



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

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

elektronok

változatos energiaforrások

sokféle hatás

KÉMIAI SZERKEZET
TULAJDONSÁG
FELHASZNÁLÁS

Élő anyag

hierarchikus

folytonos megújulás

öngyógyulás

alkalmazkodó képesség

önszerveződő struktúrák

ionok

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...)

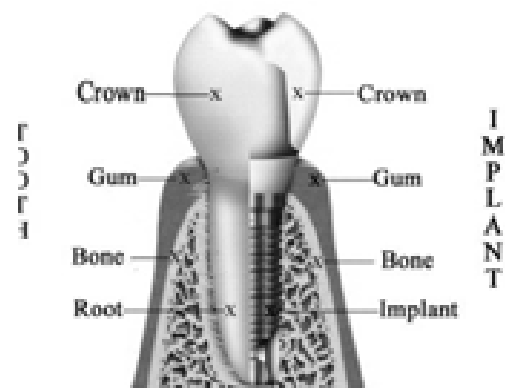
Felületi tulajdonságok (érdesség, töltések, súrlódás...)

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

In vitro teszt

In vivo teszt

Kemény biokompatibilis anyagok



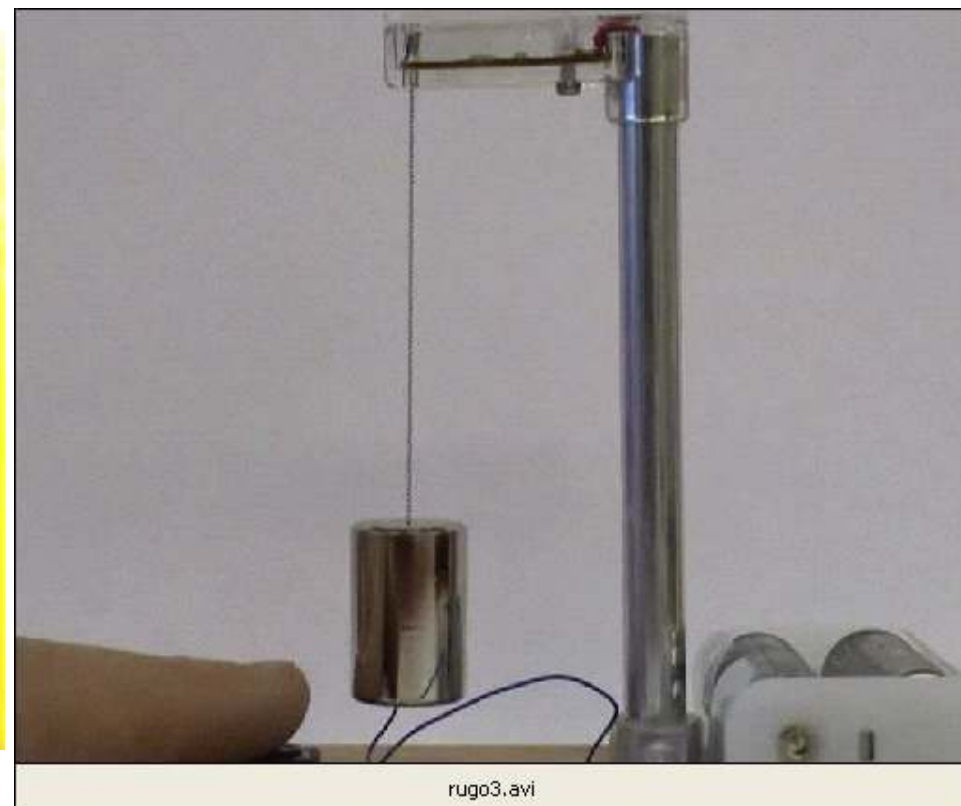
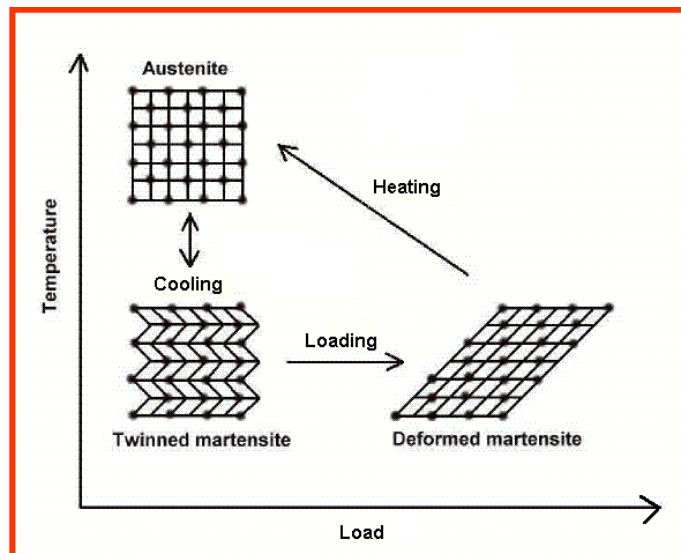
Co-Cr-Mo

Ti és ötvözetei (pl. Ti6Al4V)

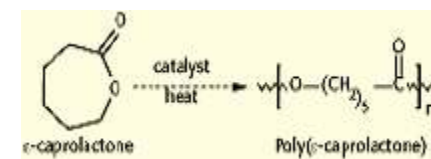
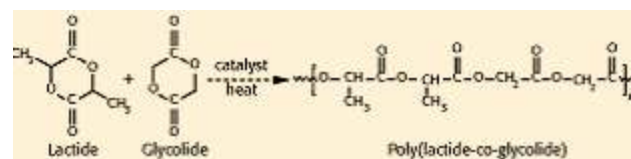
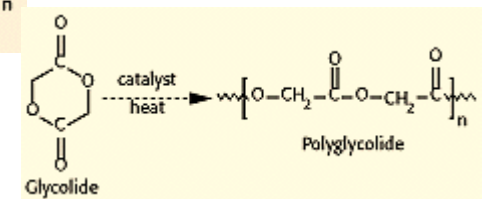
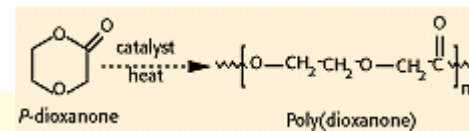
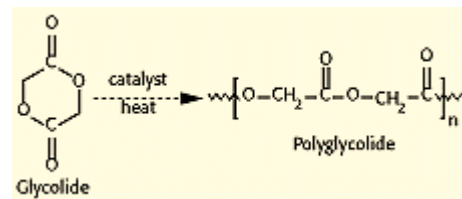
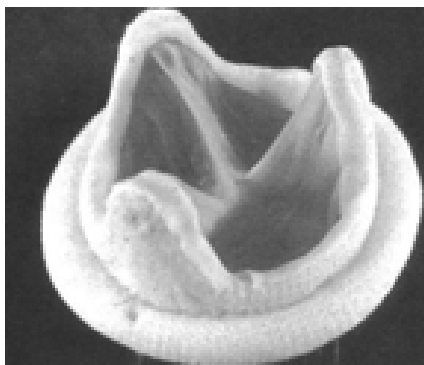
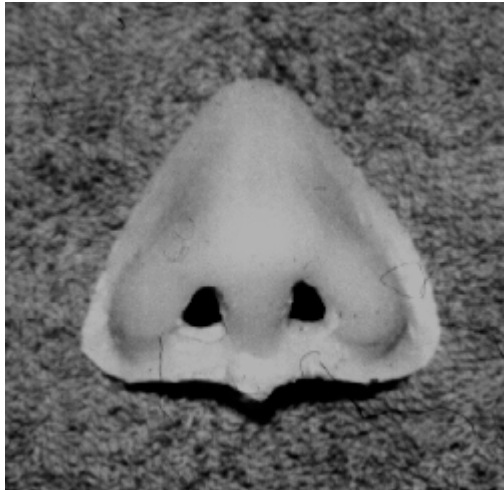
Mg

