

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра біотехнології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ОТРИМАННЯ МЕЛАНІНУ»

Виконав: здобувач вищої освіти 2 курсу групи ПБТм21(1,10з)-01
спеціальності: 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Промислова біотехнологія
Дар'я АРКУШ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри біотехнології,
д.фарм.н., професор Леонід СТРЕЛЬНИКОВ

Рецензент: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., професор Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню методів отримання меланіну. Проаналізовано хімічний, біологічний та ферментаційний методи. Зокрема розглянуто такі параметри, як етапи отримання меланіну, вихід продукції, чистота продукту, екологічність. На основі цього було проведено порівняльний аналіз, визначено основні переваги та недоліки кожного методу. Також розглянуто основні типи меланіну та їх джерела, надано характеристику продуцентам меланіну.

Кваліфікаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків до розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Робота викладена на 72 сторінках, включає 2 таблиці, 7 рисунків, 1 додаток. Список використаної літератури містить 83 джерел.

Ключові слова: меланін, джерела меланіну, методи отримання меланіну.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the research of melanin production methods. Chemical, biological and fermentation methods were analyzed. In particular, such parameters as the stages of melanin production, product yield, product purity, environmental friendliness were considered. Based on this, a comparative analysis was conducted, the main advantages and disadvantages of each method were determined. The main types of melanin and their sources are also considered, and the characteristics of melanin producers are given.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, conclusions to the chapters, general conclusions and a list of used literature. The work is laid out on 72 pages, includes 2 tables, 7 figures, 1 appendices. The list of used literature contains 83 sources.

Key words: melanin, sources of melanin, methods of obtaining melanin.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Історія досліджень меланіну.....	8
1.2 Загальна характеристика та класифікація меланіну.....	11
1.2.1 Характеристика еумеланіну	13
1.2.2 Характеристика феомеланіну.....	14
1.2.3 Характеристика нейромеланіну.....	15
1.2.4 Характеристика аломеланіну	16
1.2.5 Характеристика піомеланіну.....	17
1.3 Практичне застосування меланіну.....	18
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
2.1 Хімічна структура меланіну	24
2.2 Характеристика продуцентів меланіну	28
Висновки до розділу 2	33
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ МЕЛАНІНУ	35
3.1 Ферментаційний метод отримання меланіну.....	35
3.1.1 Етапи отримання меланіну за допомогою мікробіологічного синтезу	39
3.1.2 Вихід продукції.....	40
3.1.3 Чистота продукту	41
3.1.4 Екологічність мікробіологічного синтезу.....	41
3.1.5 Переваги та недоліки методу	42

	4
3.2 Хімічний метод отримання меланіну	43
3.2.1 Етапи отримання меланіну методом хімічного синтезу	45
3.2.2 Вихід продукції.....	46
3.2.3 Чистота продукту	46
3.2.4 Екологічність хімічного синтезу меланіну	47
3.2.5 Переваги та недоліки методу	47
3.3 Біологічний метод отримання меланіну	48
3.3.1 Етапи отримання меланіну	50
3.3.2 Вихід продукції.....	51
3.3.3 Чистота продукту	52
3.3.4 Екологічність	53
3.2.5 Переваги та недоліки методу	53
3.4 Узагальнення порівняння методів отримання меланіну.....	55
Висновки до розділу 3	60
ВИСНОВКИ.....	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	63

ВСТУП

Актуальність. Меланін – це пігмент, що знаходиться в багатьох організмах від бактерій до ссавців. В організмі людини він відповідає за забарвлення шкіри, волосся та очей. Меланін захищає шкіру від ультрафіолетових променів та попереджує утворення раку шкіри. Також меланін відіграє важливу роль у розвитку мозку та зору [9].

Отримання меланіну залишається актуальною темою для багатьох науковців, бізнесменів і інженерів, оскільки він має великий потенціал в багатьох галузях, таких як косметика, фармація та підготовка матеріалів для електроніки [9].

Існує три основних методи отримання меланіну: біосинтез (за допомогою мікроорганізмів), хімічний синтез та отримання з природніх джерел.

Біосинтез використовує живі організми, такі як гриби та бактерії, для виробництва меланіну. Наприклад, деякі штами грибів родів *Aspergillus* та *Neurospora* можуть продукувати великі кількості меланіну за умови відповідних умов культивування. Також використання екстрактів рослин, таких як чай, містить таніни, що можуть бути використані для отримання меланіну [47].

На сьогоднішній день, біосинтез є одним з найбільш економічно ефективних методів отримання меланіну. Цей процес відбувається шляхом ферментативної реакції з використанням органічних речовин, таких як глюкоза або тирозин.

Іншим методом отримання меланіну є хімічний синтез. Цей процес відбувається з використанням хімічних реакцій, що включають в себе різні органічні та неорганічні речовини, які взаємодіють між собою. Одним з недоліків хімічного синтезу є використання шкідливих речовин, які можуть бути шкідливі для навколишнього середовища та здоров'я людей, які працюють з цими речовинами [9].

Одним із способів розв'язання проблеми шкідливого впливу хімічних речовин є використання нанотехнологій. Використання наночастинок меланіну дозволяє отримати високоякісний продукт без використання шкідливих хімікатів. Цей метод є більш екологічно чистим і безпечним порівняно з іншими методами [52].

Отримання меланіну з природніх джерел полягає в ізоляції меланіну з тварин, джерелами можуть бути волосся, шкіра, очі та інші органи, які містять значну кількість меланіну, або з рослин. Більшість природніх меланінів утворюються всередині меланосом та тісно пов'язані з деякими клітинними компонентами, такими як білки або мінерали. Отже даний метод полягає в ізоляції меланіну різними способами - жорсткою хімічною обробкою або більш м'якими методами: механічною сепарацією з використанням ультрацентрифуги; протеолітичним розщепленням з використанням ферментів для видалення матриці залишкових білків; або комбінацією обох стратегій.

Таким чином **метою роботи** стало проаналізувати методи отримання меланіну, визначити їх переваги та недоліки.

Завдання роботи:

1. Провести огляд літератури та розглянути історію досліджень меланіну.
2. Надати загальну характеристику меланіну та його класифікацію.
3. Дослідити способи застосування меланіну в медицині, фармації, косметології і т.д.
4. Проаналізувати ефективність використання різних джерел отримання меланіну.
5. Провести аналіз та порівняння різних методів отримання меланіну.
6. Вивчити вплив умов отримання меланіну на його властивості, такі як чистота, активність та стабільність.

Предмет роботи: вивчення методів отримання меланіну.

Об'єкт роботи: продуценти меланіну: тварини (ссавці, птахи, рептилії,

риби), бактерії (*Bacillus subtilis*, *Streptomyces sp.*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), гриби (*Aspergillus sp.*, *Cryptococcus neoformans*), людський мозок, рослини (кава, чай, виноград, чорниця і т.д.).

Методи досліджень. Під час аналізу літератури були використані теоретичні методи: порівняння, систематизація, узагальнення теоретичного і емпіричного матеріалу; мікробіологічні методи: вивчення умов та способів культивування продуцентів меланіну.

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень можуть бути запропоновані для впровадження у навчальний процес та практичне виробництво.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено вивчення загальної характеристики та класифікації меланіну, що дозволило поглибити знання щодо цього питання. Вперше були систематизовані основні методи отримання меланіну. Це дає змогу для оптимізації виробництва меланіну, який в перспективі може використовуватися у складі вітчизняних лікарських засобів, у косметологічній та харчовій промисловості.

Частина результатів експериментальних досліджень опубліковані та представлені на конференціях.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота із вступу, трьох розділів, висновків до розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Робота викладена на 72 сторінках, включає 2 таблиці та 7 рисунків. Список використаної літератури містить 83 джерел.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Історія досліджень меланіну

Дослідження меланіну почалося вже в 1805 році, коли хімік Генрі Браун вперше виділив цей пігмент з чорних смол, які були вилучені з деревини. Цей відкритий компонент, що мав темне забарвлення, зацікавив науковців, і розпочалося подальше дослідження його властивостей та ролі в живих організмах. Протягом наступних століть вчені продовжували вивчати меланін, спрямовуючи свої зусилля на дослідження його структури та фізичних властивостей.

У 1819 році німецький хімік Юстус фон Лібіг вперше описав меланін як складову частину чорної пігментації шкіри тварин. Він назвав цю речовину «меланойном» (від грецького "μέλας", що означає «чорний»), звертаючи увагу на його здатність утворювати темні плями на шкірі [8].

У 1913 році італійський дерматолог Віторіо Массарі провів дослідження, що показало, що меланін може виконувати захисну функцію для шкіри, що полягає у захисті від ультрафіолетового (УФ) випромінювання. Це спостереження відіграло важливу роль у подальшому розумінні впливу УФ-випромінювання на шкіру та розвитку методів захисту від його шкідливого впливу.

У 1926 році дослідники Гоккінс та Прауфер провели серію експериментів, що дозволили встановити, що меланін складається з різних пігментних компонентів, які містяться у великих молекулах. Вони також виявили, що меланін виробляється виключно в живих організмах. Це свідчить про важливу роль меланіну в біологічних процесах.

Подальші дослідження меланіну привели до розкриття його складної хімічної структури. У 1929 році хіміки Майкл Поліцці та Ірвінг Райтер провели

докладний хімічний аналіз меланіну, розкривши його склад та молекулярну будову. Ці відкриття сприяли глибшому розумінню меланіну як ключового фактора, відповідального за пігментацію шкіри, волосся та очей у людей та тварин.

У 1950-1960-х роках дослідження меланіну стали більш глибокими та точними завдяки введенню нових методів аналізу, зокрема електронної мікроскопії. Ці технологічні прориви дозволили науковцям отримати докладнішу інформацію про склад, структуру та функції меланіну. Електронна мікроскопія дозволила візуалізувати окремі меланінові зерна та дослідити їх внутрішню будову. У цей період було отримано багато нових відомостей про меланін. Виявилося, що меланін складається з різних типів пігментних компонентів, таких як еумеланін і феомеланін, які мають різний вплив на колір шкіри, волосся та очей. Крім того, було встановлено, що меланін має складну тривимірну структуру, яка включає послідовності полімерів та пігментні гранули.

Одним з ключових відкриттів в цей період було виявлення антиоксидантних властивостей меланіну. У 1948 році Бредфорд та Сміт показали, що меланін є потужним антиоксидантом, який захищає клітини від пошкоджень, спричинених вільними радикалами. Вільні радикали є хімічними сполуками, що можуть пошкоджувати клітини та спричиняти окислювальний стрес. Меланін, як ефективний антиоксидант, здатен знейтралізовувати вільні радикали та захищати клітини від їх шкідливого впливу.

Це відкриття меланіну як антиоксиданта мало важливе значення в медицині та косметології. Використання меланіну як активної складової в косметичних засобах та сонцезахисних засобах допомогло захистити шкіру від шкідливого впливу УФ-випромінювання та попередити пошкодження, пов'язані зі старінням шкіри та раком шкіри.

У 1980-х роках вчені почали досліджувати властивості наночастинок меланіну, що відкрило нові можливості їх застосування в різних галузях, зокрема

в медицині та екології. Використання наночастинок меланіну для захисту від шкідливого впливу ультрафіолетового випромінювання та хімічних речовин стало однією з найбільш перспективних областей застосування цього пігменту. Наночастинки меланіну можуть поглинати та розсіювати ультрафіолетове випромінювання, що забезпечує більш ефективний захист шкіри від його шкідливих наслідків [8].

У 2008 році група італійських науковців з Інституту хімії та технології реактивів у Неаполісі оголосила про відкриття нових меланінових пігментів у людському мозку. Вони виявили наявність еумеланіну та феомеланіну в мозкових тканинах здорових дорослих осіб. Ці меланінові пігменти були знайдені в різних частинах мозку, включаючи нейрони, гліальні клітини та кровоносні судини. Дослідження показали, що ці нові меланінові пігменти, знайдені у мозкових тканинах, можуть мати важливу роль у захисті клітин мозку від небезпечних отрут та шкідливих впливів середовища. Вони можуть виконувати функцію антиоксиданта, здатного захищати клітини від окислювального стресу та запобігати пошкодженню ДНК.

Це відкриття є важливим для збереження здоров'я мозку та може мати потенційну значимість для розвитку нових підходів до лікування та профілактики нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера. Проте, щоб підтвердити ці результати та з'ясувати точну роль меланіну у функціонуванні мозку, потрібні додаткові дослідження [80].

Сучасні дослідження меланіну охоплюють широкий спектр тем і застосувань. Наприклад, вивчаються процеси біосинтезу меланіну в організмах, механізми його впливу на запалення та імунну відповідь, а також розробляються нові методи його використання в медицині, косметології, харчовій промисловості та матеріалознавстві [40].

Дослідження біосинтезу меланіну дозволили краще зрозуміти механізми його формування і використати ці знання для розробки нових методів синтезу та

покращення якості продуктів, що містять меланін. Використання наночастинок меланіну у лікарській та косметичній продукції дозволяє підвищити ефективність засобів та зменшити їхню шкідливість для людини та навколишнього середовища.

Однією з важливих областей застосування меланіну є його потенційна роль у боротьбі з раком. Меланін може допомогти запобігти ушкодженню ДНК, знизити ризик розвитку раку шкіри та захищати клітини від негативного впливу ультрафіолетового випромінювання. Це створює перспективи для використання меланіну у розробці нових методів профілактики та лікування раку [22].

Недавні дослідження також показали, що меланін може мати корисні властивості для захисту від інших захворювань, зокрема хвороби Паркінсона та інших неврологічних захворювань. Вчені вивчають можливість використання меланіну для створення нових лікарських препаратів та методів захисту нервової системи, що відкриває перспективи у лікуванні цих хвороб [33].

Узагалі, дослідження меланіну продовжуються, і вони продемонстрували нові властивості та можливості цього пігменту в різних галузях науки і технологій. Розуміння ролі меланіну в організмі та його впливу на здоров'я може відкрити нові перспективи для розвитку нових методів лікування, захисту шкіри та розвитку нових матеріалів.

1.2 Загальна характеристика та класифікація меланіну

Меланін - це натуральний пігмент, який відповідає за забарвлення шкіри, волосся, очей і навіть деяких внутрішніх органів у людей і тварин. Він представляє собою гетерогенний полімер, що складається з фенольних або індольних мономерів [5].

Меланін формується в спеціалізованих клітинах, відомих як меланоцити, які розташовані в епідермісі (зовнішньому шарі шкіри), волосяних фолікулах, слизових оболонках і інших тканинах. Ці клітини мають унікальну здатність

виробляти, зберігати і виділяти меланін.

Будова меланіну варіюється залежно від його типу. У людей існують три основних типи меланіну: еумеланін, феомеланін та алломеланін. В залежності від типу кольори меланіну можуть варіюватися від темно-коричневого до чорного; іноді спостерігаються червонуваті та жовтуваті відтінки

Структура меланіну складна і включає пов'язані мономерні, які утворюють полімерний ланцюг. Мономерні меланіну містять фенольні або індольні групи, які можуть відреагувати між собою і утворювати хімічні зв'язки, що стабілізують структуру полімеру.

Безструктурність меланіну відноситься до його аморфної природи. Він не має чіткої кристалічної структури, що робить його складним для детального аналізу. Ця безструктурність сприяє його функціональності, оскільки меланін може взаємодіяти зі світлом і виконувати різноманітні функції.

Загально прийнятою є класифікація меланіну на еумеланін, феомеланін та алломеланін, яка базується на хімічному складі мономерної структури пігменту. Еумеланін має темно-коричневий або чорний колір і формується за участю фенольних мономерів. Феомеланін, натомість, має світліший колір, який може бути червонуватим або жовтуватим, і утворюється за участю фенольних мономерів, що містять сірковмісні групи.

Крім традиційної класифікації, існує й інша система класифікації меланіну, яка включає п'ять основних категорій: еумеланін, феомеланін, алломеланін, нейромеланін та піомеланін [24]. Еумеланін і феомеланін в цій класифікації відповідають тим же пігментам, що й у загальноприйнятій класифікації. Алломеланін є рідкісним типом меланіну, який включає в себе комбінацію фенольних та індольних мономерів.

Нейромеланін - це спеціальний тип меланіну, який знаходиться в нейронах головного мозку і здатний накопичувати метали, такі як залізо. Цей тип меланіну має темно-коричневий колір і відіграє важливу роль в захисті нейронів від окислювального стресу [1, 4].

Піомеланін є специфічним типом меланіну, який утворюється під впливом запальних процесів в організмі. Він має жовто-коричневий колір і може виявлятися у вигляді шкірних висипань або пухирів під час деяких захворювань.

Класифікація меланіну є важливою для розуміння його різноманітних функцій і властивостей. Кожен тип меланіну має свої унікальні властивості, які визначають його роль в організмі і вплив на фізичні характеристики, такі як колір шкіри, волосся і очей.

