



**SEMMELWEIS EGYETEM**

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,  
Nanokémiai Kutatócsoport

Lágy Anyagok  
Laboratóriuma

## **Bioanyagok**

Biológiai makromolekulák és polimerek  
közös és eltérő tulajdonságai.

Gélek és gélesedés

**Zrínyi Miklós**

*egyetemi tanár, az MTA levelező tagja*

*[mikloszrinyi@gmail.com](mailto:mikloszrinyi@gmail.com)*

Az **anyagtudomány** az anyagok szerkezetével, tulajdonságaival, a **szerkezet és a tulajdonságok** közötti összefüggésekkel, a tulajdonságok megváltoztatásának, valamint új tulajdonságú anyagok előállításának elvi alapjaival foglalkozó tudomány.

A **biológiai anyagtudomány** az anyagok szerkezetével, tulajdonságaival, a **szerkezet és a funkció** közötti összefüggésekkel, a tulajdonságok megváltoztatásának, valamint új tulajdonságú *biokompatibilis* és *biodegradábilis* anyagok előállításának elvi alapjaival foglalkozó tudomány.

## Technikai anyag

monolit

állandóság

korrózió, károsodás

passzív

mérnöki struktúrák

nanotechnológia

változatos energiaforrások

sokféle hatás

**KÉMIAI SZERKEZET**  
**TULAJDONSÁG**  
**FELHASZNÁLÁS**

## Élő anyag

hierarchikus

folytonos megújulás

öngyógyulás

alkalmazkodó képesség

önszerveződő struktúrák

bio-nanotechnológia

ATP

mozgás, bioszintézis

**KÉMIAI SZERKEZET**  
**TULAJDONSÁG**  
**FUNKCIÓ**

**Bioanyagoknak** (biológiai anyagok) az élővilágot alkotó-, az élő szervezetek által előállított-, vagy befogadott (szintetikus) anyagokat nevezzük.

**Biomimetikus** anyagoknak azokat a szintetikus anyagokat nevezzük, amelyeknek összetételét, struktúráját vagy funkcióját a természetből vett példa szolgáltatja.

# Anyagtudományi követelmények:

## **Biokompatibilitás:**

A biológiai rendszerrel (többnyire emberi szervezet), vagy biológiai eredetű anyaggal való zavartalan összeférhetőség.

*Hisztokompatibilitás (szövetekkel)*

*Hemokompatibilitás (vérrel)*

*Celluláris (sejtekkel)*

## **Biofunktionalitás:**

*Az adott anyag milyen mértékben képes betölteni a neki szánt funkciót.*

# **Biokompatibilitást befolyásoló fő tényezők:**

**Kémiai tulajdonság** (konstitúció, konfiguráció, konformáció)

**Kémiai stabilitás** ( degradáció, hidrolízis, ad(de)szorpció...)

**Fizikai tulajdonság** (szilárdság, lágyság, reológia, nedvesedés...)

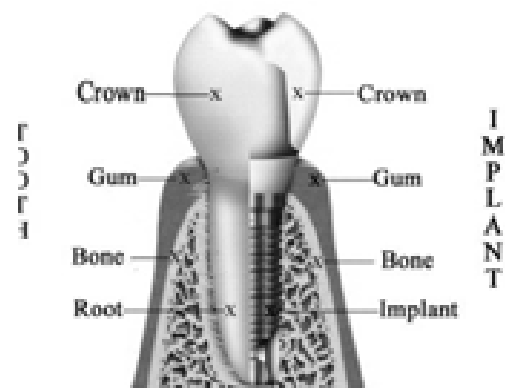
**Felületi tulajdonságok** (érdesség, töltések, súrlódás...)

**Személyi állapot:** életkor, nemiség, gyógyszerek....

**In vitro teszt**

**In vivo teszt**

# Kemény biokompatibilis anyagok



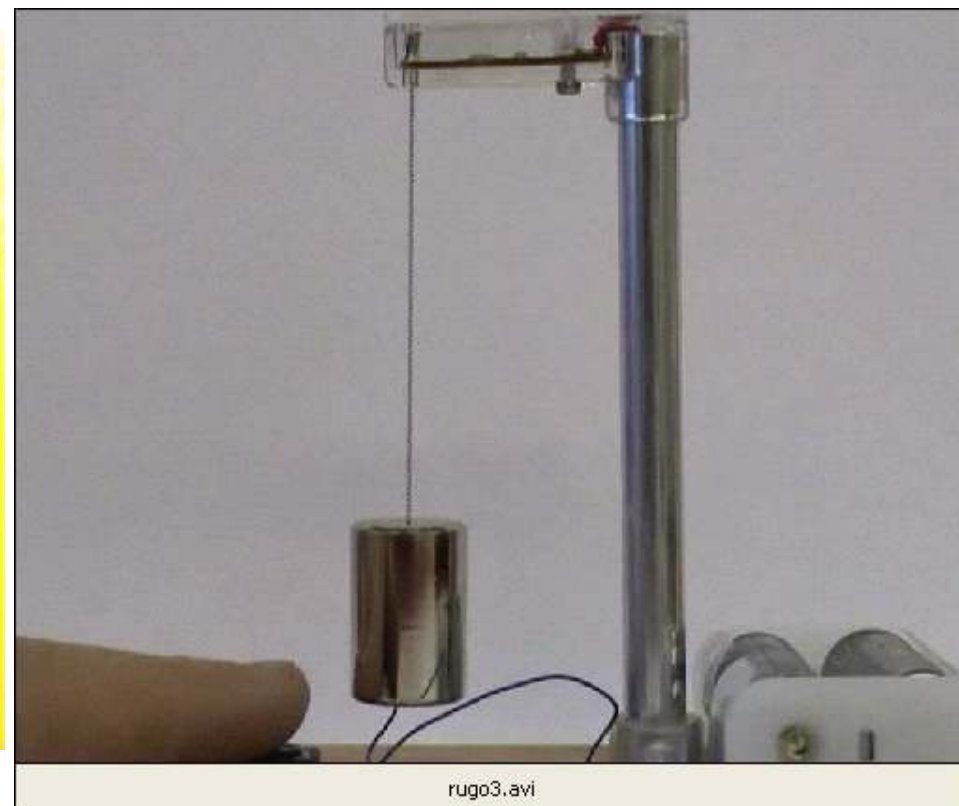
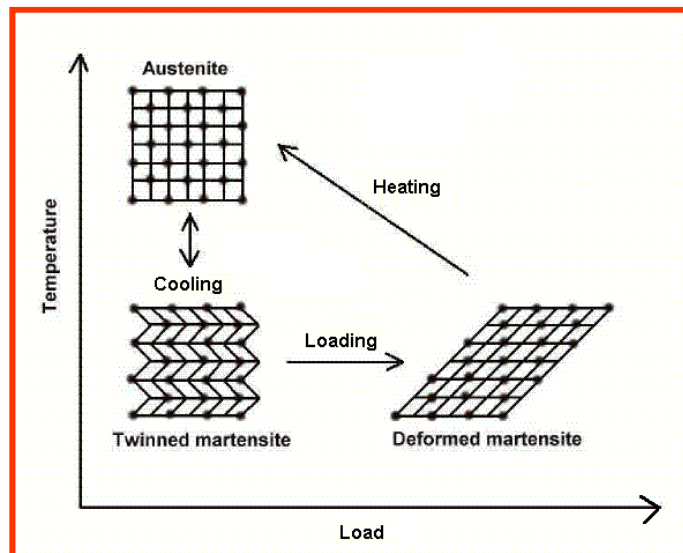
**Co-Cr-Mo**

**Ti és ötvözetei (pl. Ti6Al4V)**

**Mg**

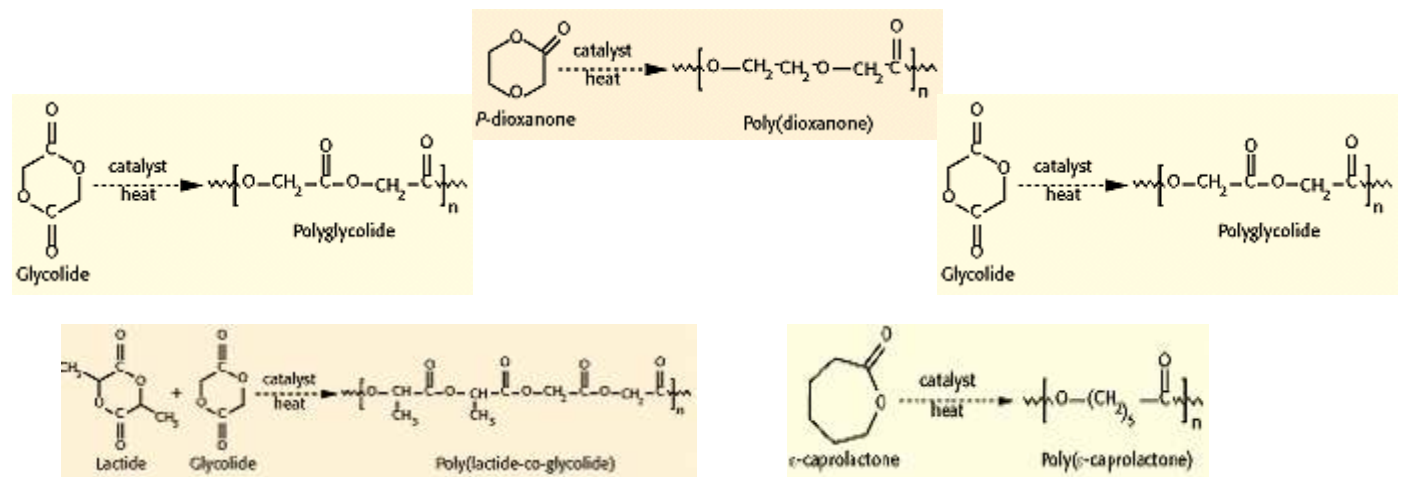
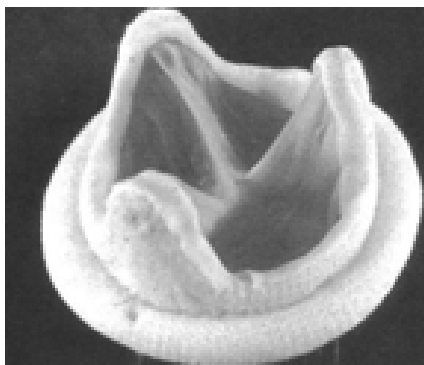
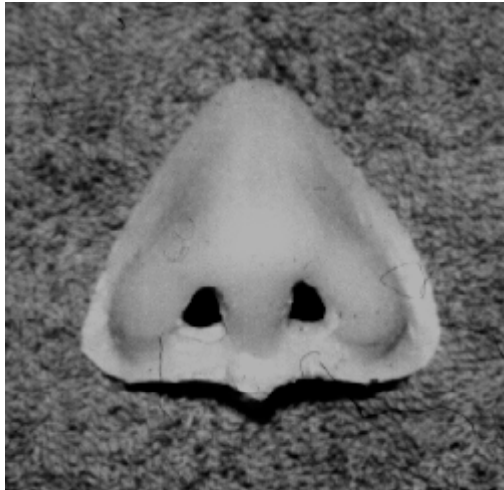
# Emlékező fémek

## NITINOL





# Lágy biokompatibilis anyagok



# Példák biokerámiára

**Alumínium-oxid:** bioinert kerámia. Nagy nyomásszilárdság, kopásállóság, kedvező súrlódási tulajdonságok, kémiai stabilitás, bioinertség, kicsi szakító- és hajlítószilárdság, érzékeny a feszültségkoncentrációra és a túlterhelésre. Felhasználás combnyak-protézisnél moduláris kiépítésben. Környezeti hatás: nedves közegben kifáradásra hajlamos. Színterelés MgO jelenlétében.

