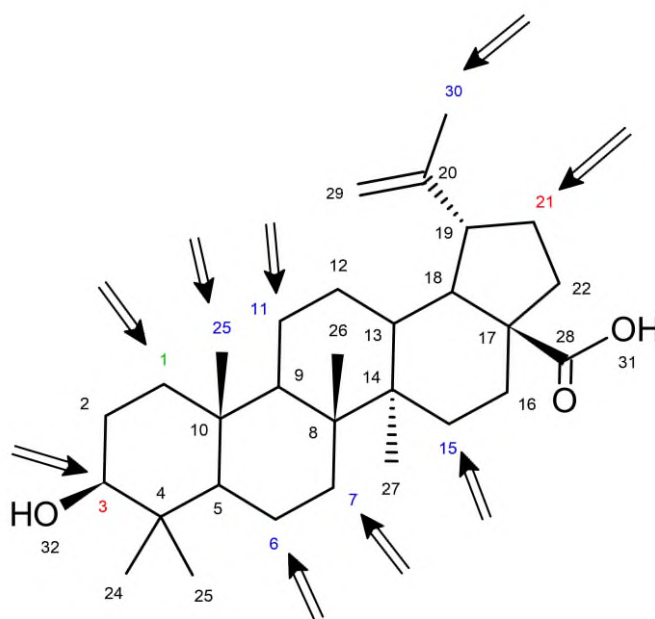


Рисунок 3 – Положения бетулиновой кислоты, которые подвергаются: ацетилированию - 1; окислению - 3, 21; гидроксильрованию - 6, 7, 11, 15, 25, 30; микроорганизмами

С точки зрения биологии очевиден подход через генетическую модификацию и получение трансгенных растений, нацеленных на сверхэкспрессию необходимых энзимов внутри клетки, таким образом повышая выход окисленных производных бетулина, и лишь затем их выделение. Однако следует учитывать существующие эффективные методики экстракции бетулина из невероятно богатой и возобновляемой базы древесных пород *Betulaceae*, что обеспечивает стратегическую коммерческую доступность, поэтому с

химической точки зрения выгоден подход, предполагающий конверсию изолированной органической субстанции. Собственно такие технологические решения по биотрансформации и рассмотрены далее.

**Биотрансформация бетулина с участием грибов.** Еще в начале XXI века достаточно изучена биоконверсия органических веществ, в частности тритерпеноидов, с использованием клеток грибов *Cunninghamella blakesleeana*. Имеется экспериментальная работа Y. Feng и др., где авторы применяя эти микроорганизмы предлагают инновационный одноступенчатый подход к биотрансформации бетулина в бетулиновую кислоту. Процесс биотрансформации протекал при 28 °С и скоростью шейкера 180 rpm в течение двух дней. После центрифугирования и экстракции продуктов этилацетатом их структура подтверждена с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Средний выход бетулиновой кислоты составил до 2,67 % [11].

Е. Czarnotta и др. получили бетулиновую кислоту с титром 182 мг/л используя *Saccharomyces cerevisiae*, сочетая метаболическую и технологическую инженерию. Сконструированные штаммы дрожжей экспрессировали гетерологичную лупеолсинтазу (LUP1) и редуктазу P450 (CPR) из *Arabidopsis thaliana* и монооксигеназу P450 (CYP) из *Catharanthus roseus* наряду с гомологичной скваленмонооксигеназой (ERG1). Также авторы установили, что решающее значение в процессе ферментации играет избыток этанола [12].

У С.-С. Jin и др. при использовании грибов *Yarrowia lipolytica* титр бетулиновой кислоты составил 51,87 мг/л во время ферментации. Для максимизации выработки авторы разделили путь синтеза бетулиновой кислоты на четыре отдельных модуля, подобно биосинтетическому пути в клетках растений: генерацию CYP/CPR, мевалоната, ацетил-КоА и редокс-кофактора. Титр был получен в результате ферментации в колбе, поэтому вероятно, что производственные показатели *Yarrowia lipolytica* могут быть дополнительно улучшены при надлежащем масштабировании и проведении процессе в ферментере [13].

Микроорганизмом, предложенным J. Liu и др. для оптимизации биотрансформации бетулина в бетулиновую кислоту, является *Armillaria luteo-virens* Sacc ZJUQH100-6. Биотрансформация проводилась при встряхивании на шейкере со скоростью 120 rpm, температуре 28 °С и отсутствии света. Помимо штамма гриба авторы показали увеличение интенсивности процесса на относительные 75 % и выхода кислоты до 9,32 % в зависимости от условий, в частности оптимальными определены присутствие в смеси 0,57 % полисорбата 80, рН 6 и длительность стадии инокуляции в 3 дня [14]. Все грибы-биопродуценты приведены на рисунке 4.