1.2.1 Характеристика еумеланіну

Еумеланін, будучи гетерогенним полімером, складається з двох основних мономерів - 5,6-дигідроксиіндолу (DHI) та 5,6-дигідроксиіндол-2-карбонової кислоти (DHICA). Ці мономери утворюють агрегаційну мережу олігомерів, що надає меланіну його характерні властивості.

DHI та DHICA є допахромами, що утворюються в результаті окиснення тирозину або леводопи. Після цього вони швидко циклізуються до циклодопи. Відносне співвідношення DHI та DHICA залежить від активності допа-таутомерази та наявності міді, і взагалі еумеланін складається переважно з DHICA. Це співвідношення має велике значення для кольору еумеланіну.

Переважна колірна пігментація еумеланіну виявляється в чорно-коричневому кольорі, який зустрічається в людському волоссі та шкірі. Однак, еумеланін також може бути вироблений деякими бактеріями, грибами та міксоміцетами. Навіть деякі протисти, зокрема окремий таксон міксоміцетів, можуть виробляти меланін і переходити в сплячі форми плазмодів за незвичайних природних умов [24].

Міксоміцети можуть виробляти меланін у спорах, при цьому вміст меланіну в темних спорах більший, ніж у світлих [42]. Розмір частинок природного еумеланіну не є однорідним. Наприклад, природний еумеланін у людській шкірі, очах та волоссі складається з однорідних частинок діаметром

200 нм і всі мають сферичну структуру.

Виявлено також, що підструктура меланосом, виділених із клітин ретинового пігментного епітелію худоби, складає приблизно 20 нм, що подібно до підструктури частинок меланіну кальмарів. Отже, існує припущення, що 200 нм сферична структура природного меланіну складається з агрегації менших видів частинок.

Щодо механізму агрегації еумеланіну, існує оновлена версія ієрархічного накопичення, яка складається з чотирьох рівнів та трьох кроків. Кожен крок агрегації збільшує розмір частинок на один порядок: олігомерні аркуші утворюють проточастинки (10-9 м), які потім утворюють луковичоподібну структуру і стискаються в менші, сферичні частинки А (10-8 м), а потім агрегуються до більших, антисферичних частинок В (10-7 м) [13].

1.2.2 Характеристика феомеланіну

Феомеланін походить від спільного попередника – допаквінону, як і еумеланін. Однак, L-допа інтегрує цистеїн для формування допа цистеїну (CD ізомеру), який з свого боку окислюється, циклізується та переставляється, утворюючи 1,4-бензотіазин. Pheomelanin полімеризується з кінцевого 1,4-бензотіазину [68]. При формуванні феомеланіну L-цистеїн або глутатіон додаються до множинних позицій у кільці допаквінону, але домінуючим ізомером, що утворюється, є 5-S-цистеїн-допа або 5-S-глутатіон-допа. Отже, основними структурами феомеланіну є бензотіазин та бензотіазол, які є олігомерами сірковмісних елементів, а не індольних одиниць. Пігмент, схожий на бензотіазин або бензотіазол, переважно має жовтуватий або червонуватий відтінок і зустрічається високими концентраціями у перах птахів, рудому волоссі людини, комах та земноводних, а також у плазунах, але у дуже малих кількостях. Крім того, повідомлялося про наявність коричневого меланіну у грибів, переважно на підставі жовтуватого кольору виділеного меланіну та

наявності сірковмісних груп, виявлених хімічним аналізом [29, 32].

Феомеланін є одним з двох основних типів меланіну, що визначають природний колір шкіри, волосся та очей у людей та інших ссавців. Інший тип меланіну - еумеланін - відповідає за темні відтінки шкіри, волосся та очей. Феомеланін має світло-коричневий або червонуватий колір, відтінки якого залежать від його концентрації та співвідношення з еумеланіном.

Структура феомеланіну включає в себе багато сірковмісних груп, які роблять його відмінним від еумеланіну, що містить більше індольних одиниць. Ці сірковмісні групи впливають на оптичні властивості феомеланіну і призводять до його жовтуватого або червонуватого кольору. Це пояснює, чому люди з великою кількістю феомеланіну у своєму організмі мають світлішу шкіру, волосся та очі.

1.2.3 Характеристика нейромеланіну

Нейромеланін є унікальним пігментом меланіну, який утворюється не в меланоцитах, а в катехоламінергічних нейронах чорної речовини головного мозку. Відомо, що нейромеланін містить блоки бензотіазину та індолу, причому цистеїн знаходиться у ядрі феомеланіну, а на поверхні - еумеланін [21].

Структура нейромеланіну включає в себе багато блоків бензотіазину та індолу, які формуються в результаті біохімічних процесів у катехоламінергічних нейронах. Ці блоки розташовані на основі феомеланіну в ядрі нейромеланіну та еумеланіну на його поверхні. Нейромеланін є темним і нерозчинним пігментом [71].

Утворення нейромеланіну пов'язане зі специфічними клітинами головного мозку, відомими як катехоламінергічні нейрони. Ці нейрони виробляють катехоламіни, такі як допамін, норадреналін та епінефрин. Під час біохімічних процесів, що відбуваються в цих нейронах, катехоламіни окислюються та

полімеризуються, утворюючи нейромеланін. Цей пігмент накопичується в окремих ділянках катехоламінергічних нейронів, називаючись «нігрозоматами». Відомо, що нігрозомата містять феомеланін у своєму ядрі та еумеланін на поверхні [14].

Функція нейромеланіну ще не повністю з'ясована, але вважається, що він може відігравати роль у захисті нейронів від окислювального стресу та впливу небажаних реакцій окислення катехоламінів. Крім того, нейромеланін може впливати на функціонування катехоламінергічних нейронів, включаючи модуляцію вивільнення нейромедіаторів та регулювання електричної активності.

Дослідження нейромеланіну мають важливе значення для розуміння різних нейродегенеративних захворювань, таких як паркінсонізм та шизофренія. З'ясування ролі нейромеланіну в цих захворюваннях може сприяти розробці нових стратегій лікування та профілактики.

1.2.4 Характеристика аломеланіну

Аломеланіни - це група гетерогенних пігментів без азоту, які зустрічаються у різних грибах та рослинах. Вони входять до класу полімерів з гетерогенною структурою. Аломеланіни мають похідні від різних сполук, включаючи дигідрофолову кислоту, гіперікову кислоту, катехол та інші.

Формування аломеланінів відбувається з декількох джерел. Один з найпоширеніших шляхів синтезу аломеланіну пов'язаний з окисненням або полімеризацією ди-DHN (1,8-дигідроксинафталену) або THN (1,3,6,8-тетрагідроксинафталену). Ці реакції приводять до утворення полімерів, які мають різні кольори та властивості [55].

Аломеланіни можуть мати широкий спектр кольорів, включаючи різні відтінки коричневого, жовтого, червоного та інших. Конкретний колір аломеланіну залежить від його хімічної структури та способу полімеризації. Наприклад, реакція полімеризації ди-DHN може породити аломеланіни

коричневого кольору, тоді як полімеризація THN може призвести до утворення червоного аломеланіну.

Аломеланіни відіграють різні функції у грибах та рослинах. Вони можуть служити як захист від ультрафіолетового випромінювання, а також забезпечувати структурну підтримку та міцність. Крім того, аломеланіни можуть бути важливими факторами взаємодії з довкіллям та захисту від патогенних мікроорганізмів.

У дослідженнях було виявлено різноманітність аломеланінів у різних грибах та рослинах, що свідчить про їхню значну хімічну та структурну різноманітність. Це робить їх цікавим об'єктом для подальших досліджень з метою вивчення їхніх властивостей, функцій та потенційного застосування [55].

1.2.5 Характеристика піомеланіну

На відміну від еумеланіну, піомеланін не має власного біосинтетичного шляху, але пов'язаний з активацією шляху деградації L-тироzinу або L-фенілаланіну. Піомеланін є водорозчинним пігментом, який утворюється під час накопичення та полімеризації гомогентизинової кислоти, що є побічним продуктом тирозинового катаболічного шляху [77].

Тирозиновий катаболічний шлях починається з дезамінування тирозину, що призводить до утворення p-гідроксифенілпірувату. Далі, p-гідроксифенілпіруват окислюється та декарбоксилюється, що призводить до утворення гомогентизинової кислоти. Цей процес включає подальше окиснення та декарбоксилювання молекули.

Остаточне утворення піомеланіну досягається через циклічне переставлення та послідовну полімеризацію гомогентизинової кислоти. У цьому процесі гомогентизинова кислота піддається полімеризації, утворюючи послідовні з'єднання молекул, що призводять до утворення піомеланінових структур [19].

Цей біосинтетичний шлях відіграє важливу роль у формуванні піомеланіну, який виявляється в різних біологічних системах. Піомеланін має світло-жовтий або червоно-коричневий колір та зустрічається у різних організмах, включаючи рослини, гриби та тварини.

Дослідження піомеланіну важливі для розуміння його функцій та ролі в біологічних процесах. Він може відігравати захисну роль від ультрафіолетового випромінювання, а також мати вплив на фізіологічні процеси, такі як регуляція водного балансу та структурна підтримка.

Крім згаданих вище меланінів, інші менш поширені меланіни час від часу утворюються. Пігменти трихроми (раніше відомі як трихосидерини) утворюються в тих же метаболічних шляхах, що і еумеланін та феомеланін, та мають менший молекулярний вагу, ніж оригінальний меланін. Крім того, існують грибні меланіни зі специфічними молекулярними характеристиками, більшість з яких синтезуються аскоміцетами через шлях полікетонових сполук, використовуючи 1,8-дигідроксинафтален (1,8-DHN) як попередник [32].

1.3 Практичне застосування меланіну

Меланін широко використовується в різних галузях завдяки своїм функціональним властивостям, таким як фоточутливість, бар'єрна властивість світла, здатність до звільнення вільних радикалів, антиоксидантна активність тощо. Він також має відмінну здатність діяти як засіб з редукції та капінг-агент для синтезу різноманітних металевих наночастинок. Наночастинки меланіну (MNP) або наночастинки, схожі на меланін (MLNP), мають унікальний потенціал як функціональні матеріали для покращення фізичних та функціональних властивостей нанокомпозитних плівок. Різноманітні харчові та біомедичні застосування були створені окремо або шляхом змішування меланіну або MLNP [62].

В промисловості, зокрема в області охорони навколишнього середовища та обробки води, меланін може бути використаний як адсорбент для контролю забруднення важкими металами. Важкі метали у різних хімічних формах та станах є високо міграційними, збагачуваними, латентними та біотоксичними та накопичуються, коли вони потрапляють у навколишнє середовище та організм людини, загрожуючи безпеці екологічного середовища та здоров'я людини. Порівняно з іншими адсорбентами, наночастинки мають вищу швидкість реакції та адсорбційну здатність завдяки своєму малому розміру, великій специфічній поверхні, високій поверхневій енергії та хімічній активності. Як типова природна, нетоксична наночастинка, меланін має велику специфічну поверхню, а структура поверхні містить багато функціональних груп та активних місць, які можуть зв'язуватися з важкими металевими іонами. Крім того, меланін сам по собі може рівномірно диспергуватися, але нерастворимий у воді, що сприяє наступним операціям, таким як твердо-рідке розділення. Цю чудову властивість меланіну можна ефективно використовувати в різних галузях промисловості [2, 68].

Було доведено, що меланін має ідеальний ефект як адсорбент, який може ефективно видалити Hg, Cr, Pb, Cu та інші важкі метали протягом короткого часу (3 годин).

Крім того, меланін також має хорошу ємність адсорбування, коли концентрація важких металів у розчині менше 10 мг / л. Ємність адсорбування навіть перевищує деякі комерційні адсорбенти, які на даний момент доступні на ринку. Меланін також може адсорбувати деякі органічні лікарські речовини через свою різноманітну та гетерогенну структуру. Меланін може зв'язувати широко використовувані ліки у високих концентраціях, такі як хлорохін, амлодипін, аторвастатин та тельмісартан. Кількість зв'язування позитивно корелює з концентрацією лікарської речовини.

У сільському господарстві меланін також може використовуватися як

фотозахисний агент для пестицидів, що продовжує дію ліків завдяки його хорошому поглинанню світла. Меланін може зменшувати вплив світла та кліматичних умов на біопестициди як *Bacillus thuringiensis* і є ідеальним фотозахисником для них [68].

Пакування їжі є важливою частиною харчової промисловості. Його основна роль полягає у захисті їжі від різних зовнішніх факторів, таких як температура, ультрафіолетове випромінювання, вологість, кисень, тиск, мікроорганізми тощо, щоб зберегти якість продуктів харчування та подовжити їх термін зберігання. Меланін має ефективні антиоксидантні, антирадіаційні та антибактеріальні властивості, які можуть бути використані в упаковці їжі для подовження терміну зберігання продуктів харчування. Додавання меланіну до поліетиленових плівок може покращити антиоксидантну та антибактеріальну активність та підвищити механічну міцність та герметичність. Додавання меланіну до полівінілових плівок може також підвищити герметичність, захист від ультрафіолету та антиоксидантні властивості. Коли меланін, ізольований з чорнила кальмара, додається до нанокompозитної плівки на основі каррагенану, підвищується термічна стабільність, стійкість до ультрафіолетового випромінювання та здатність боротися зі шкідливими мікроорганізмами. Плівки з низькою густрою поліетилену, змішані з меланіном, можуть значно підвищити термічну стабільність та захист від ультрафіолету, а також водостійкість та стійкість до олії. Як було відзначено, меланін має перспективне майбутнє в упаковці продуктів [62].

Меланін значно збільшує рівні специфічного та неспецифічного (включаючи збирання вуглецю) імунітету, гуморального імунітету та клітинного імунітету. Меланін телячих ПЕК може брати участь у регулюванні імунної відповіді сітківки, що підтверджується значним збільшенням виділення та виразності IL-6 в ретинальних епітеліальних клітинах. Меланін, видобутий з поверхні конідій *Aspergillus fumigatus*, у поєднанні з поверхнево-активною білком D, виконує ефект PAMP, стимулює виділення протизапальних цитокінів,

активує імунну відповідь господаря та сприяє більш ефективному фагоцитозу спор макрофагами. Ця унікальна функція може мати перспективні застосування для модуляційного лікування імунокомпрометованих пацієнтів та розробки нових імуномодуючих нутрацевтичних засобів або лікарських засобів.

Меланін має протиракову активність, яка полягає в сприянні апоптозу та інгібуванні ангиогенезу. Він може ефективно покращувати масу тіла, індекс печінки, селезінки та тимусу у мишей з раком і ефективно регулювати високі рівні різних протеаз, креатиніну (CRE), кров'яного азоту (BUN) та сечової кислоти (UA), спричинені запаленням, не викликаючи токсичних та побічних ефектів на інші нормальні клітини або тканини організму. Завдяки своєму доброму поглинанню світла, меланін може поглинати світло від ультрафіолетового до ближнього інфрачервоного діапазону та має хорошу ефективність перетворення фототермальної енергії, що може бути використано як фототермальний агент для багатомодальної іміджингової направленої фототермальної терапії (РТТ), щоб селективно знищити ракові клітини або тканини. Було повідомлено, що трансдермальний мікроігольчастий пластир, який містить меланін, генерує тепло та сприяє захопленню дендритними клітинами антигенів пухлин під дією ближнього інфрачервоного світла. Він також підвищує активність протиракових вакцин та сприяє протираковій імунній відповіді.

Меланін або меланоїдин мають гарні властивості до хелатування металів та можуть зв'язувати різні парамагнітні металеві іони, такі як гадоліній, залізо, марганець тощо, не спричиняючи токсичності для людей. Вони мають ідеальну біокомпатибельність та біозахист і є потенційними матеріалами для контрастних агентів T1 у МРТ. Довжина релаксації частинок MNP-Mn значно вища, ніж у випадку Omniscan, приблизно в три рази вища, ніж у діаміду гадолінію. Інтенсивність сигналу МРТ досягає максимуму через 3 години після введення. Крім того, аналіз за допомогою набору ssc-8 показав, що частинки MNP-Mn майже не цитотоксичні. Окрім зв'язування металевих іонів, меланін також може

підсилювати сигнали МРТ, зв'язуючись з ліпосомами. Після внутрішньовенного введення LIP-Mel у живих мишей на певний час, зображення МРТ місця ураження стають яскравими, а сигнали МРТ поступово підсилюються [28].

Розвиток та застосування природних активних інгредієнтів є популярним у косметичній індустрії. Меланін є природним наноконпонентом з різноманітними активними інгредієнтами. По-перше, меланін, як нетоксичний природний пігмент, може бути використаний як натуральний фарбник у косметиці. По-друге, антиоксидантна та антирадіаційна активність меланіну може бути додана до косметики як фотозахисний агент для продовження часу старіння косметики. Крім того, він має певний опсонізуючий ефект на шкіру, діючи як антивіковий агент, подібно до вітаміну С та вітаміну Е [68, 74].

