



**SEMMELWEIS EGYETEM**

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,  
Nanokémiai Kutatócsoport

Lágy Anyagok  
Laboratóriuma

## **Bioanyagok**

Biológiai makromolekulák és polimerek közös és eltérő tulajdonságai.

**Zrínyi Miklós**

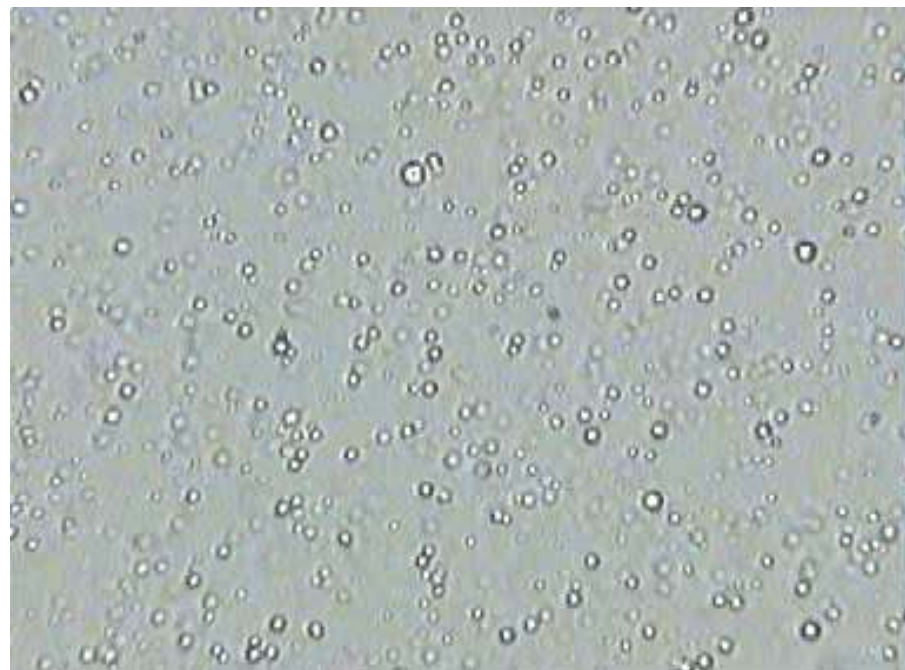
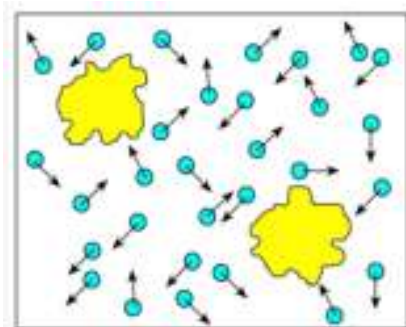
*egyetemi tanár, az MTA rendes tagja*

[zrinyi.miklos@med.semmelweis-univ.hu](mailto:zrinyi.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

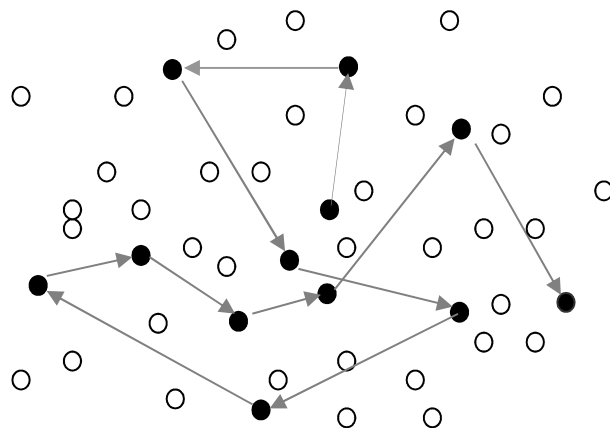
## A diffúzió molekuláris elmélete: **Brown mozgás**



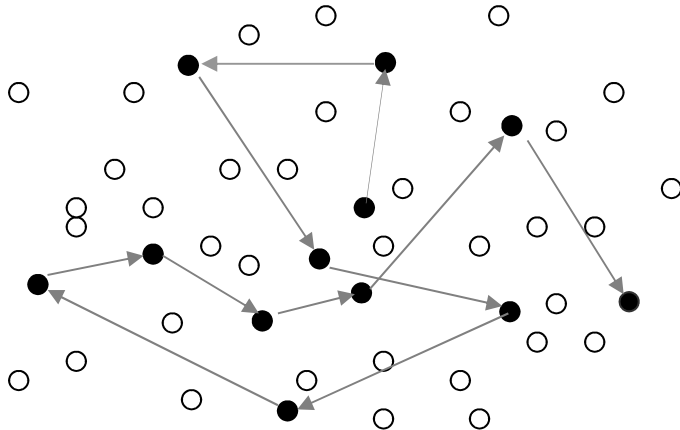
Robert Brown  
(1773-1858)



Zsír cseppek tejben (méret: 0.5 - 3  $\mu\text{m}$ )



## A diffúzió molekuláris elmélete

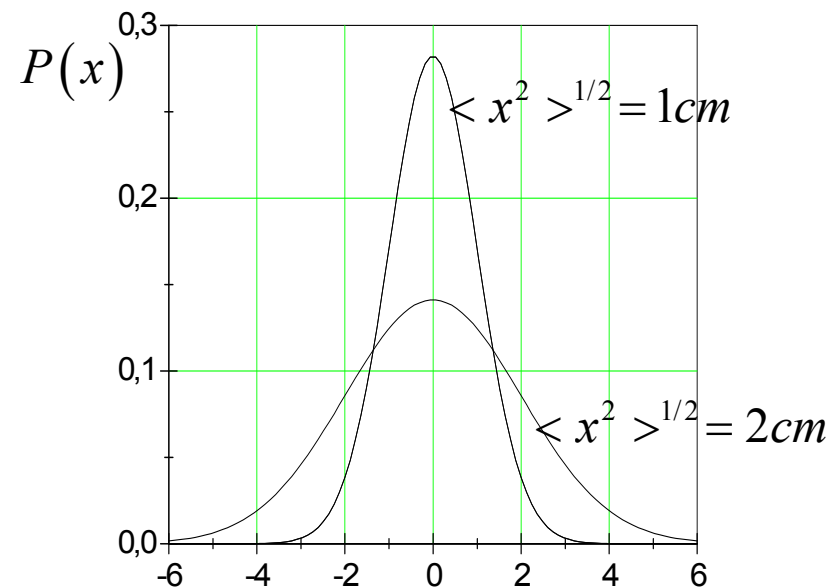


<i>egyirányú</i>	$\langle x^2 \rangle = 2Dt$
<i>laterális</i>	$\langle \sigma^2 \rangle = 4Dt$
<i>radiális</i>	$\langle r^2 \rangle = 6Dt$

Brown mozgás, bolyongás

$$D = \frac{k_B T}{\xi} = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}$$

Stokes-Einstein összefüggés



**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...)

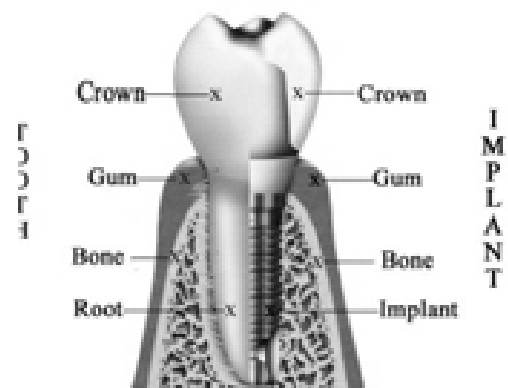
**Személyi állapot:** életkor, nemiség, gyógyszerek....

**I. generációs bioanyagok:** inert – a szervezet számára „észrevétlen” fémek, kerámiák, szilikongumi, teflon

**II. generációs bioanyagok:** bioaktív, kémiai kapcsolat a bioanyag és a szövetek között,

**III. generációs bioanyagok:** biomimetikus, bioaktív molekulák, őssejtek, növekedési faktorok, véralvadás gátlók a felülethez rögzítve, elősegítik a szövetek megújulását, csökkentik a káros bioválaszt, anyagi intelligencia,

# Kemény biokompatibilis anyagok



**Co-Cr-Mo**

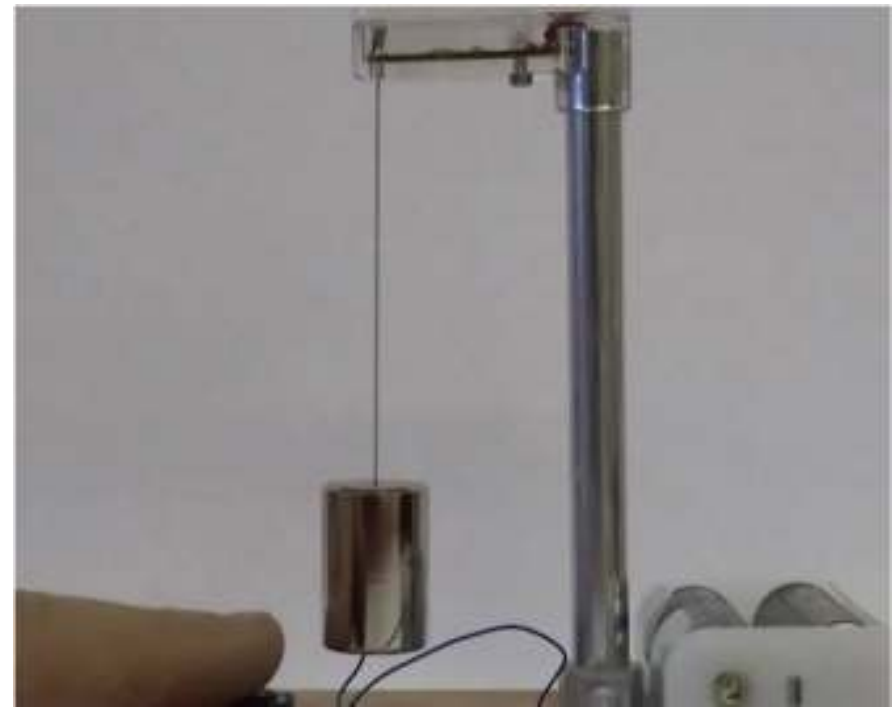
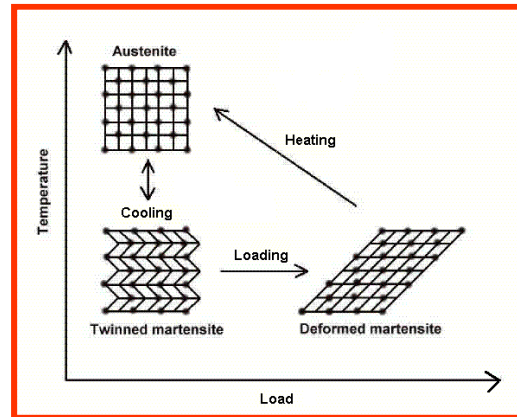
**Ti és ötvözetei (pl. Ti6Al4V)**

**Mg**



# Emlékező fémek

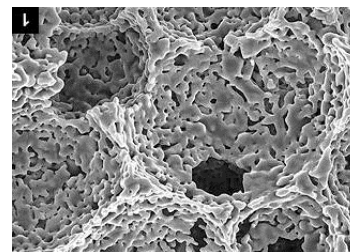
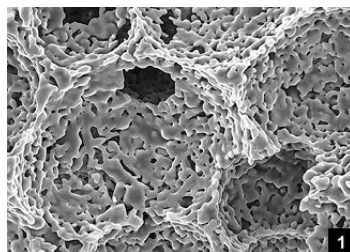
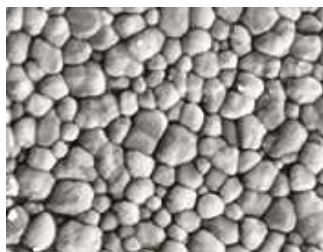
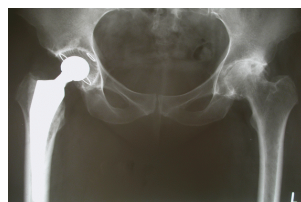
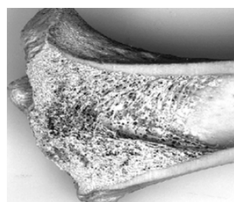
## NITINOL



**Alumínium-oxid:** bioinert kerámia. Nagy nyomásszilárdság, kopásállóság, kedvező súrlódási tulajdonságok, kémiai stabilitás, bioinertség, kicsi szakító- és hajlítószilárdság, érzékeny a feszültségkoncentrációra és a túlterhelésre.

**Cirkónium-oxid** Alumínium-oxid kerámia alternatívája. Fajterfogat változás, belső feszültségek, kiküszöbölhető ittrium-oxid adagolással.