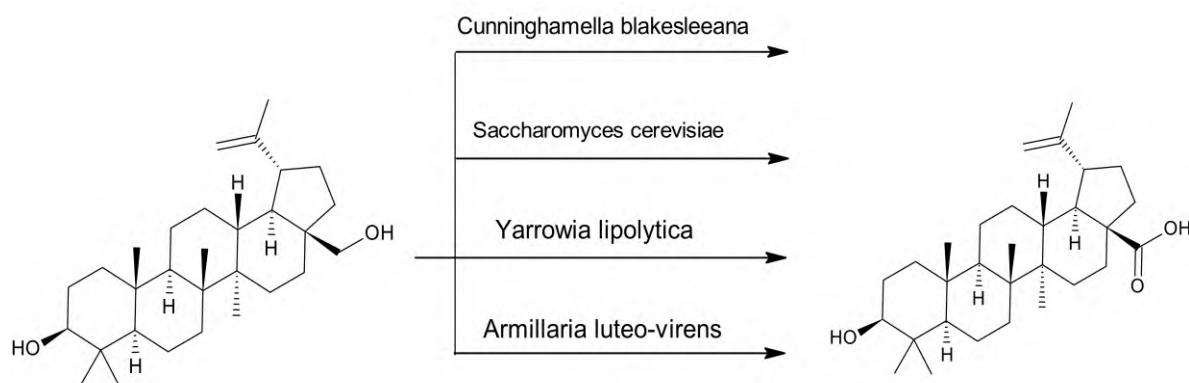


Рисунок 4 – Схема биотрансформации бетулина в бетулиновую кислоту с участием грибов

**Биотрансформация бетулина с участием бактерий.** D. Kumar и др. провели биотрансформацию бетулина в бетулиновую кислоту с помощью штамма *Bacillus megaterium*. Рабочим продуцентом являлся штамм KD235, показавший в ходе предварительных экспериментов по скринингу максимальную толерантность к бетулину и высокие значения конверсии. Подобрал оптимальные условия, такие как температура 30 °С,

pH 6,5 и концентрация бетулина в 3 г/л достигнута конверсия в 22 %. Кислоту выделили с помощью жидкостной экстракции, а подлинность подтвердили ВЭЖХ. Также авторы доказали увеличение конверсии на 11 % при надлежащем масштабировании путем замены лабораторной колбы на ферментер [15].

Несмотря на их широкое использование как основного инструмента в биотехнологических процессах, практически отсутствуют данные о применении штаммов *E. coli* для биотрансформации бетулина и его производных, что очевидно связано с доказанной высокой антибактериальной активностью последних [16].

**Заключение.** Предпочтение в качестве биокатализатора процессов окисления бетулина авторы отдают культурам грибов, что вероятно связано не столько с технологическими особенностями их генной инженерии, сколько с бактерицидной активностью объекта биотрансформации по отношению к большинству микроорганизмов. В пользу применения грибов также свидетельствуют и наибольшие значения конверсии субстрата – до 99 %.

Бетулин и бетулиновая кислота обладают многочисленными функциональными активностями. На современном фармацевтическом рынке бетулин и его производные уверенно заняли нишу биологически активных добавок, а также в качестве косметических кремов и экстрактов. Однако в настоящее время не наблюдается их применение в качестве полноценных лекарственных препаратов, несмотря на обширное количество экспериментальных подтверждений их свойств. Вероятно, это связано с низкой коммерческой доступностью, что, в свою очередь, обусловлено отсутствием эффективных методик по их получению, выделению и очистке. Решение указанных проблем должно привести к интенсификации применения фармацевтических субстанций на основе бетулина и получению новых агентов в борьбе с раком и ВИЧ.

В настоящее время относительно небольшое количество ферментативных систем грибов, микроорганизмов и растений используется для получения и модификации бетулина. Однако те же энзимы часто используются в синтезе других терпеноидов [17]. Существует огромное пространство для проведения реакций окисления, катализируемых различными цитохромами, и получения активных окисленных производных бетулина и других новых, еще неизвестных лупаноидов с потенциально большей растворимостью, биодоступностью и, как следствие, биологической активностью. Потенциал биотрансформации и ферментативного катализа терпеноидов на сегодняшний день не раскрыты полностью и предлагают много интересных тем для изучения.

**Благодарность.** Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития Томского государственного университета (Приоритет-2030).

#### Литература

- 1.Hordyjewska Anna et al. Betulin and betulinic acid: triterpenoids derivatives with a powerful biological potential // *Phytochemistry Reviews*, 2019. P. 7-16.
- 2.Hordyjewska Anna et al. Betulin and betulinic acid in cancer research // *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 2018, P. 2-4.
- 3.Amiri Shayan et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects // *Biotechnology Advances*, 2020, P. 3-4.
- 4.Alexandr E.G. Et al. Selecting a Green Strategy on Extraction of Birch Bark and Isolation of Pure Betulin Using Monoterpenes // *Sustainable Chemistry Engineering*, 2019. P. 17-20.
- 5.Saneja Ankit et al. Therapeutic applications of betulinic acid nanoformulations // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018. P. 2-7.
- 6.Boparai Amritveer et al. Betulin a pentacyclic tri-terpenoid: an hour to rethink the compound // *Journal of Translational Medicine & Research*, 2017. P. 2-4.