Висновки до розділу 1

Меланін – це різновид полімеру, що складається з фенольних або індольних мономерних одиниць. Його структура нерегулярна, а функціональні можливості мають велику різноманітність. Кольорові варіанти меланіну переважно мають відтінки від темно-коричневого до чорного, хоча іноді можна спостерігати червонуваті та жовтуваті.

Меланін поділяється на кілька типів, залежно від його хімічної структури. Ці типи включають еумеланін, феомеланін та алломеланін, кожен з яких має унікальну мономерну структуру. Але існує і інша класифікація, яка поділяє меланін на п'ять основних категорій: еумеланін, феомеланін, алломеланін, нейромеланін та піомеланін.

Меланін відрізняється широким спектром функціональних властивостей – чутливість до світла, спроможність блокувати світло, вільнорадикальна активність та антиоксидантні властивості. Додатково, меланін може використовуватися як редуктор та стабілізатор при синтезі

металевих наночастинок. У промисловому середовищі меланін може служити адсорбентом для контролю забруднення важкими металами.

У сфері здоров'я, меланін може підсилити імунну систему, зокрема сприяти збільшенню специфічного та неспецифічного імунітету, гуморального імунітету та клітинного імунітету. Меланін також виявляє антиракові властивості, сприяючи апоптозу та інгібуванню ангиогенезу. Він також здатний поліпшити загальний стан організму, регулюючи рівні різних протеаз, креатиніну, кров'яного азоту та сечової кислоти, які можуть збільшуватися через запалення.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Хімічна структура меланіну

Хімічна структура еумеланіну досить складною (рис. 2.1) і є предметом активних досліджень. Незважаючи на декілька десятиліть досліджень, хімічна структура еумеланіну залишається неясною, а природа і мотиви збірки його світлопоглинаючих одиниць, або хромофорів, невідомі [30].

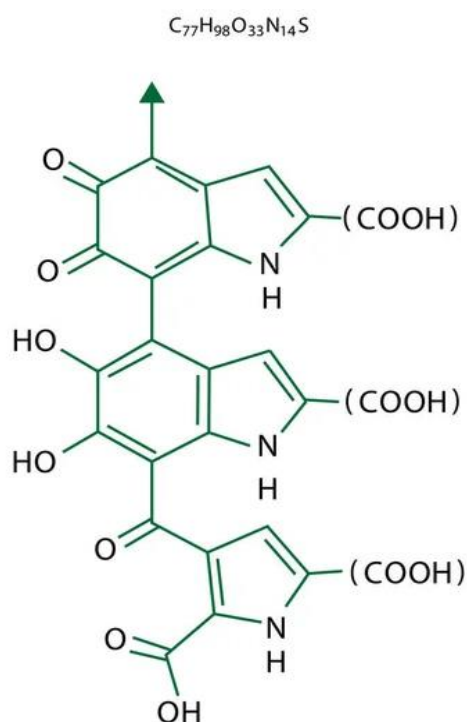


Рис. 2.1. Структурна формула еумеланіну

Вважається, що еумеланін формується з індольних сполук, 5,6-дигідроксііндолу (DHI) та 5,6-дигідроксііндол-2-карбонової кислоти (DHICA). Ці мономерні зв'язуються в протомолекули, які змінюють їх довжину зв'язування, але зберігають їх функціональні групи на основі гетероатомів. Електронне зв'язування може розповсюджуватися на кілька індольних груп, в залежності від стану окислення. Протомолекули, ймовірно, включають в себе різноманітні

суб'єдиниці, змінювані за станом окислення, такі як гідрохінон, метідхінон, імінхінон та хінон.

Основне джерело широкосмугового поглинання еумеланіну - це фізичне розташування його складників, а не їх хімічні характеристики. Комбінація порядку та безпорядку в фізичному розташуванні викликає «розмиванн» спектрального поглинання матеріалу, надаючи йому важливу спроможність блокувати широкий спектр. На відміну від хімічного безпорядку, який вивчався іншими дослідниками, виявилось, що обидва види безпорядку можуть грати доповнюючу роль у виробництві широкосмугового поглинання еумеланіну [75].

Еумеланін утворює маленькі кристали - хімічно впорядкований стан - але з внутрішньою випадковістю, такою, що орієнтації штабелюваних молекул можуть бути довільними, а розміри кристалів різними, формуючи агрегатні структури, які сильно безладні. Ця комбінація порядку та безпорядку сприяє широкосмуговому поглинанню еумеланіну.

Усі молекули еумеланіну мають базову хімію, але існує більше 100 варіацій цього складу; незначні варіації від однієї молекули до іншої можуть сприяти безпорядку, який розширює здатність поглинати світло.

Відомо, що феомеланін - це полімер, який містить сульфований бензотіазін і бензотіазол. Однак, на відміну від еумеланіну, який має відносно визначену структуру, хімічна структура феомеланіну є складною і менш вивченою. Його структура (рис. 2.2) включає в себе бензотіазол, який входить до складу через включення цистеїну в процес синтезу.

Хімічно феомеланіни відрізняються від еумеланінів тим, що їх структура олігомера включає одиниці бензотіазину та бензотіазолу, які утворюються замість DHI та DHICA, коли присутній амінокислота L-цистеїн.

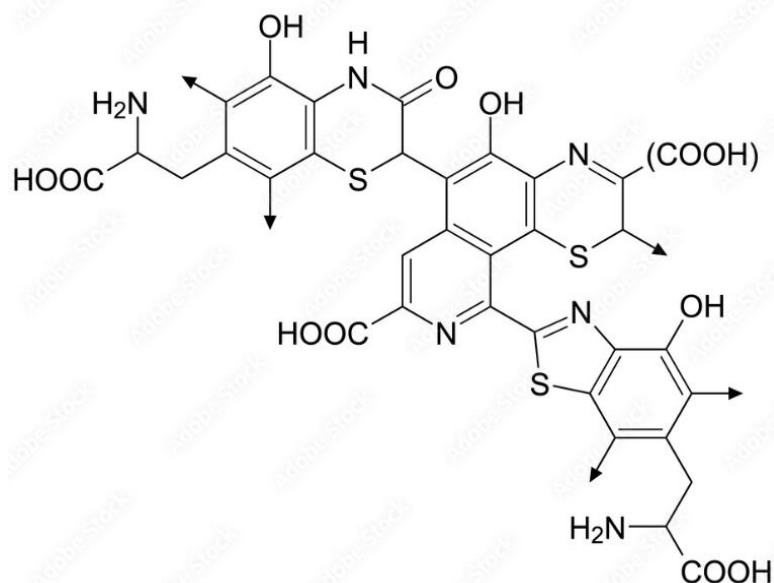


Рис. 2.2. Структурна формула феомеланіну

Феомеланіни відповідають за надання шкірі та волоссю відтінків від жовтого до червоного. Ці пігменти особливо концентровані в губах, сосках і т.д. Коли невелика кількість коричневого еумеланіну в волоссі змішується з червоним феомеланіном, виходить помаранчеве волосся, яке зазвичай називають «рудим». Феомеланін також присутній у шкірі, і через це руді люди часто мають більш рожевий відтінок шкіри [15].

Слід зазначити, що при синтезі феомеланіну необхідна сірковмісна амінокислота цистеїн як субстрат. Сірка у феомеланіні міститься в одиницях бензотіазолу (або бензотіазину), які доступні для приєднання металу. Важливо відзначити, що Zn корелює з пігментом феомеланіну [39].

Нейромеланін (NM) - це темний пігмент, що знаходиться в мозку. Він є полімером з мономерів 5,6-дигідроксіндолу. Нейромеланін надає конкретним відділам мозку, таким як чорна речовина виразного кольору.

Він є видом меланіну і подібний до інших форм периферійного меланіну. Він нерозчинний в органічних сполуках і може бути позначений срібним забарвленням. Він називається нейромеланіном через свою функцію та зміну кольору, яка з'являється в тканинах, що його містять. Він містить чорно-

коричневі пігментовані гранули.

Виявлено, що нейромеланін накопичується з віком, особливо після перших 2-3 років життя. Вважається, що він захищає нейрони в чорній речовині від залізо-індукованого окисного стресу.

Структура нейромеланіну досі не вивчена досконало, але деякі деталі відомі. Він в основному складається з меланіну, що утворений з допаміну (DA), з деяким внеском меланіну, що утворений з цистеїнілдопаміну (CysDA). Продукти окислення НМ з воднем показують, що в нейромеланіні входить близько 25% цистеїну в формі структури бензотіазіну. Редукційна гідроліза НМ гідридною кислотою дає 4-аміно-3-гідроксифенілетиламін (4-АНРЕА) як маркер одиниць, що утворені з CysDA. Співвідношення 4-АНРЕА до PDCA вказує на включення 21% одиниць, похідних від CysDA, в НМ. Ці деградаційні експерименти також підказують, що DOPA не включається в НМ до значної міри (приблизно 6% рівня DA) [16].

Аломеланін, тип меланіну, що знаходиться в рослинах, був вивчений не так глибоко, як інші рослинні пігменти. Для вивчення його складу та структури використовувалися ультрафіолетово-видима (UV-Vis) спектроскопія, спектроскопія електронного парамагнітного резонансу (EPR), масс-спектрометрія з матрично-асистованою лазерною десорбцією/іонізацією (MALDI-TOF MS) та інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FT-IR). Виявлено, що він є повністю кон'югованою ароматичною системою, що містить тетрасубститутовані ароматичні кільця, пов'язані зв'язками СС. Екстрагований матеріал демонструє широкосмуговий, безструктурний профіль поглинання, що є загальною рисою меланінів. Вимірювання MALDI-TOF MS показали, що аломеланін є гомополімером, побудованим з р-кумарової кислоти, і переважно складається з олігомерів низької молекулярної маси з 3-9 мономерних одиниць, де домінуючим є тетрамерний олігомер [76].

Втім, варто зазначити, що меланіни, включаючи аломеланін, не мають єдиної структури або стехіометрії. Це пов'язано з тим, що меланіни є складними

біополімерами, структури яких можуть значно варіюватися в залежності від їх походження та умов, за яких вони були сформовані. Незважаючи на це, хімічні бази даних часто надають структурні та емпіричні формули для сполук, подібних до меланіну [11].

Піомеланін - це тип меланіну, який відрізняється від інших своєю складною хімічною структурою. Він представляє собою полімер, що складається з різних мономерних одиниць, у тому числі з допаміну і допамінхінону. Це робить його важким для точного опису на молекулярному рівні.

Важливо відзначити, що піомеланін не має добре визначеної структури, як більшість біомолекул. Замість цього, він є аморфним полімером, з великою кількістю можливих варіацій у його структурі. Це означає, що різні молекули піомеланіну можуть мати різну структуру, в залежності від умов їх утворення.

Піомеланін включає в себе елементи, такі як вуглець, водень, кисень, а також мікроелементи, такі як мідь, залізо і марганець. Він також може містити азот, але це залежить від конкретних умов синтезу.

Ця складна структура відрізняє піомеланін від інших типів меланіну, таких як еумеланін і феомеланін, які мають більш визначену і зрозумілу хімічну структуру.

2.2 Характеристика продуцентів меланіну

Хоча виробництво еумеланіну спільне для багатьох форм життя, процеси та механізми можуть варіюватися. Ось кілька деталей щодо виробництва еумеланіну у різних організмах.

У ссавців еумеланін виробляється в спеціалізованих клітинах, відомих як меланоцити, які знаходяться в шкірі та волоссі. Меланоцити виробляють еумеланін через процес, який називається меланогенезом. Починаючи з амінокислоти тирозину, серія ензиматичних реакцій перетворює тирозин в DOPA, яке подальше перетворюється в еумеланін.

Птахи також виробляють еумеланін в меланоцитах, які знаходяться в їх шкірі та перах. Механізм схожий на той, який відбувається у ссавців. Еумеланін в птахів відіграє важливу роль не тільки у формуванні кольору шкіри та пера, але також може впливати на відповідь імунної системи.

Рептилії та риби також виробляють еумеланін в меланоцитах, проте механізми регуляції можуть варіюватися в залежності від виду. У риб, наприклад, меланоцити можуть переміщуватися по шкірі, змінюючи її колір.

Такі бактерії, як *Bacillus subtilis*, *Streptomyces sp.*, та інші здатні виробляти еумеланін. Вироблення меланіну в бактеріях часто є відповіддю на зовнішні стресори. Наприклад, відомо, що бактерії *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas*, *Bacillus* та інші виробляють меланін. *Klebsiella sp.*

Меланін є звичайним пігментом у грибах, і він відіграє різні ролі, включаючи захист від стресів навколишнього середовища. Зокрема еумеланін виробляється такими грибами, як *Aspergillus sp.*, *Cryptococcus neoformans* [3].

Феомеланін - це тип меланіну, який зустрічається у багатьох тварин, особливо у ссавців і птахів. Феомеланін більш поширений у людей з рудим волоссям і веснянками. Співвідношення феомеланіну та еумеланіну, іншого типу меланіну, відповідального за коричневу та чорну пігментацію, визначає колір волосся у людей і регулюється геном під назвою MC1R. Особи з двома копіями варіантної форми цього гена мають більшу частку феомеланіну у волоссі, що призводить до рудого волосся. Подібним чином у тварин генетичні фактори відіграють значну роль у визначенні наявності та кількості феомеланіну.

У птахів присутність феомеланіну пов'язана зі специфічними візерунками та кольорами. Наприклад, у багатьох видів птахів пір'я червонувато-коричневого кольору, яке пов'язане з феомеланіном. На виробництво феомеланіну у птахів впливають гормони, дієта та інші фактори навколишнього середовища.

Нейромеланін є особливим видом меланіну, який виробляється в мозку. Цей вид меланіну відіграє важливу роль в нервовій системі і зазвичай знаходиться в деяких частинах мозку, зокрема в субстанції чорній і латеральному

секторі чорної полоси.

Катехол-меланін є одним з основних типів меланіну, який виробляється у рослинах. Цей пігмент забарвлює різні частини рослини, такі як насіння, листя, плоди та стебла. Деякі рослини, які відомі своїми вмістом катехол-меланіну, включають каву, чай, виноград, чорницю та інші.

Кавові зерна містять катехол-меланін, що дає їм темно-коричневий колір. Катехол-меланін є відповідальним за розкриття кольорових тонів в кавовому напої, від світло-коричневого до темного чорного. Крім того, він також відіграє роль антиоксиданта та захищає рослину від ультрафіолетового випромінювання та окислювальних пошкоджень.

Листки чайних кущів містять катехол-меланін, який надає їм темний зелений або коричневий колір. Катехол-меланін є одним з факторів, що сприяють ферментації листків під час виробництва чорного чаю. Цей пігмент також має антиоксидантні властивості та може впливати на смак та аромат чаю.

Аломеланін, також відомий як дигідроксинафталеновий меланін (DNH-меланін), виробляється різними видами грибів та бактерій.

Aspergillus fumigatus. Цей грибок може виробляти два види меланіну - DNH-меланін та піомеланін. Ці пігменти вважаються важливими механізмами опору до стресу, а також факторами вірулентності. Путь DNH-меланіну кодується кластером, який включає шість генів (*abr1*, *abr2*, *aug1*, *arp1*, *arp2*, та *pksP/alb1 genes*), білки яких, схоже, є походженням пігменту в ендосомах. Ці везикули виводяться, а пігмент потім розташовується у стінці конідій під родлетним шаром [54].

Cryptococcus neoformans. Меланін у цьому виді грибів регулюється чотирма основними транскрипційними факторами (TFs), *Bzp4*, *Usv101*, *Mbs1*, і *Hob1*, потрібними для індукції гена лакази (*LAC1*). *Bzp4*, *Usv101*, і *Mbs1* незалежно регулюють індукцію *LAC1*, тоді як *Hob1* контролює вираз *Bzp4* і *Usv101*. *Cryptococcus neoformans* також виробляє піомеланін.

Bacillus anthracis є грам-позитивною спороутворюючою бактерією,

викликаючою хворобу відому як антрацит або харбуз. Вона може уражати тварин і людей. *B. anthracis* виробляє капсулу, яка містить аломеланін. Аломеланін є пігментом, який відповідає за темну кольорацію колоній бактерій. У них цей пігмент має захисну роль, допомагаючи їм вижити у непридатних умовах.

Pseudomonas aeruginosa є грам-негативною, паличкоподібною бактерією, яка поширена в природних середовищах, включаючи воду і ґрунт. Ця бактерія може бути патогенною для людей, особливо для імунокомпрометованих осіб. *P. aeruginosa* також може виробляти аломеланін, що дає колоніям бактерій зелену або синю-зелену колірну пляму.

Escherichia coli є грам-негативною, факультативно-анаеробною паличкоподібною бактерією. Вона є нормальним мікроорганізмом кишкової флори людей і тварин. Деякі штами *E. coli* можуть виробляти піомеланін, який має темно-коричневий або чорний колір. Піомеланін може мати захисну роль, відіграючи функцію антиоксиданта та захищаючи бактерії від ультрафіолетового випромінювання та окислювальних пошкоджень.