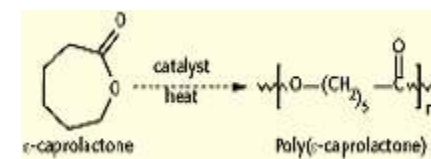
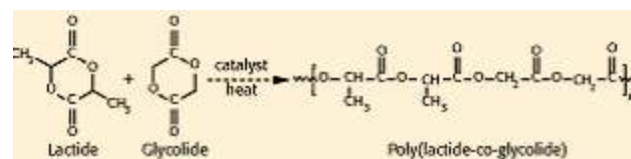
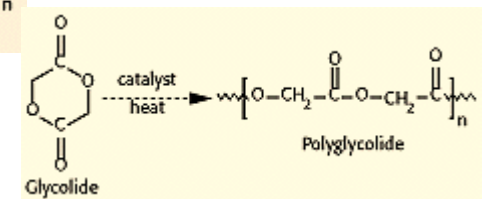
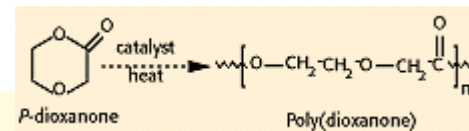
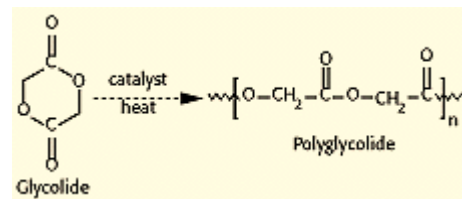
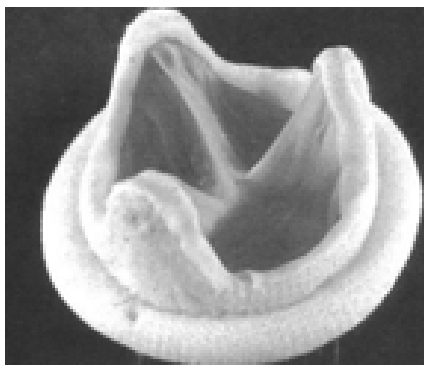
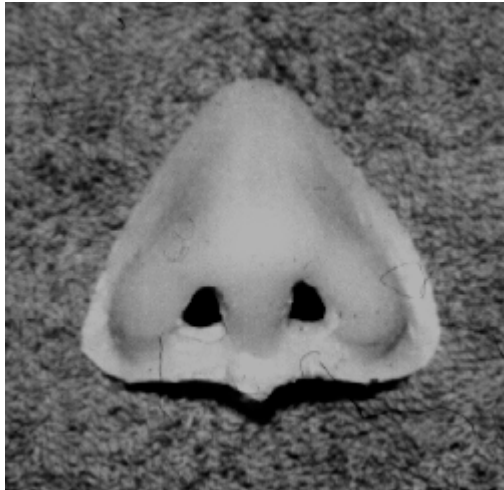
**Kalcium-foszfát kerámiák** Bioaktív. Trikálcium-foszfát: Csontpotló. Tetrakalcium-foszfát: fogcement. Porózus fémfelületekre szokták leválasztani, hogy meggyorsítsák az implantátum beépülését a szervezetbe, meggátolják a fém korróziós termékeinek kiáramlását a szövetekbe



# Biokerámiák alkalmazása

Anyagok	Felhasználás	Orvos-biológia viselkedés
Acél (ausztenites)	Osteosynthesis (csontcsavarok)	biotoleráns
Csontcement	Implantátumok rögzítése	biotoleráns
Titán	Acetabular fej	bioinert
Ti <sub>6</sub> Al <sub>4</sub> V ötvözet	Shafts csípőimplantátumok, tibia	bioinert
CoCrMo ötvözet	Femur and shafts, térd implants	bioinert (?)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Femoral balls, inserts of acetabular cups	bioinert
Zirconia (Y-TZP)	Femoral balls	bioinert
HD-polietilén	Articulation components	bioinert
Szén (grafit)	Heart valve components	bioinert
CFRP	Inserts of acetabulum	bioinert
Hidroxiapatit	Csonthiányok feltöltése, felületi réteg, fülimplantátumok, vertebrae replacement	bioaktív
Trikálcium-foszfát	Csontpótlás	bioaktív
Tetrakalcium-foszfát	Fogcement	bioaktív
Bioüveg	Csontpótlás	bioaktív

# Lágy biokompatibilis anyagok



## 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**

# Biológiai makromolekulák és polimerek közös és eltérő tulajdonságai

## Monomerek

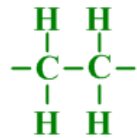
*szintetikus*  
polimerek



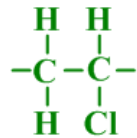
*biológiai*  
makromolekulák

### Monomer structures of different polymers

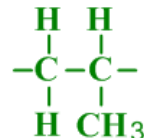
Polyethylene (PE)



Polyvinyl chloride (PVC)



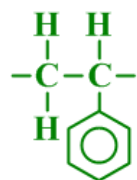
Polypropylene (PP)



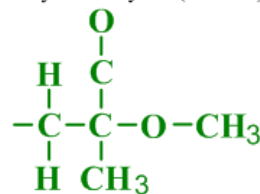
Polytetrafluoroethylene (PTFE)



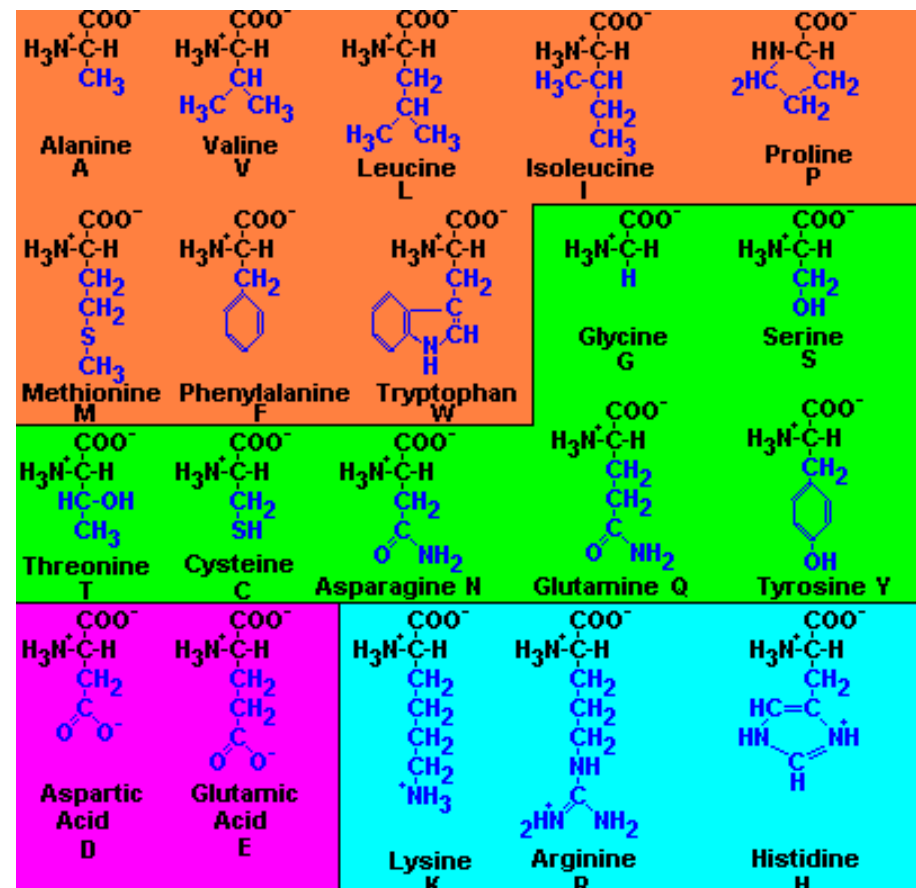
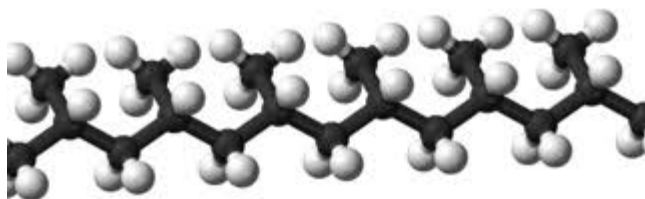
Polystyrene (PS)



Polymethyl methacrylate (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**

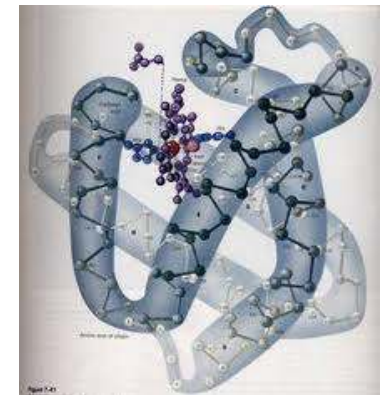
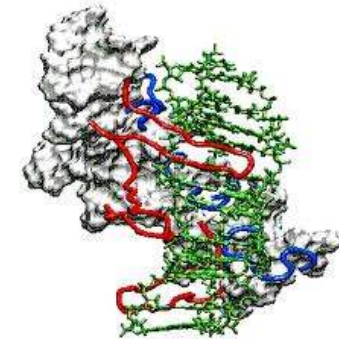
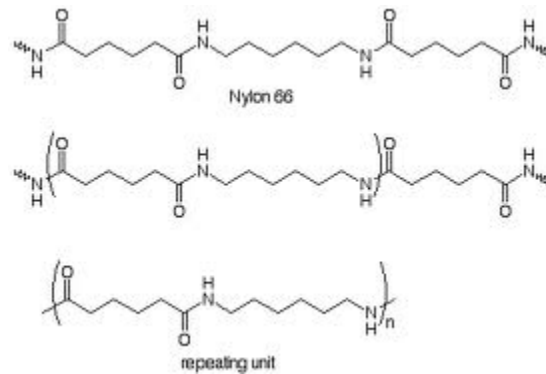
A-A-A-A-B-B-B-B-B

**Block copolymer**

A-A-A-A-A

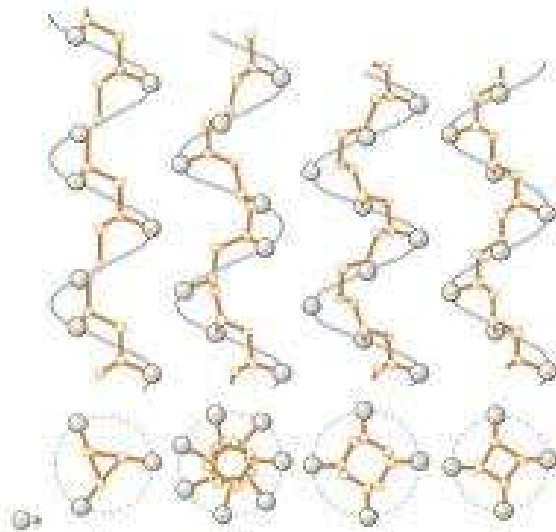
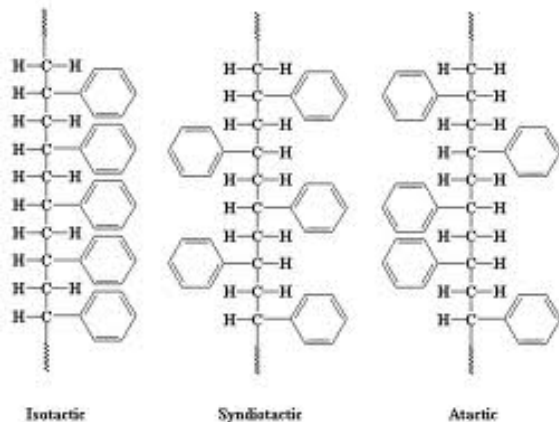
B  
B  
B

**Graft polymer**

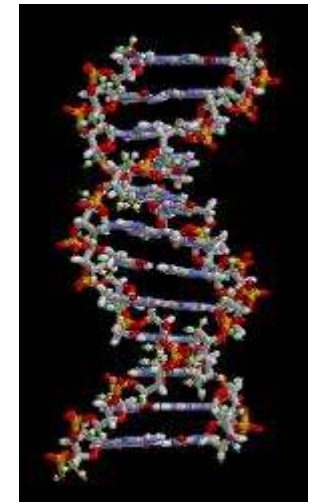
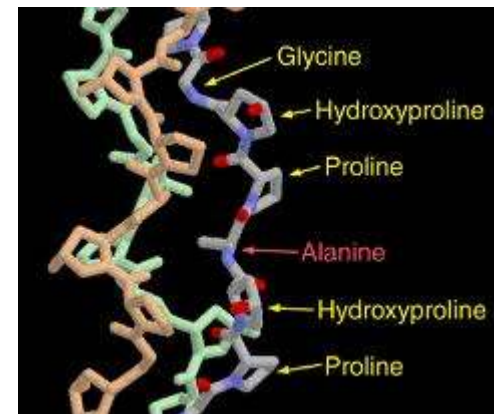