**Cirkónium-oxid** Alumínium-oxid kerámia alternatívája. Fajtérfogat változás, belső feszültségek, kiküszöbölhető ittrium-oxid adagolással. Felhasználás: kisebb átmérőjű combnyak-fejek. Előállítás ásványokból (zircon,  $\text{ZrSiO}_4$  vagy baddeleyit,  $\text{ZrO}_2$ ) nyomelemekkel és thoriummal.



Terméletekre szoktak levelesztani, hogy meggyorsítsák az

## SZINTETIKUS POLIMER BIOANYAGOK

Poly(2-hydroxy ethyl methacrylate).

Poly(N-vinyl pyrrolidone).

Poly(methyl methacrylate).

Poly(vinyl alcohol).

Poly(acrylic acid).

Polyacrylamide.

Poly(ethylene-co-vinyl acetate).

Poly(ethylene glycol).

Poly(methacrylic acid).

Poly(lactides (PLA)).

Poly(glycolides (PGA)).

Poly(lactide-co-glycolides) (PLGA).

Poly(anhydrides).

Poly(orthoesters).

Poly(urethanes)

Poly(siloxanes)

Poly(methyl methacrylate)

Poly(vinyl alcohol)

Poly(ethylene)

Poly(vinyl pyrrolidone)

**Biokompatibilis polimerek**

**Biodegradábilis polimerek**

## **Biodegradációt meghatározó mennyiségek**

Chemical structure.  
Chemical composition.  
Distribution of repeat units in multimers.  
Presents of ionic groups.  
Presence of unexpected units or chain defects.  
Configuration structure.  
Molecular weight.  
Molecular-weight distribution.  
Morphology (amorphous/semicrystalline, microstructures, residual stresses).  
Presence of low-molecular-weight compounds.  
Processing conditions.  
Annealing.  
Sterilization process.  
Storage history.  
Shape.  
Site of implantation.  
Adsorbed and absorbed compounds (water, lipids, ions, etc.).

# Biológiai makromolekulák és polimerek közös és eltérő tulajdonságai

## Monomerek

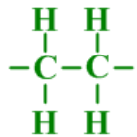
*szintetikus*  
polimerek



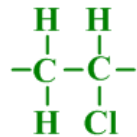
*biológiai*  
makromolekulák

### Monomer structures of different polymers

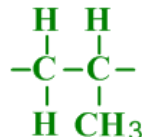
Polyethylene (PE)



Polyvinyl chloride (PVC)



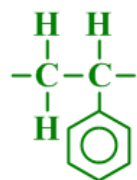
Polypropylene (PP)



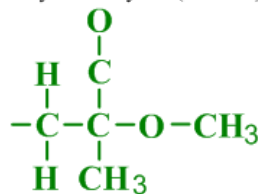
Polytetrafluoroethylene (PTFE)



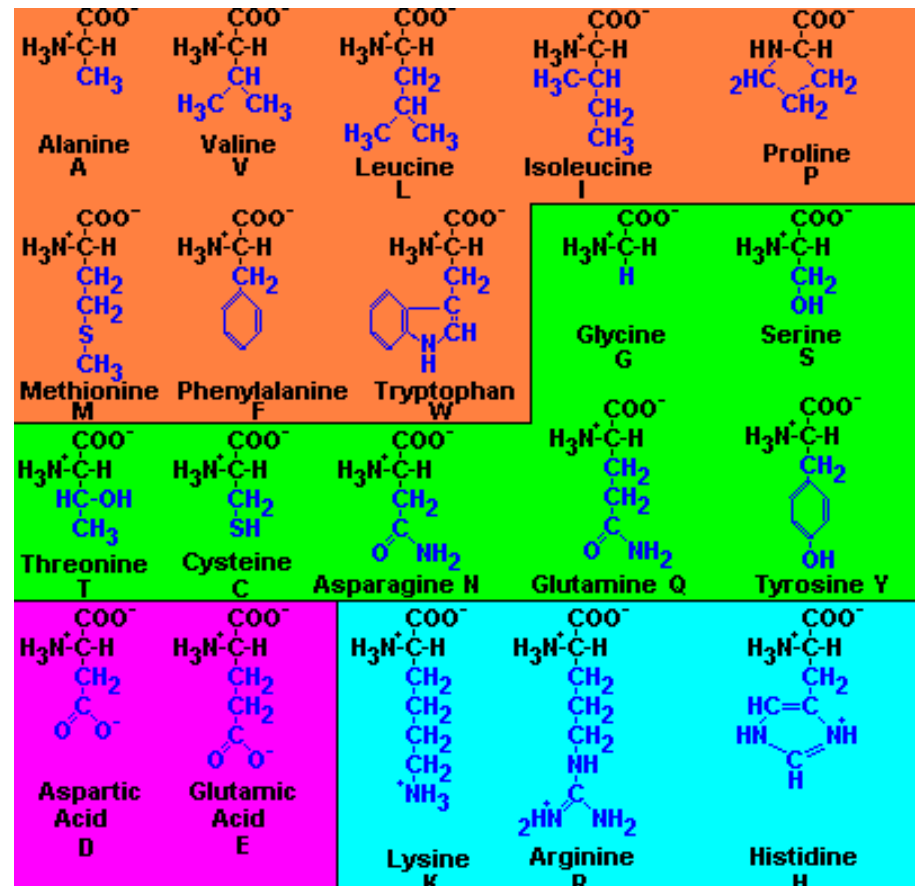
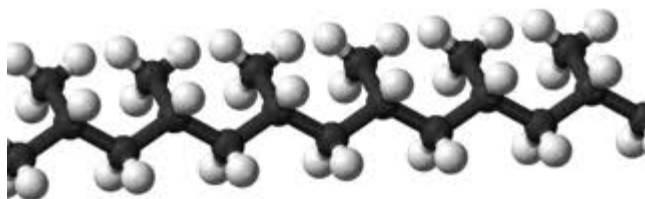
Polystyrene (PS)



Polymethyl metacrylate (PMMA)



[www.substech.com](http://www.substech.com)



# Konstitúció - konfiguráció - konformáció

*szintetikus*  
**polimerek**



*biológiai*  
**makromolekulák**

-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-

*Homopolymer*

A—B—A—A—B—B—B

**Random copolymer**

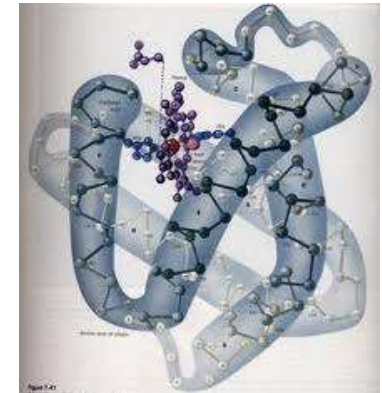
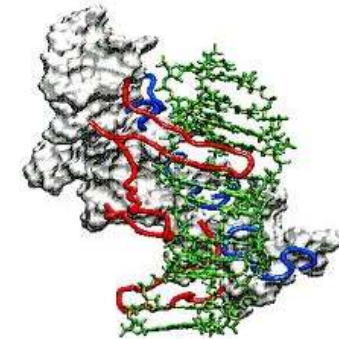
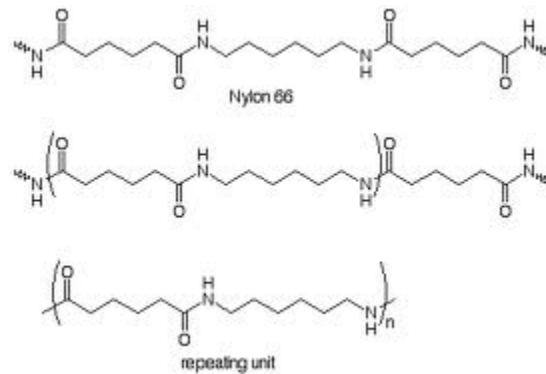
A—A—A—A—B—B—B—B—B

**Block copolymer**

A—A—A—A—A

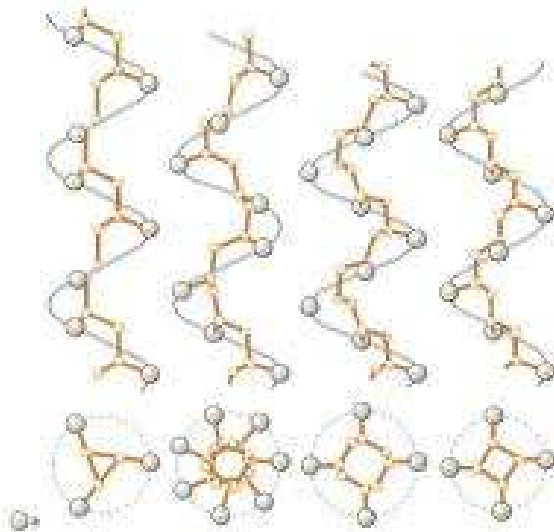
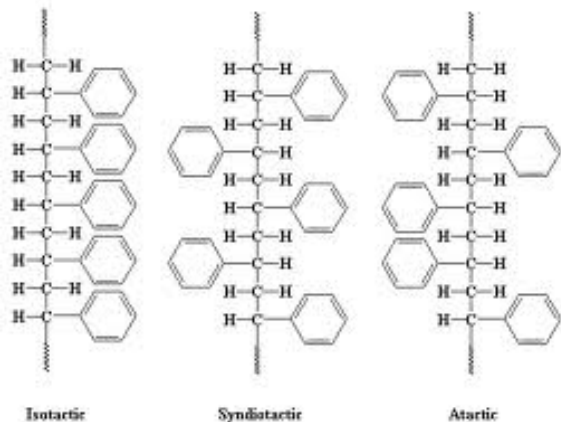
B  
B  
B

**Graft polymer**

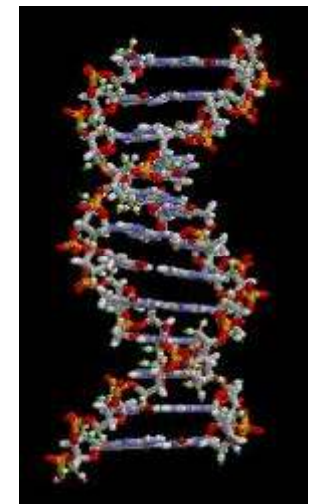
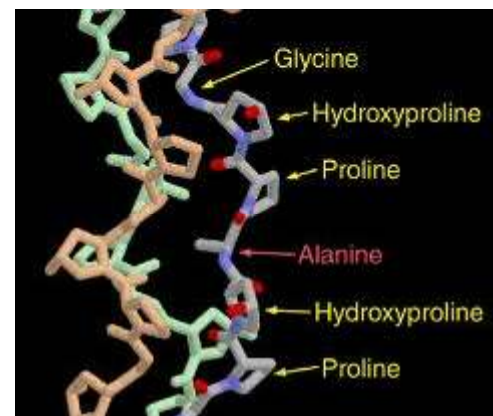


# Rendezett térszerkezet

*szintetikus*  
**polimerek**



*biológiai*  
**makromolekulák**





## Molekulatömeg eloszlás

*szintetikus*  
**polimerek**



*biológiai*  
**makromolekulák**

***polidiszperz***

***monodiszperz ?***

Molekulatömeg átlagok:

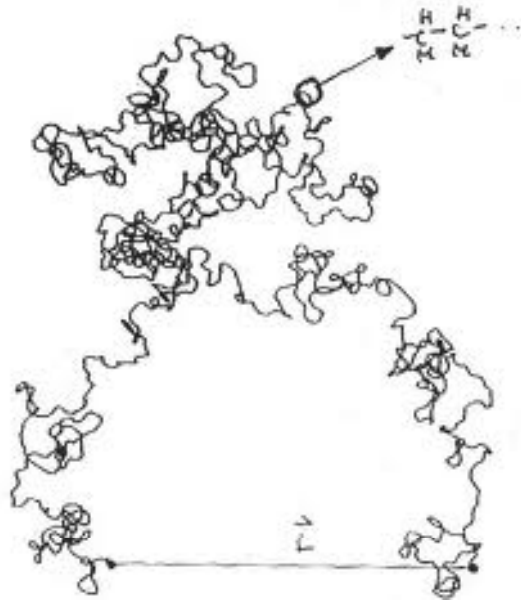
$$M_n = \frac{\sum_i n_i M_i}{\sum_i n_i} \quad M_m = \frac{\sum_i n_i M_i^2}{\sum_i n_i M_i}$$

$$M \sim 10^4 - 10^8$$

$$\text{Polidiszperzitás} = \frac{M_m}{M_n} \geq 1$$

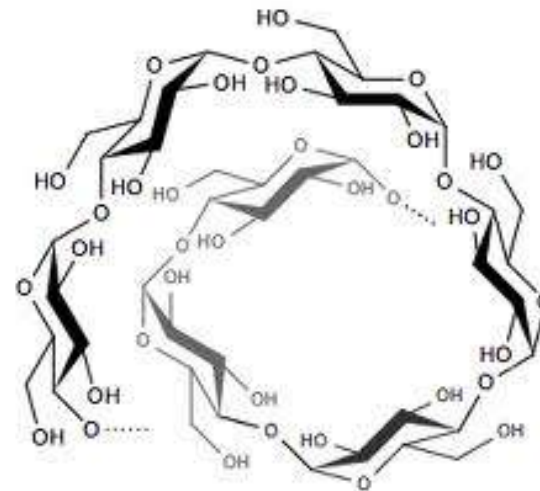


# Térszerkezet

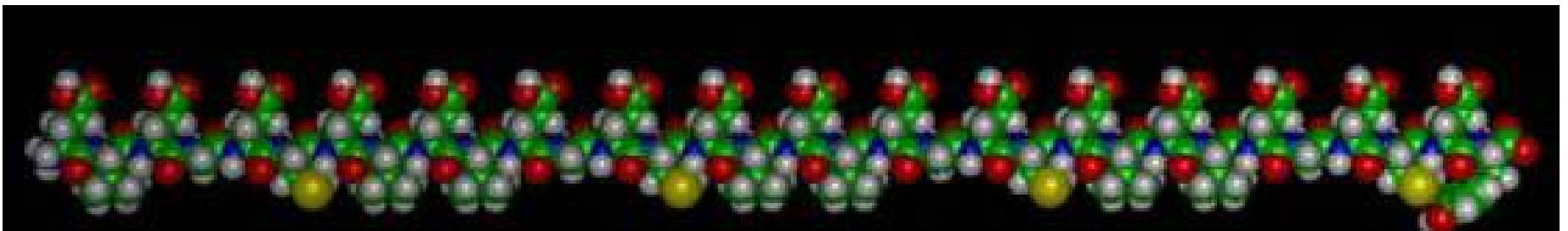


Statisztikus gombolyag

$$M \sim 10^4 - 10^8$$



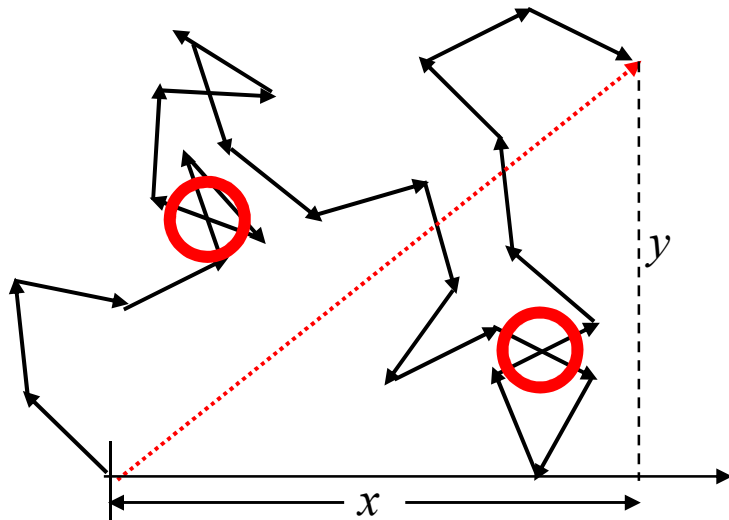
Szabályos térszerkezet



The hydrophilic side chains of lysine and glutamic acid are on the upper side and the hydrophobic side chains of valine, cysteine, and tyrosine are directed toward the bottom side of this model.

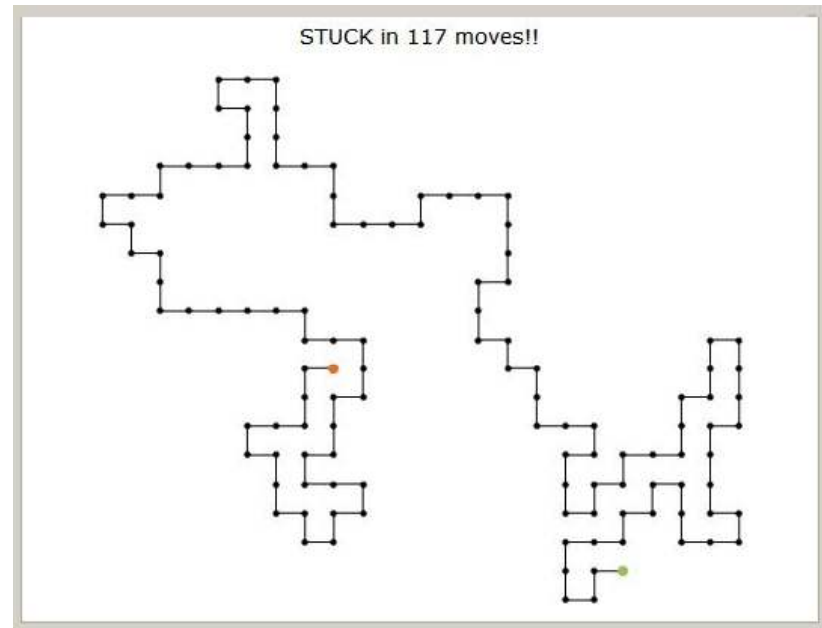
# Hajlékonyláncú polimerek térszerkezetének jellemzése

$$R = a_s \cdot N_m^{1/2}$$



**Bolyongási probléma**

$$R = a_s \cdot N_m^{3/5}$$

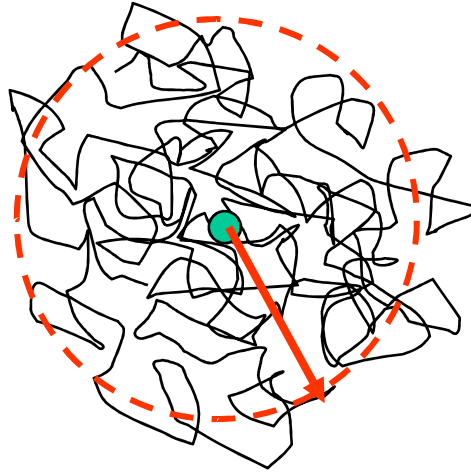


**Önelkerülő bolyongási probléma**

*Kizárt térfogat hatás!*

# Gombolyag koncentráció

$$c^* = \frac{N_m \cdot V_m}{V_{coil}}$$



$$V_{coil} = \frac{4R^3\pi}{3} \propto R^3$$

$$V_{coil} \propto R^3 \propto N_m^{3\nu}$$

$$c^* \propto \frac{N_m}{R^3} \propto \frac{N_m}{N_m^{3\nu}} = N_m^{1-3\nu}$$

$$c^* \propto N_m^{1-3\nu}$$

$$R = a_s \cdot N_m^{3/5}$$

**Fraktál** objektum

$$c^* \propto N_m^{-1/2}$$

Ideális eset!

$$c^* \propto N_m^{-4/5}$$

Reális eset!

$$c^* \propto N_m^0$$

Kollapszus!

# Entrópia rugalmasság

## neo-Hooke törvény

$$f / r_o^2 \pi = G \left( \lambda_x - \lambda_x^2 \right)$$

Nominális feszültség

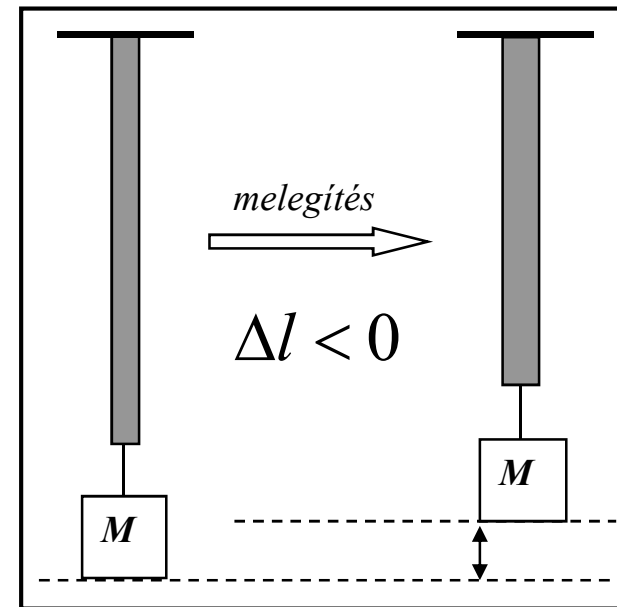
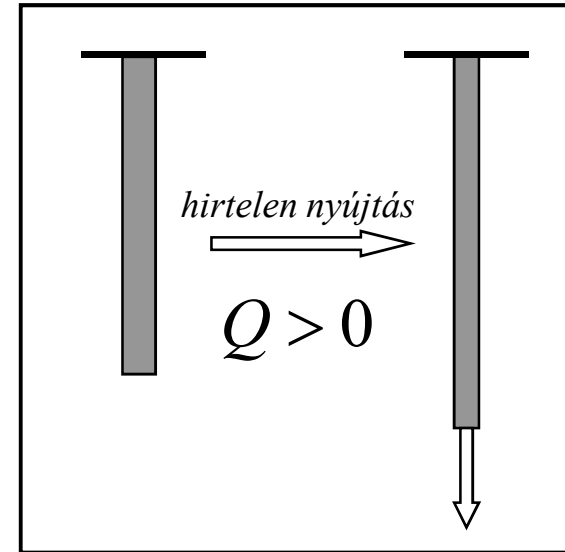
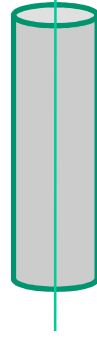
deformáció arány

„nyíró„ modulusz

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)}$$

Poisson arány

Egyirányú deformációnál a keresztirányú alakváltozás és a hosszirányú alakváltozás viszonya.