Staphylococcus aureus є грам-позитивною кокковою бактерією, яка може бути причиною різних інфекцій у людей, від шкірних до серйозних системних захворювань. Деякі штами *S. aureus* можуть виробляти піомеланін, що призводить до утворення темно-коричневих або чорних колоній. Піомеланін також може бути пов'язаний з захистом бактерій від окислювальних пошкоджень та імунних механізмів господарського організму.

У табл. 2.1 [74] наведено характеристику основних типів меланіну, їх джерела та прекурсори.

Таблиця 2.1

Характеристика основних типів меланіну

Типи меланіну	Джерело	Прекурсор
Еумеланін (DOPA-меланін)	Тварини (ссавці, птахи, рептилії, риби), бактерії (<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptomyces sp.</i> і т.д.), гриби (<i>Aspergillus sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> і т.д.)	Тирозин або L-допи
Феомеланін	Тварини (ссавці, птахи і т.д.)	5-S-цистеїн-допа
Нейромеланін	Лише людський мозок	Дофамін та 5-S-цистеїн-допа
Катехол-меланін	Рослини (кава, чай, виноград, чорниця і т.д.)	Катехол
Аломеланін (DNI-меланін)	Гриби (<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> і т.д.), бактерії (<i>Bacillus anthracis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і т.д.)	1,8-дигфдроксинафтален (DNI)
Піомеланін	Гриби (<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> і т.д.), бактерії (<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> і т.д.)	Гомогентизинова кислота

Висновки до розділу 2

Еумеланін, один з основних типів меланіну, має складну хімічну структуру, яка залишається предметом досліджень. Він формується з індольних сполук, таких як 5,6-дигідроксііндол (DHI) та 5,6-дигідроксііндол-2-карбонова кислота (DHICA), які з'єднуються у протомолекули. Еумеланін має широкосмугове поглинання світла, яке залежить від фізичного розташування його компонентів. Кристали еумеланіну мають комбінацію порядку та безпорядку, що сприяє його здатності блокувати широкий спектр світла. Детальніше дослідження необхідні для розуміння точної хімічної структури та механізму функціонування еумеланіну. Основні джерела еумеланіну: тварини (ссавці, птахи, рептилії, риби), бактерії (*Bacillus subtilis*, *Streptomyces sp.* і т.д.), гриби (*Aspergillus sp.*, *Cryptococcus neoformans* і т.д.).

Феомеланін - це полімер, що містить сульфований бензотіазін і бензотіазол. Його структура складна і менш вивчена порівняно з еумеланіном. Феомеланін відповідає за відтінки від жовтого до червоного в шкірі та волоссі. Він зустрічається у губах, сосках та інших ділянках тіла. Основні джерела феомеланіну: тварини (ссавці, птахи і т.д.).

Нейромеланін (NM) - темний пігмент, присутній у мозку, що складається з мономерів 5,6-дигідроксііндолу. Він надає чорну речовину мозку виразного кольору. Нейромеланін є формою меланіну, схожою на інші периферійні меланіни, і він накопичується з віком, захищаючи нейрони від окисного стресу, спричиненого залізом. Основні джерела нейромеланіну: головний мозок людини.

Аломеланін, тип меланіну, присутній у рослинах, був менш вивчений у порівнянні з іншими рослинними пігментами. Дослідження аломеланіну включали використання різних методів, таких як UV-Vis спектроскопія, EPR спектроскопія, MALDI-TOF MS та FT-IR спектроскопія. Виявлено, що аломеланін є кон'югованою ароматичною системою з тетрасубститутованими ароматичними кільцями, пов'язаними зв'язками C-C. Вимірювання MALDI-TOF

MS показали, що аломеланін є гомополімером, складається з олігомерів низької молекулярної маси з 3-9 мономерних одиниць, де домінуючим є тетрамерний олігомер. Загалом, меланіни, включаючи аломеланін, мають різні структури та стехіометрії, що залежать від їх походження та умов формування. Основні джерела: гриби (*Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* і т.д.), бактерії (*Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa* і т.д.)

Піомеланін - це тип меланіну, який відрізняється від інших своєю складною хімічною структурою. Він представляє собою полімер, що складається з різних мономерних одиниць, у тому числі з допаміну і допамінхінону. Це робить його важким для точного опису на молекулярному рівні. Основні джерела піомеланіну: гриби (*Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* і т.д.), бактерії (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і т.д.).

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ МЕЛАНІНУ

3.1 Ферментаційний метод отримання меланіну

Існує кілька способів отримання меланіну, які використовуються в сучасній науці та промисловості [74]:

1. Ферментаційний метод. Меланін може бути вироблено шляхом ферментації грибів або бактерій, таких як *Aspergillus oryzae*, *Streptomyces antibioticus* або *Bacillus subtilis*. Ці організми можуть виробляти меланін з використанням різних сировин, таких як цукор, амінокислоти, фруктоза, глюкоза та інші. Цей метод є екологічно чистим та безпечним, і дозволяє отримати меланін високої якості.

2. Хімічний метод. Меланін можна отримати з використанням хімічних реакцій, таких як окислювальна полімеризація, змішування фенолів, термічна полімеризація та інші. Цей метод є більш складним та небезпечним, і може призвести до утворення отруйних продуктів.

3. Біологічний метод. Меланін може бути вироблений шляхом використання генетично модифікованих організмів (ГМО). Цей метод дозволяє отримати меланін з використанням спеціальних генетичних конструкцій, які забезпечують виробництво меланіну в організмах. Однак, цей метод викликає деякі етичні й моральні питання.

Різноманітні біологічні ролі меланіну в бактеріях та грибах широко описані в літературі [49]. Однак контроль за синтезом меланіну в різних мікроорганізмах досліджується лише недавно. Беручи до уваги переваги використання мікроорганізмів для виробництва меланіну, таких як відсутність сезонних обмежень у рості, вигідність з точки зору вартості та екологічності, мікробний меланін є цінним джерелом природного меланіну. Зазвичай, більшість мікробних меланінів утворюються за допомогою трансформації або

тирозину (DOPA-шлях) або малоніл-коензиму А (DHN-шлях), яку сприяють різні набори ферментів (рис. 3.1) [74]. Перший шлях дуже схожий на синтез меланіну у ссавців. У цьому шляху попередник меланіну, тирозин, перетворюється на L-допу, а потім на допахінон за допомогою тирозінази та лактази. Допахінони дуже активні та самовільно окислюються та автополімеризуються, утворюючи меланін.

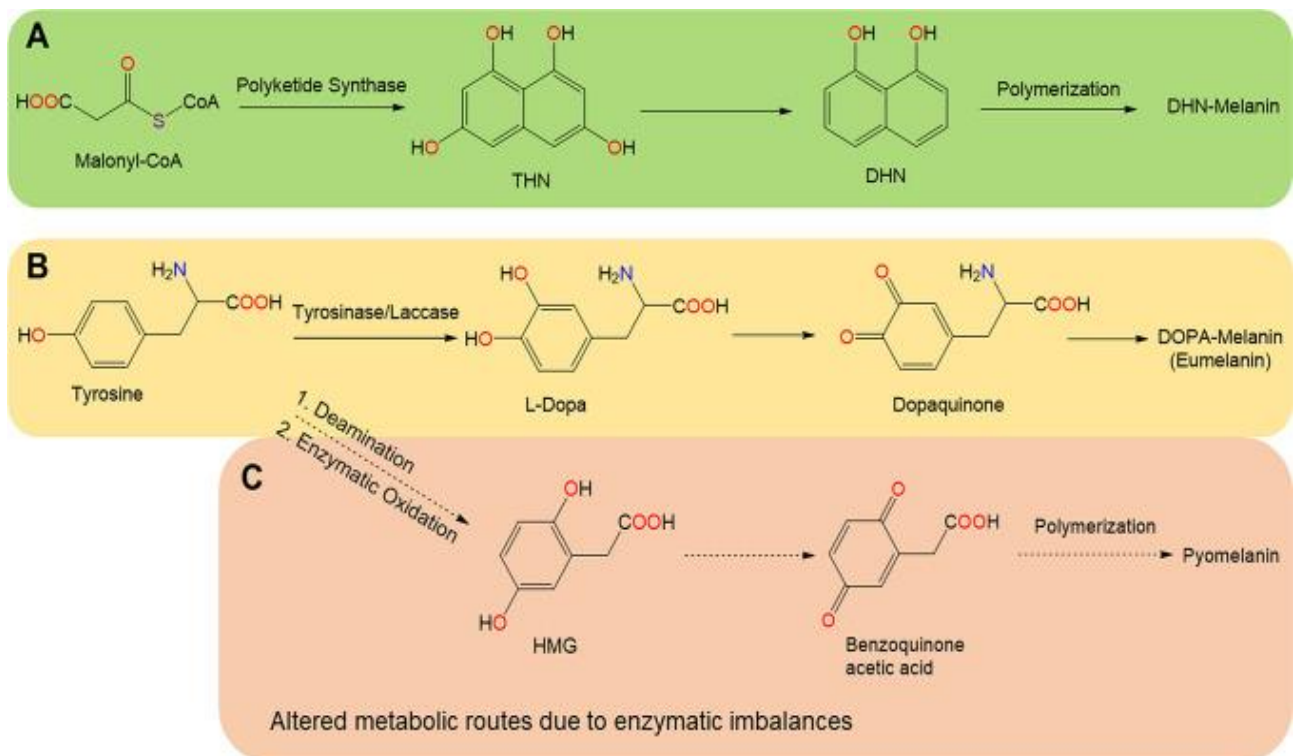


Рис. 3.1. Схематичне зображення шляхів синтезу меланіну в різноманітних мікроорганізмах:

A – DHN-шлях. **B** – DOPA – шлях. **C** – Альтернативний шлях синтезу, що веде до утворення інших типів меланінів

Синтезований меланін за допомогою DOPA-шляху називається DOPA-меланіном або еумеланіном. Однак під час катаболічного процесу інші гідроксильовані ароматичні сполуки, такі як гомогентисова кислота, можуть накопичуватися через ферментативні дисбаланси або переривання, що може призвести до різних типів меланіну. У другому шляху, відповідний попередник,

малоніл-коензим А, виробляється ендогенно. За допомогою полікетид-синтаз, послідовне декарбоксільоване з'єднання п'яти молекул малоніл-коензиму А створює 1,3,6,8-тетрагідроксинафталин (THN). THN потім пройшов через серію реакцій зниження та дегідратації, щоб утворити 1,8-дигідроксинафталин (DHN). Полімеризація DHN призводить до DHN-меланіну як кінцевого продукту [53, 55]. Слід зазначити, що обидва шляхи можна знайти у бактерій та грибів. Однак більшість бактерій та базидіоміцетних грибів синтезують меланін через DOPA-шлях, тоді як аскоміцетні та деякі несправжні гриби, включаючи макроскопічні гриби, наприклад *Tuber spp.*, використовують DHN-шлях для виробництва меланіну.

Щодо високопродуктивного виробництва меланіну, мікроорганізми, що використовують DHN-шлях, не є перевагою, оскільки у цьому шляху пігмент синтезується внутрішньоклітинно і тісно прикріплюється до внутрішньої стінки клітини [72]. Це робить екстрагування меланіну надзвичайно складним і може спричинити виникнення артефактів, що походять від агресивних хімічних розчинників. Як альтернативу, меланогенез за допомогою DOPA-шляху є механізмом, який мікроорганізми використовують для нейтралізації токсичних фенольних сполук з навколишнього середовища, таких як ті, що виділяються мікроорганізмами під час захисту господаря. Отже, багато мікроорганізмів залежать від екзогенних тирозинових субстратів або похідних тирозину для синтезу меланіну. Це велика зацікавленість для вчених, які вивчають меланізацію мікроорганізмів, оскільки меланін виробляється позаклітинно і тому можна уникнути агресивної екстракції. Крім того, ці характеристики дозволяють значний контроль над виходом та типом отриманого меланіну. Хоча тирозин визначається як основний субстрат меланіну, інші катехоламіни, такі як допамін та норепінефрин, також можуть використовуватися як субстрати [74].

Однак важливо зазначити, що меланіни, отримані з різних субстратів, можуть відрізнятися за структурою через різні катаболічні процеси з різними включеними ферментами. Це створює можливість налаштувати фізико-хімічні

властивості та оптимізувати виробництво мікробного меланіну.

Утворення меланіну значно залежить від регулювання ферментів синтезу меланіну, яке здійснюється за допомогою декількох факторів живлення та фізико-хімічних умов. Пептон, глюкоза та екстракт дріжджів часто вибираються як джерела вуглецю та азоту. Недавні дослідження також використовували сільськогосподарські залишки, такі як екстракт відходів фруктів, кукурудзяний отщеп та екстракт пшеничної класи, щоб знизити вартість виробництва при забезпеченні високого виходу продукції [83].

Мідь є важливим елементом для виробництва меланіну через її роль як кофактора для лактази та тирозинази. Зміна кількості доданої міді призводить до неправильної пігментації в декількох видів грибів і бактерій [31]. З іншого боку, окрім міді, інші метали також можуть підвищувати утворення меланіну. Останні дослідження показали значне збільшення активності тирозинази та утворення меланіну за рахунок додавання заліза та нікелю. З іншого боку, присутність металів може викликати стресову реакцію в мікроорганізмах, що призводить до утворення меланіну. В інших випадках синтез меланіну сприяє різним видам стресу, наприклад: висока температура, нутрієнтно-бідні середовища зростання, гіперосмотичний тиск тощо [78].

Оскільки на синтез меланіну впливає багато різноманітних факторів, не існує універсального середовища для культивування меланогенних мікроорганізмів. Замість цього, склад та співвідношення кожної компоненти повинні бути визначені залежно від виду організму. Також слід ретельно розглянути такі фактори середовища, як температура, рН, наявність кисню та аерації, світло, стрес та опромінення під час культивування, оскільки вони значно впливають на зростання клітин та біосинтез пігментів. Деякі статистичні інструменти, такі як метод Тагучі, метод Плакета-Бермана або метод відгуків поверхні зазвичай використовуються для проектування багатфакторних експериментів та оцінки впливу кожного фактора на процес виробництва [74].

Раніше більшість досліджень, що стосуються меланіну інших

мікроорганізмів, таких як *Aspergillus carbonarius* або *Streptomyces glaucescens* NEAE-H, не могли досягти відповідної виходу меланіну для промислового застосування ($< 1 \text{ г L}^{-1}$ середовища), навіть після оптимізації умов росту. Натомість, дослідження, що спрямовані на оптимізацію виробництва меланіну, використовують гриби та бактерії, що мають здатність виробляти меланін шляхом трансформації тирозину. Оптимізовані протоколи зазвичай передбачають екзогенне постачання тирозину, міді та / або інших металічних іонів і показують можливість вироблення пігментів меланіну в значних видачах. Наприклад, умови лабораторійного вирощування дозволяють виробляти меланін у грамовому масштабі (28 г L^{-1} середовища) за допомогою *Armillaria cepistipes*, що відкриває шлях для масштабування на промисловому рівні та майбутніх застосувань меланіну [61].

Не останнім фактором є можливість покращення виробництва бактеріального меланіну за допомогою технік генної інженерії для збільшення природної меланогенної здатності деяких організмів або створення нових штамів, що виробляють меланін. Найпоширенішою генетичною модифікацією для покращення/створення виробничого штаму є збільшення експресії генів, що кодують ферменти, які беруть участь у формуванні меланіну, переважно тирозиназ [74].

3.1.1 Етапи отримання меланіну за допомогою мікробіологічного синтезу

Виробництво меланіну за допомогою мікроорганізмів зазвичай починається з вибору підходящого штаму мікроорганізму, який здатний виробляти меланін (рис. 3.2). Це може бути, наприклад, певний вид бактерій або дріжджів. Ці мікроорганізми вирощуються в контрольованих умовах в біореакторах, де можна регулювати такі параметри, як температура, рН та концентрація поживних речовин [34].

Важливим етапом є оптимізація умов для максимального виробництва меланіну. Це може включати регулювання температури, рівня рН, часу культивування та концентрації поживних речовин. Для цього можуть використовуватися різні методи, включаючи дизайн експериментів та математичне моделювання [26].

Після того, як мікроорганізми виробили достатню кількість меланіну, пігмент ізолюється. Це зазвичай включає етапи центрифугування та/або фільтрації для видалення клітин, а потім додаткові етапи очищення для видалення небажаних продуктів та отримання чистого меланіну [65].