Emlékező fémek

NITINOL



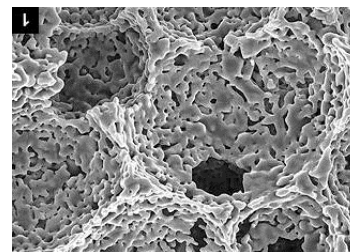
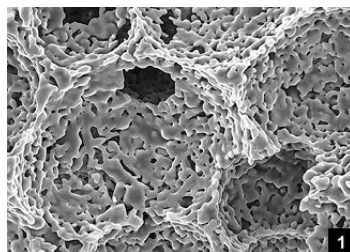
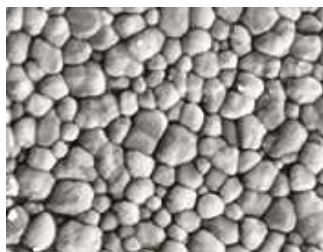
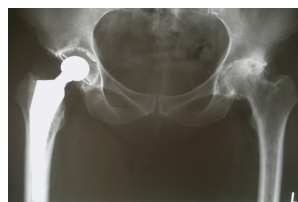
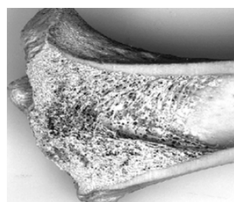
Lágy biokompatibilis anyagok



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 ₆ Al ₄ V ötvözet	Shafts csípőimplantátumok, tibia	bioinert
CoCrMo ötvözet	Femur and shafts, térd implants	bioinert (?)
Al ₂ O ₃	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
Trialcium-foszfát	Csontpótlás	bioaktív
Tetracalcium-foszfát	Fogcement	bioaktív
Bioüveg	Csontpótlás	bioaktív

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

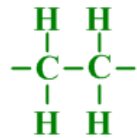
szintetikus
polimerek



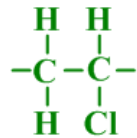
biológiai
makromolekulák

Monomer structures of different polymers

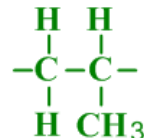
Polyethylene (PE)



Polyvinyl chloride (PVC)



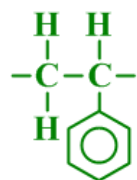
Polypropylene (PP)



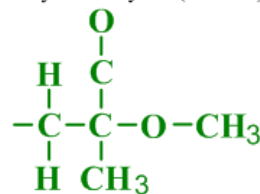
Polytetrafluoroethylene (PTFE)



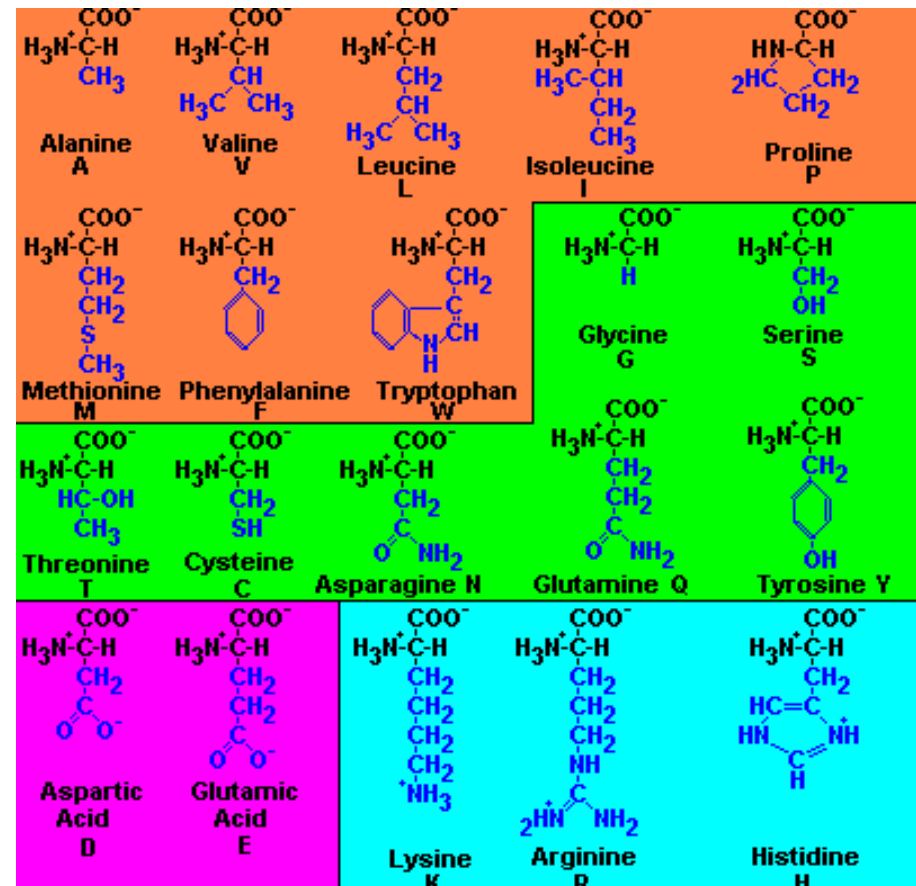
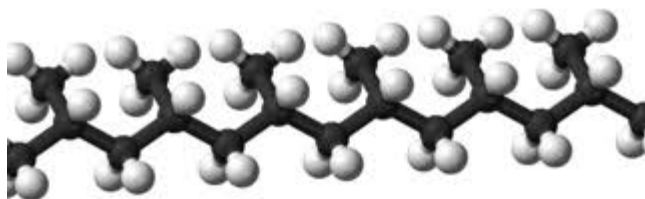
Polystyrene (PS)



Polymethyl methacrylate (PMMA)



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

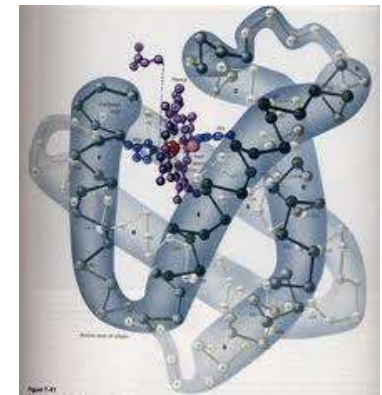
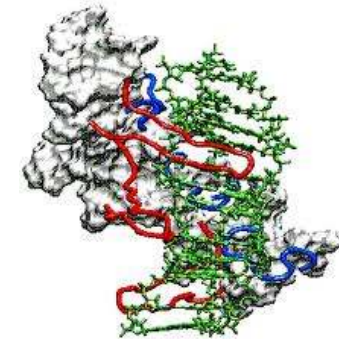
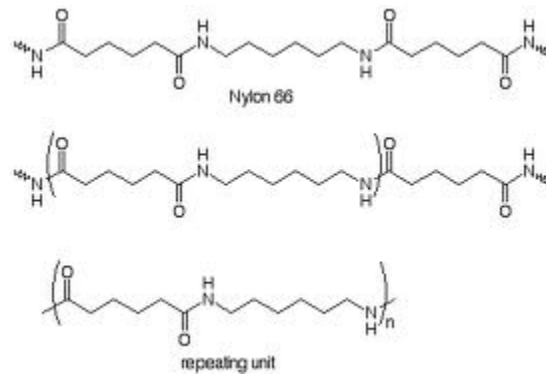
A-A-A-A-B-B-B-B-B