# Rendezett térszerkezet

*szintetikus*  
**polimerek**



*biológiai*  
**makromolekulák**





## Molekulatömeg eloszlás

*szintetikus*  
**polimerek**



*biológiai*  
**makromolekulák**

***polidiszperz***

***monodiszperz ?***

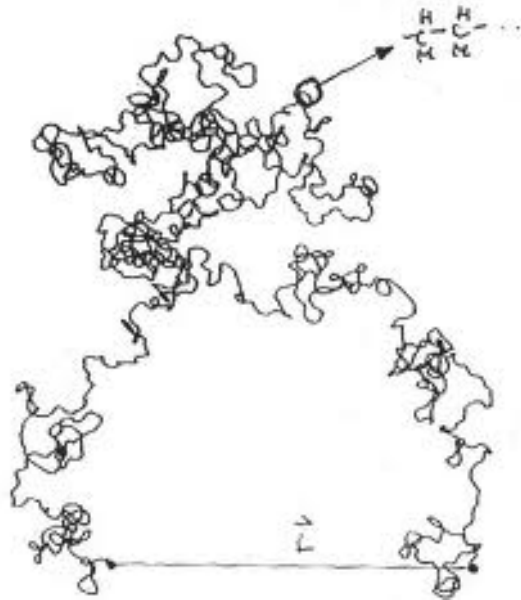
Molekulatömeg átlagok:

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

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

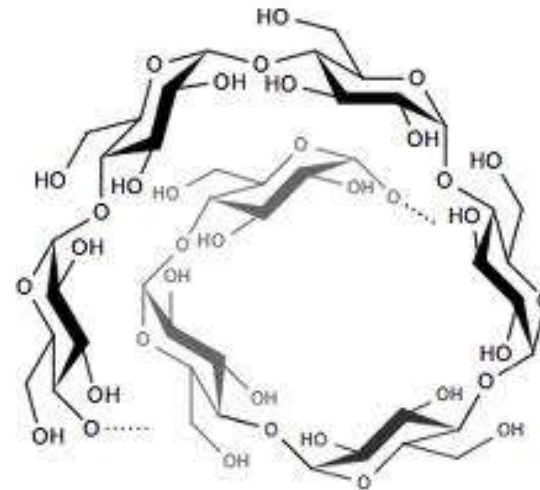
$$\text{Polidiszperzitás} = \frac{M_m}{M_n} \geq 1$$

## Térszerkezet

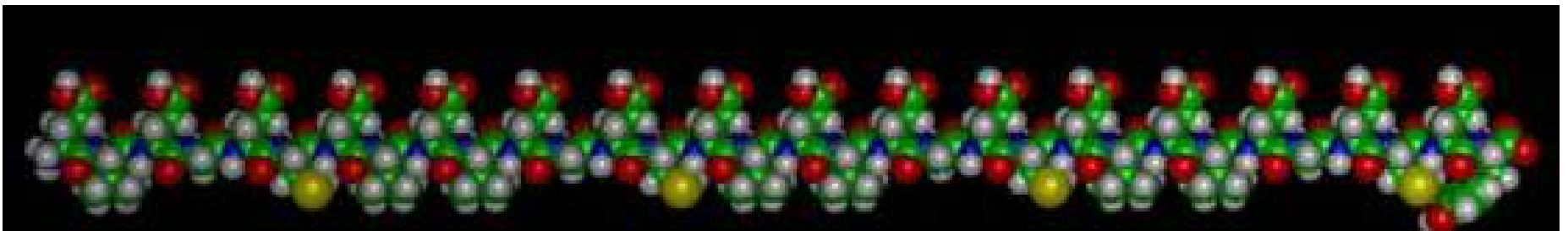


Statisztikus gombolyag

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



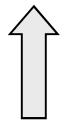
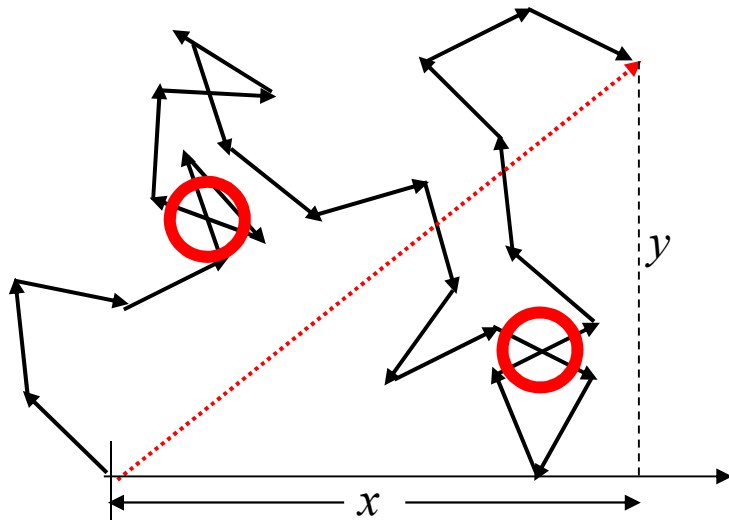
Szabályos térszerkezet



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.

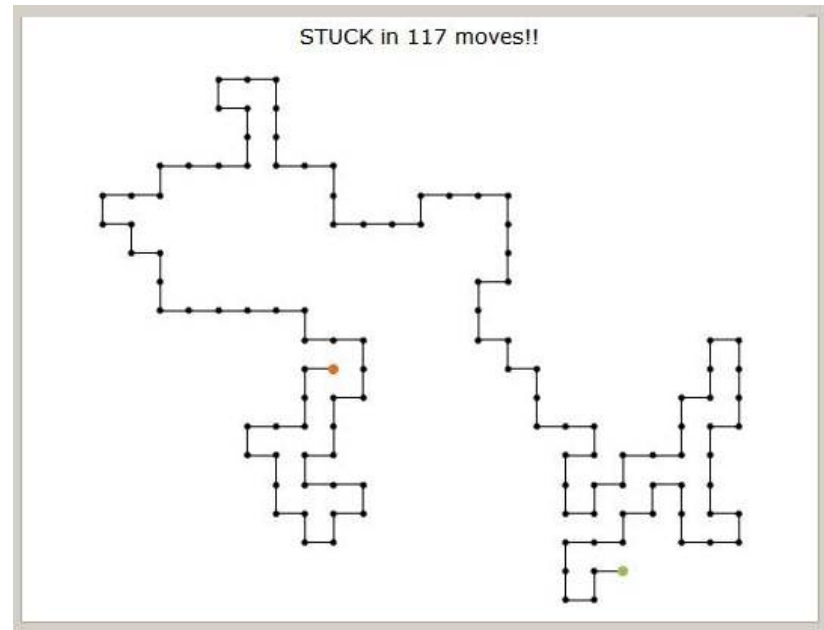
# Hajlékonyláncú polimerek térszerkezetének jellemzése

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



**Bolyongási probléma**

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



**Önelkerülő bolyongási probléma**

*Kizárt térfogat hatás!*

# Gombolyag koncentráció

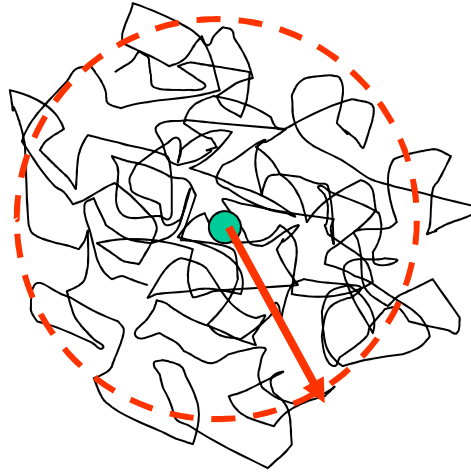
$$c^* = \frac{N_m \cdot V_m}{V_{coil}}$$

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

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

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

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



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

**Fraktál** objektum

Ideális eset!

Reális eset!

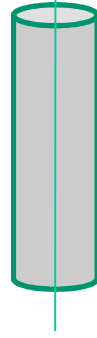
Kollapszus!

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

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

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

## Entrópia rugalmasság



### neo-Hooke törvény

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

*Nominális feszültség*

*deformáció arány*

*„nyíró„modulusz*

*Young modulusz*

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

Poisson arány

Egyirányú deformációnál a keresztirányú alakváltozás és a hosszirányú alakváltozás viszonya.

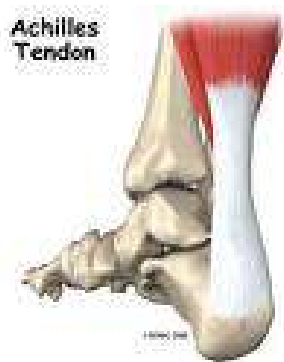
# Biomechanika

A mechanika törvényeinek alkalmazása élő rendszerekre.

*Erő hatására bekövetkező mozgásokat tárgyalja térben és időben.*

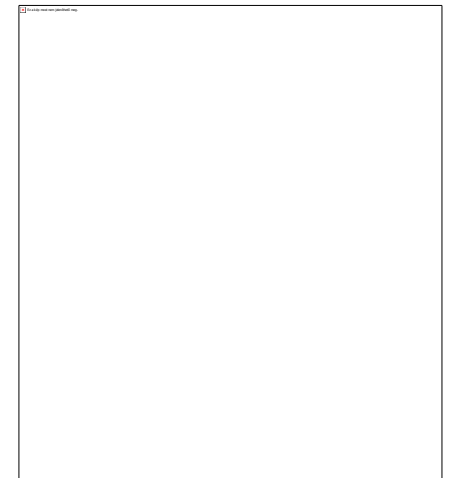
passzív komponensek

Erő hatására változnak  
mint pl. csontok, és  
inak. Hooke szerű  
mechanikai viselkedés



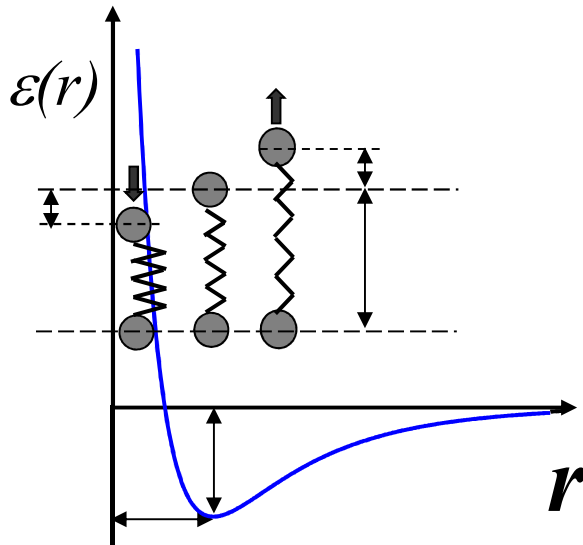
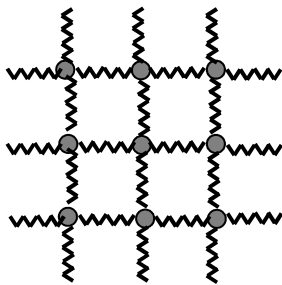
aktív komponensek