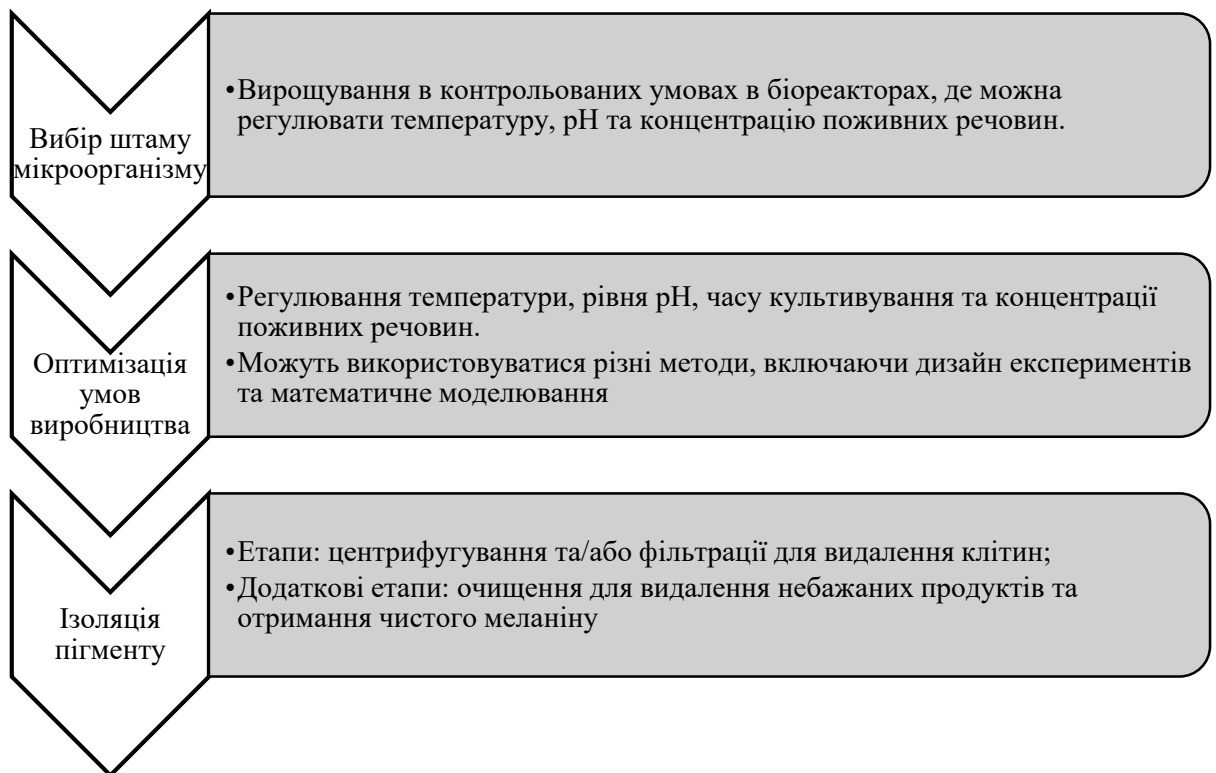


Рисунок 3.2. Етапи отримання меланіну методом біосинтезу

3.1.2 Вихід продукції

Мікробіологічний синтез меланіну використовує бактерії або гриби, які природно продукують цей пігмент. Деякі з найпоширеніших мікроорганізмів, які використовуються для цієї мети, включають *Streptomyces*, *Pseudomonas*,

Aspergillus і *Cryptococcus*.

Ефективність цього методу в значній мірі залежить від вибраного мікроорганізму, умов культивування, методів вилучення та очищення меланіну. Вихід продукції може бути досить високим. Наприклад, *Aspergillus niger* може продукувати близько 6,3 г меланіну на літр культуральної рідини [65]. Проте, так само як і в інших методах, ці значення можуть варіюватися в залежності від конкретних умов культивування та вилучення.

3.1.3 Чистота продукту

Чистота меланіну, отриманого за допомогою мікробіологічного синтезу, може варіюватися в залежності від типу мікроорганізму, умов культивування та методу очищення. В результаті такого процесу можуть утворюватися побічні продукти, які потребують подальшого очищення.

Pseudomonas stutzeri, використовуваний для біосинтезу меланіну, може виробляти меланін з чистотою приблизно 88% при оптимізації умов культивування та очищення [25]. Зазвичай, для забезпечення високої чистоти продукту, меланін подається додатковому етапу очищення, що може включати діаліз, центрифугування або хроматографію.

Однак важливо відзначити, що методи біосинтезу меланіну все ще знаходяться в стадії розвитку, і існує багато можливостей для подальшого вдосконалення цих процесів для отримання меланіну високої чистоти.

3.1.4 Екологічність мікробіологічного синтезу

Мікробіологічний синтез меланіну має потенційно високий рівень екологічності, оскільки він здійснюється за допомогою живих організмів, таких як гриби та бактерії, і не вимагає використання токсичних хімічних реагентів, які є характерними для хімічного синтезу.

Біологічний синтез меланіну також може використовувати біомасу або органічні відходи як сировину, що робить його потенційно сталим і відновлюваним [6].

Проте, мікробіологічний синтез також має свої виклики. Наприклад, контроль за процесом виробництва та забезпечення уніформності і чистоти продукту можуть бути складнішими, ніж в хімічних методах. Крім того, мікроорганізми можуть вимагати специфічних умов зростання та харчування, що може вплинути на загальну екологічність процесу [27].

3.1.5 Переваги та недоліки методу

Мікробіологічний синтез меланіну має ряд переваг, які можуть зробити його привабливим для промислового використання.

Меланін, отриманий від мікроорганізмів, часто виявляється біосумісним та безпечним для біомедицинських застосувань, подібно до природного меланіну. Мікробіологічно синтезований меланін зазвичай не має ризику токсичності або небажаних біологічних реакцій [18].

Другою важливою перевагою є те, що мікроорганізми можуть виробляти меланін в умовах, які можуть бути точно контрольовані та оптимізовані. Це дозволяє точно контролювати кінцеву структуру та властивості меланіну.

Крім того, біотехнологічний метод виробництва меланіну часто є більш економічно ефективним, особливо для великомасштабного виробництва. Мікроорганізми, які використовуються для виробництва меланіну, можуть бути легко масштабовані та використовувати дешеві сировини, такі як цукри або біомаса [82].

Нарешті, важливо відзначити, що мікробіологічний синтез меланіну може бути екологічно більш сталим, оскільки він може використовувати відновлювані ресурси та створювати менше відходів порівняно з хімічним синтезом [50].

Мікробіологічний синтез меланіну, не дивлячись на свої переваги, також

має ряд недоліків, що можуть обмежувати його використання в деяких ситуаціях.

Одним з основних недоліків є складність управління процесом синтезу. Незважаючи на те, що бактерії та гриби можуть виробляти меланін, контроль за процесом та стабілізація вихідного продукту можуть бути викликом. Вони можуть вимагати ретельного контролю за умовами середовища, включаючи температуру, рН, концентрацію поживних речовин та інші параметри [48].

Другим недоліком є потенційна обмеженість масштабованості. Хоча мікробіологічний синтез може бути ефективним на невеликому масштабі, великомасштабне виробництво може бути викликом через високі вимоги до ресурсів, таких як простір, енергія та вода.

Ще одним недоліком є потенційна варіабельність вихідного продукту. Оскільки бактерії та гриби – живі організми, вони можуть реагувати на зміни умов середовища, що може вплинути на якість та властивості меланіну [18]. Нарешті, хоча мікробіологічний синтез меланіну може бути більш екологічно сталим в порівнянні з хімічним синтезом, він все ще вимагає значних ресурсів та може викликати певні екологічні проблеми, такі як відходи та водовідбір [66].

3.2 Хімічний метод отримання меланіну

У останнє десятиліття було проведено значну кількість досліджень зі синтезу матеріалів, властивості яких наслідують природні меланіни. У хімічному синтезі полідопамін, який має деякі властивості, схожі на природні меланіни через спільні функціональні групи, такі як катехол, амін і імінні групи, синтезується шляхом окислювальної полімеризації дофаміну. Висока настроюваність полідопаміну сприяла швидкому просуванню досліджень цього матеріалу. Зокрема, коли йдеться про дослідження матеріалів на основі синтетичних меланінів, як правило, мають на увазі полідопамін та його похідні [69].

Існують три загальні підходи для синтезу полідопаміну [43]:

- окислення у розчині;
- ферментативне окислення;
- електрополімеризація.

Окислення у розчині з лужним середовищем широко використовується і передбачає окислення киснем та самополімеризацію мономерів дофаміну. Другий підхід часто пов'язаний з ферментативним окисленням L-тирозину за допомогою ферменту тирозінази. Інший метод цього підходу полягає в окисленні дифенольних груп дофаміну з подальшою полімеризацією до полідопаміну за допомогою ферменту лактази. Нарешті, метод електрополімеризації головним чином використовується для формування полідопаміну на електроді В деоксигенованому розчині можна ефективно отримати полімерні плівки з високою товщиною, застосовуючи відповідну електричну напругу. Однак, недоліком цього методу є вимога щодо того, що поверхня електрода повинна бути провідною, тому полідопамін може бути депоновано лише на провідних матеріалах.

Незважаючи на кілька спроб імітувати природні меланіни, синтетичні меланіни часто мають змінені структурні та функціональні властивості порівняно з природними меланінами [12]. Деякі звіти демонструють, що природні меланіни у біотехнологічних застосуваннях перевершують синтетичні меланіни. Наприклад, меланін з чорнил кальмара має більшу специфічну ємність (16,1 порівняно з 7,9 мАг⁻¹) у водних натрієвих іонних батареях порівняно з полідопаміном.

Вищу ефективність природних меланінів можна пояснити їх вродженими властивостями, включаючи вміст карбоксильних груп у вихідних попередників (тирозину або L-допи, порівняно з допаміном, який не містить карбоксильної групи), механізм меланогенезу, унікальну наноструктуру гранул меланіну, зв'язаних з невеликою кількістю білків, та вищий ступінь гідратації молекул [7].

3.2.1 Етапи отримання меланіну методом хімічного синтезу

Виробництво меланіну через хімічний синтез вимагає складних хімічних реакцій, але відкриває можливості контролювати структуру та властивості отриманого пігменту (рис. 3.3). Хімічний синтез може починатися з таких простих вихідних матеріалів, як тирозин або індол, які проходять через ряд хімічних реакцій для утворення меланіну [57].

Першим етапом може бути окиснення вихідного матеріалу, що включає додавання атомів кисню до молекул, що призводить до формування високореактивних проміжних продуктів, які потім можуть реагувати один з одним або з іншими молекулами для утворення меланіну [41].

Ці процеси часто вимагають відповідної температури, тиску, кислотності (рН) та інших умов, які мають контролюватися для отримання бажаного продукту. Залежно від точних умов, можуть утворюватися різні види меланіну з різними властивостями [23].

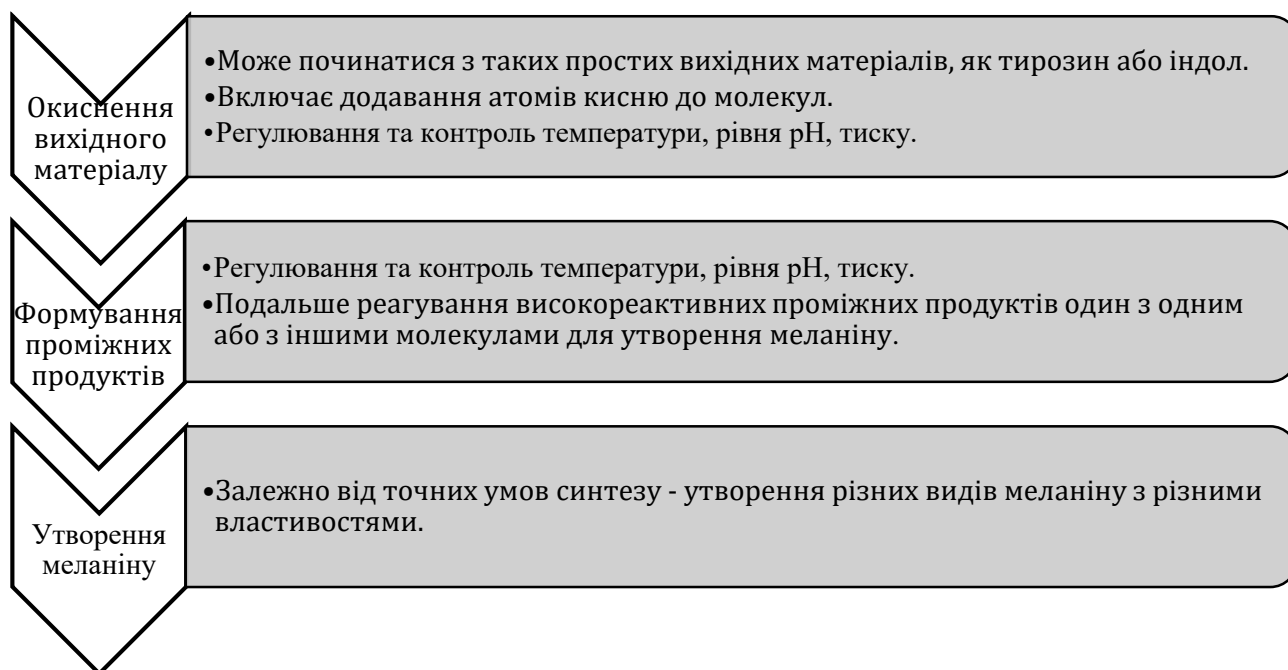


Рисунок 3.3. Етапи отримання меланіну методом хімічного синтезу

3.2.2 Вихід продукції

Хімічний синтез меланіну включає окиснення тирозину за допомогою окисників, таких як пероксид водню або перманганат калію. Цей процес, як правило, включає в себе кілька стадій, протягом яких тирозин перетворюється на DOPA (3,4-дигідроксифенілаланін), а потім на допамін, який в кінцевому рахунку окиснюється до меланіну.

Ефективність хімічного синтезу меланіну залежить від багатьох факторів, включаючи концентрацію тирозину, використовуваний окисник, рН середовища, температуру та час реакції. При оптимальних умовах вихід продукції меланіну може досягати близько 60% [36]. Однак ці значення можуть суттєво варіюватися в залежності від конкретних умов синтезу.

3.2.3 Чистота продукту

При хімічному синтезі меланіну контроль над процесом вищий, що дозволяє отримати продукт з високою чистотою. Цей процес часто використовує прості молекули, такі як тирозин або DOPA (3,4-дигідроксифенілаланін), які окислюються до меланіну за допомогою специфічних каталізаторів або ензимів.

Наприклад, меланін, синтезований з тирозину, може досягти чистоти більше 95% при оптимізації умов синтезу [46]. Однак, це може вимагати використання високих концентрацій тирозину та ретельного контролю над реакційними умовами.

Необхідно відзначити, що хімічний синтез може вимагати використання дорогих реагентів та обладнання, що може вплинути на вартість виробництва.

3.2.4 Екологічність хімічного синтезу меланіну

Хімічний синтез меланіну може мати ряд екологічних викликів, зокрема через використання хімічних реагентів, які можуть бути шкідливими для навколишнього середовища та забруднювати ґрунт і воду, якщо вони не видаляються належним чином.

Методи хімічного синтезу також часто вимагають використання великої кількості енергії, що може призвести до високих рівнів викидів вуглецю. Однак, існують дослідження та розробки в області зеленого хімічного синтезу, які мають на меті зменшити ці впливи [20].

Водночас, необхідність в використанні синтетичних реагентів може також створювати проблеми з утилізацією відходів. Заходи з управління відходами, такі як переробка або знешкодження, можуть вимагати додаткових витрат та ресурсів [35].

3.2.5 Переваги та недоліки методу

Хімічний синтез меланіну має ряд значущих переваг, які роблять цей метод привабливим для промислового виробництва.

Однією з основних переваг є можливість контролювати процес синтезу. Використовуючи хімічні реагенти та контролюючи умови реакції, виробники можуть точно регулювати структуру та властивості меланіну. Це може бути важливим для певних застосувань, де потрібні специфічні властивості меланіну [17].

Ще однією перевагою хімічного синтезу є його висока продуктивність. Він може дати значно більший вихід меланіну порівняно з природними джерелами, що робить його більш ефективним та економічно вигідним для великомасштабного виробництва [81].

Третя перевага полягає в тому, що хімічний синтез не залежить від

природних ресурсів. Це зменшує ризик вичерпання ресурсів та можливих коливань у постачанні, пов'язаних з сезонними змінами або екологічними впливами [38].

Останнє, але не менш важливе, хімічний синтез меланіну не стикається з етичними проблемами, пов'язаними з використанням тваринних джерел, що може бути критичним для деяких споживачів та компаній [67].

Хімічний синтез меланіну, хоча і має багато переваг, все ж таки має і деякі недоліки. Перш за все, хімічний синтез часто включає використання різноманітних хімічних реагентів, деякі з яких можуть бути небезпечними або токсичними. Це може створювати проблеми з безпекою та здоров'ям працівників, а також може мати вплив на довкілля [63].

Другим недоліком є те, що хімічний синтез може вимагати великих енергетичних витрат. Це може збільшити вартість виробництва та мати вплив на вуглецевий слід виробництва [73].

Третім недоліком є те, що меланін, вироблений хімічним синтезом, може мати різні структури та властивості, в залежності від умов синтезу. Це може створити неконсистентність у продукції, яка може бути проблематичною для певних застосувань [10].