Block copolymer

A-A-A-A-A

B
B
B

Graft polymer

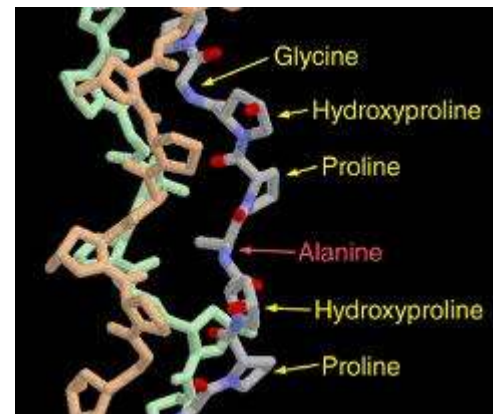
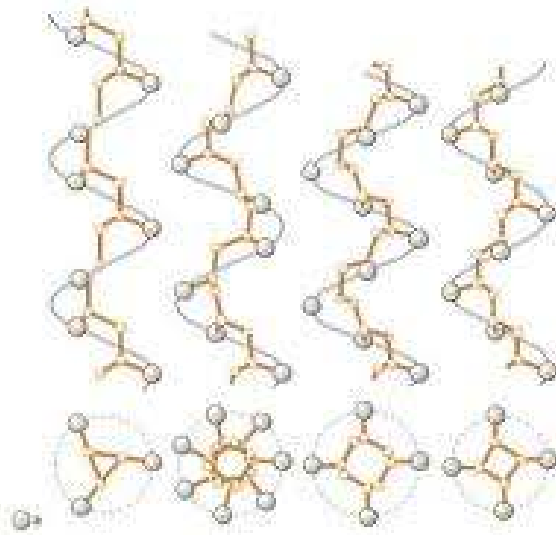
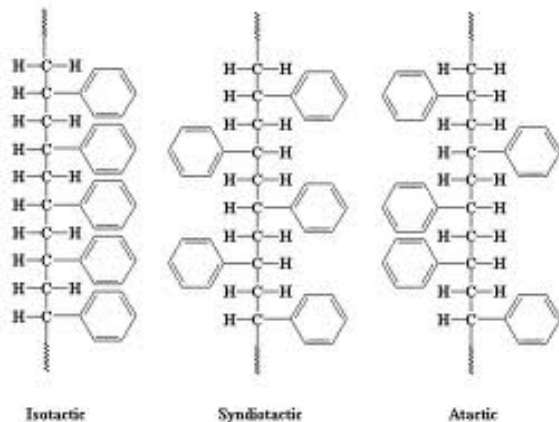


Rendezett térszerkezet

szintetikus
polimerek



biológiai
makromolekulák



Molekulatömeg eloszlás

szintetikus
polimerek



biológiai
makromolekulák

polidiszperz

monodiszperz ?

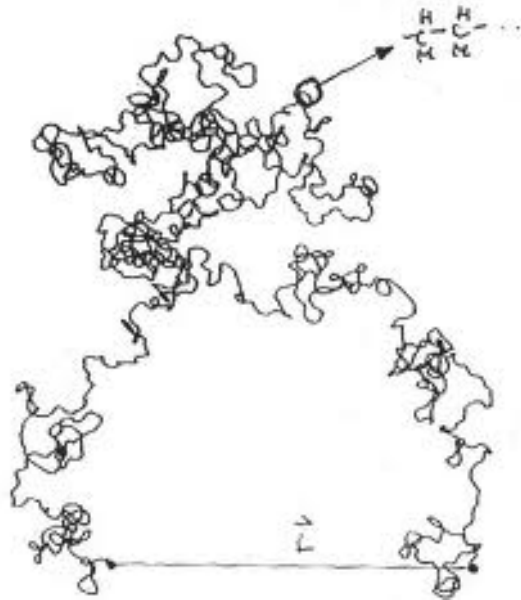
Molekulatömeg átlagok:

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

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

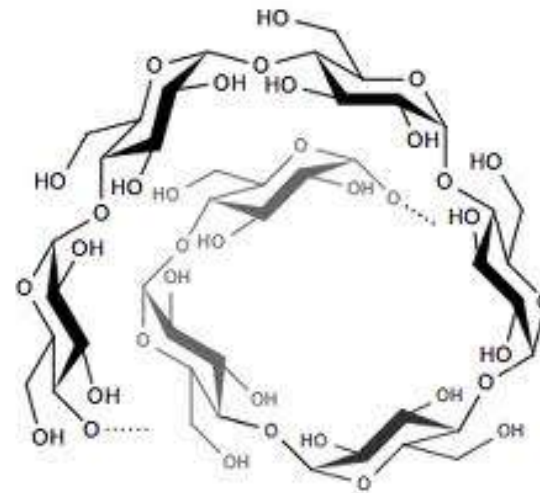
$$\text{Polidiszperzitás} = \frac{M_m}{M_n} \geq 1$$

Térszerkezet

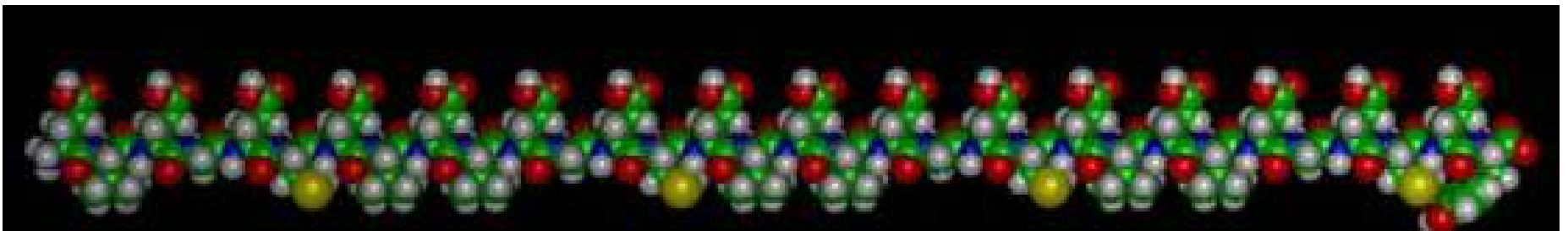


Statisztikus gombolyag

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



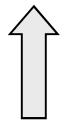
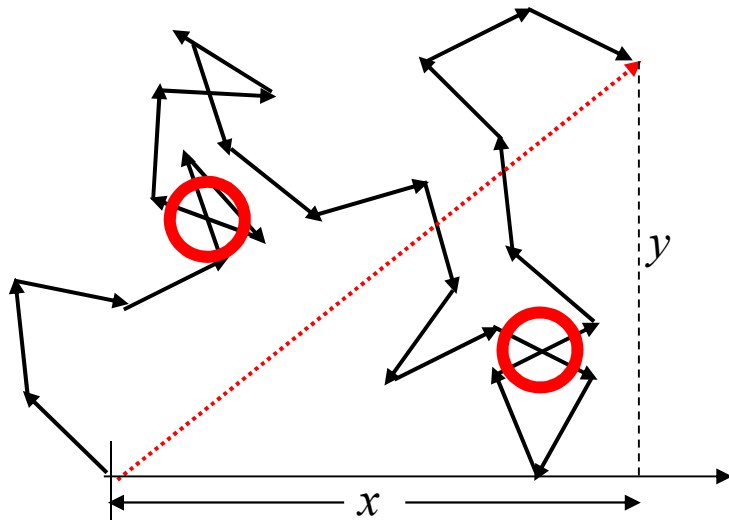
Szabályos térszerkezet



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.