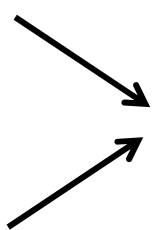


$$A = U - TS$$

$$f(L) = \left( \frac{\partial A}{\partial L} \right)_{T,V} = \left( \frac{\partial U}{\partial L} \right)_{T,V} - T \left( \frac{\partial S}{\partial L} \right)_{T,V} = f_U + f_S$$

$$f_S = -T \left( \frac{\partial S}{\partial L} \right)_{T,V}$$

$$S = - \left( \frac{\partial A}{\partial T} \right)$$



$$f_S = -T \left( \frac{\partial S}{\partial L} \right)_{T,V} = T \frac{\partial}{\partial L} \left( \frac{\partial A}{\partial T} \right) = T \frac{\partial}{\partial T} \left( \frac{\partial A}{\partial L} \right) = T \left( \frac{\partial f}{\partial T} \right)$$



$$f_S = T \left( \frac{\partial f}{\partial T} \right)_{\lambda,V}$$



$$f_U = f - T \left( \frac{\partial f}{\partial T} \right)_{\lambda,V}$$

$$f \cong f_S \gg f_U$$

# GÉLEK

*Könnyebb körülírni, mint definiálni. (P.J.Flory)*

*Átmenet a szilárd testek és a folyadékok között.*

**Főbb jellegzetességek:**



***3D szerkezet***

***nagy mennyiségű fluid fázis***

## *3D szerkezet:*

- makromolekulák*
- tenzidek*
- mikrofázisok*

## *fluid fázis:*

- víz, vizes oldat*
- szerves oldószer*
- gáz*

*hidrogél  
organogél  
xerogél*

## *Termikus stabilitás alapján:*

- *termoreverzibilis* (fizikai)
- *permanens* (kémiai)

## *Gélesedés:*

*viszkozitás* → *végtelen a gélpontnál*  
*modulusz* → *növekszik a gélponttól*

*oldat* → *gél pont* → *szilárdtest*



*polimergél*



*rugalmas*

*szappangél*

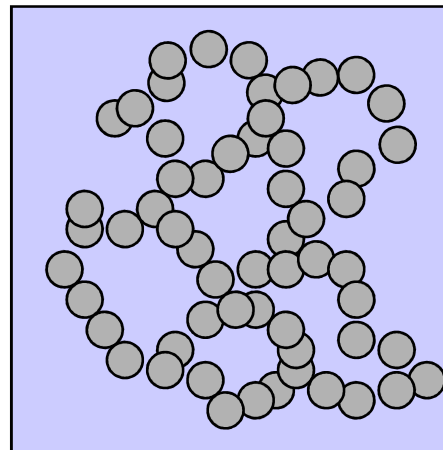


*viszkoelasztikus*

*részecskegél*



*merev*



**Hibrid és kompozit gélek**

## *Fizikai gél képződése:*

- *kristályosodás*
- *hélix képződés*
- *H-híd kötés*
- *Coulomb kölcsönhatás*

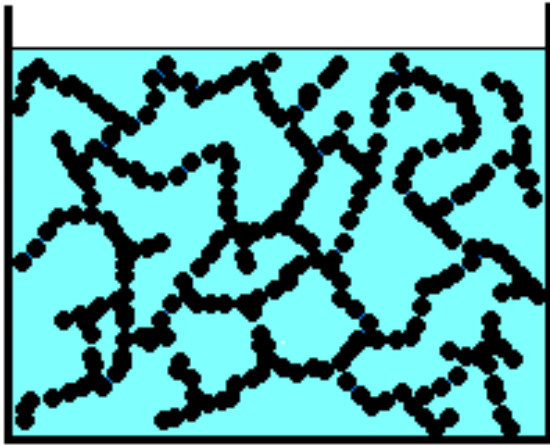
## *Kémiai gél képződése:*

- *térhálósítás*
- *térhálósító polimerizáció*

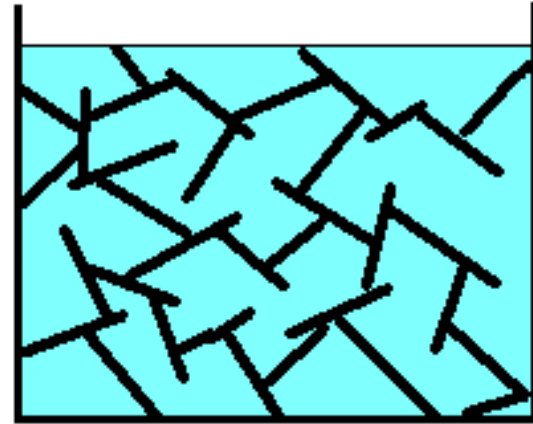
## **“Furcsa” viselkedés**

- Különleges termodinamikai rendszer
- Fraktál objektum
- Entrópia dominancia
- Szokatlan TD egyensúly
- “Torz” diffúzió
- Anyagi intelligencia

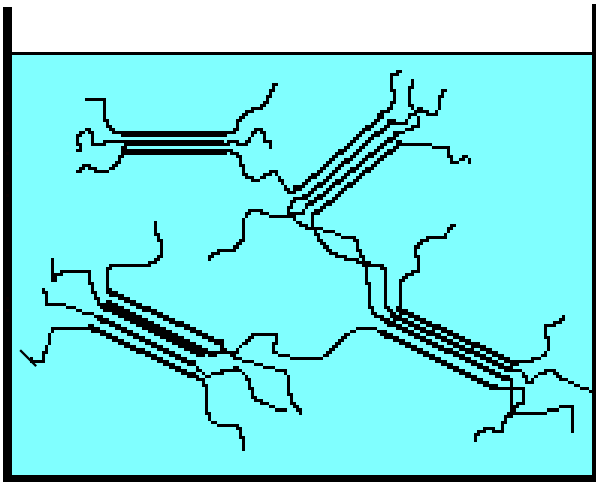
# Gel structures I.



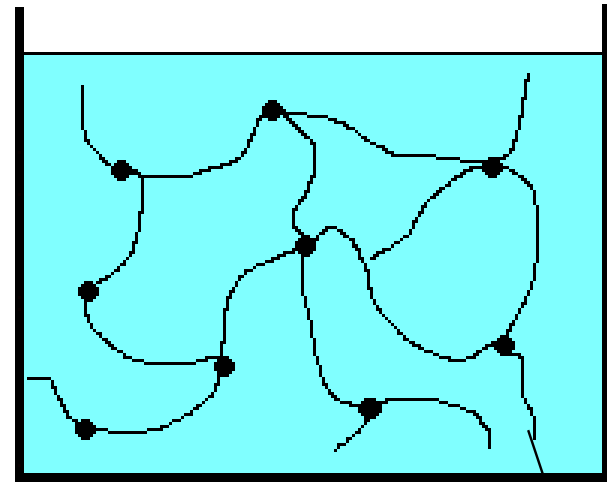
Aggregates of spherical particles



Framework of Rod-like particles

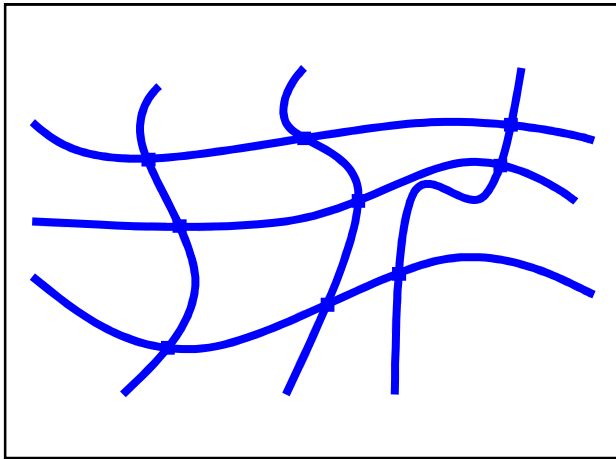


Physical gel with crystalline junctions<sub>28</sub>

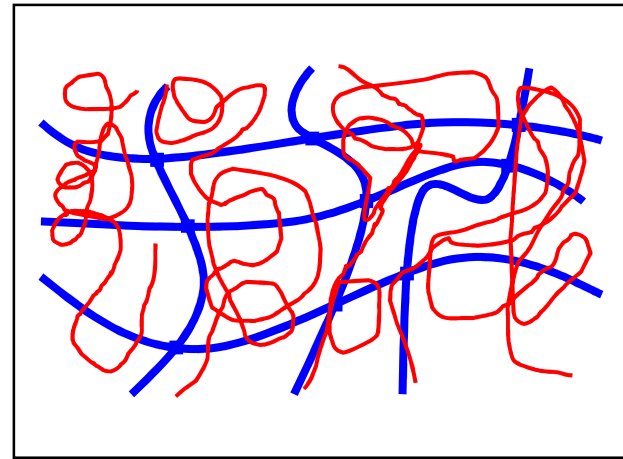


Chemical gel -covalent junctions

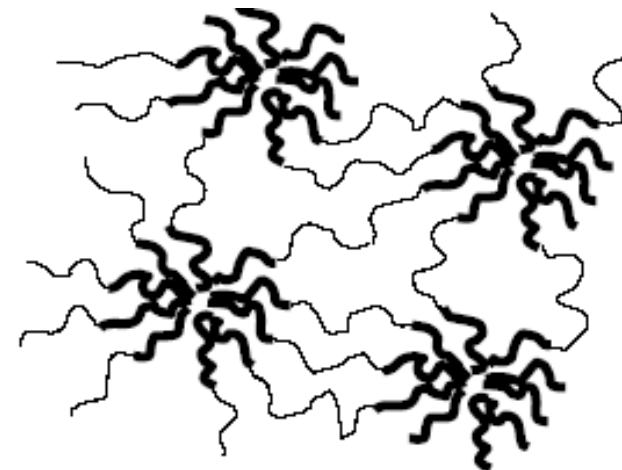
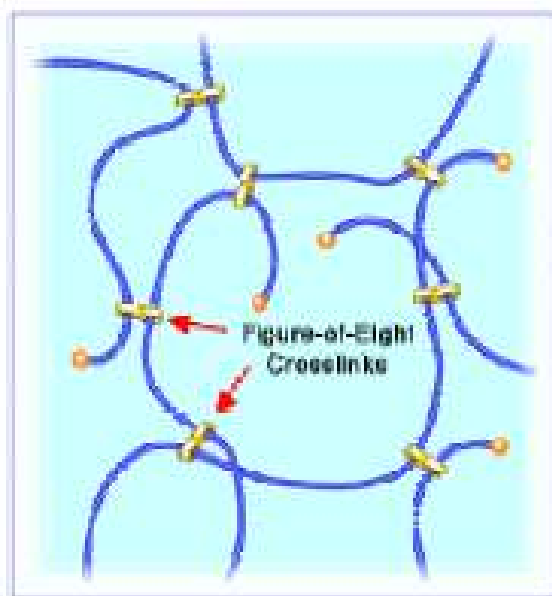
# Gel structures II.