Erőt generálnak  
mint pl. az izmok,  
Komplex  
mechanikai  
viselkedés

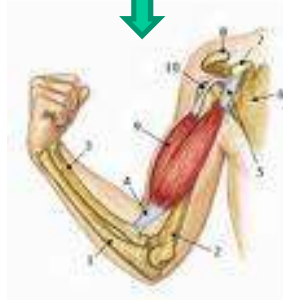


# Biomechanika

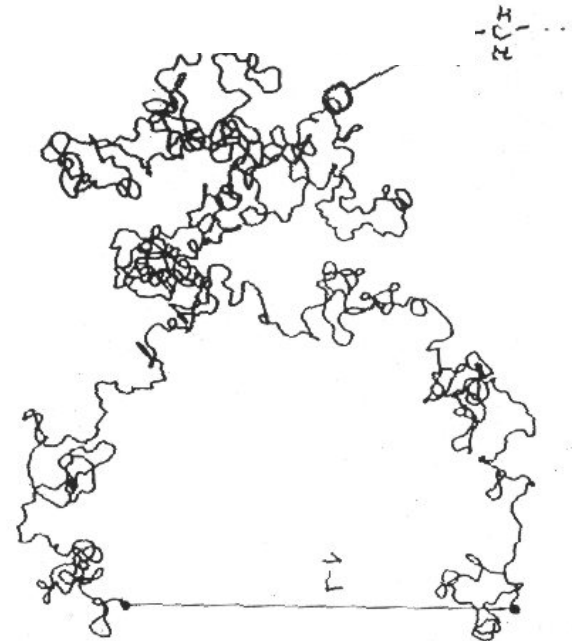
energia rugalmasság



Nemlineáris,  
időtől függő  
mechanikai  
viselkedés



entrópia rugalmasság



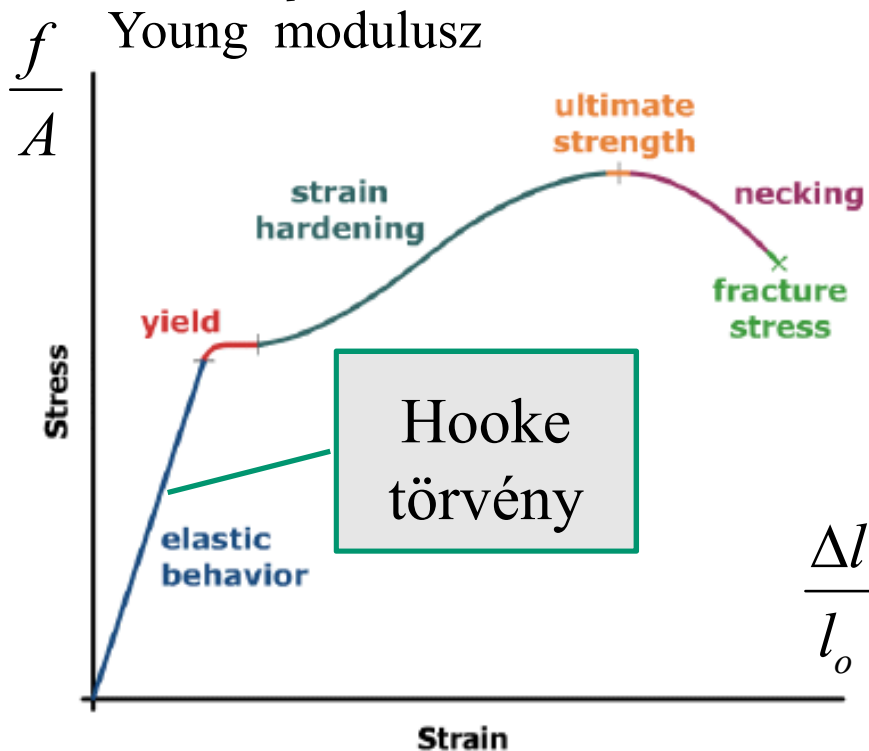
# Biomechanika

## Hooke törvény

$$\frac{f}{A} = E \frac{\Delta l}{l_o}$$



Young modulus



Nemlineáris,  
időtől függő  
mechanikai  
viselkedés

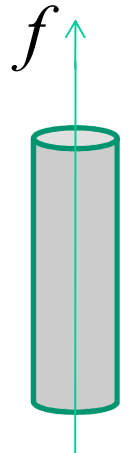
## neo-Hooke törvény

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

Nominális feszültség

deformáció arány

„nyíró„ modulusz



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

Poisson arány

Egyirányú deformációnál a keresztirányú alakváltozás és a hosszirányú alakváltozás viszonya.



## Young modulusz

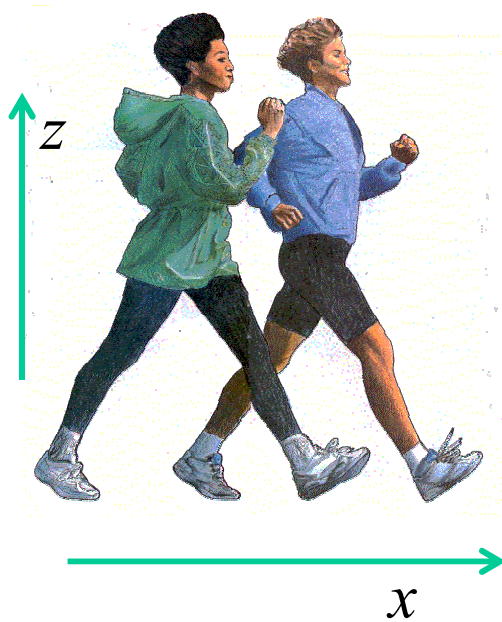
haj:	12000 <i>MPa</i>
combsont:	10600 <i>MPa</i>
kollagén	2000 <i>MPa</i>
Achilles in:	250 <i>MPa</i>
acél:	200 <i>MPa</i>
köröm:	160 <i>MPa</i>
Izületi porc:	24 <i>MPa</i>
idegrost:	10 <i>MPa</i>
porckorong:	6,0 <i>MPa</i>
arcbőr:	0,3 <i>MPa</i>
koronária:	0,1 <i>MPa</i>
szívizom:	0,08 <i>MPa</i>
nyelőcső:	0,03 <i>MPa</i>
Harántcsíkolt izom:	0,02 <i>MPa</i>

## A deformációval tárolt energia

$$\frac{f}{A} = E \frac{\Delta l}{l_o} \quad \longrightarrow \quad \sigma = E \cdot \varepsilon \quad \longrightarrow \quad w = \int \sigma \cdot d\varepsilon = \frac{1}{2} E \varepsilon^2 = \frac{1}{2} \sigma \varepsilon$$

$$\downarrow$$
$$W = \frac{1}{2} \sigma \varepsilon V$$

# A mozgás mechanikai energiája



$$E_{mech} = E_{kin} + E_{pot}$$

$$E_{kin} = E_h + E_v = \frac{1}{2} m_b \left( \frac{dx}{dt} \right)^2 + \frac{1}{2} m_b \left( \frac{dz}{dt} \right)^2$$

$$E_{pot} = m_b \cdot g \cdot z_m \quad E_{kin} + E_{pot} \approx \text{állandó}$$



$$L_o = 0,5m$$

$$A_o = 370mm^2$$

$$m_b \approx 70kg$$

↓  
 $\sigma = ? \rightarrow \Delta L = ? \rightarrow W = ?$

# 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*

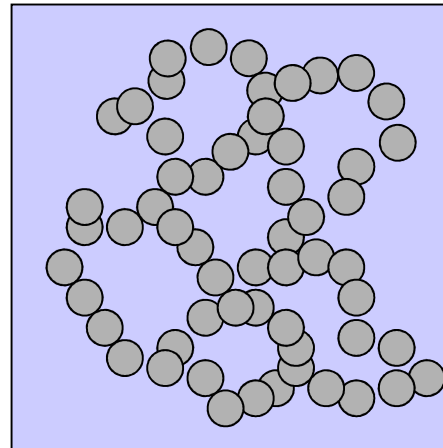


*viszkoelasztikus*

*részecskegél*



*merev*



**Hibrid és kompozit gélek**

## *Fizikai gél képződése:*

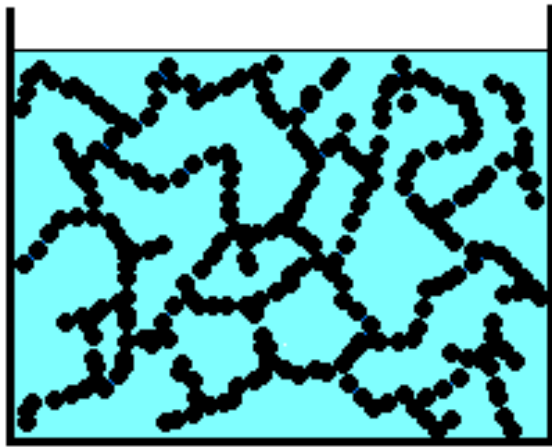
- *kristályosodás*
- *hélix képződés*
- *H-híd kötés*
- *Coulomb kölcsönhatás*

## *Kémiai gél képződése:*

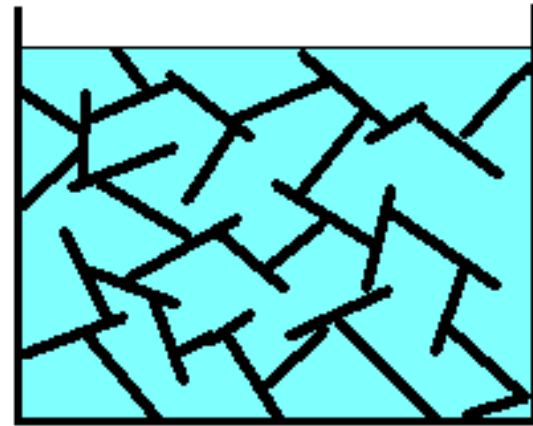
- *térhálósítás*
- *térhálósító polimerizáció*



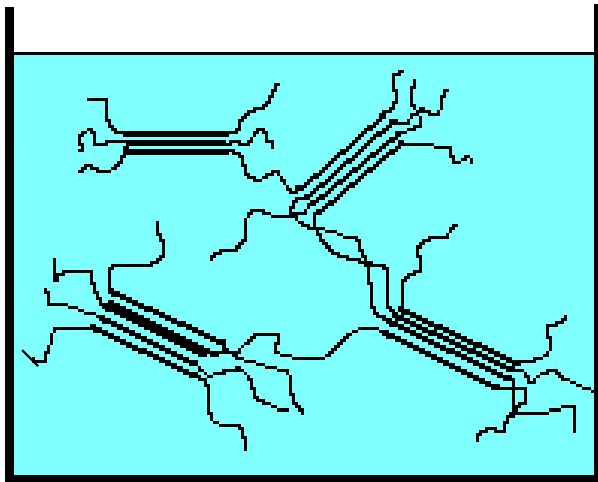
# Gél szerkezetek I.



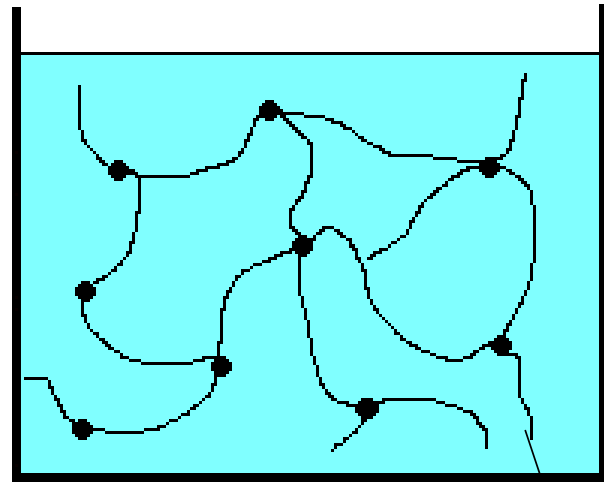
**mikrofázis**



**Anizometrikus részecskék**

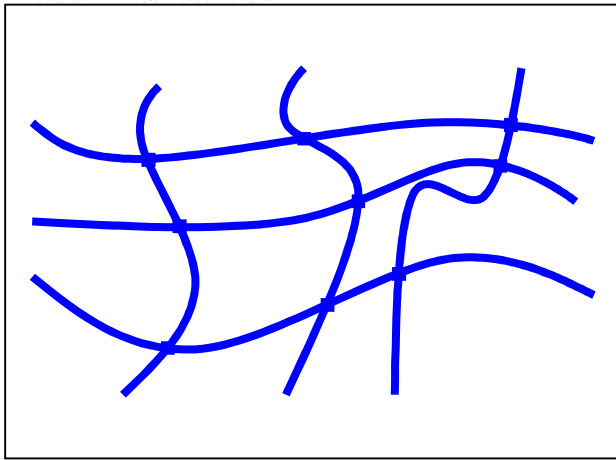


**mikrokristályok**

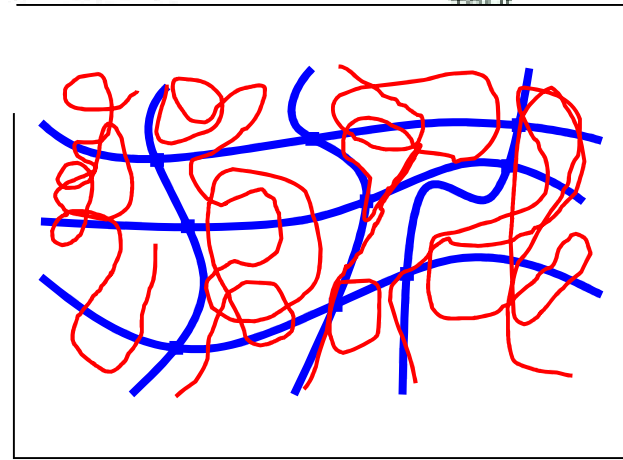


**Kovalens kötés**

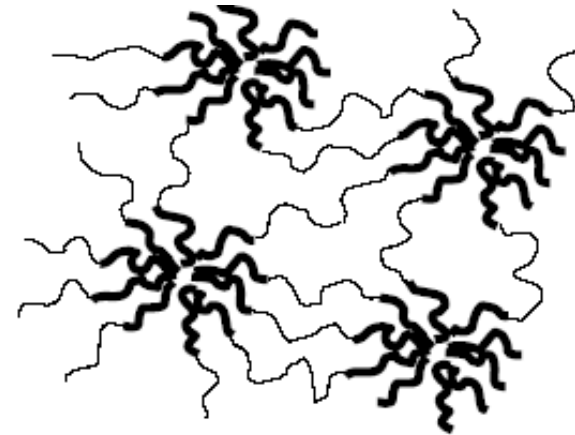
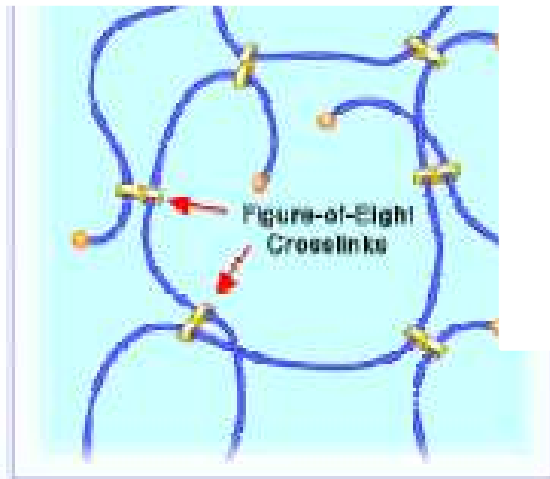
## Gél szerkezetek II.