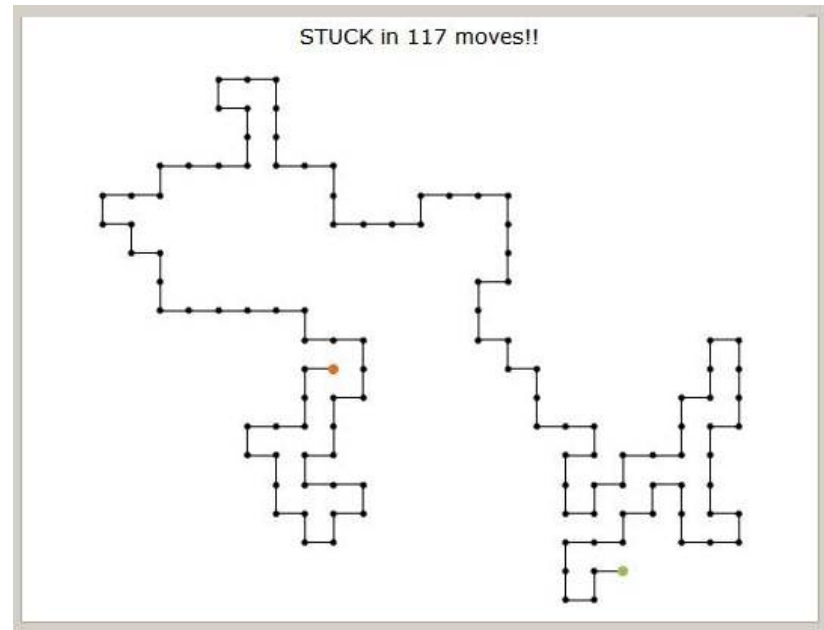
Hajlékonyláncú polimerek térszerkezetének jellemzése

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



Bolyongási probléma

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



Önelkerülő bolyongási probléma

Kizárt térfogat hatás!

Gombolyag koncentráció

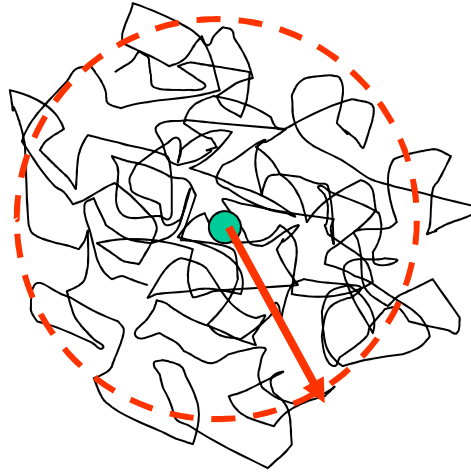
$$c^* = \frac{N_m \cdot V_m}{V_{coil}}$$

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

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

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

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



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

Fraktál objektum

Ideális eset!

Reális eset!

Kollapszus!

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

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

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

Miért oldódnak kevésbé a nagymolekulatömegű anyagok?

$$\Delta_e G = \Delta_e H - T \Delta_e S$$

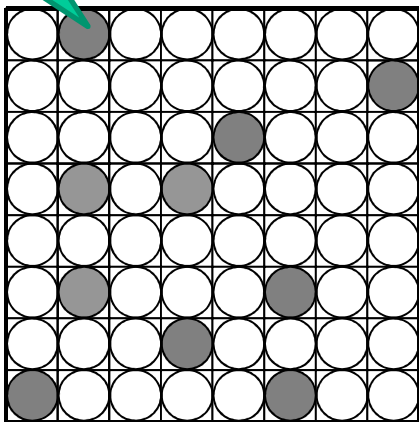
Atermikus eset: $\Delta_e G \cong -T \Delta_e S$

monomer

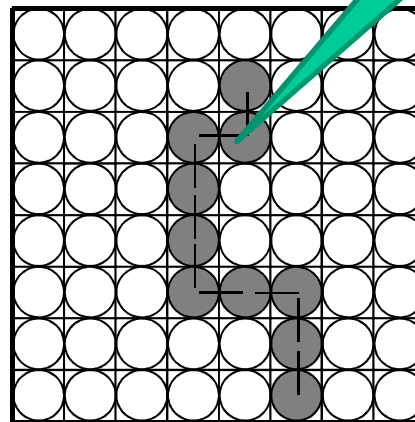
$$S = k_B \ln W$$

polimer

$$c = \frac{10}{64}$$



$$c = \frac{10}{64}$$



$$W_{A,B} = \frac{(N_A + N_B)!}{N_A! N_B!} = 1,51 \cdot 10^{11}$$

$$S_{A,B} = k_B \ln(1,51 \cdot 10^{11})$$

$$\Delta G_{A,B} = -k_B T \ln(1,51 \cdot 10^{11})$$

$$W_{A,B} = 64 \cdot 4 \cdot 3^8 = 6144$$

$$S_{P,A} = k_B \ln(6144)$$

$$\Delta G_{P,A} = -k_B T \ln(6144)$$

Nagyobb termodinamikai hajtóerő!

Kisebb termodinamikai hajtóerő!

Entrópia rugalmasság

neo-Hooke törvény

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

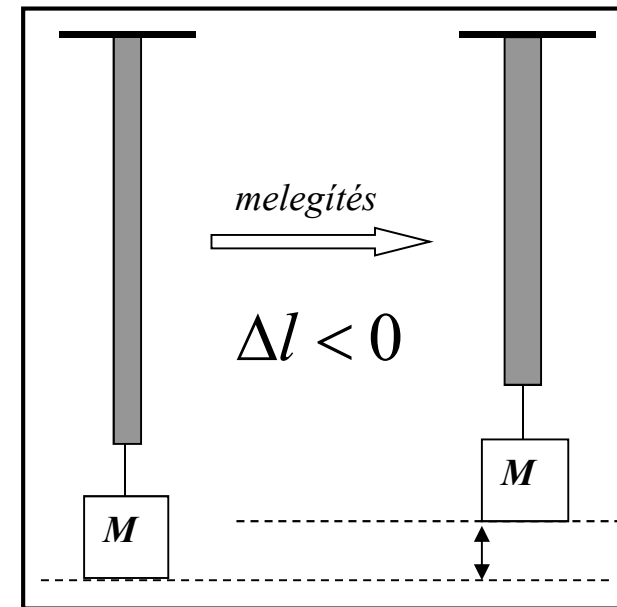
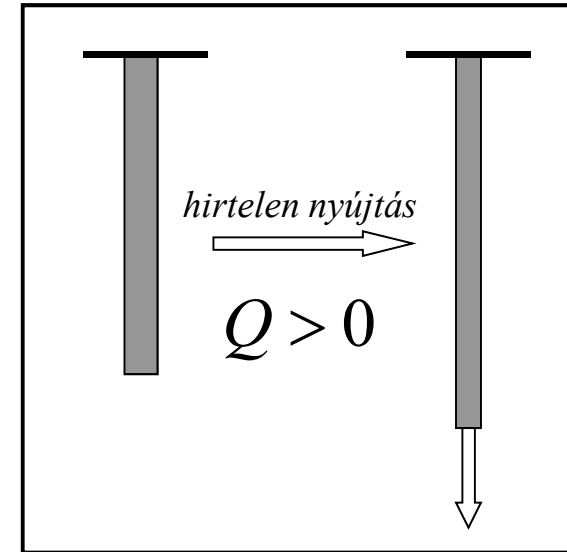
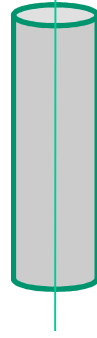
Nominális feszültség \uparrow *deformáció arány*

„nyíró„ modulusz

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

Poisson arány

Egyirányú deformációnál a keresztirányú alakváltozás és a hosszirányú alakváltozás viszonya.