3.3 Біологічний метод отримання меланіну

Зазвичай меланін отримують з чорнила головоногих молюсків або темного волосся/пір'я тварин. Однією з проблем виробництва та екстракції меланіну з цих джерел є те, що більшість меланінів утворюються всередині меланосом та тісно пов'язані з деякими клітинними компонентами, такими як білки або мінерали [59]. Тому процедура ізоляції меланіну зазвичай включає в себе жорсткі хімічні обробки для видалення білкової фракції, клітинних залишків та невикористаних поживних речовин. Зазвичай ці обробки включають екстенсивний гідроліз з

використанням киплячих мінеральних кислот або лугів, за якими слідує послідовні етапи миття з органічними розчинниками, такими як хлороформ, ацетон або абсолютний етанол. Однак під час останнього етапу полімерний скелет меланіну піддається хімічним змінам [56]. Альтернативні стратегії, описані в літературі, описують використання більш м'яких методів ізоляції, таких як: механічна сепарація з використанням ультрацентрифуги; протеолітичне розщеплення з використанням ферментів для видалення матриці залишкових білків; або комбінація обох стратегій (рис. 3.4) [74].

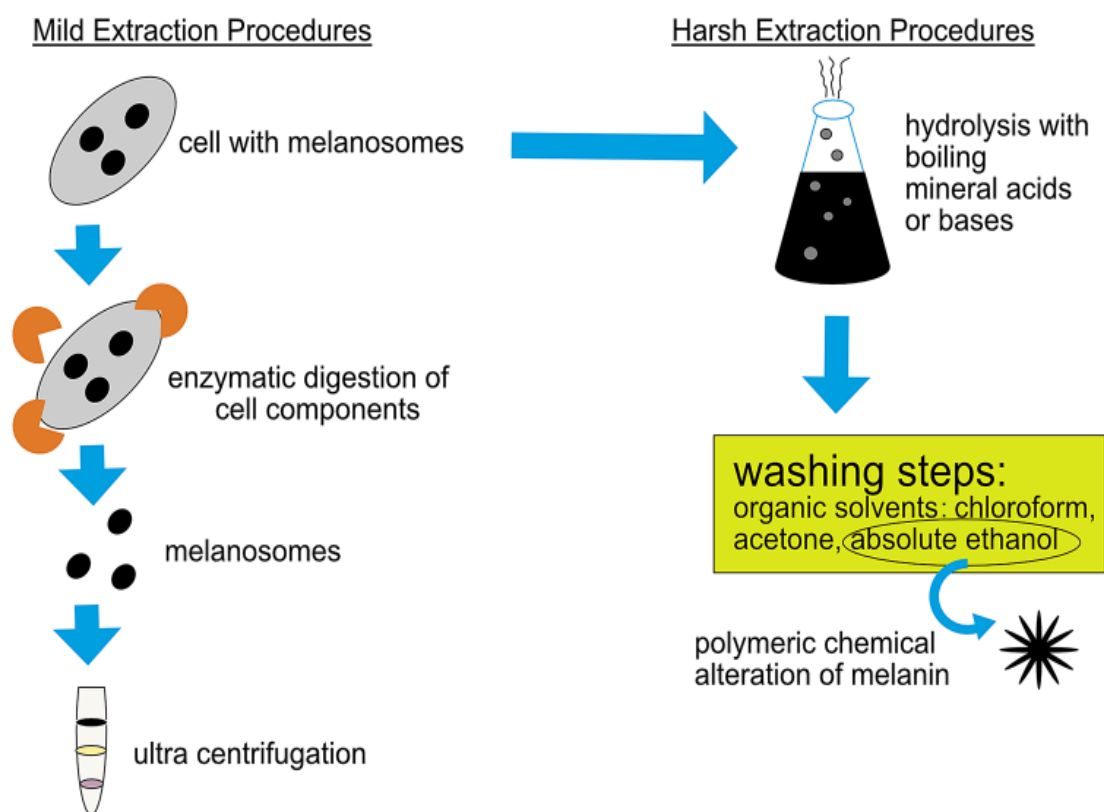


Рис. 3.4. М'які та жорсткі методи вилучення меланіну, які зараз використовуються для отримання меланіну з живих клітин

Деякі дослідження показали, що методи ензимного видобутку можуть зберегти структуру меланіну та його морфологію у вигляді недоторканих меланосом краще, ніж протоколи кислотно-основного видобутку [45]. Однак, метод ензимного видобутку має свої обмеження, такі як високу вартість та

низьку виходу продукту, що робить його менш практичним в порівнянні з іншими методами. Крім того, використання таких м'яких методів може бути неефективним для видобутку меланіну з великих масштабів, наприклад, для комерційного застосування. В цьому випадку, більш ефективною може бути комбінація кількох видобувних методів, таких як кислотно-основний видобуток, ензимний видобуток та механічна обробка.

Природні меланіни є полімерами з обмеженим потенціалом для модифікації. Крім того, вибір методу для фінальної сушки може мати великий вплив на фізичні властивості меланіну, такі як агрегація, відношення площі поверхні до маси, відношення поверхні до маси та пористість. Ця залежність від джерела робить постачання природного меланіну складним і дорогим для масштабування та може призвести до забруднення в залежності від його джерела. Наприклад, меланін, видобутий з пера птахів або чорнила голокопуда, може містити підвищену кількість токсичних металів, пов'язаних з їхнім екологічним впливом. Крім того, джерела меланіну є предметом етичної турботи, оскільки тварин, з яких видобувається меланін, можуть потребувати знищення. Усі ці фактори підкреслюють обережне використання природного меланіну для прикладних досліджень [21].

3.3.1 Етапи отримання меланіну методом біологічного синтезу

При ізоляції меланіну з тварин, джерелами можуть бути волосся, шкіра, очі та інші органи, які містять значну кількість меланіну [58].

Процес ізоляції меланіну включає ряд етапів (рис. 3.5). Першим кроком зазвичай є обробка біологічного матеріалу з метою відділення меланіну від інших компонентів. Це може включати використання розчинників, щоб розчинити меланін і вилучити його з тканин [37].

Далі меланін очищають від небажаних домішок шляхом промивання, фільтрації, центрифугування та інших методів, що відокремлюють меланін

від інших речовин [23]. Зазвичай очищення проводиться за допомогою кислот або лугів, що здатні розщеплювати зв'язки між молекулами меланіну та іншими речовинами [44].

Після цього меланін висушують і згортають до форми, яка зручна для подальшого використання. Можливо, також знадобиться провести додаткові тести та аналізи для підтвердження чистоти та якості меланіну [70].

Ізоляція меланіну з рослин більш складний процес, тому що концентрація меланіну в рослинних тканинах зазвичай нижча, ніж в тканинах тварин. Для ізоляції меланіну з рослин може бути потрібна більш сувора обробка. Наприклад, рослинний матеріал може бути подрібнений до певного ступеня перед тим, як використовувати розчинники для вилучення меланіну. Це може допомогти збільшити площу поверхні, що контактує з розчинником, тим самим покращуючи ефективність процесу [51].

Важливо враховувати, що меланіни, ізольовані з різних джерел, можуть мати різні властивості. Наприклад, меланін, отриманий з рослин, може мати іншу структуру або колір в порівнянні з меланіном, ізольованим з тварин [67].

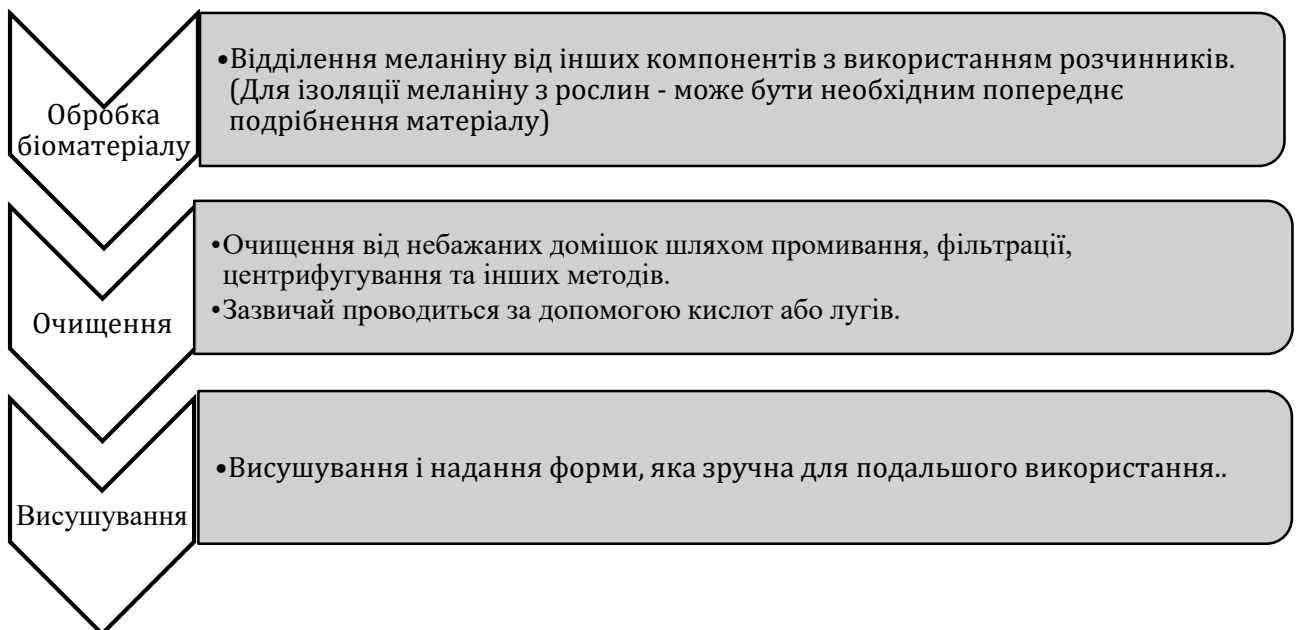


Рисунок 3.5. Етапи отримання меланіну методом ізоляції з природних джерел

3.3.2 Вихід продукції

Екстракція меланіну з природних джерел, таких як рослини та тварини, є складним процесом, що вимагає ретельного планування та оптимізації. Вихід продукції та ефективність процесу суттєво залежать від вибраного методу екстракції, виду джерела та його обробки перед екстракцією.

У деяких випадках вихід меланіну при екстракції з рослин може досягати високих значень. Наприклад екстракція меланіну з шкірки бананів може дати вихід продукції близько 0,56 % [64]. Однак ці значення можуть суттєво варіюватися в залежності від виду, частини рослини, що використовується, а також від методу екстракції.

Щодо тварин, було показано, що вихід продукції меланіну при екстракції зі шкіри курей може досягати величини близько 0,1 %, а з пір'я курей до 30% [60]. Однак, подібно до рослин, ці значення можуть суттєво варіюватися в залежності від виду тварини, частини тіла, що використовується, а також від методу екстракції.

3.3.3 Чистота продукту

Чистота меланіну залежить від методу екстракції та очищення, а також від якості вихідного матеріалу. При отриманні меланіну з природних джерел, таких як рослини або тварини, можуть бути присутні різні небажані речовини, включаючи білки, ліпіди, вуглеводи та інші пігменти, які вимагають подальшого очищення.

В деяких дослідженнях було виявлено, що меланін, отриманий з рослинного матеріалу, може мати чистоту від 60% до 85%, в залежності від методу екстракції та очищення. Меланін, отриманий з шкірки бананів за допомогою екстракції з використанням органічних розчинників, має чистоту приблизно 70 % [46].

При цьому варто зазначити, що чистіші форми меланіну можна отримати за допомогою додаткових методів очищення, таких як діаліз, фільтрація, центрифугування або хроматографія. Це може збільшити вартість виробництва, але в результаті отримати продукт вищої якості.

3.3.4 Екологічність

Використання природних джерел для виробництва меланіну зазвичай вважається екологічно виправданим, оскільки це включає використання відновлюваних ресурсів. Однак, цей процес також може мати вплив на навколишнє середовище через потребу в добуванні та переробці рослинного або тваринного матеріалу [41].

Особливо це стосується тваринних джерел меланіну, де потрібно враховувати і етичні питання. Використання тваринних джерел може призвести до погіршення стану тваринних популяцій .

Рослинні джерела меланіну, з іншого боку, можуть бути відносно більш сталими і екологічно дружніми, особливо якщо вони вирощуються в умовах сталого сільського господарства. Однак, потреба в значних площах землі для вирощування рослин, що використовуються для виробництва меланіну, може вплинути на екосистеми і біорізноманіття.

3.2.5 Переваги та недоліки методу

Отримання меланіну з природних джерел має декілька переваг.

Перш за все, природний меланін, що виготовляється з рослин або тварин, є біосумісним, що робить його безпечним для використання в багатьох застосуваннях, особливо в біомедицині та фармацевтиці [70]. На відміну від синтетичного меланіну, природний меланін не має ризику токсичності або небажаних біологічних реакцій.

Другою перевагою є те, що природний меланін має високу стабільність та

термостійкість. Це робить його ідеальним для використання в продуктах, що вимагають довгого терміну зберігання або високої термічної стабільності [46].

Третя перевага полягає в тому, що природний меланін може бути отриманий з багатьох різних джерел. Це робить процес виробництва гнучким та адаптивним до різних умов і ресурсів [79].

Варто також зазначити, що деякі форми природного меланіну мають унікальні властивості, які можуть бути цінними в певних застосуваннях. Наприклад, еумеланін, форма меланіну, що виробляється в організмі людини, є багатообіцяючим для використання в біомедицинських застосуваннях, таких як контрольоване вивільнення лікарських засобів та тканинна інженерія [41].

Отримання меланіну з природних джерел, не дивлячись на всі свої переваги, має кілька недоліків, які слід враховувати.

На першому місці, процес екстракції меланіну з природних джерел може бути часомістким та трудомістким. Він часто включає етапи, такі як збір сировини, очищення та екстракція, які вимагають значних ресурсів та часу [41]. Додатково, вихід меланіну може суттєво варіювати в залежності від джерела, що додатково ускладнює процес.

Другим недоліком є варіабельність природного меланіну. Хоча це може бути перевагою в певних випадках, це також може утруднювати стандартизацію продукту. Наприклад, меланін, отриманий з різних видів рослин або тварин, може мати відмінності в структурі та властивостях, що може впливати на його використання в певних застосуваннях [46].

Третім недоліком є питання стосовно етики та сталості. Для отримання меланіну з тварин необхідно забезпечити гуманне та стале використання тваринних ресурсів, що може бути складним у певних контекстах. Окрім того, отримання меланіну з рослин також може мати екологічні наслідки, зокрема, якщо використовуються великі площі землі для вирощування рослин-джерел меланіну.

3.4 Узагальнення порівняння методів отримання меланіну

Можна подати результати дослідження у вигляді узагальнюючої таблиці 3.1, порівнявши при цьому основні методи отримання меланіну.

Таблиця 3.1

Порівняння способів отримання меланіну

	Отримання з природних джерел	Хімічний синтез	Мікробіологічний синтез
1	2	3	4
Вихід	Вихід продукції зазвичай низький через обмежену кількість природних джерел меланіну. Також використання живих організмів як джерела може залежати від сезонних коливань та вимог до догляду.	Цей метод надає високий вихід продукції та може бути легко масштабованим для великомасштабного виробництва. Він також дозволяє точно регулювати характеристики меланіну.	Вихід продукції може бути високим на невеликому виробництві, але перехід до великомасштабного виробництва може бути викликом.
Чистота	Чистота продукту може бути висока, але значно коливається в залежності від джерела та методу вилучення.	Чистота продукту може бути висока, але залежить від умов синтезу та очищення.	Чистота продукту може бути висока, але може варіюватися в залежності від мікроорганізму та умов культивування.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Чистота	Природний меланін може також містити інші біологічні складові, залежно від джерела.	Хімічний синтез дозволяє точно контролювати склад та структуру меланіну, що може покращити чистоту.	Меланін може також містити інші біологічні складові, залежно від мікроорганізму, що використовується для його виробництва.
Екологічність	Екологічність цього методу може бути обмежена, оскільки він вимагає використання природних ресурсів. Використання природних ресурсів може бути обмежене або вразливе до перебоїв у постачанні. Крім того, процес вилучення меланіну може створювати відходи.	Хімічний синтез може мати негативний екологічний вплив, оскільки він використовує хімічні реагенти. Хімічні реагенти в свою чергу можуть бути шкідливими для навколишнього середовища. Крім того, процес очищення також може створювати відходи.реагенти.	Мікробіологічний синтез вважається більш екологічно сталим, оскільки він використовує відновлювані ресурси (мікроорганізми). Мікробіологічний синтез виробляє менше відходів. Проте, він все ще може мати деякий екологічний вплив, наприклад, через використання води і енергії.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Переваги	Основна перевага цього методу полягає в тому, що він використовує природні джерела меланіну, які часто мають високу біологічну активність. Також цей метод не вимагає складного обладнання або високотехнологічних процесів.	Головні переваги хімічного синтезу включають високу продуктивність, можливість контролювати структуру та властивості меланіну, незалежність від природних ресурсів, а також уникнення етичних питань, пов'язаних з використанням тваринних джерел.	Мікробіологічний синтез має багато переваг, включаючи здатність виробляти високоякісний меланін без використання шкідливих хімікатів, використання відновлюваних ресурсів, можливість виробляти меланін з різними властивостями, а також його високу екологічну стійкість.