AAm  
→



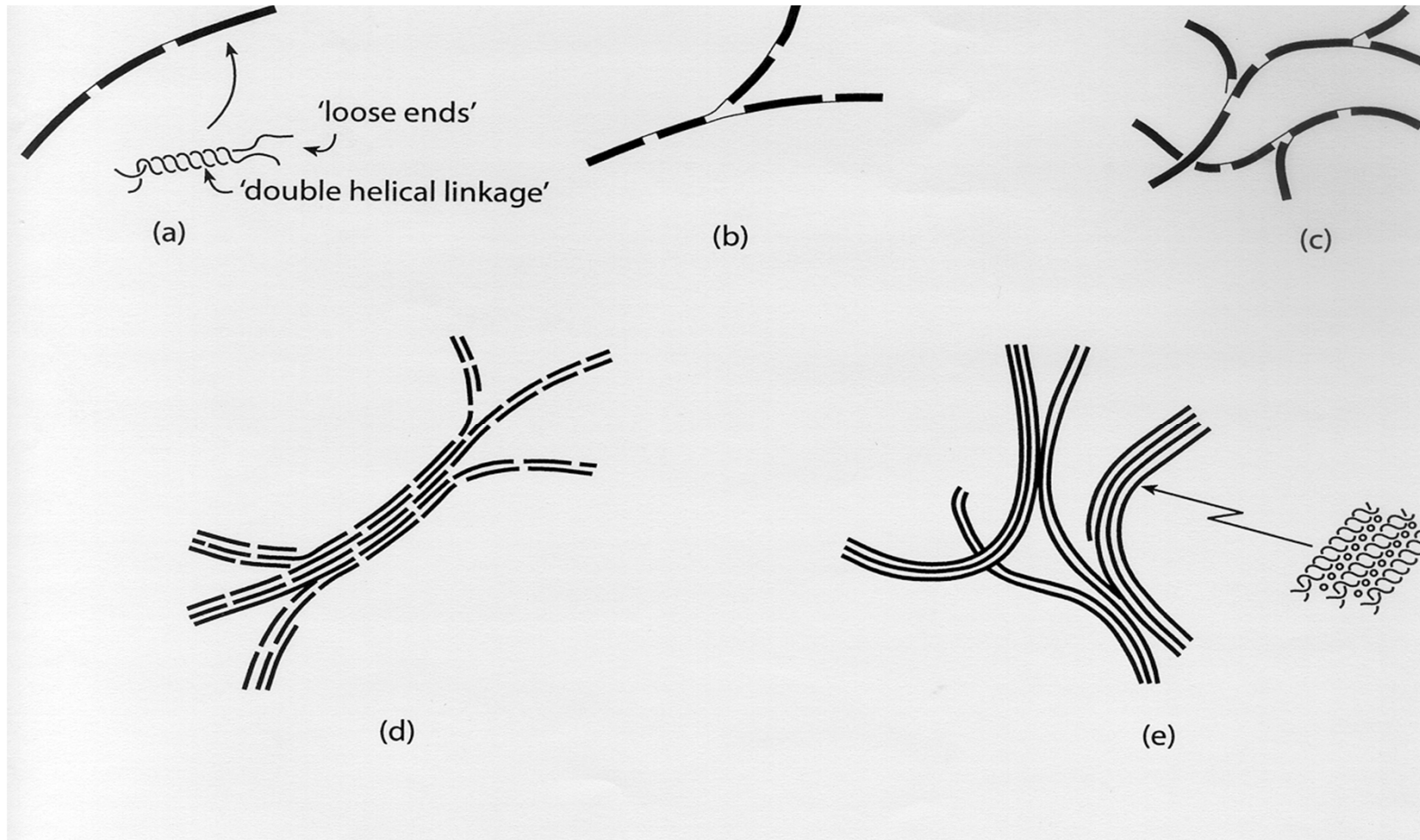
interpenetráló



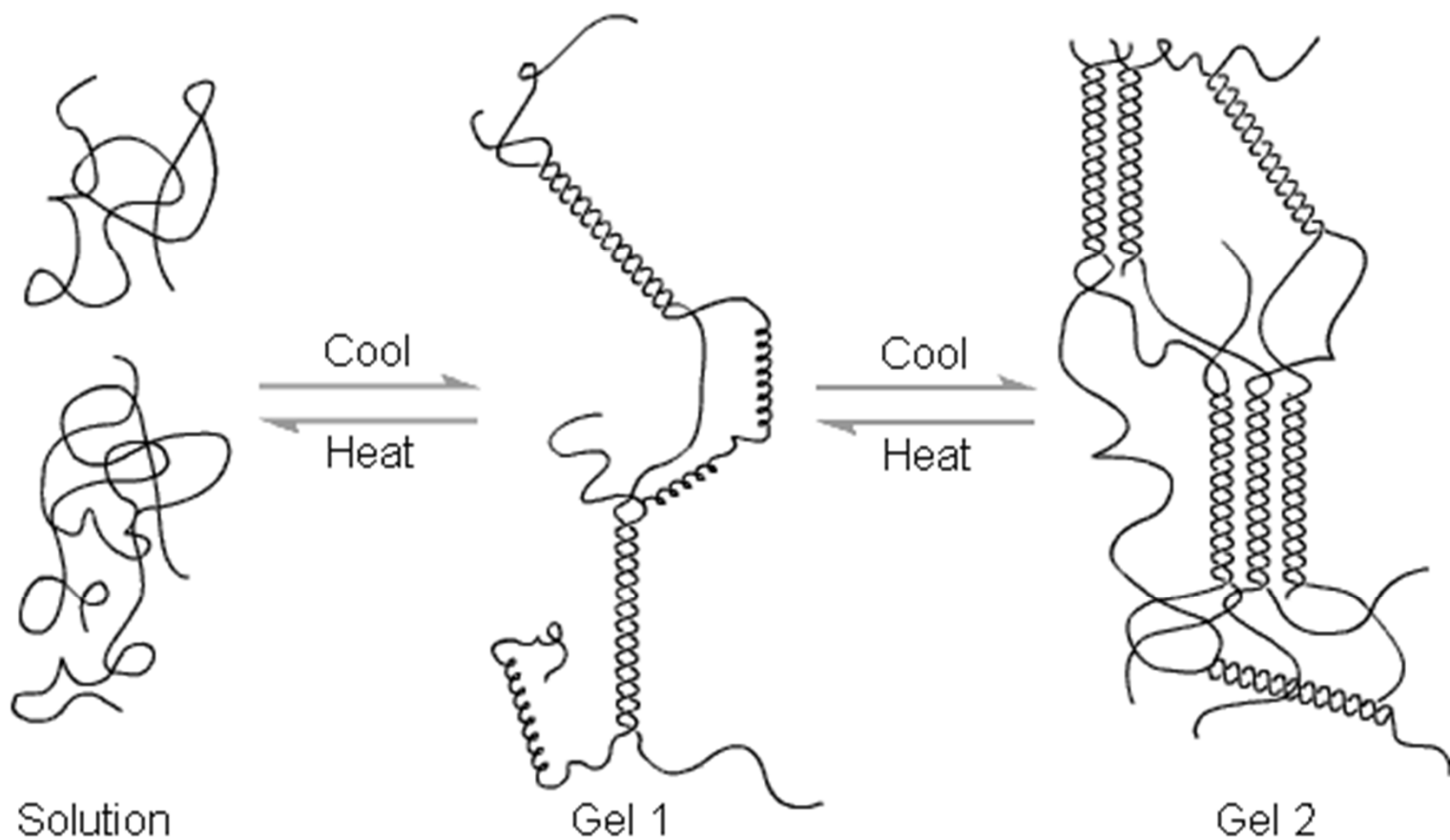
micelláris

# Gel Formation

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

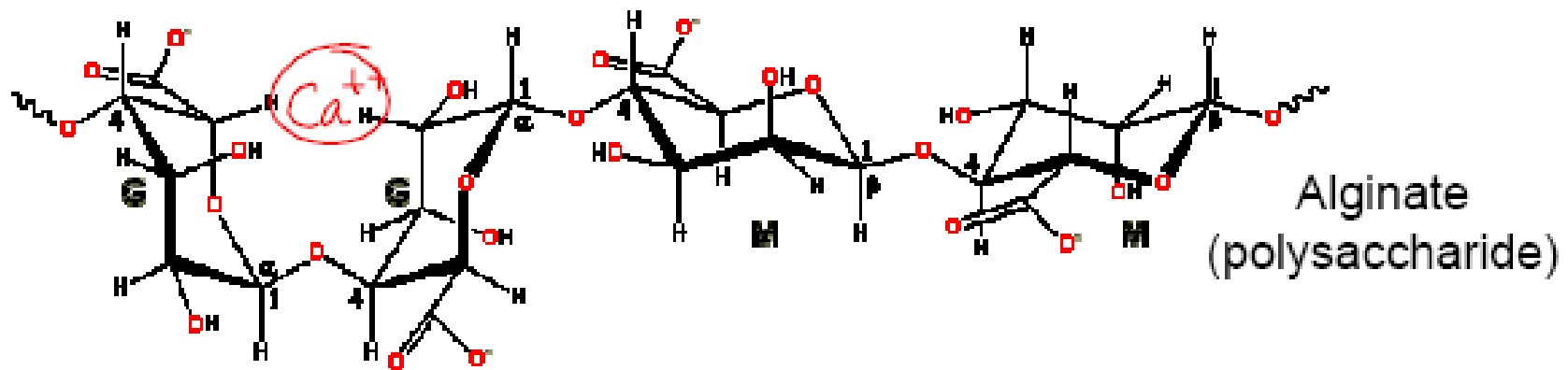


## Carrageenan gel formation



source: Anderson, Cairns, Arnott, Millane

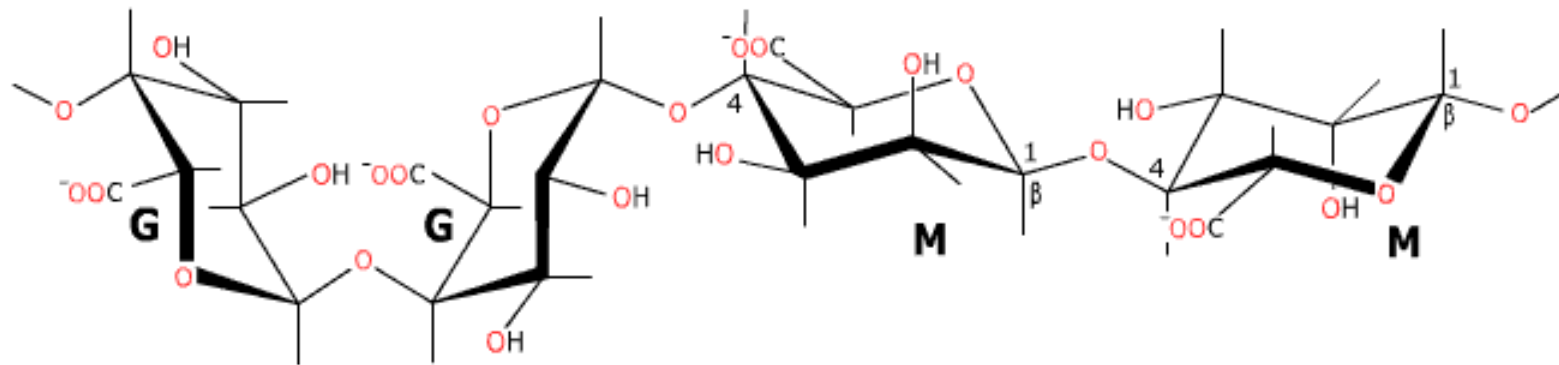
## Ionically-bonded hydrogels



# Alginate



Alginate



Guluronic acid

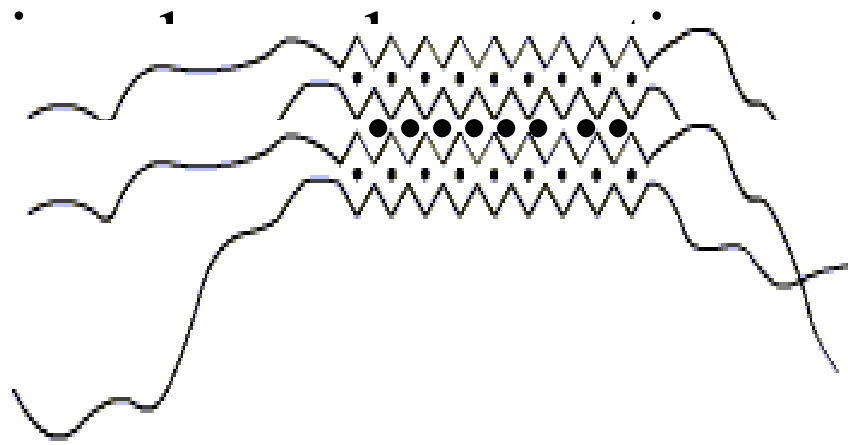
Mannuronic acid