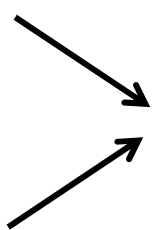


$$F = U - TS$$

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

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

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



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



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



$$f \cong f_S \gg f_U$$

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

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

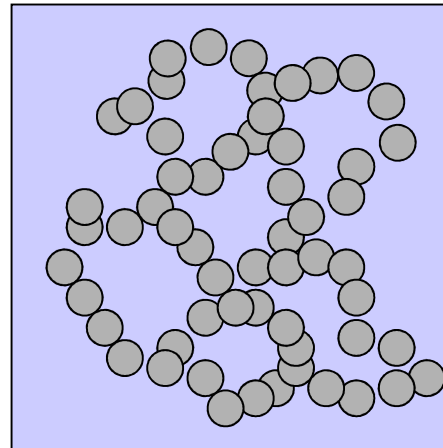


viszkoelasztikus

részecskegél



merev



Hibrid és kompozit gélek

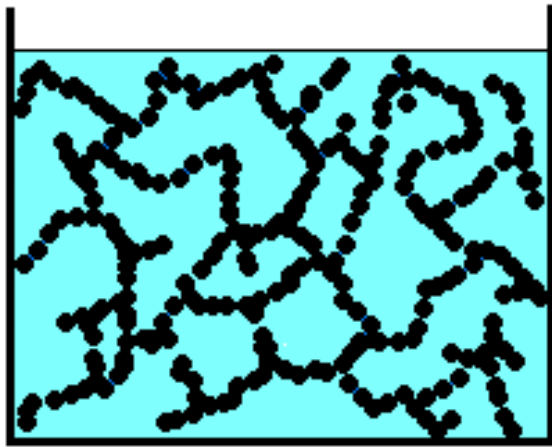
Fizikai gél képződése:

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

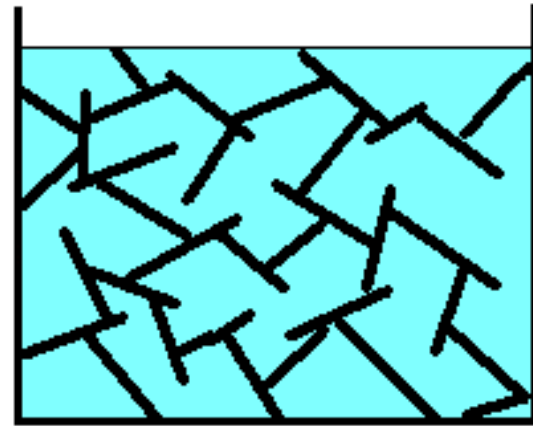
Kémiai gél képződése:

- *térhálósítás*
- *térhálósító polimerizáció*

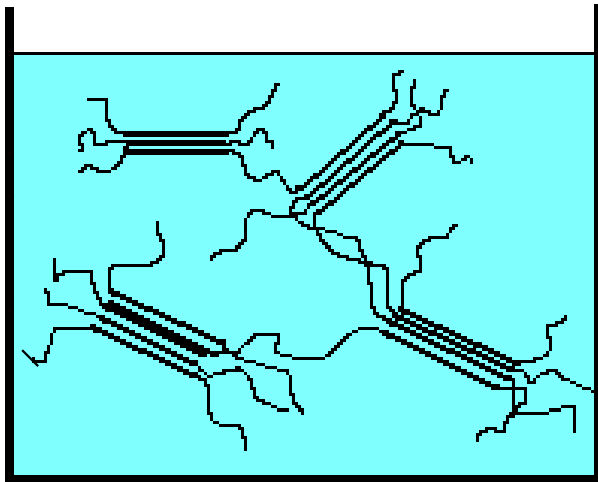
Gél szerkezetek I.