**PAMPS**

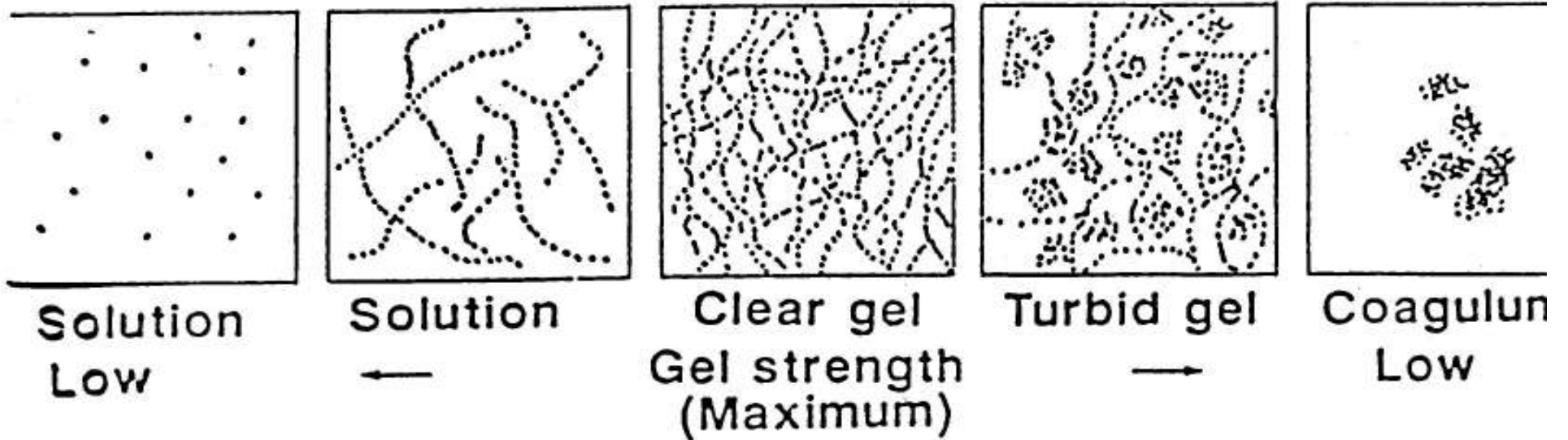


**PAMPS - PAAm double network**



Intermicelle physical cross-links

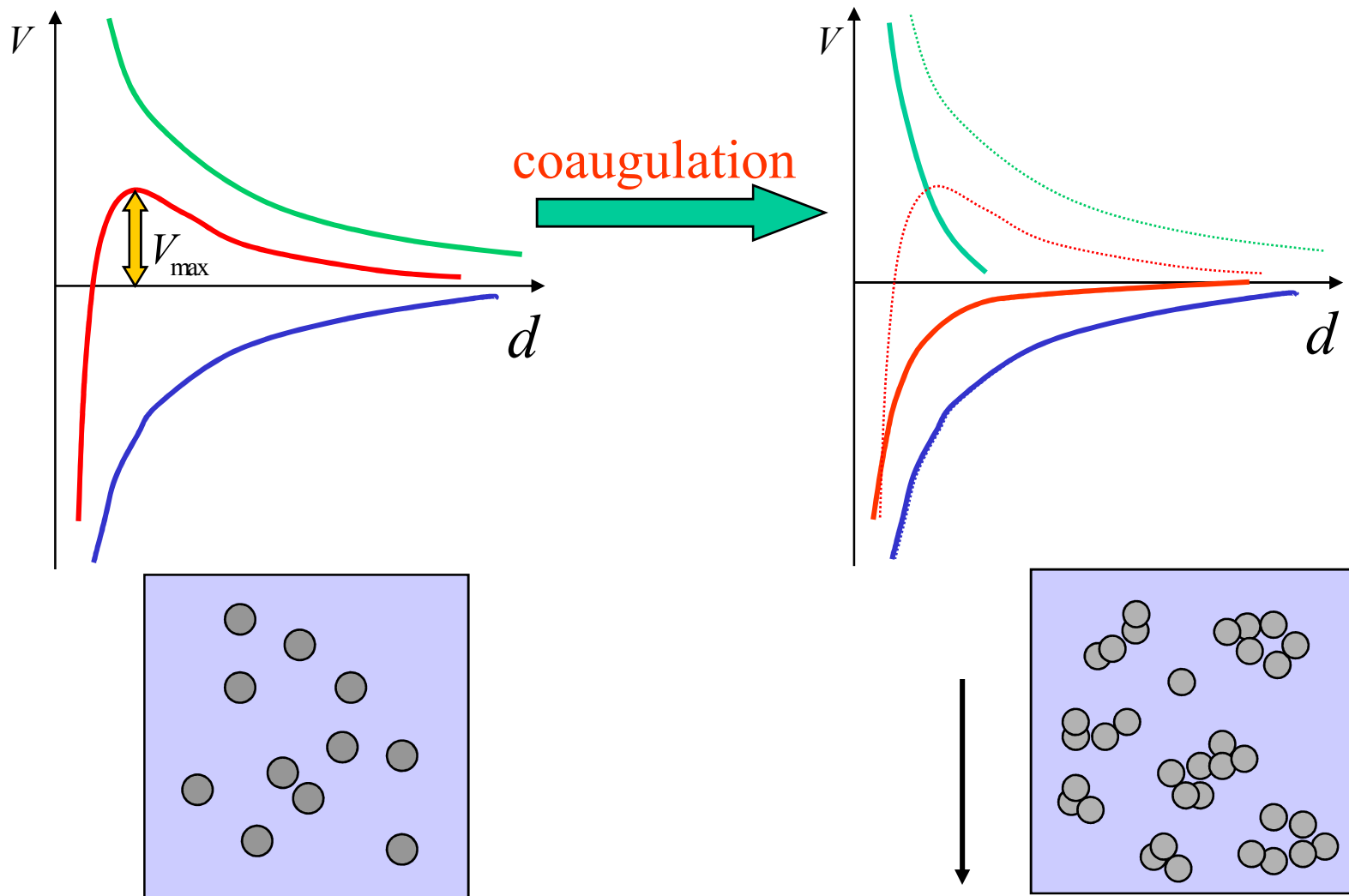
# Gelation



## *Gelation mechanism:*

*Gels:      physical gels*

- *colloidal aggregation*
- *crystallisation*
- *helix formation*
- *H-bond*
- *Coulombic interactions*



stable sol

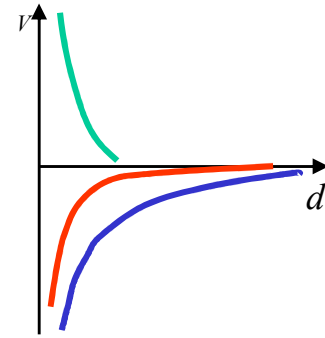
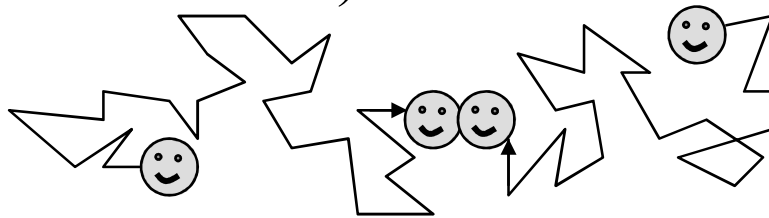
$$V_{\max} \gg 10k_B T$$

aggregates

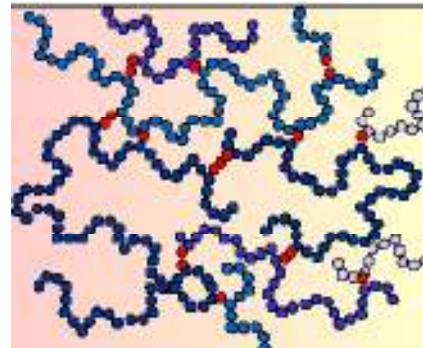
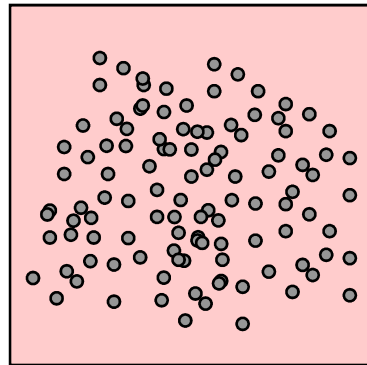
$$V_{\max} \leq 10k_B T$$



➡ **Fast** coagulation (only attractive forces)

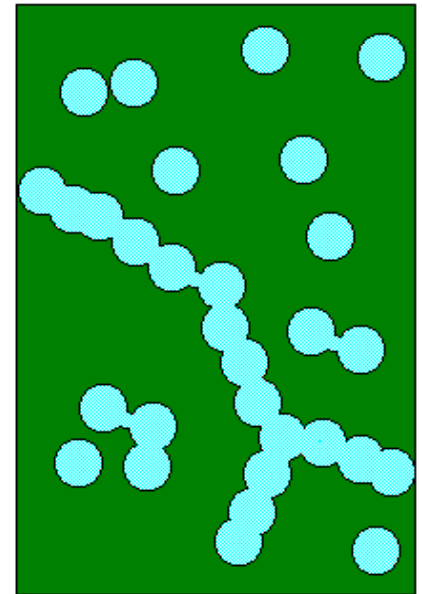
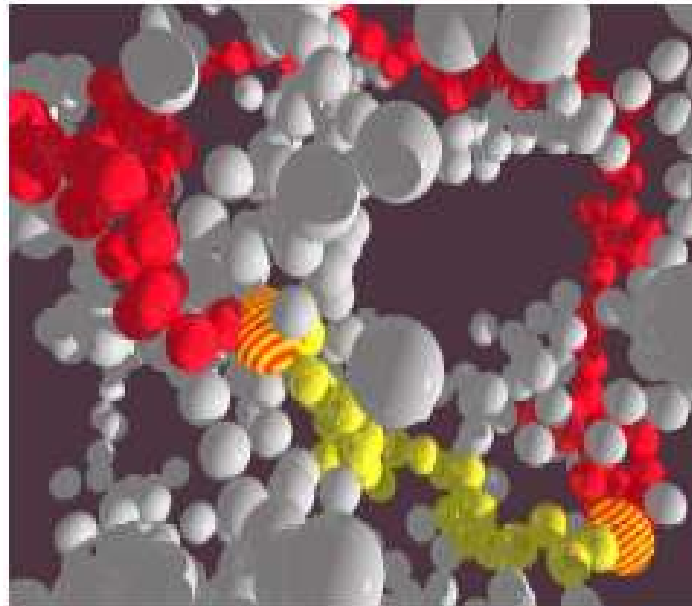
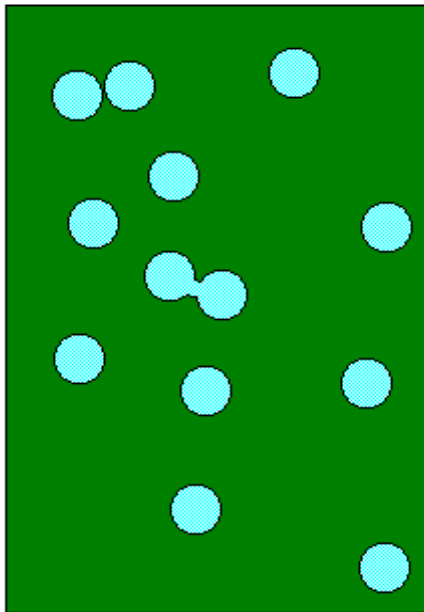


$$V_{\max} \leq 10k_B T$$

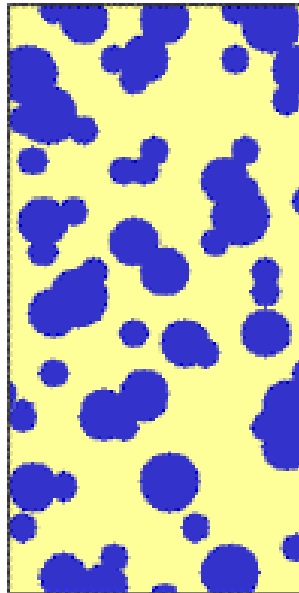


# Theoretical approach to gelation

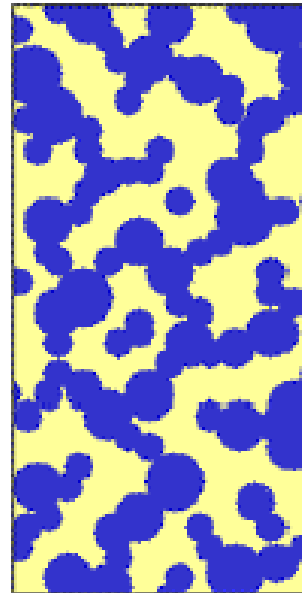
***Percolation:** The transition associated with the formation of a continuous path spanning an arbitrarily large ("infinite") range.*