# Gelation of alginates

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

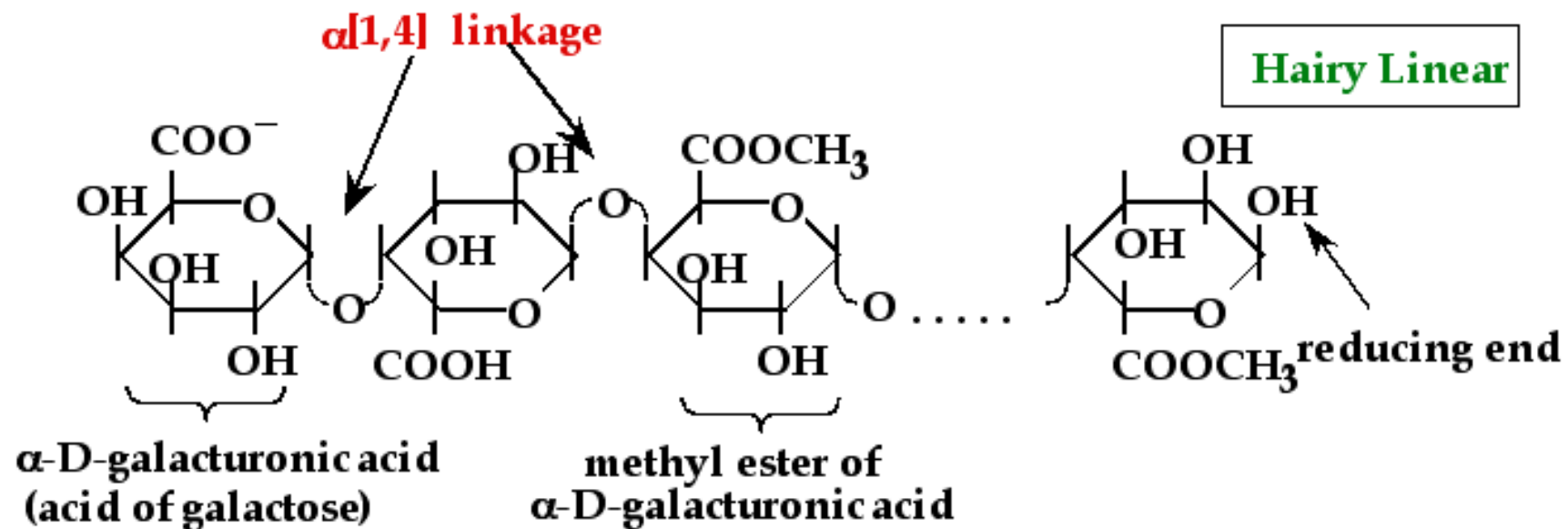
- Gela

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



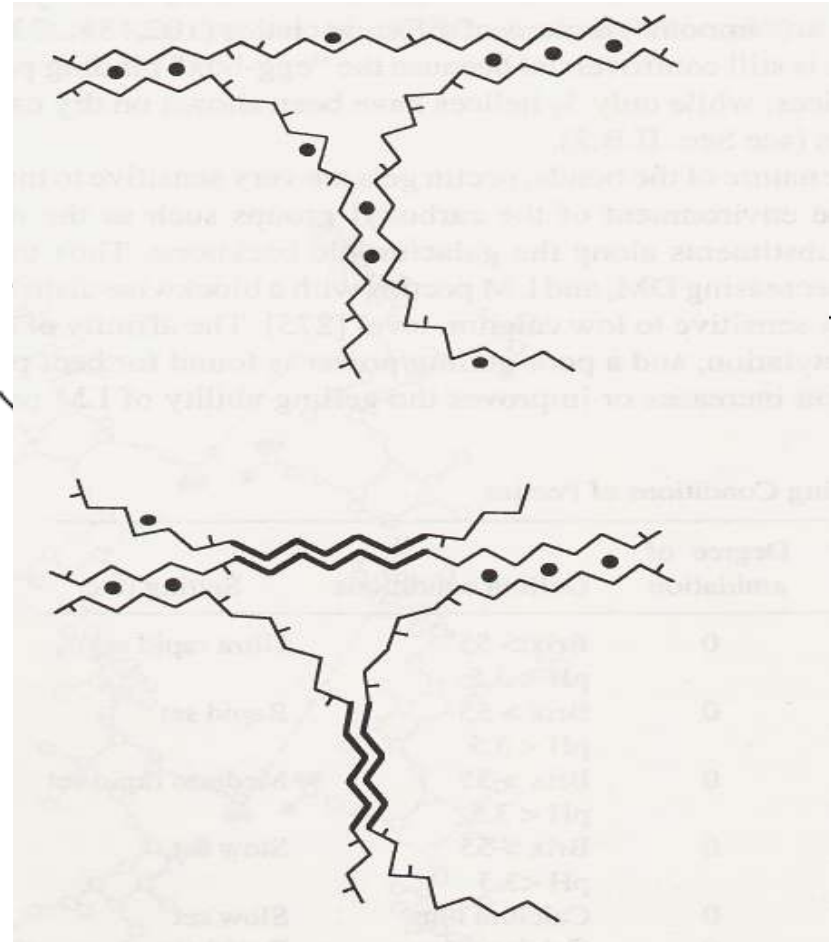
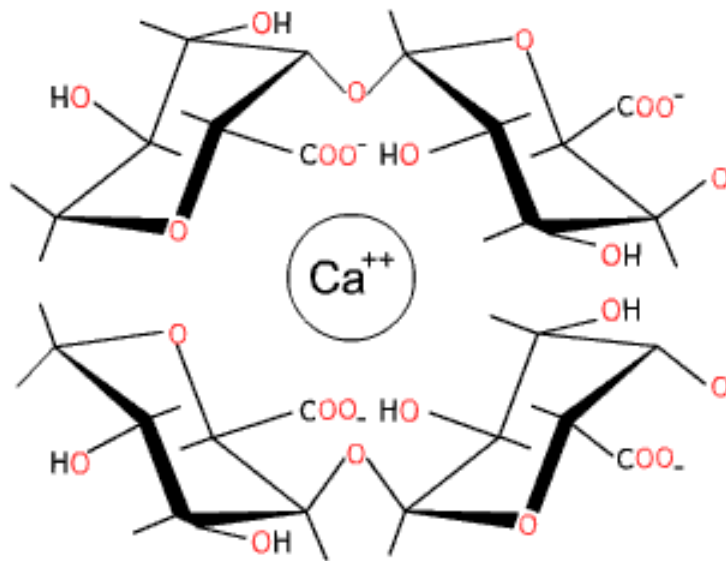
# Pectin

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





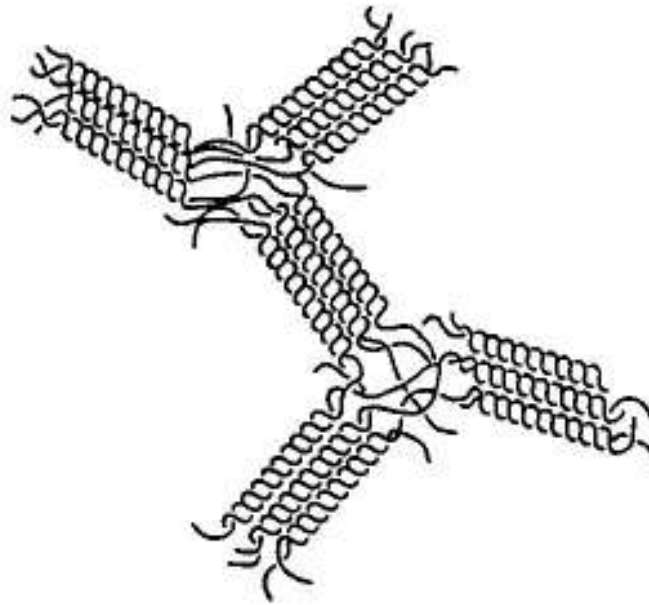
## Egg Box structure for Pectin



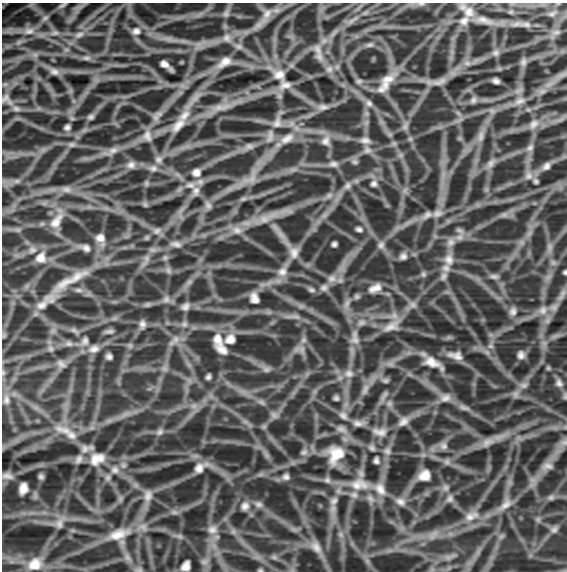
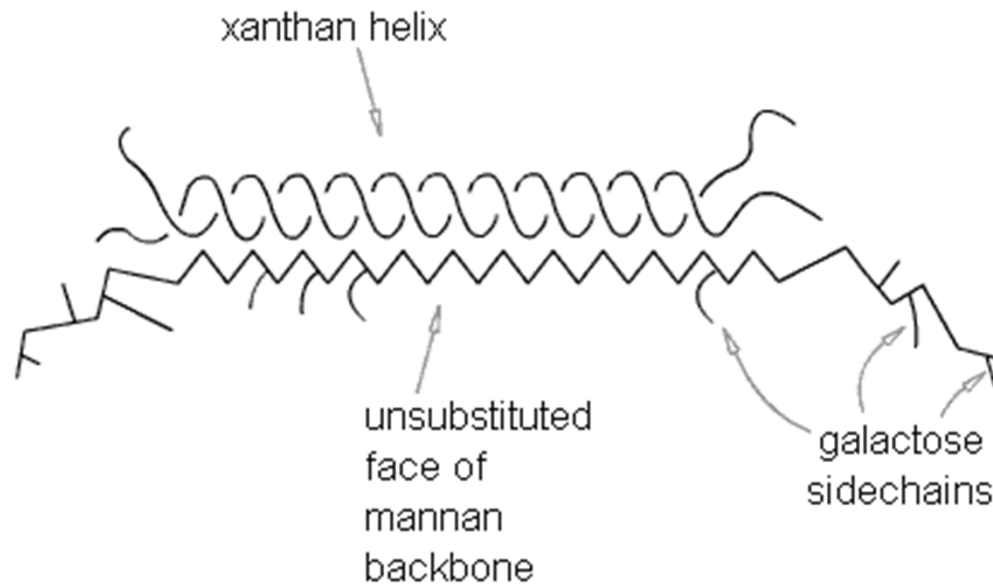
galacturonic acid forming cells for cations