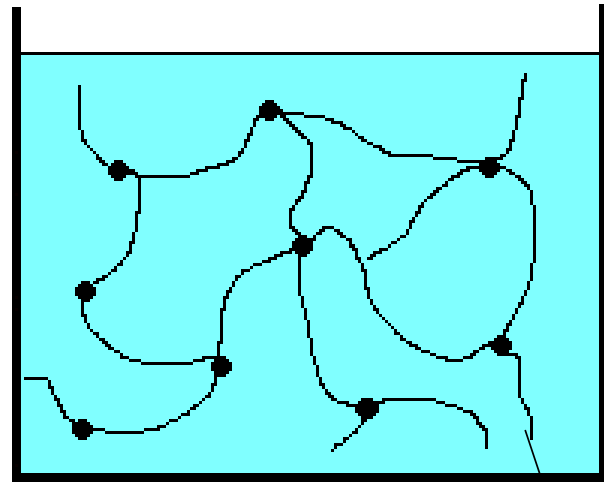
mikrofázis



Anizometrikus részecskék

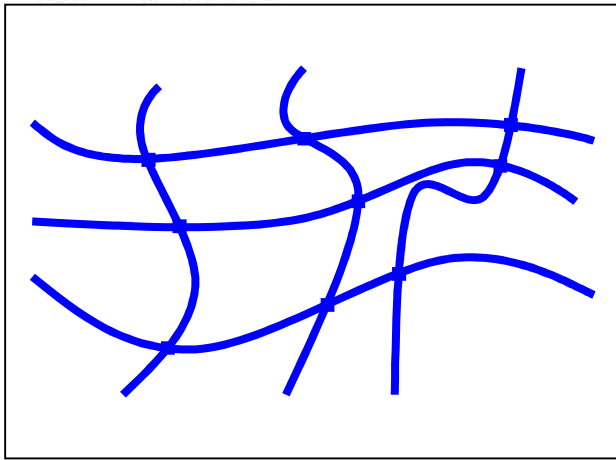


mikrokristályok

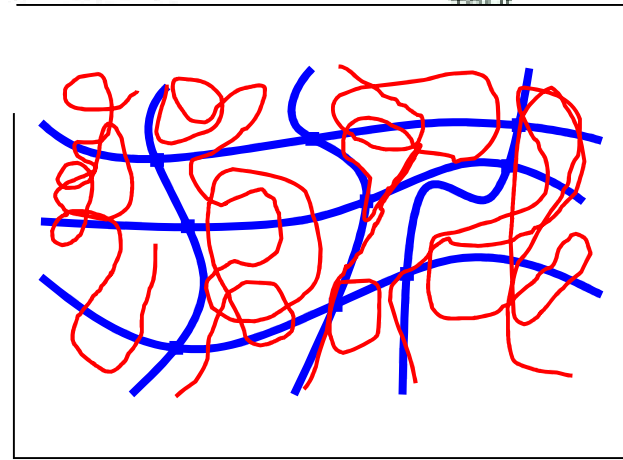


Kovalens kötés

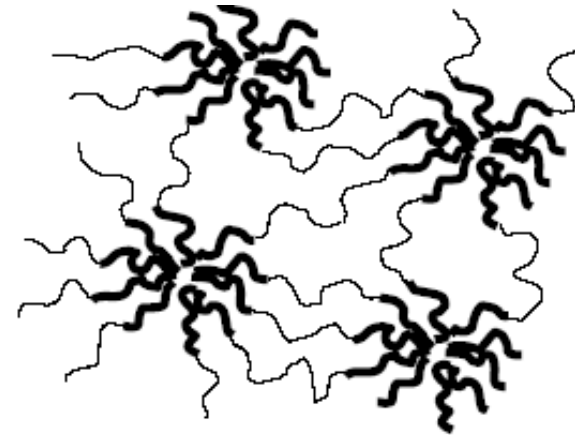
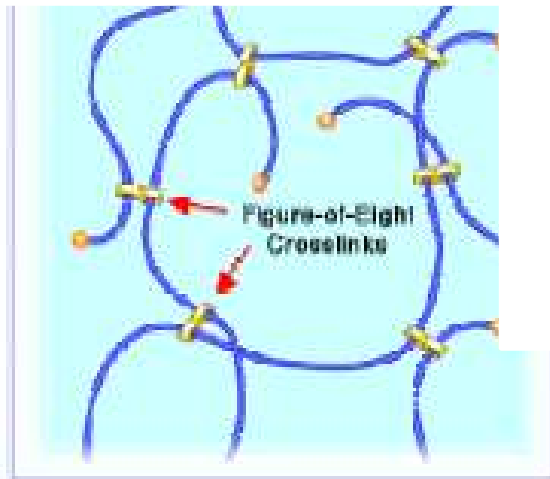
Gél szerkezetek II.



AAm
→

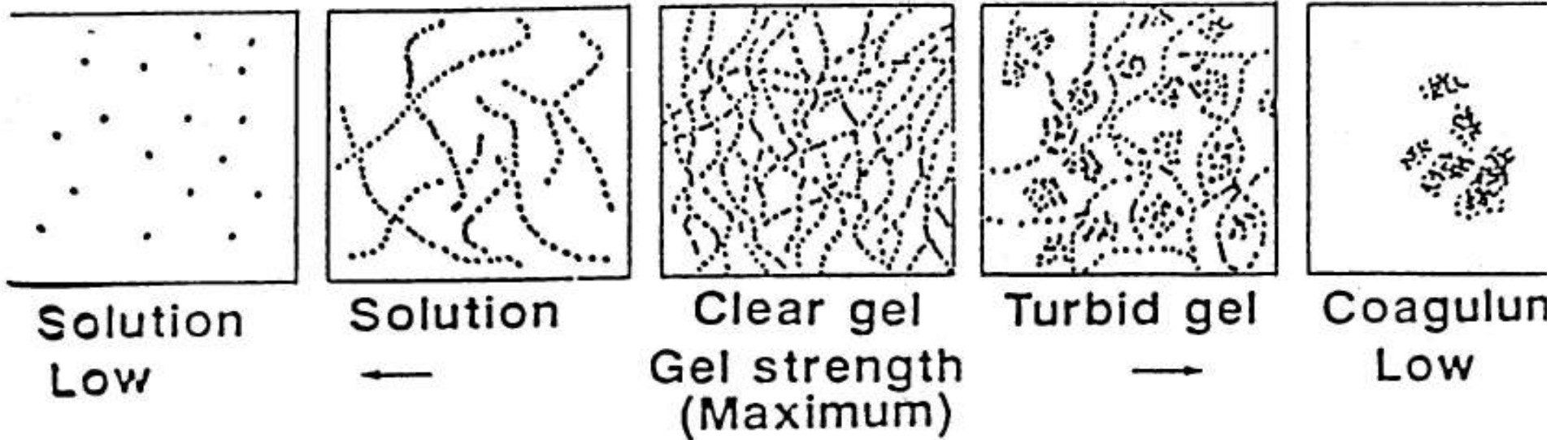


interpenetráló



micelláris

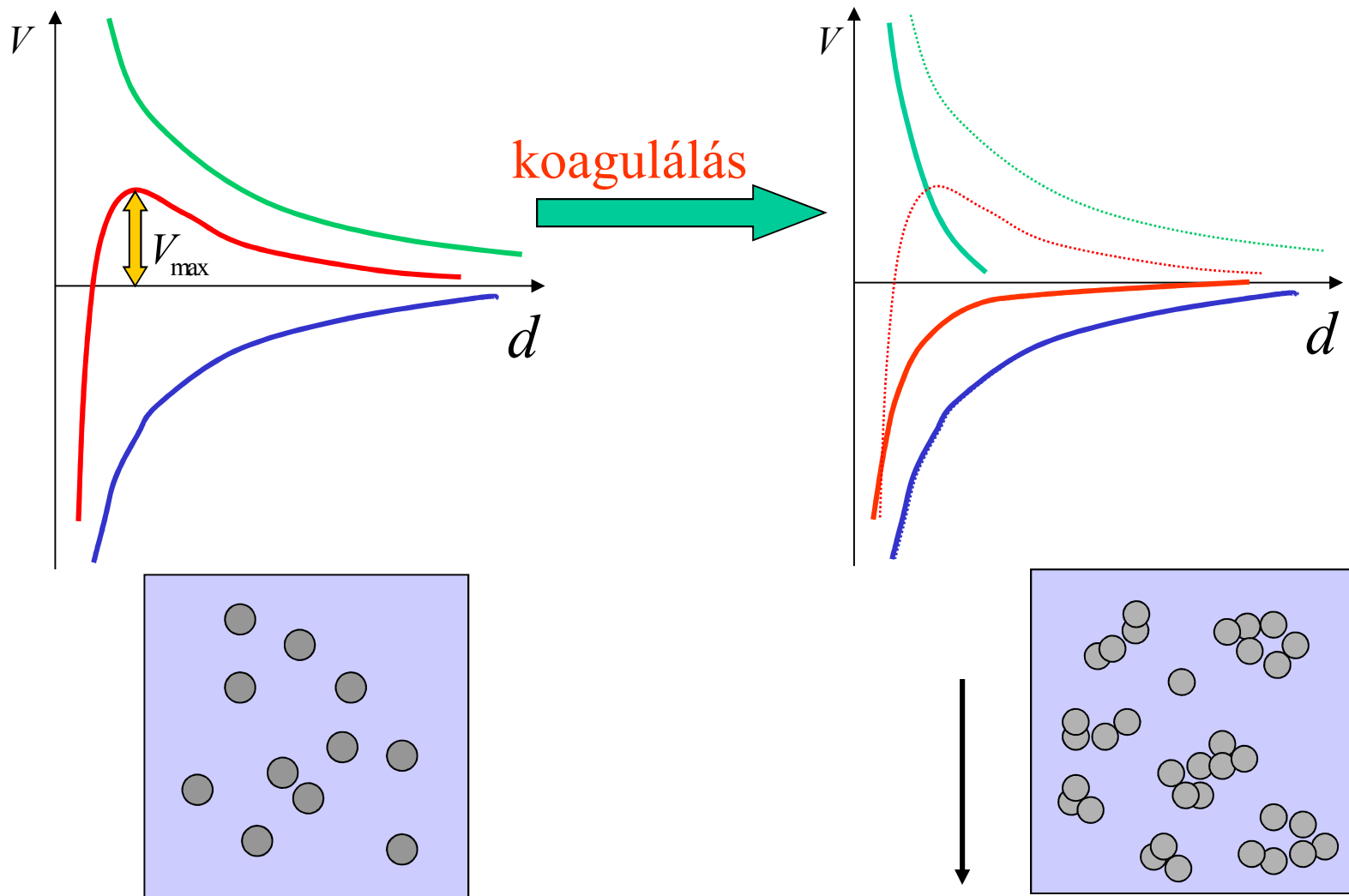
Gélesedés



Gelation mechanism:

Gels: physical gels

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



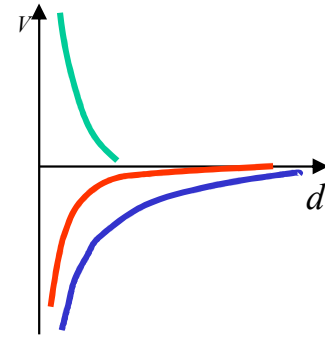
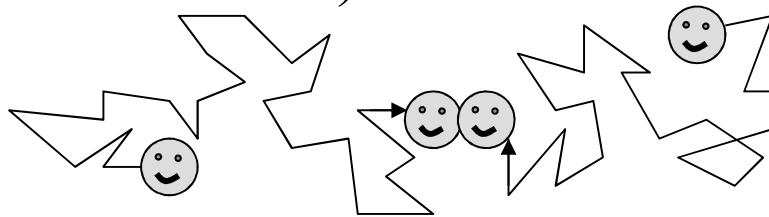
stable sol

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

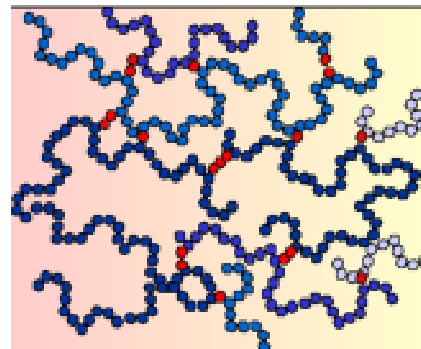
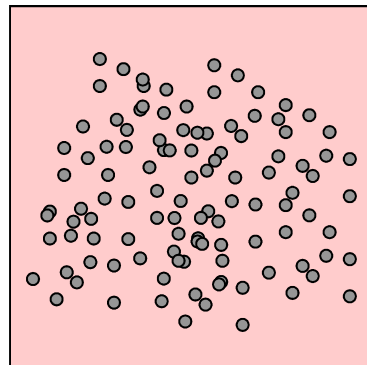
aggregates

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

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

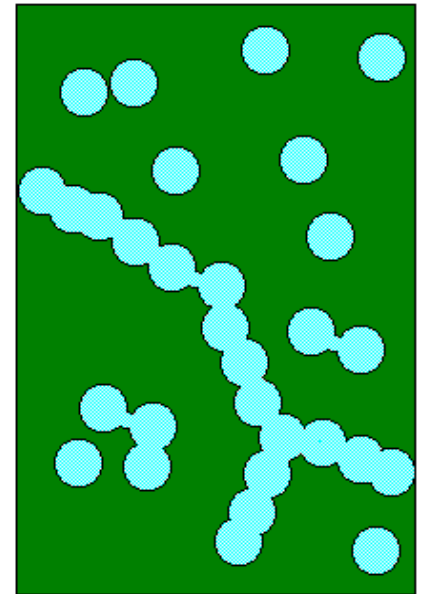
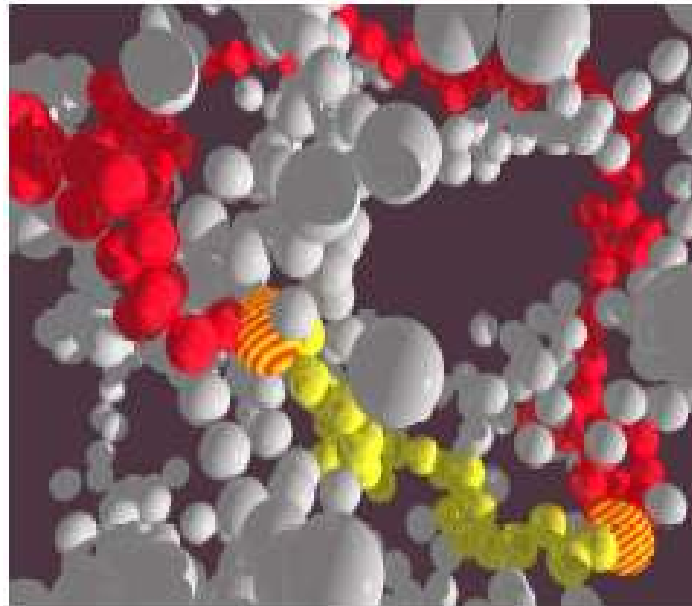
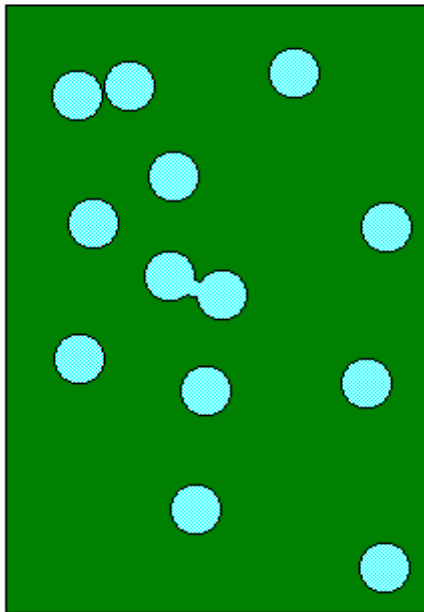


$$V_{\max} \leq 10k_B T$$

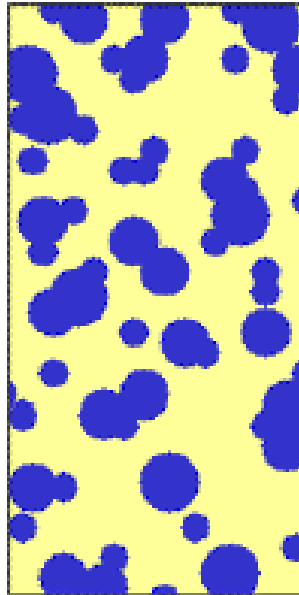


Theoretical approach to gelation

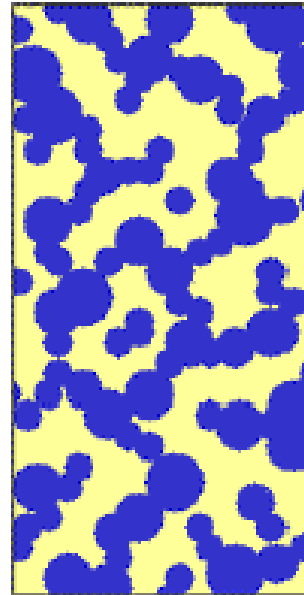
Percolation: *The transition associated with the formation of a continuous path spanning an arbitrarily large ("infinite") range.*