Below the  
Percolation  
Threshold

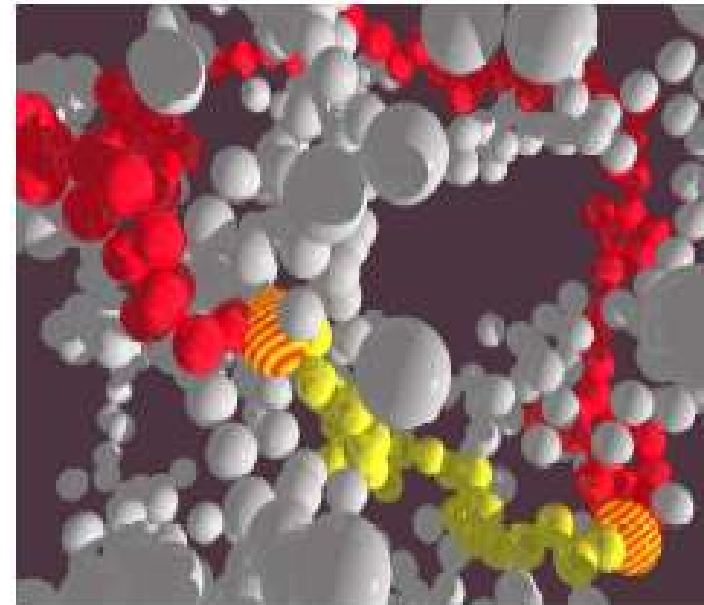


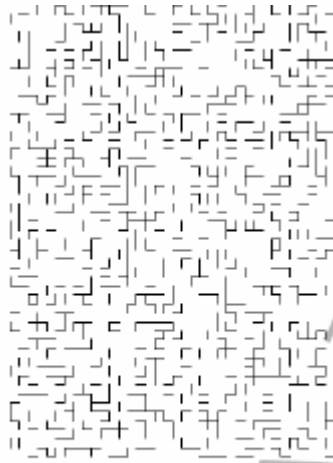
Above the  
Percolation  
Threshold



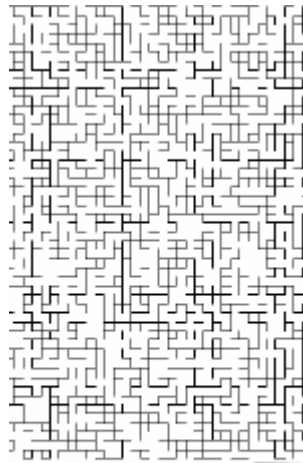
● -Fill Particle

■ -Bulk Phase or Matrix



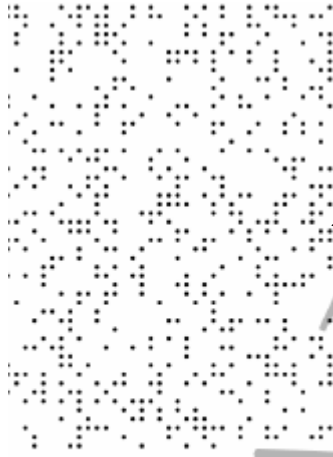


$p=0.25$



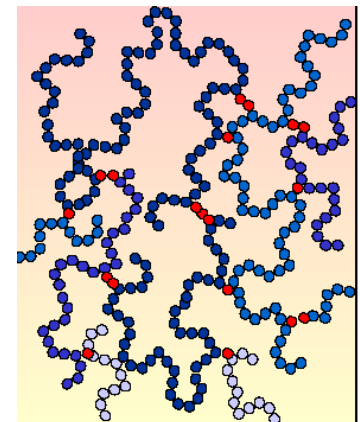
$p=0.51$

← **Bond** percolation



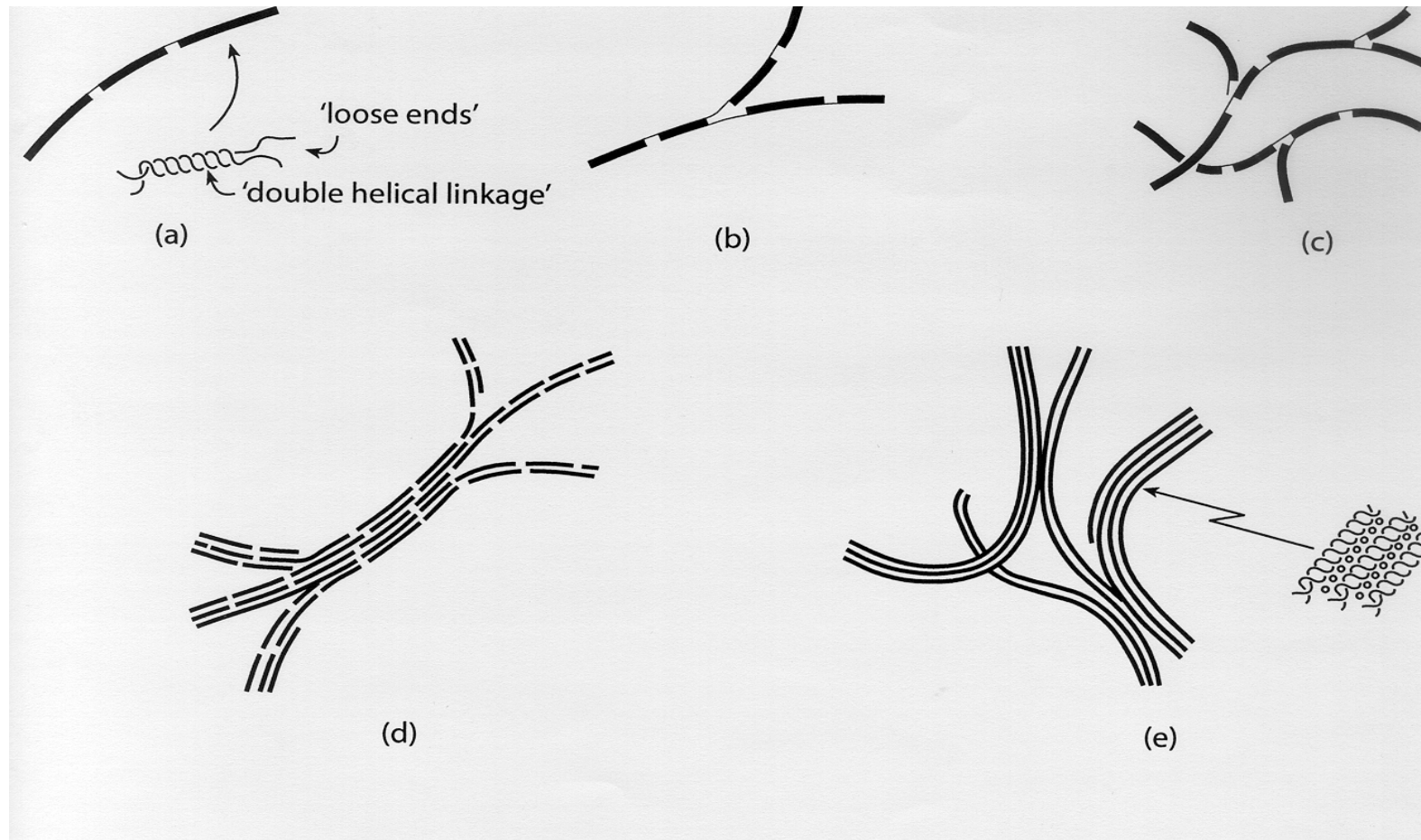
$p=0.3$

← **Site** percolation

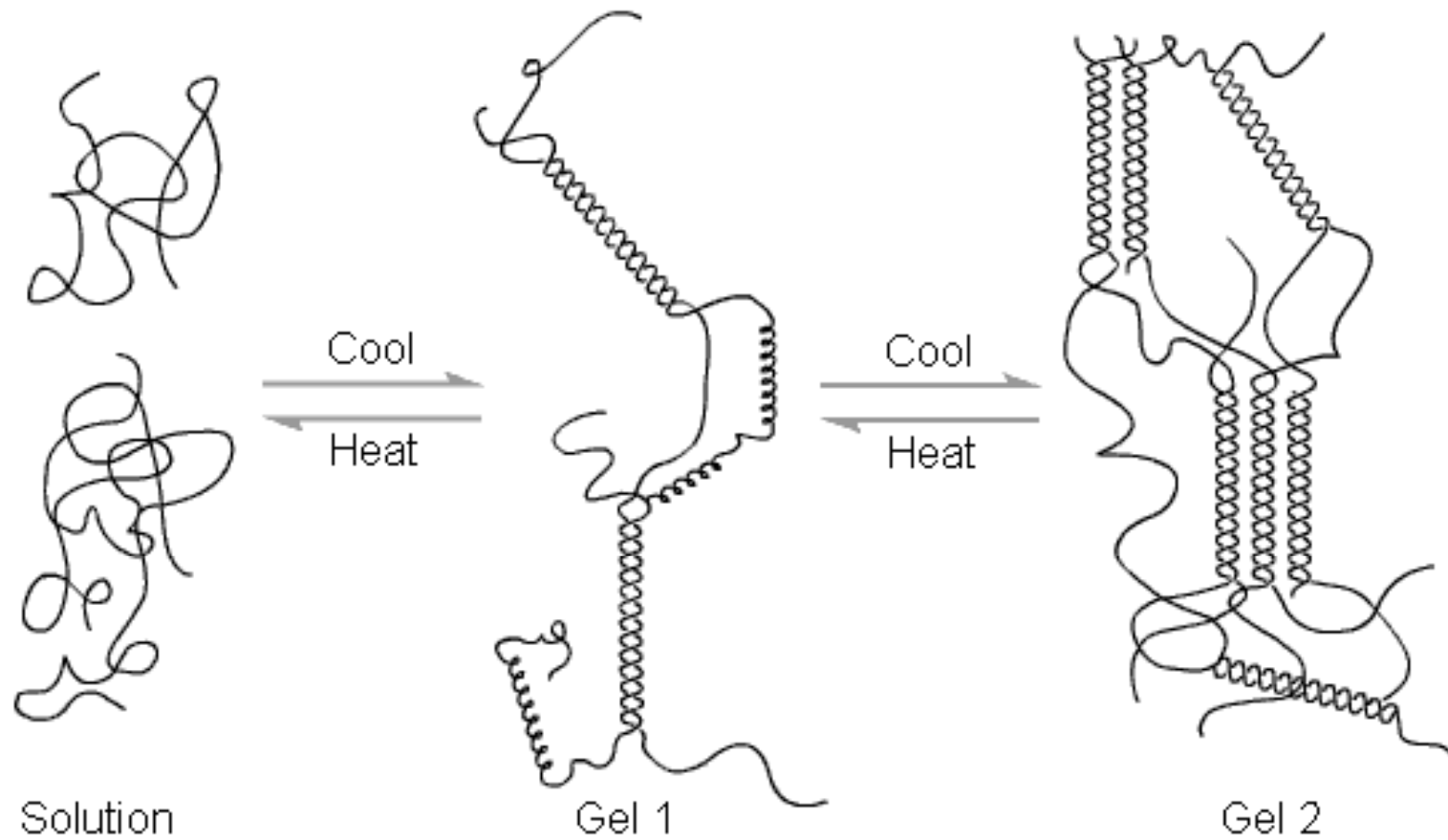


# Gel Formation

Association of chains (junction Zones) in order to produce a permanent network

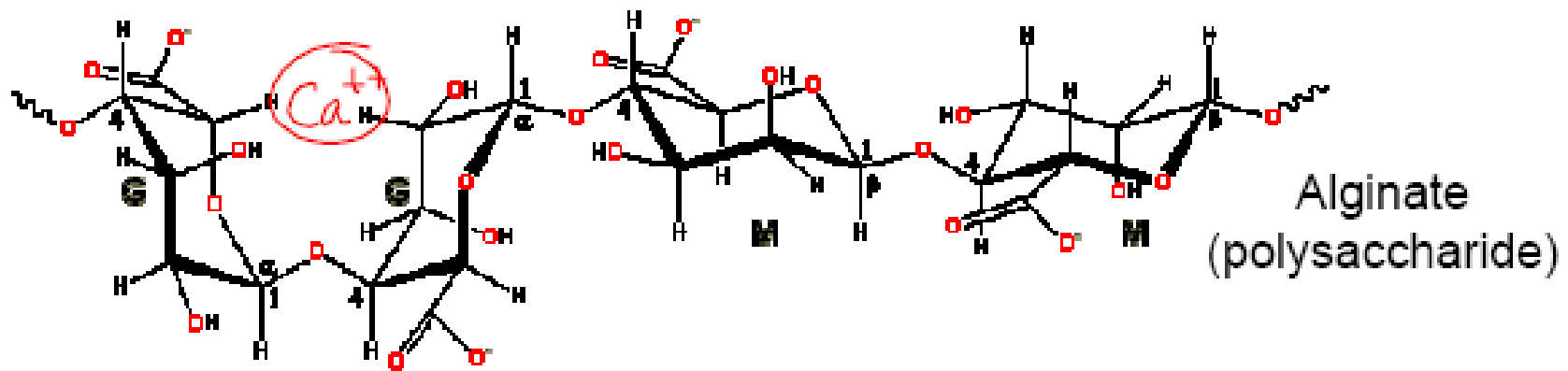


## Carrageenan gel formation

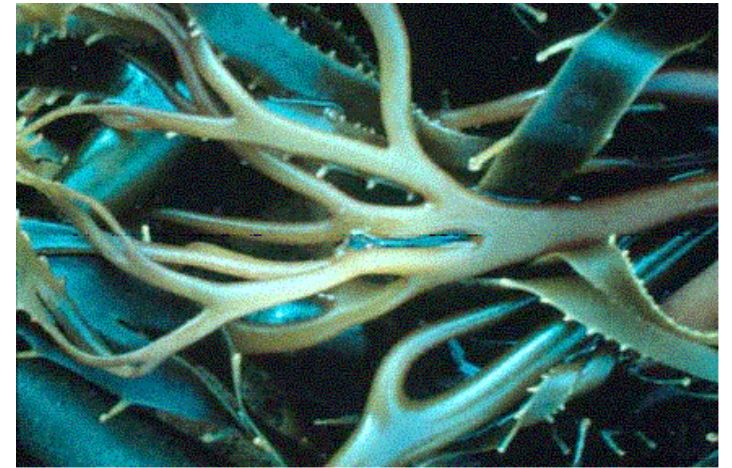