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Недоліки	Недоліки цього методу включають обмеженість природних джерел, складність ізолювання меланіну, високі витрати на виробництво, невизначеність відносно якості та чистоти продукту, а також етичні питання, пов'язані з використанням тваринних джерел.	Хімічний синтез може мати такі недоліки, як використання потенційно шкідливих хімічних речовин, високі витрати на очищення та низька екологічність процесу. Більше того, варіабельність в процесі синтезу може призвести до неконсистентності продукту.	Мікробіологічний синтез також має ряд недоліків, включаючи складність контролю за процесом, потенційні обмеження масштабування, варіабельність вихідного продукту, а також вимоги до великих ресурсів та можливі екологічні проблеми.

Узагальнивши всю інформацію, можемо сказати, що отримання меланіну з природних джерел стикається з проблемою низького відсотку виходу, що впливає з обмеженості та змінності природних ресурсів. Це створює серйозні виклики для великомасштабного виробництва та постійного постачання, які є критичними для комерційної вдачі. З іншого боку, хімічний синтез меланіну відрізняється високим відсотком виходу, що є результатом високої керованості та оптимізації процесу. Це робить його ідеально підходящим для великомасштабного виробництва, де є потреба в великій кількості стабільного

продукту. Мікробіологічний синтез також має потенціал для високого відсотку виходу, особливо при оптимізації умов середовища. Однак масштабування цього процесу може бути проблематичним, через потребу в ретельному контролі середовища та високих вимоги до ресурсів.

Чистота меланіну, отриманого з природних джерел, може бути низькою через змішування з іншими біологічними компонентами. Крім того, змінність природних умов може впливати на консистенцію і якість меланіну. Хімічний синтез, з іншого боку, може забезпечити високу чистоту продукту завдяки контрольованому процесу синтезу. Однак це може вимагати додаткових етапів очищення та аналізу для забезпечення якості та однорідності продукту. Ці додаткові етапи можуть додавати вартість та складність до процесу. Мікробіологічний синтез меланіну також може надавати продукт високої чистоти, особливо якщо було використано оптимізовані умови середовища та методи очищення. Однак, як і з природними джерелами, живі організми можуть варіюватися в реакції на зміни умов, що може впливати на консистенцію продукту.

Отримання меланіну з природних джерел може мати низький екологічний вплив, оскільки використовуються вже існуючі біологічні ресурси. Однак це може включати в себе проблеми, пов'язані з незаконним збором або використанням видів, що знаходяться під загрозою зникнення. Хімічний синтез меланіну може мати вищий екологічний вплив через використання шкідливих речовин і відходів, що виникають в результаті процесу. Однак можливість використання зелених хімічних процесів та відновлення хімічних реагентів може допомогти зменшити цей вплив. Мікробіологічний синтез вважається більш екологічно сталим, оскільки він використовує живі організми для виробництва меланіну. Однак він все ще може мати вплив на навколишнє середовище через використання великої кількості води та потенційну генерацію відходів.

Отримання меланіну з природних джерел може бути привабливим з точки зору використання природних ресурсів та уникнення шкідливих хімічних

реакцій. Проте, цей метод може включати в себе проблеми, пов'язані з доступністю та сталістю ресурсів. Хімічний синтез меланіну відзначається високим контролем, ефективністю та здатністю до масштабування. Це робить його вдалим вибором для промислового виробництва. Однак він може мати високу вартість та екологічний вплив. Мікробіологічний синтез використовує живі організми для виробництва меланіну, що робить його більш екологічно сталим та потенційно більш доступним. Проте, він може включати в себе проблеми, пов'язані з контролем процесу та забезпеченням стабільності продукту.

Отримання меланіну з природних джерел може бути обмежене доступністю ресурсів та змінності якості продукту. Це може також включати в себе проблеми, пов'язані з етичним використанням природних ресурсів. Хімічний синтез меланіну може мати високу вартість, залежно від використовуваних хімічних реагентів та процесів очищення. Він також може мати високий екологічний вплив через використання шкідливих речовин та генерацію відходів. Мікробіологічний синтез може стикатися з викликами управління процесом та забезпечення стабільності продукту. Він також може мати обмежену здатність до масштабування та може мати вплив на навколишнє середовище через використання великої кількості води та генерацію відходів.

Висновки до розділу 3

Існує кілька способів отримання меланіну, які використовуються в сучасній науці та промисловості: 1) Отримання меланіну з природних джерел. Цей метод полягає в екстракції меланіну з природних матеріалів, таких як шкіра, волосся або пір'я тварин, або з рослин. Це може бути менш дорогим та екологічним методом, але часто виходить продукт меншої якості через присутність інших біологічних матеріалів. 2) Хімічний синтез: Цей метод використовує хімічні реакції для створення меланіну в лабораторних умовах.

Хімічний синтез може дати меланін високої чистоти та єдиний у своїх властивостях, але він може бути високовартісним, вимагати складних процесів та мати негативний вплив на навколишнє середовище. 3) Мікробіологічний синтез: Цей метод використовує мікроорганізми, такі як бактерії або гриби, для виробництва меланіну. Це може бути більш сталою та екологічною альтернативою, але вона може бути складною в управлінні, потребувати великих ресурсів для масштабування та може давати менш стабільний продукт.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літератури та розглянуто історію досліджень меланіну.
2. Надано загальну характеристику меланіну та його класифікацію.
3. Досліджено способи застосування меланіну в медицині, фармації, косметології і т.д.
4. Проаналізовано ефективність використання різних джерел отримання меланіну.
5. Проведено аналіз та порівняння різних методів отримання меланіну.
6. Вивчено вплив умов отримання меланіну на його властивості, такі як чистота, активність та стабільність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белікова М. В. Зміни вмісту дофаміну в стріатумі та антиоксидантної активності тварин при старінні та при експериментальній дофаміновій недостатності. Український медичний альманах, 2013. Т. 16, № 3. С. 19-21.

2. Голишкін Д. В., Фалалєєва Т. М., Непорада К. С., Берегова Т. В. Вплив меланіну на стан слизової оболонки шлунка та реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі за умов дії гострого стресу. Фізіологічний журнал, 2015. № 61 (2). С. 65-72.

3. Кондратюк Т., Берегова Т., Акуленко Т., Верещака В. Залежність синтезу меланіну чорними дріжджами *Pseudomonas melaninogenes* від кількості джерела вуглецю в культуральному середовищі. ScienceRise: Biological Science, 2019. № 3(18). С. 4-8.

4. Панасенко Т. О., Непорада К. С. Застосування меланіну як стреспротектора півкуль головного мозку в залежності від стресостійкості тварин. Таврический медико-биологический вестник, 2012. Т. 15, № 3, ч. 1 (59). С. 250-253.

5. Стегній Т. М. Меланін як антистресова біологічно активна добавка. Вісник полтавської державної аграрної академії, 2007. № 3. С. 160-163.

6. Apte M, Girme G, Bankar A, RaviKumar A, Zinjarde S. 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine-derived melanin from *Yarrowia lipolytica* mediates the synthesis of silver and gold nanostructures. Journal of Nanobiotechnology. 2013;11(1):2. doi:10.1186/1477-3155-11-2 .

7. Bernsmann F, Frisch B, Ringwald C, Ball V. Protein adsorption on dopamine-melanin films: role of electrostatic interactions inferred from zeta-potential measurements versus chemisorption. J Colloid Interface Sci (2010) 344:54–60. doi:10.1016/j.jcis.2009.12.052 .

8. Borovanský: History of melanosome research - Google Академія. Available at:

https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=History%20of%20melanosome%20research&doi=10.1002%2F9783527636150&pages=1-19&publication_year=2011&author=Borovansk%20E1%20BB%20B3%20CJ&author=Riley%20CPA [Accessed March 29, 2023] .

9. Borovansky J, Riley PA. Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Structure, Physiological and Pathological Functions. John Wiley & Sons (2011).

10. Bothma JP, de Boor J, Divakar U, Schwenn PE, Meredith P. Device-quality electrically conducting melanin thin films. *Adv Mater.* 2008;20(18):3539-3542.

11. Brenner M., Hearing V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology*, 2008. № 84 (3). P. 539-549.

12. Bridelli MG, Crippa PR. Infrared and water sorption studies of the hydration structure and mechanism in natural and synthetic melanin. *J Phys Chem B* (2010) 114:9381–9390. doi:10.1021/jp101833k .

13. Büngeler A, Hämisch B, Huber K, Bremser W, Strube OI. Insight into the Final Step of the Supramolecular Buildup of Eumelanin. *Langmuir ACS J Surf Colloids* (2017) 33:6895–6901. doi:10.1021/acs.langmuir.7b01634 .

14. Bush WD, Garguilo J, Zucca FA, Albertini A, Zecca L, Edwards GS, Nemanich RJ, Simon JD. The surface oxidation potential of human neuromelanin reveals a spherical architecture with a pheomelanin core and a eumelanin surface. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2006) 103:14785–14789. doi:10.1073/pnas.0604010103 .

15. Cao W., Zhou X., McCallum N. C. Unraveling the Structure and Function of Melanin through Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*. 2021. № 143 (7). P. 2622-2637.

16. Charkoudian L. K., Franz K. J. Fe(III)-coordination properties of neuromelanin components: 5,6-dihydroxyindole and 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid. *Inorganic Chemistry*, 2006. № 45 (9). P. 3657-3664.

17. Chen CT, Chuang C, Cao J, Ball V, Ruch D, Buehler MJ. Excitonic effects from geometric order and disorder explain broadband optical absorption in eumelanin. *Nat Commun.* 2014;5:3859. doi:10.1038/ncomms4859.

18. Cordero RJ, Casadevall A. Functions of fungal melanin beyond virulence. *Fungal Biol Rev.* 2017;31(2):99-112.
19. Dadachova E, Bryan RA, Huang X, Moadel T, Schweitzer AD, Aisen P, Nosanchuk JD, Casadevall A. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi. *PloS One* (2007) 2:e457. doi:10.1371/journal.pone.0000457 .
20. Della Vecchia NF, Avolio R, Alfè M, et al. Building-Block Diversity in Polydopamine Underpins a Multifunctional Eumelanin-Type Platform Tunable Through a Quinone Control Point. *Advanced Functional Materials.* 2013;23(10):1331-1340. doi:10.1002/adfm.201201564 .
21. d’Ischia M, Napolitano A, Ball V, Chen C-T, Buehler MJ. Polydopamine and eumelanin: from structure-property relationships to a unified tailoring strategy. *Acc Chem Res* (2014) 47:3541–3550. doi:10.1021/ar500273y .
22. d’Ischia M, Wakamatsu K, Cicoira F, Di Mauro E, Garcia-Borron JC, Commo S, Galván I, Ghanem G, Kenzo K, Meredith P. Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications. *Pigment Cell Melanoma Res* (2015) 28:520–544.
23. d’Ischia M, Wakamatsu K, Napolitano A, et al. Melanins and melanogenesis: methods, standards, protocols. *Pigment Cell Melanoma Res* (2013) 26:616-633. doi:10.1111/pcmr.12121 .
24. Eisenman HC, Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin. *Appl Microbiol Biotechnol* (2012) 93:931–940. doi:10.1007/s00253-011-3777-2 .
25. El-Naggar NE, Abdelwahed NA, Saber WI, Mohamed AZ. Bioproduction, characterization, anticancer and antioxidant activities of extracellular melanin pigment produced by newly isolated microbial cell factories *Streptomyces glaucescens* NEAE-H. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-18. doi:10.1038/s41598-018-19699-6.
26. Garcia-Molina F, Munoz J, Varon R, et al. Review: melanins, melanogenesis and melanocytes: looking at their functional significance from the chemist’s viewpoint. *Coloration Technology* (2005) 121: 250-256. doi:10.1111/j.1478-4408.2005.00009.x.

27. Garcia-Molina MD, Gimeno-Adelantado JV, Bosch-Reig F. Study of the Criteria for Assigning Synthetic Organic Pigments to a Particular Chemical Group. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2002;374(1):80-91. doi:10.1007/s00216-002-1424-4 .

28. Godechal Q, Mignon L, Karroum O, Magat J, Danhier P, Morandini R, Ghanem GE, Leveque P, Gallez B. Influence of paramagnetic melanin on the MRI contrast in melanoma: a combined high-field (11.7 T) MRI and EPR study. *Contrast Media Mol Imaging* (2014) 9:154–160. doi:10.1002/cmml.1554 .

29. Greco G, Panzella L, Verotta L, d'Ischia M, Napolitano A. Uncovering the structure of human red hair pheomelanin: benzothiazolythiazinodihydroisoquinolines as key building blocks. *J Nat Prod* (2011) 74:675–682. doi:10.1021/np100740n .

30. Grieco C., Kohl F. R., Hanes A. T., Kohler B. Probing the heterogeneous structure of eumelanin using ultrafast vibrational fingerprinting. *Nature Communications* volume, 2020. № 11. P. 45-69.

31. Griffith GW, Easton GL, Detheridge A, Roderick K, Edwards A, Worgan HJ, Nicholson J, Perkins WT. Copper deficiency in potato dextrose agar causes reduced pigmentation in cultures of various fungi. *FEMS Microbiol Lett* (2007) 276:165–171. doi:10.1111/j.1574-6968.2007.00923.x .

32. Guo L, Li W, Gu Z, Wang L, Guo L, Ma S, Li C, Sun J, Han B, Chang J. Recent Advances and Progress on Melanin: From Source to Application. *Int J Mol Sci* (2023) 24:4360. doi:10.3390/ijms24054360 .

33. Haining RL, Achat-Mendes C. Neuromelanin, one of the most overlooked molecules in modern medicine, is not a spectator. *Neural Regen Res* (2017) 12:372–375. doi:10.4103/1673-5374.202928 .

34. Hill HZ. The function of melanin or six blind people examine an elephant. *BioEssays* (1992) 14:49-56. doi:10.1002/bies.950140113 .

35. Hong L, Simon JD. Current understanding of the binding sites, capacity, affinity, and biological significance of metals in melanin. *Journal of Physical Chemistry B*. 2007;111(28):7938-7947. doi:10.1021/jp072748r .

36. Ito S, Fujita K. Microanalysis of eumelanin and pheomelanin in hair and melanomas by chemical degradation and liquid chromatography. *Analytical Biochemistry*. 1985;144(2):527-536. doi:10.1016/0003-2697(85)90645-0.

37. Ito S. The IFPCS presidential lecture: A chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res* (2003) 16:230-236. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00034.x .

38. Ito S, Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis—pivotal roles of dopaquinone. *Photochem Photobiol*. 2008;84(3):582-592. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00238.x.

39. Ito S., Wakamatsu K. Diversity of human hair pigmentation as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011. № 25(12). P. 1369-1380.

40. Ito S, Wakamatsu K, Ozeki H. Chemical Analysis of Melanins and its Application to the Study of the Regulation of Melanogenesis. *Pigment Cell Res* (2000) 13:103–109. doi:10.1034/j.1600-0749.13.s8.19.x .

41. Ito S, Wakamatsu K. Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res* (2003) 16:523-531. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00072.x .

42. Krzywda A, Petelenz E, Michalczyk D, Płonka PM. Sclerotia of the acellular (true) slime mould *Fuligo septica* as a model to study melanization and anabiosis. *Cell Mol Biol Lett* (2008) 13:130–143. doi:10.2478/s11658-007-0047-5 .

43. Liu Y, Ai K, Lu L. Polydopamine and its derivative materials: synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields. *Chem Rev* (2014) 114:5057–5115. doi:10.1021/cr400407a .

44. Liu Y, Chen M, Cai H, et al. Extraction and Preparation of Melanin from Squid Ink and the Study of its Properties. *Journal of Ocean University of China* (2011) 10:99-104. doi:10.1007/s11802-011-1798-0.

45. Liu Y, Kempf VR, Nofsinger JB, Weinert EE, Rudnicki M, Wakamatsu K, Ito S, Simon JD. Comparison of the structural and physical properties of human hair eumelanin following enzymatic or acid/base extraction. *Pigment Cell Res* (2003)

16:355–365. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00059.x .

46. Liu Y, Simon JD, Chiarelli MP. Isolation and biophysical studies of natural eumelanins: applications of imaging technologies and ultrafast spectroscopy. *Pigment Cell Research*. 2003;16(6):606-618. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00102.x.

47. Melanin: Biosynthesis, Functions And Health Effects [PDF] [1b4pr0lg5ha8]. Available at: <https://vdoc.pub/documents/melanin-biosynthesis-functions-and-health-effects-1b4pr0lg5ha8> [Accessed March 30, 2023] .

48. Nosanchuk JD, Casadevall A. Impact of melanin on microbial virulence and clinical resistance to antimicrobial compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3519-3528.