# Agarose

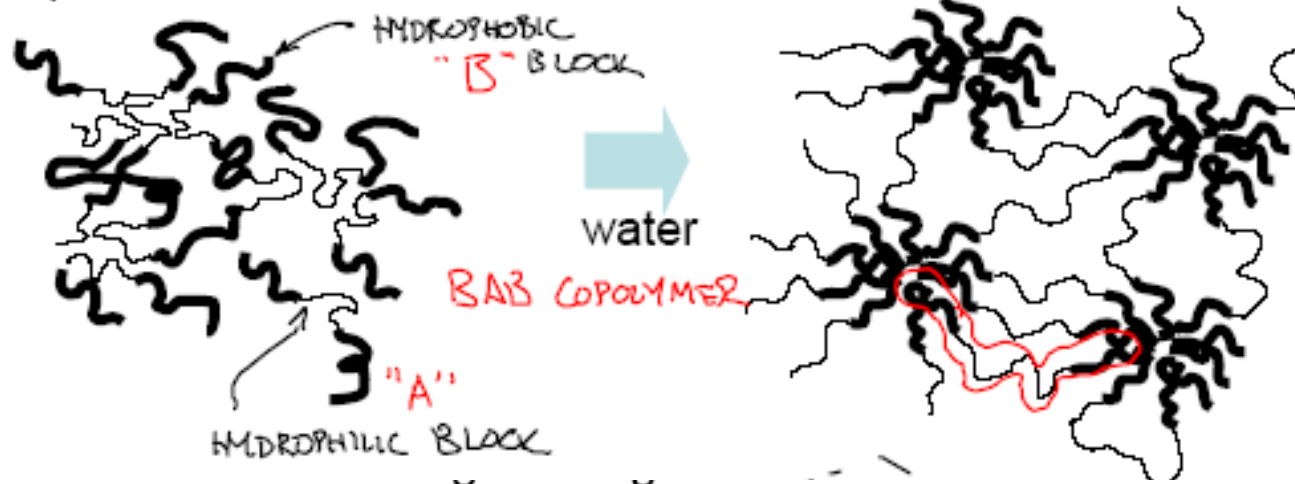
seaweed  
galactose residues  
sulfated  
more sulfate less well it gels



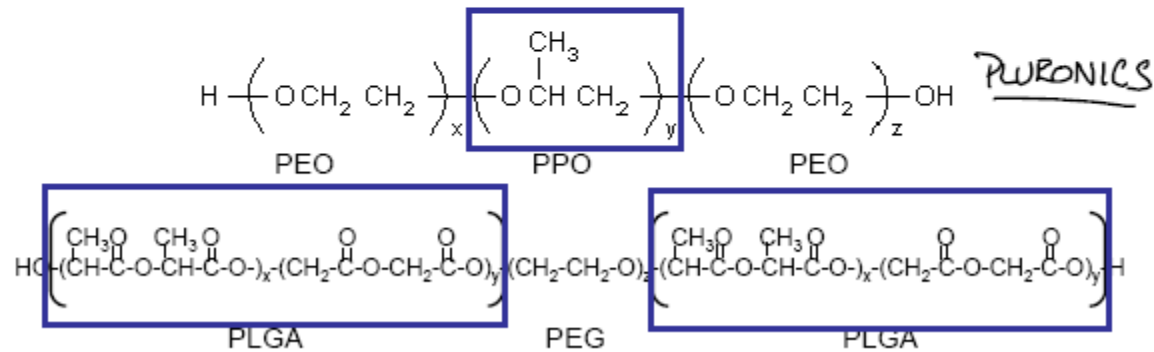
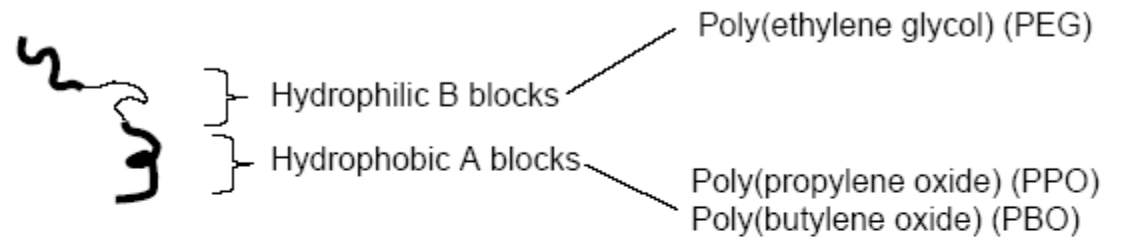
# Xanthan galactomannan gels



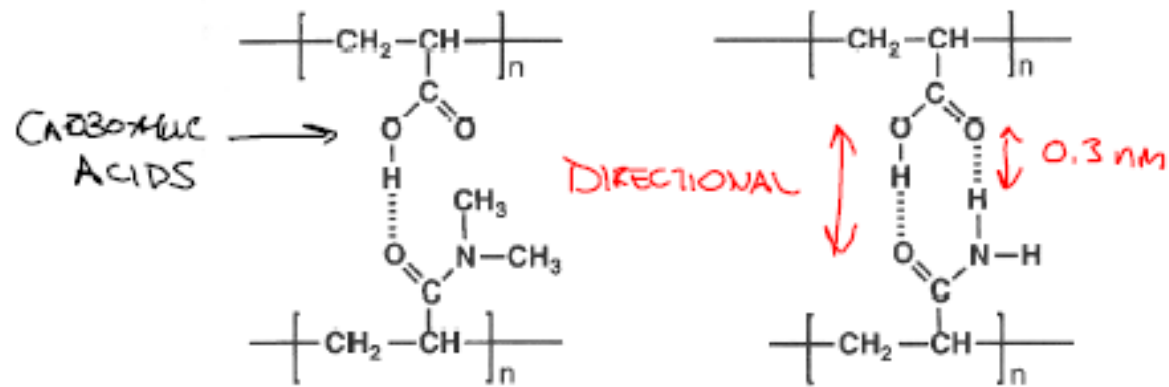
Block sequence controls self-assembled structures formed:



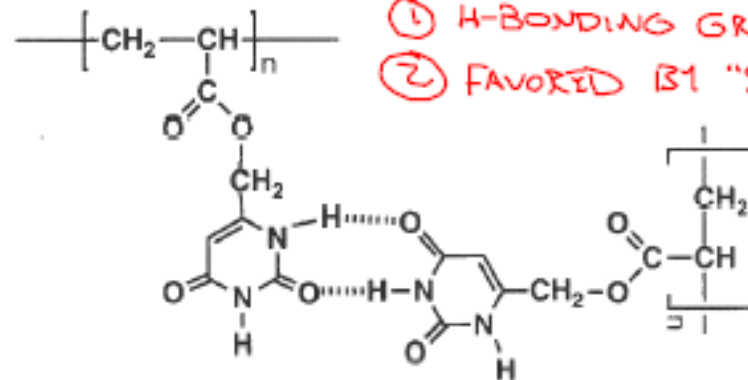
Example blocks:



# Hydrogen-bonded hydrogels



(c)



*Gelation mechanism: (chemistry)*

*Polymer gels: chemical*

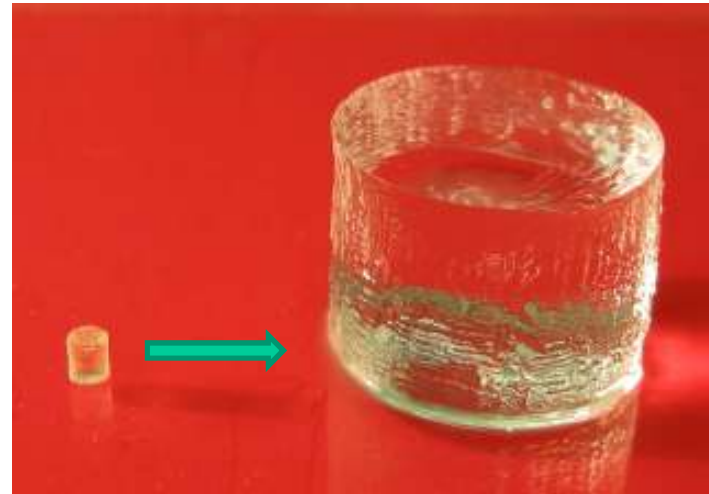
- *crosslinking polymerization*
- *crosslinking of macromolecules*

*polymer gels* → *highly elastic*

*surfactant gels* → *viscoelastic*

*particle gels* → *rigid*

# Duzzadási egyensúly



1.  $c^*$  elmélet (de Gennes)
2. Termodinamikai leírás (P.J.Flory)

## Polimergélek anyagi intelligenciája

***Nincs még egy olyan anyag, amely oly sokféleképpen képes reagálni a környezeti változásokra, mint a polimer gél.***

### ***környezeti változás***

*hőmérséklet,  
összetétel,  
pH,  
specifikus ionok,  
felületaktív anyagok,  
electromos tér,  
mágneses tér.*

### ***válasz reakció***

*térfogat változás  
és az ettől  
függő tulajdonságok  
(optikai, mechanikai,  
termodinamikai,  
transzport and kinetikai)*



# SCIENCE CLASSICS

To Prof. Zrinyi, with admiration of  
your science, Tokyo

**SWELL GEL**  
AMPHIPHILIC FOOD OR SECRET OF LIFE?

TO YOU, A GEL MAY BE NO MORE THAN A JELLY, BUT TO TOROSHI TANAKA, A PHYSICS PROFESSOR AT JYU, GELS ARE AN OBJECT OF NEAR MYSTIC CONTEMPLATION.

IT BEGAN SOME YEARS AGO, WITH ONE DISCOVERY THAT GELS CAN SWELL AND SHRINK BY ENORMOUS AMOUNTS.

THIS DESERVES A CLOSER LOOK...

TANAKA HAS FOUND THAT GELS CAN BE MADE EXQUISITELY SENSITIVE TO CHANGES IN THEIR ENVIRONMENT.

WHEN SLIGHT CHANGES ARE MADE—EITHER IN SOME CHEMICAL'S CONCENTRATION, OR IN THE GEL'S ELECTRIC CHARGE OR ITS ACIDITY—AT A CERTAIN POINT THE GEL'S LINKS OPEN UP LIKE A ZIPPER.

IF THERE'S ENOUGH WATER AROUND, THE "UNZIPPED" GEL WILL SOAK IT UP, SWELLING TO HUNDREDS OF TIMES ITS ORIGINAL VOLUME.

THIS IS CALLED A PHASE CHANGE, AND TOROSHI THINKS SWELLING LIKE THIS TO ILLUSTRATE IT. THE LEVEL AT WHICH THE MASS EXPANSION TAKES PLACE IS CALLED A CRITICAL POINT.

TECHNOLOGISTS ARE DELIGHTED! THEY SEE MANY APPLICATIONS, LIKE GEL MUSCLES FOR ROBOTS.

AND GELS MAY REGAIN INDUSTRIAL WASTES CONTAINING TOXIC METALS LIKE CADMIUM.

ADD A GEL TO THE WASTES, AND BY SWELLING, IT SOAKS UP THE POLL.

WHEN CONTRACTED AGAIN, THE GEL SEPARATES THE METAL FROM SOLUTION AND HOLDS IT.

AT THE HIGHER LIMIT, THE CONTRACTED GEL HAS BECOME FIBER THAT BINDS TO THE METAL IONS.

TO REGAIN THE METAL, JUST EXPOSE THE GEL.

AFTER A GOOD WASHING, YOU HAVE CLEAN GEL AND METAL READY FOR REUSE.

SPONGE

BUT THIS IS CHILD'S PLAY COMPARED WITH WHAT'S NEXT? NOW TANAKA IS WORKING ON SOMETHING HE CALLS SMART GELS.

HE NOTES THAT A GEL THAT SWELLS UP AT ONE CRITICAL POINT MAY NOT SHRINK DOWN UNTIL CONDITIONS DROP TO A DIFFERENT CRITICAL POINT.

BY USING MIXTURES OF POLYMERS, TANAKA HAS BUILT GELS WITH MANY PHASES, WHICH ARE PASSED THROUGH IN PREDICTABLE ORDER.

IT "REMEMBERED" WHERE IT'S BEEN!

TOYOLUNG!

HE HOPES TO MAKE A GEL WITH A VERY REGULAR PROPERTY.

PHASE ONE: GEL JUST SITS THERE, UNTIL A SPECIFIC SMALL MOLECULE COMES ALONG.

PHASE TWO: GEL CLAMPS DOWN ON THE SMALL MOLECULE.

PHASE THREE: GEL TORQUES, SNAPPING THE SMALL MOLECULE IN TWO.

IN OTHER WORDS, THIS GEL WOULD BEHAVE JUST LIKE AN ERASER! IT'S GEL-BASED LIFE IN A TEST TUBE!