source: Anderson, Cairns, Arnott, Millane

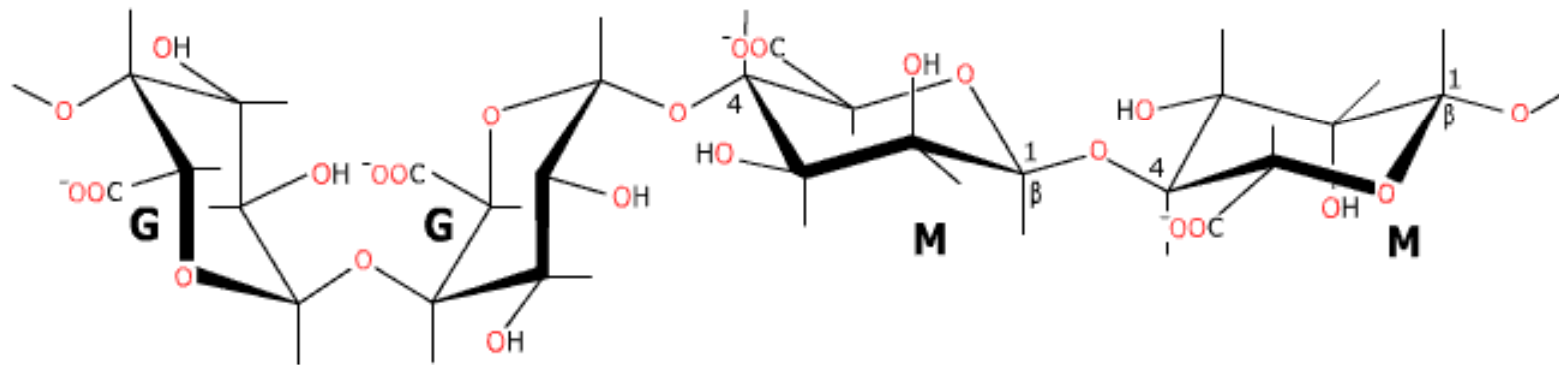
## Ionically-bonded hydrogels



# Alginate



Alginate



Guluronic acid

Mannuronic acid

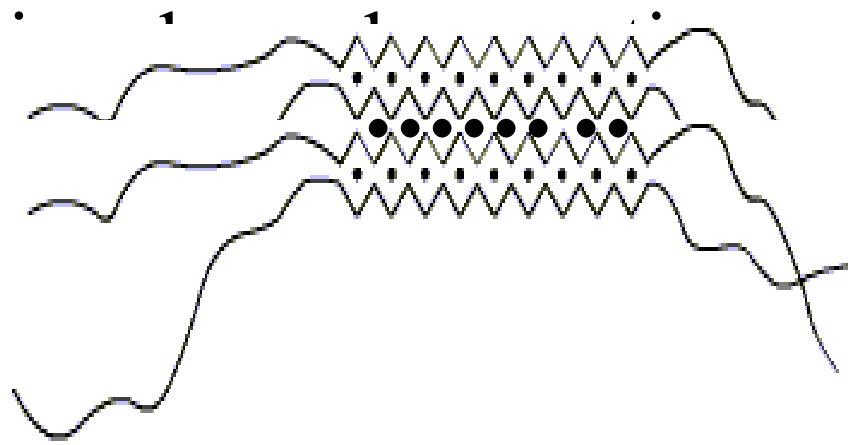


# Gelation of alginates

- High M-alginates form turbid gels low elastic modulus
- High G alginates: stiff, transparent, brittle gels

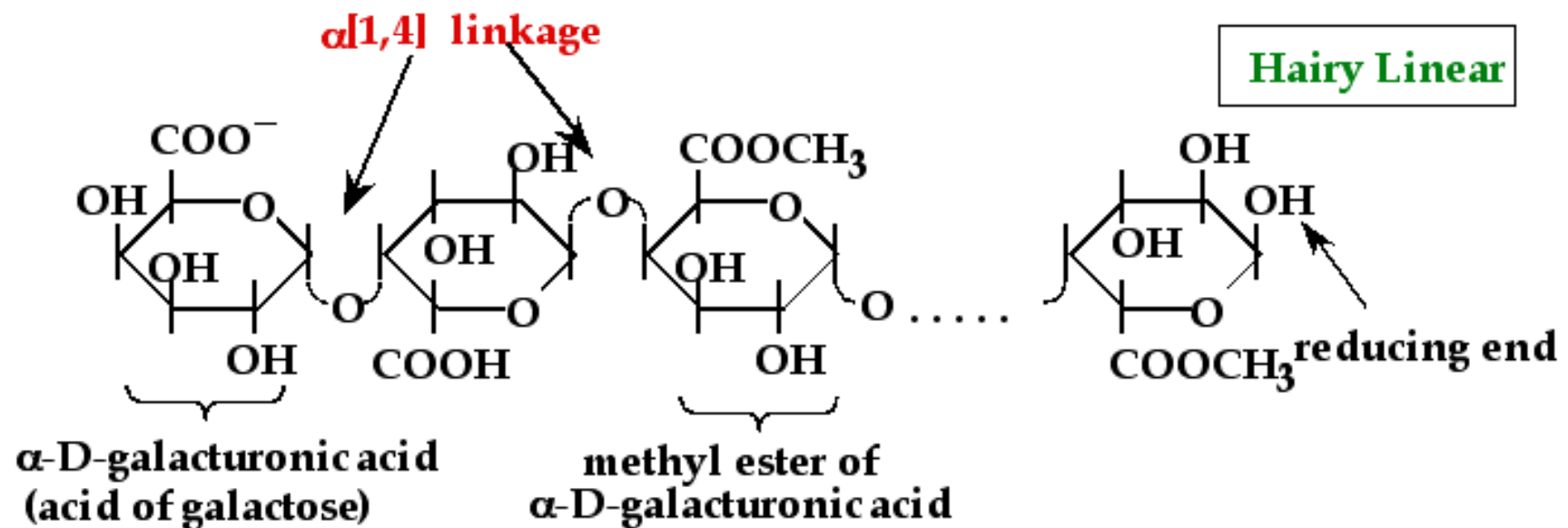
- Gela

- $\text{Ba}^{2+}$

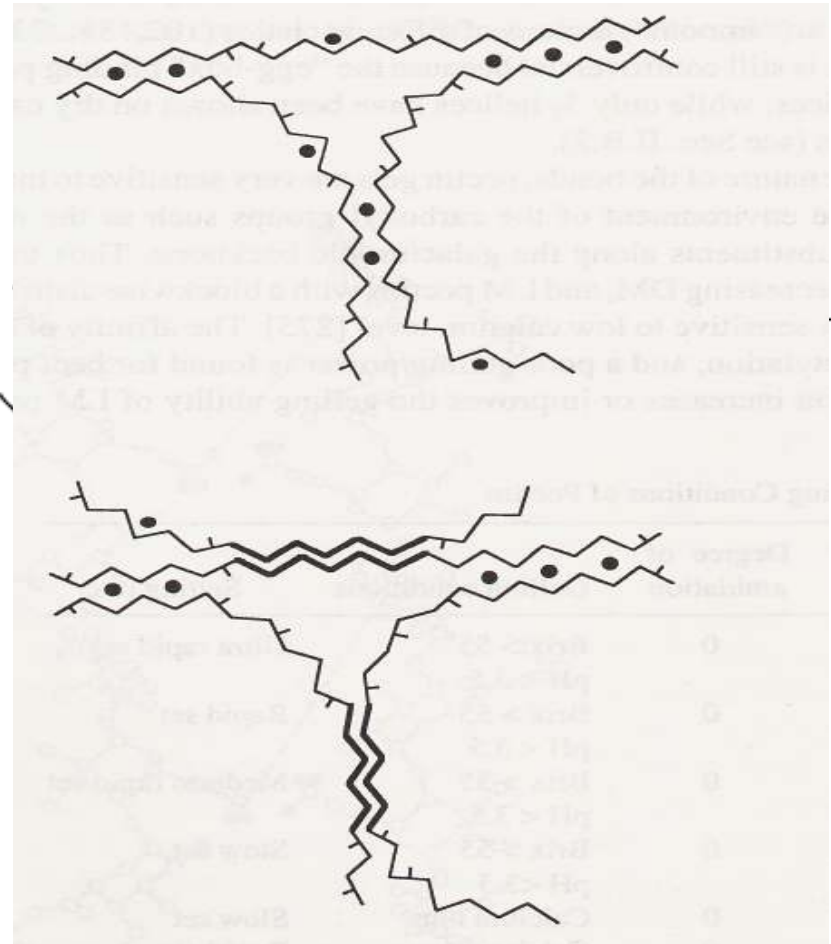
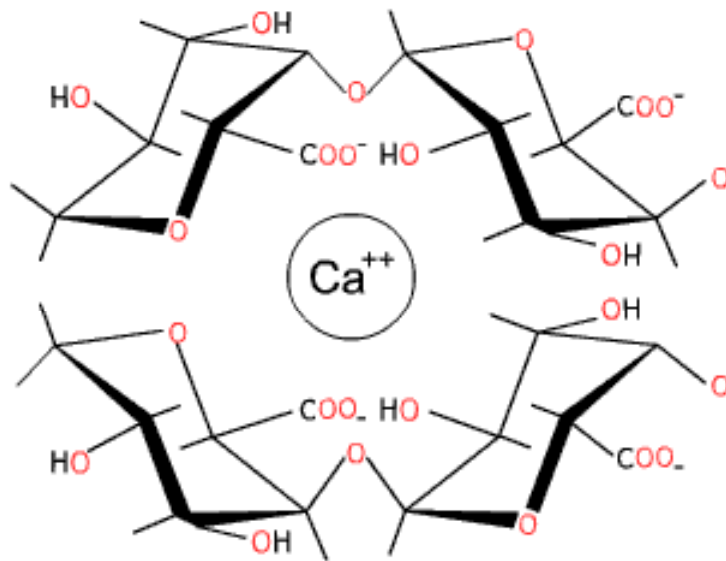


# Pectin

- Polysaccharide of galacturonic acid and its derivatives,  
joined by  $\alpha[1,4]$  linkages
  - found naturally in fruits, vegetables
  - charged at higher pH values