49. Nosanchuk JD, Casadevall A. The contribution of melanin to microbial pathogenesis. *Cell Microbiol* (2003) 5:203–223. doi:10.1046/j.1462-5814.2003.00268.x .

50. Panzella L, Szewczyk G, D’Ischia M, et al. Atypical Structural and π -Electron Features of a Melanin Polymer that Lead to Superior Free-Radical-Scavenging Properties. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2017;56(39):11734-11738.

51. Panzella L, Szewczyk G, d’Ischia M, et al. Red human hair pheomelanin is a potent pro-oxidant mediating UV-independent contributory mechanisms of melanomagenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* (2014) 27:244-252. doi:10.1111/pcmr.12206.

52. Park J, Moon H, Hong S. Recent advances in melanin-like nanomaterials in biomedical applications: a mini review. *Biomater Res* (2019) 23:24. doi:10.1186/s40824-019-0175-9 .

53. Pavan ME, López NI, Pettinari MJ. Melanin biosynthesis in bacteria, regulation and production perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* (2020) 104:1357–1370. doi:10.1007/s00253-019-10245-y .

54. Perez-Cuesta U, Aparicio-Fernandez L, Guruceaga X, Martin-Souto L, Abad-Diaz-de-Cerio A, Antoran A, Buldain I, Hernando FL, Ramirez-Garcia A, Rementeria A. Melanin and pyomelanin in *Aspergillus fumigatus*: from its genetics to

host interaction. *Int Microbiol*, 2020. № 23(1). P. 55-63.

55. Plonka PM, Grabacka M. Melanin synthesis in microorganisms--biotechnological and medical aspects. *Acta Biochim Pol* (2006) 53:429–443.

56. Pralea I-E, Moldovan R-C, Petrache A-M, Ilieș M, Hegheș S-C, Ielciu I, Nicoară R, Moldovan M, Ene M, Radu M, et al. From Extraction to Advanced Analytical Methods: The Challenges of Melanin Analysis. *Int J Mol Sci* (2019) 20:3943. doi:10.3390/ijms20163943 .

57. Prota, G. Melanins and Melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications. *Pigment Cell Melanoma Res* (2010) 23:520-544. doi:10.1111/j.1755-148X.2010.00731.x .

58. Prota G. Melanins and Melanogenesis: Methods. Academic Press (1980).

59. Prota G. The chemistry of melanins and melanogenesis. *Fortschritte Chem Org Naturstoffe Prog Chem Org Nat Prod Progres Dans Chim Subst Org Nat* (1995) 64:93–148. doi:10.1007/978-3-7091-9337-2_2 .

60. Prota G, Vincenzi C, Perra D, Mayer-da-Silva A, Melo JH. Characterization of melanins in human irides and cultured uveal melanocytes from eyes of different colors. *Experimental Eye Research*. 1995;61(3):293-298. doi:10.1016/S0014-4835(05)80099-4 .

61. Ribera J, Panzarasa G, Stobbe A, Osypova A, Rupper P, Klose D, Schwarze FW. Scalable Biosynthesis of Melanin by the Basidiomycete *Armillaria cepistipes*. *J Agric Food Chem* (2019) 67:132–139. doi:10.1021/acs.jafc.8b05071 .

62. Roy S, Rhim J-W. New insight into melanin for food packaging and biotechnology applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* (2022) 62:4629–4655. doi:10.1080/10408398.2021.1878097 .

63. Sajjan S, Kulkarni RV, Yalagatti MS, Kumaraswamy BE, Pramod SN. Synthesis and characterization of melanin from *Aspergillus bridgeri* ICTF-201: potential for bioactive and functional materials. *RSC Adv*. 2016;6(93):90911-90920.

64. Sava VM, Yang SM, Hong MY, Yang PC, Huang GS. The use of raw and acid-treated banana peels for the removal of heavy metals from solution. *Journal of*

Environmental Management. 2006;78(3):209-214.
doi:10.1016/j.jenvman.2005.04.018 .

65. Selinheimo E, Autio K, Kruus K, et al. Elucidating the mechanism of laccase and tyrosinase in wheat bread making. *J Agric Food Chem* (2007) 55:6357-6365. doi:10.1021/j .

66. Selinheimo E, NiEidhin D, Steffensen C, Nielsen J, Lomascolo A, Halaouli S, Record E, O'Beirne D, Buchert J, Kruus K. Comparison of the characteristics of fungal and plant tyrosinases. *J Biotechnol*. 2007;130(4):471-480.

67. Simon JD, Peles D. The red and the black. *Acc Chem Res* (2010) 43:1452-1460. doi:10.1021/ar100079y .

68. Singh S, Nimse SB, Mathew DE, Dhimmarr A, Sahastrabudhe H, Gajjar A, Ghadge VA, Kumar P, Shinde PB. Microbial melanin: Recent advances in biosynthesis, extraction, characterization, and applications. *Biotechnol Adv* (2021) 53:107773. doi:10.1016/j.biotechadv.2021.107773 .

69. Solano F. Melanin and Melanin-Related Polymers as Materials with Biomedical and Biotechnological Applications-Cuttlefish Ink and Mussel Foot Proteins as Inspired Biomolecules. *Int J Mol Sci* (2017) 18:1561. doi:10.3390/ijms18071561 .

70. Solano F. Melanins: Skin Pigments and Much More—Types, Structural Models, Biological Functions, and Formation Routes. *New J Sci* (2014) 2014:498276. doi:10.1155/2014/498276.

71. Tan Y, Deng W, Li Y, Huang Z, Meng Y, Xie Q, Ma M, Yao S. Polymeric bionanocomposite cast thin films with in situ laccase-catalyzed polymerization of dopamine for biosensing and biofuel cell applications. *J Phys Chem B* (2010) 114:5016–5024. doi:10.1021/jp100922t .

72. Toledo AV, Franco MEE, Yanil Lopez SM, Troncozo MI, Saparrat MCN, Balatti PA. Melanins in fungi: Types, localization and putative biological roles. *Physiol Mol Plant Pathol* (2017) 99:2–6. doi:10.1016/j.pmpp.2017.04.004 .

73. Tran ML, Powell BJ, Meredith P. Chemical and structural disorder in

eumelanins: a possible explanation for broadband absorbance. *Biophys J.* 2006;90(3):743-752.

74. Tran-Ly AN, Reyes C, Schwarze FW, Ribera J. Microbial production of melanin and its various applications. *World J Microbiol Biotechnol* (2020) 36:170. doi:10.1007/s11274-020-02941-z .

75. U-Yang H., Stamatias G., Kollias N. Spectral responses of melanin to ultraviolet A irradiation. *The Journal of investigative dermatology*, 2004. № 122(2). P. 492-496.

76. Varga M, Berkesi O, Darula Z, May N. V., Palágyi A. Structural characterization of allomelanin from black oat. *Phytochemistry*, 2016. № 130. P. 313-320.

77. Vasanthakumar A, DeAraujo A, Mazurek J, Schilling M, Mitchell R. Pyomelanin production in *Penicillium chrysogenum* is stimulated by L-tyrosine. *Microbiol Read Engl* (2015) 161:1211–1218. doi:10.1099/mic.0.000030 .

78. Wang L, Li Y, Li Y. Metal ions driven production, characterization and bioactivity of extracellular melanin from *Streptomyces* sp. ZL-24. *Int J Biol Macromol* (2019) 123:521–530. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.061 .

79. Wang Y, Aisen P, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* melanin and virulence: mechanism of action. *Infect Immun.* 1995;63(8):3131-3136.

80. Zecca L, Bellei C, Costi P, Albertini A, Monzani E, Casella L, Gallorini M, Bergamaschi L, Moscatelli A, Turro NJ, et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci* (2008) 105:17567–17572. doi:10.1073/pnas.0808768105 .

81. Zecca L, Tampellini D, Gatti A, Crippa R, Eisner M, Sulzer D, Ito S, Fariello R, Gallorini M. The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects. *Pigment Cell Res.* 2002;15(6):444-450.

82. Zhang R, Liu Y, Sun S, et al. Production of melanin pigment from *Pseudomonas stutzeri* isolated from red seaweed *Grateloupia turuturu*. *J Appl Phycol.* 2018;30(6):3541-3549.

83. Zou Y, Tian M. Fermentative Production of Melanin by *Auricularia auricula*.
J Food Process Preserv (2017) 41:e12909. doi:10.1111/jfpp.12909 .

ДОДАТОК
Публікації за темою роботи



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

X МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
**«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ»**

присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
**«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY»**

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical
Sciences, Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
KHARKIV

2023

АНАЛІЗ МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ МЕЛАНІНУ*Стрельников Л.С., Азаренко Ю.М., Аркуш Д.Д.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Меланін – це високомолекулярний пігмент, який являє собою складну полімерну речовину, що складається з окислених фенолів. Він забарвлює людську шкіру, волосся та очі. Меланін виконує багато важливих біологічних та біохімічних функцій: відповідає за захист від УФ-випромінювання та вільних радикалів, має антиоксидантні та протизапальні властивості. Також меланін може взаємодіяти з молекулами ліків, які впливають на його ефективність. Біосинтез даної речовини відбувається в мішурах спеціалізованих пігментних клітин – меланоцитів в результаті багатоступеневого процесу окислення фенольних сполук. З метою використання потенційних переваг меланіну в медицині та косметології, необхідно мати ефективні методи його отримання.

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз методів отримання меланіну та визначення їх переваг та недоліків, з метою оптимізації його виробництва для застосування в медицині та косметології.

Методи дослідження. Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз літературних джерел, що відображають досвід у використанні різних методів отримання меланіну.

Основні результати. Отримання меланіну залишається актуальною темою для багатьох науковців, бізнесменів і інженерів, оскільки він має великий потенціал в багатьох галузях, таких як косметологія, фармація та підготовка матеріалів для електроніки. Аналіз літературних джерел показав, що існує кілька методів отримання меланіну.

Один з методів отримання меланіну – це біосинтез. Цей процес відбувається під час ферментативної реакції з використанням органічних речовин, таких як глюкоза або тирозин. В процесі біосинтезу беруть участь живі організми, такі як гриби та бактерії. Наприклад, деякі штами грибів родів *Aspergillus* та *Neurospora* можуть продукувати великі кількості меланіну за умови відповідних умов культивування. На сьогоднішній день біосинтез є одним з найбільш економічно ефективних методів отримання меланіну. Також джерелом меланіну є сировина рослинного і тваринного походження, використання якої також є перспективним.

Іншим методом отримання меланіну є хімічний синтез. Цей процес відбувається за рахунок хімічних реакцій між органічними та неорганічними речовинами, які взаємодіють між собою. Одним з недоліків хімічного синтезу є використання речовин, які можуть бути шкідливими для навколишнього середовища та здоров'я людей, які працюють з цими речовинами.

Висновки. У зв'язку з тим, що меланін має властивості, що забезпечують захист від шкідливих впливів навколишнього середовища, дослідження з метою вдосконалення методів його отримання та використання можуть мати великий практичний внесок у розвиток медицини, косметології та інших галузей.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра біотехнології

Ступінь вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітня програма Промислова біотехнологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри

біотехнології

Наталя ХОХЛЕНКОВА

«6» лютого 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Дар'ї АРКУШ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження щодо отримання меланіну»,
керівник кваліфікаційної роботи: Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, д.фарм.н., проф.
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, науковий ступінь, вчене звання)
затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 58
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи:
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об'єкт дослідження –, продуценти меланіну; мета – аналіз методів отримання меланіну, визначення їх переваг та недоліків.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ; огляд літератури; об'єкти і методи досліджень; характеристика методів отримання меланіну; висновки
6. Дата видачі завдання: 6 лютого 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження, постановка проблеми	Лютий 2023	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	Березень 2023	виконано
3	Вибір об'єктів та методів дослідження	Березень 2023	виконано
4	Проведення досліджень	Квітень-травень 2023	виконано
6	Обробка результатів та оформлення кваліфікаційної роботи	Травень-червень 2023	виконано
8	Здача роботи до Екзаменаційної комісії	14 червня 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

(підпис)

Дар'я АРКУШ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Леонід СТРЕЛЬНИКОВ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **2 курсу**, спеціальність – **162 Біотехнології та біоінженерія**, освітня програма – **Промислова біотехнологія**, ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **1 р. 10 міс.**, **заочна** форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Аркуш Дар'я Дмитрівна	Дослідження щодо отримання меланіну	Studies on the production of melanin	Професор закладу вищої освіти кафедри біотехнології, д.фарм.н, професор Стрельников Л.С.	Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, д.фарм.н, професор Кухтенко О.С.

В.о. ректора

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

Ф А2.8-47-110

ВИСНОВОК**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 114806 від «5» червня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Аркуш Дар'ї Дмитрівни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія, на тему: «Дослідження щодо отримання меланіну / Studies on the production of melanin», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА****0%****18%**

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу магістерського ступеня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

Дар'ї АРКУШ

на тему: «Дослідження щодо отримання меланіну».

Актуальність теми. В наш час меланін широко використовується в різних галузях виробництва, медицині, косметології та фармації завдяки своїм функціональним властивостям, таким як фоточутливість, здатність до звільнення вільних радикалів, бар'єрна властивість поглинання світла, антиоксидантна активність тощо. Порівняння методів отримання меланіну є дуже важливим та актуальним питанням для оптимізації та масштабування його виробництва.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Визначення методу біосинтезу меланіну, як найбільш перспективного в порівнянні з іншими методами, дає змогу для оптимізації виробництва меланіну, який в перспективі може використовуватися у косметологічній та харчовій промисловості, а також у складі вітчизняних лікарських засобів.

Оцінка роботи. У роботі розглянуто теоретичні питання та обґрунтовано актуальність досліджень, виконані заплановані дослідження з вивчення загальної характеристики меланіну та його способів застосування, проведені аналіз та порівняння різних методів отримання меланіну. Також були проведені дослідження впливу умов отримання меланіну на його властивості, такі як чистота, активність та стабільність. Зроблено висновки та запропоновано напрямки використання отриманих результатів.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Дана кваліфікаційна робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт магістра та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з біотехнологій та біоінженерії».

Науковий керівник

_____ (підпис)

Леонід СТРЕЛЬНИКОВ

_____ (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«12» червня 2023 р .

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу _____ Дар'ї АРКУШ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: «Дослідження щодо отримання меланіну».

Актуальність теми. Сьогодні меланін, завдяки своїм функціональним властивостям, є одним з найбільш використовуваних пігментів у дуже широкому спектрі різних напрямків та галузей. Саме тому для більшості виробників можливість оптимізації та вдосконалення виробництва меланіну є одним з найбільш актуальних питань.

Теоретичний рівень роботи. У роботі на достатньому рівні проведено аналіз даних літератури з питання загальної характеристики меланіну та його класифікації, способів його застосування в медицині, фармації, косметології і т.д. Проаналізована ефективність використання різних джерел отримання меланіну. Проведений детальний аналіз та порівняння різних методів отримання меланіну за такими критеріями, як вихід, чистота та екологічність. Наведені та обґрунтовані переваги та недоліки кожного з методів отримання меланіну, зроблені ґрунтовні висновки.

Пропозиції автора з теми дослідження. На основі отриманих результатів в роботі метод біосинтезу меланіну був визначений та запропонований, як найбільш перспективний для використання в різних галузях виробництва.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Метод отримання меланіну шляхом біосинтезу може бути більш сталою та екологічною альтернативою іншим методам, що можна використовувати для підвищення ефективності технологічних процесів та оптимізації виробництва загалом. Рівень проведення досліджень та застосовані методи є достатніми для того, щоб результати можна було вважати обґрунтованими.

Недоліки роботи. В роботі є деякі невдалі вирази, деякі розділи можна було викласти менш докладно.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота містить всі необхідні розділи, дослідження, аналіз та порівняння, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт ступіня вищої освіти «магістр» та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент,
завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів
НФаУ,
д.фарм.н, професор

_____ Олександр КУХТЕНКО

«13» червня 2023 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 12

«14» червня 2023 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

Голова: завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор
Наталя ХОХЛЕНКОВА.

Секретар: асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

ПРИСУТНІ: завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор
закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти
Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент
закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія
ДВІНСЬКИХ, асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних
кваліфікаційних робіт.

I. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП
«Промислова біотехнологія» заочної форми 2 курсу 1 групи Дар'ю АРКУШ з
доповіддю на тему «Дослідження щодо отримання меланіну» (керівник
професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

Секретар

асистент закладу вищої освіти

Аліна СОЛОВЙОВА

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дар'я АРКУШ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)
до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньою програмою Промислова біотехнологія
на тему: «Дослідження щодо отримання меланіну»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дар'я АРКУШ рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії з кваліфікаційною роботою на тему: «Дослідження щодо отримання меланіну».

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Леонід СТРЕЛЬНИКОВ

«14» червня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дар'я АРКУШ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«14» червня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«16» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат сільськогосподарських наук

_____ / Олена ЩЕРБАК /