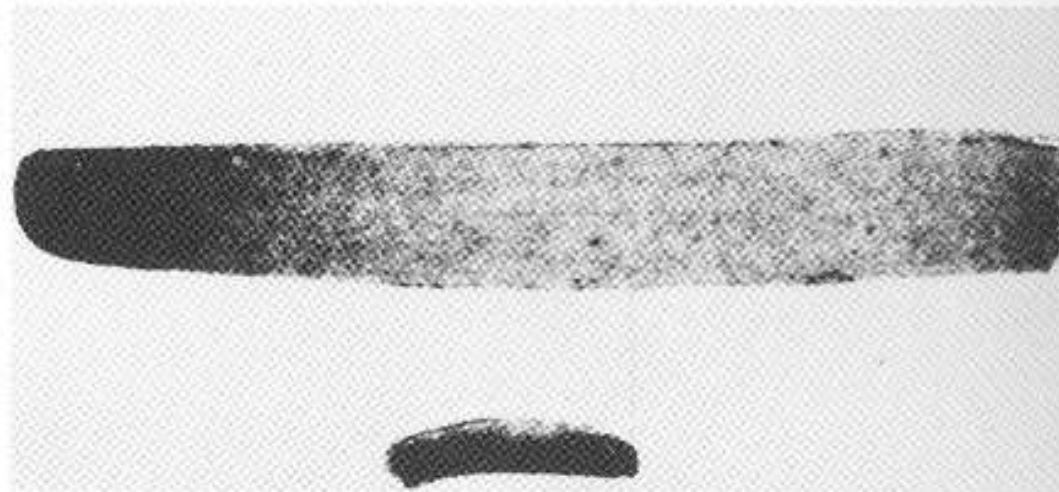
I DON'T SHRINK FROM IT!

IN FACT, IT'S MIND-EXPANDING!

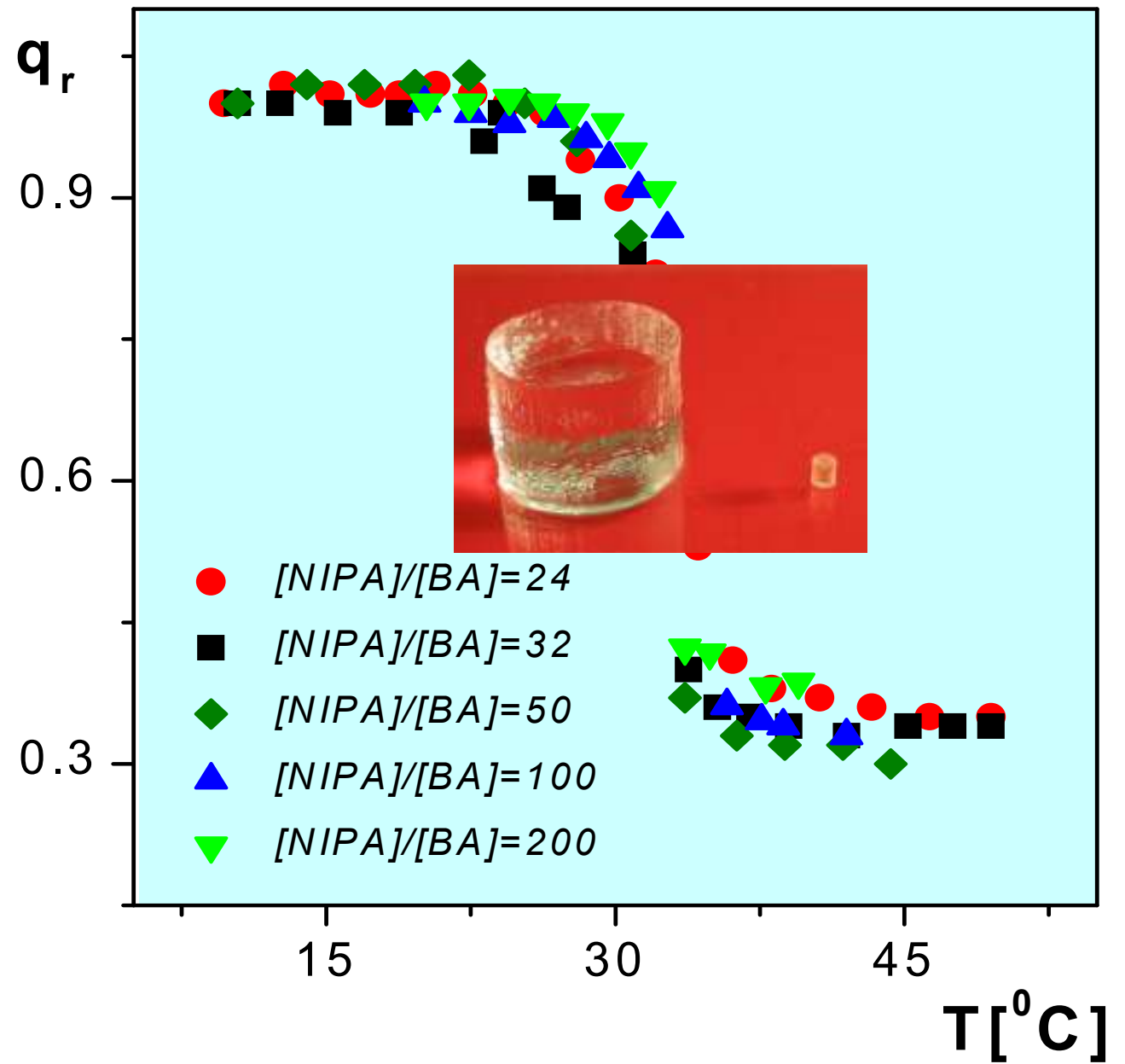
OH WELL, WHO'S FOR SWELLING?

I HAVEN'T DECIDED.

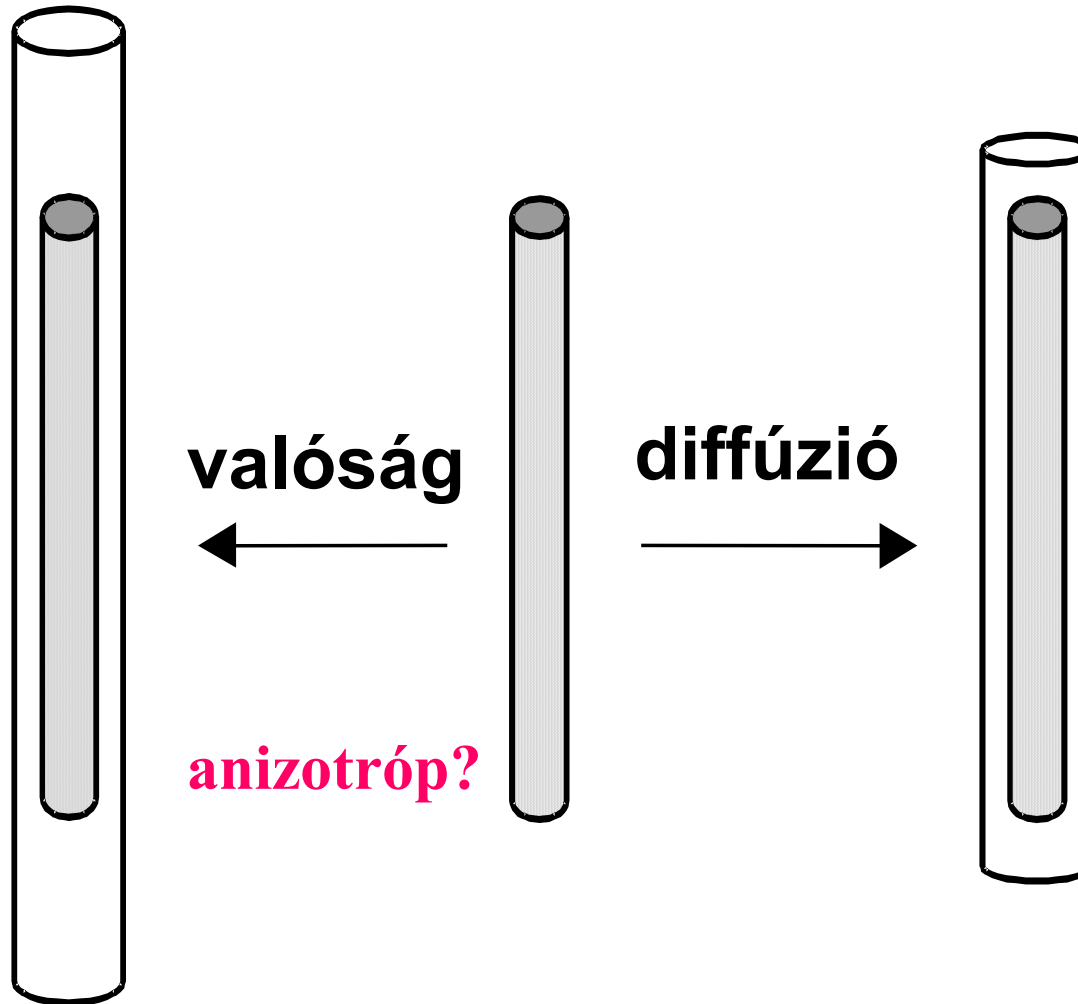
**Figure 6.1.** *Actomyosin gel, before (above) and after (below) addition of ATP. ATP causes marked shrinkage. Based on original experiments of H. H. Weber. From Szent-Györgyi (1951).*



# gélkollapszus

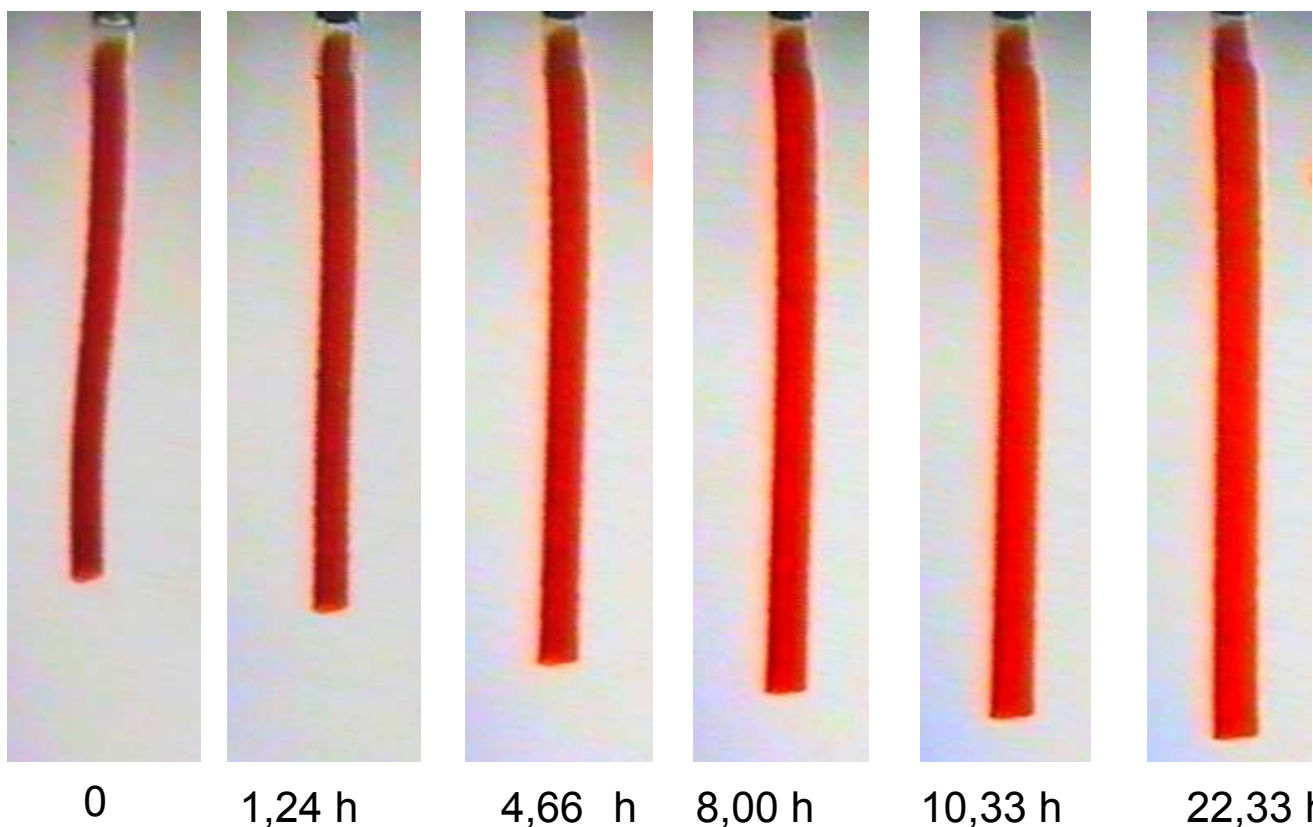


## “Torz” diffúzió



- kapcsolt mechanikai és termodinamikai sajátságok,
- egyensúlyi állapotoknál alakhasonlóság





Megszínezett NIPA gélhenger méretének változása az idő függvényében izoterm körülmények között. Az ábrán látható számok a duzzadási időt jelentik.

A gél duzzadása során az alak hasonlóságára törekszik!