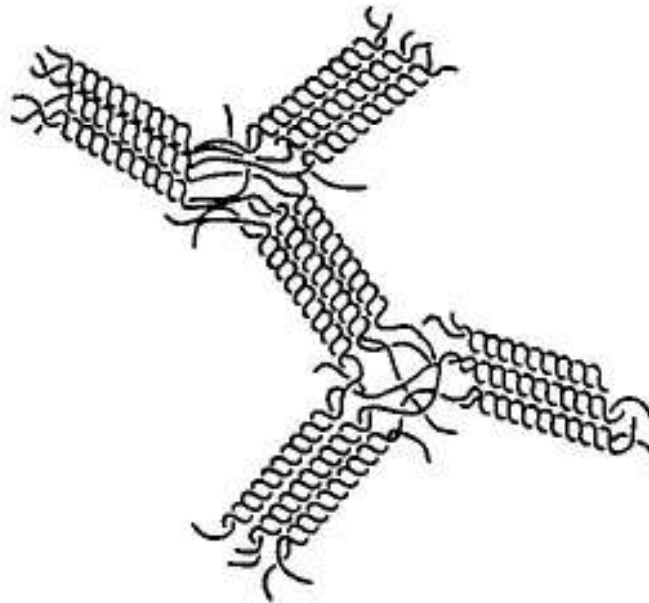
## Egg Box structure for Pectin



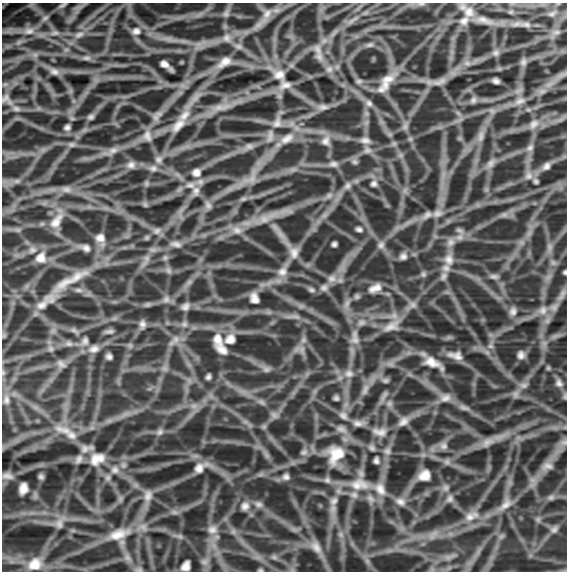
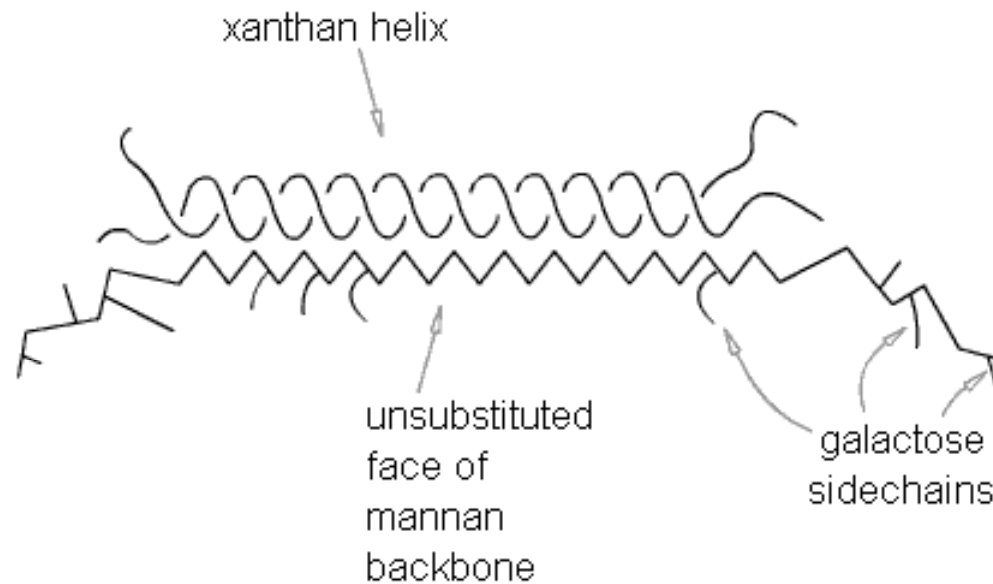
galacturonic acid forming cells for cations

# Agarose

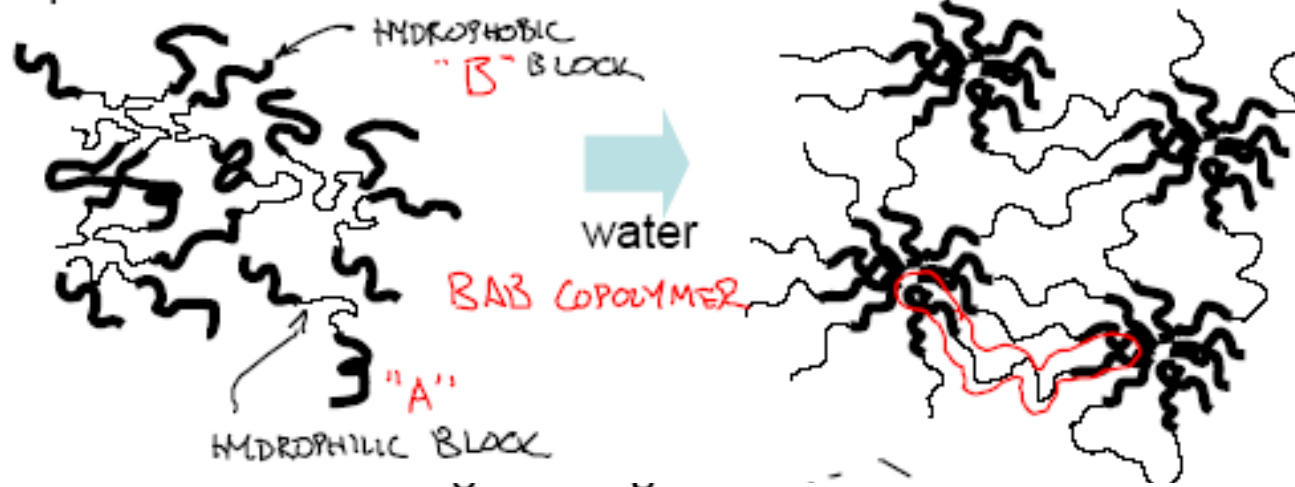
seaweed  
galactose residues  
sulfated  
more sulfate less well it gels



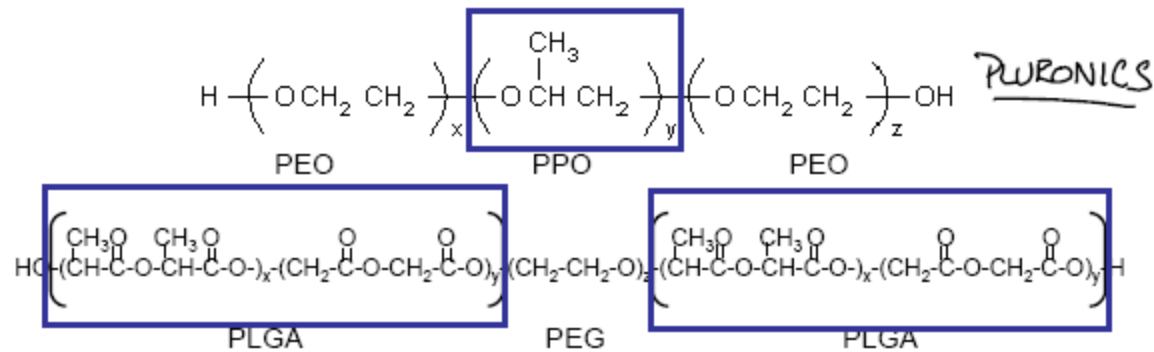
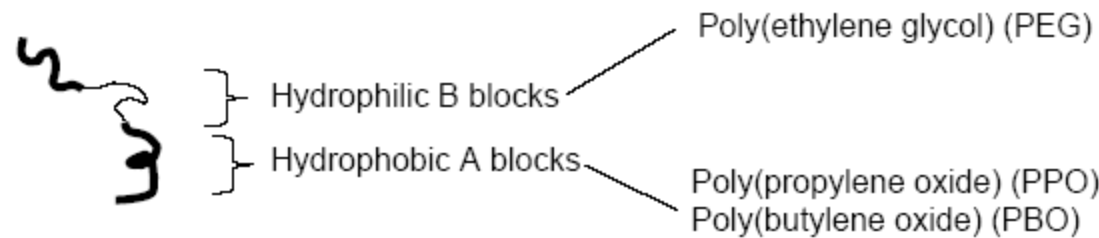
# Xanthan galactomannan gels



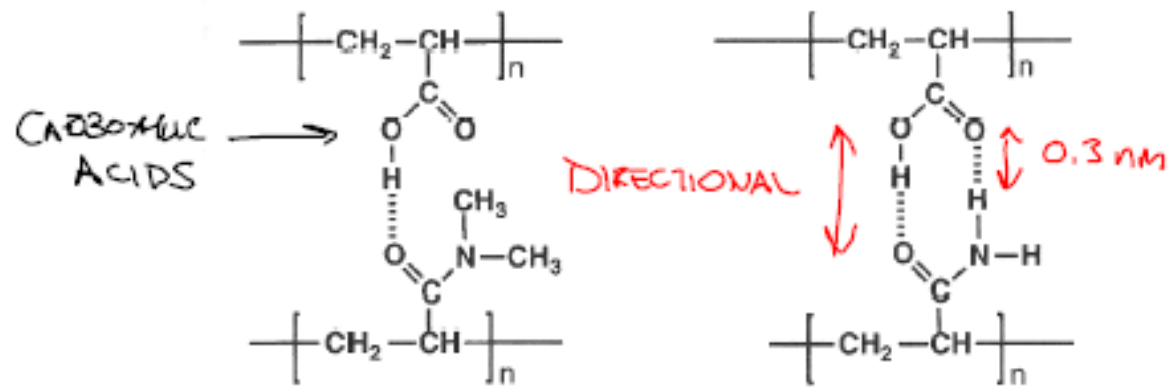
Block sequence controls self-assembled structures formed:



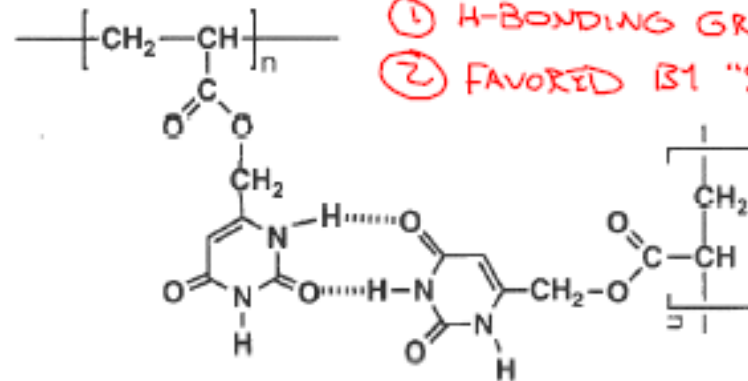
Example blocks:



# Hydrogen-bonded hydrogels



(c)



GEL FORMATION W/H-BONDERS:

- ① H-BONDING GROUPS AS BLOCKS
- ② FAVORED BY "STIFF" BACKBONES

↓  
ORIENT THE  
DONOR/ACCEPTOR  
GROUPS

*Gelation mechanism: (chemistry)*

*Polymer gels: chemical*

- *crosslinking polymerization*
- *crosslinking of macromolecules*

*polymer gels* → *highly elastic*

*surfactant gels* → *viscoelastic*

*particle gels* → *rigid*