Below the
Percolation
Threshold

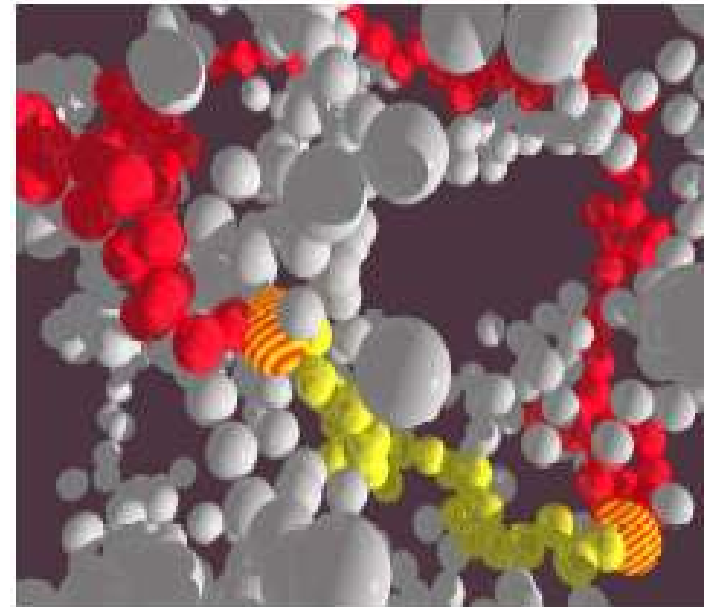


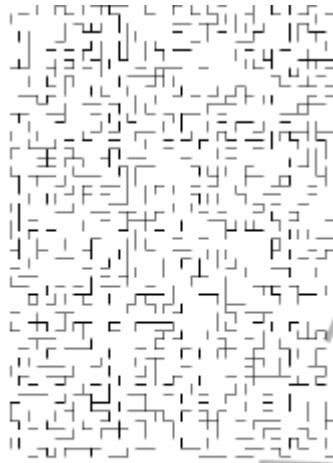
Above the
Percolation
Threshold



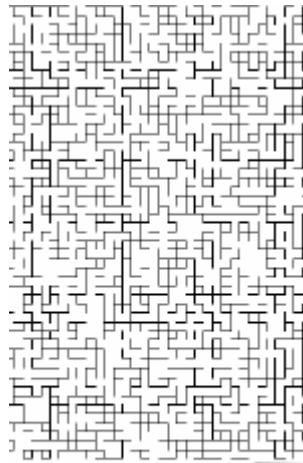
● -Fill Particle

■ -Bulk Phase or Matrix



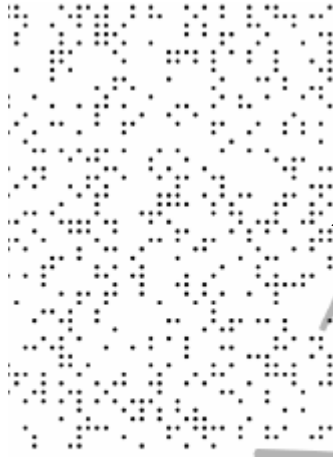


$p=0.25$



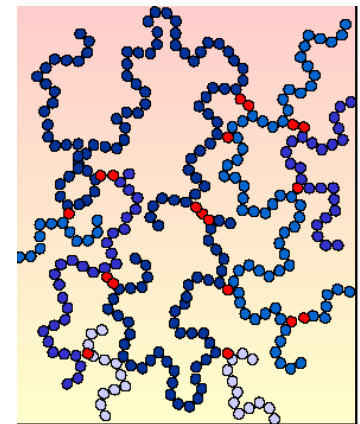
$p=0.51$

← **Bond** percolation



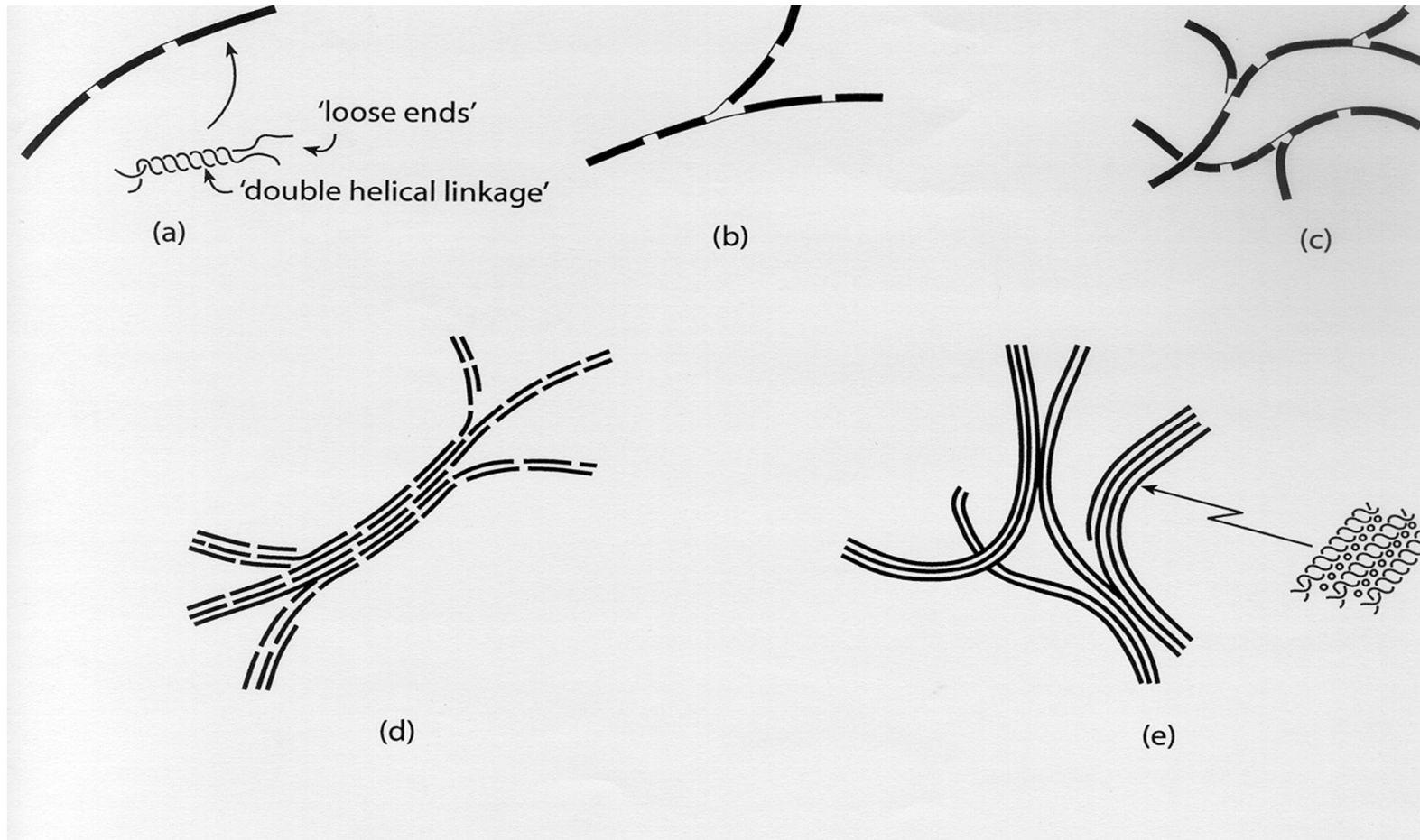
$p=0.3$

← **Site** percolation

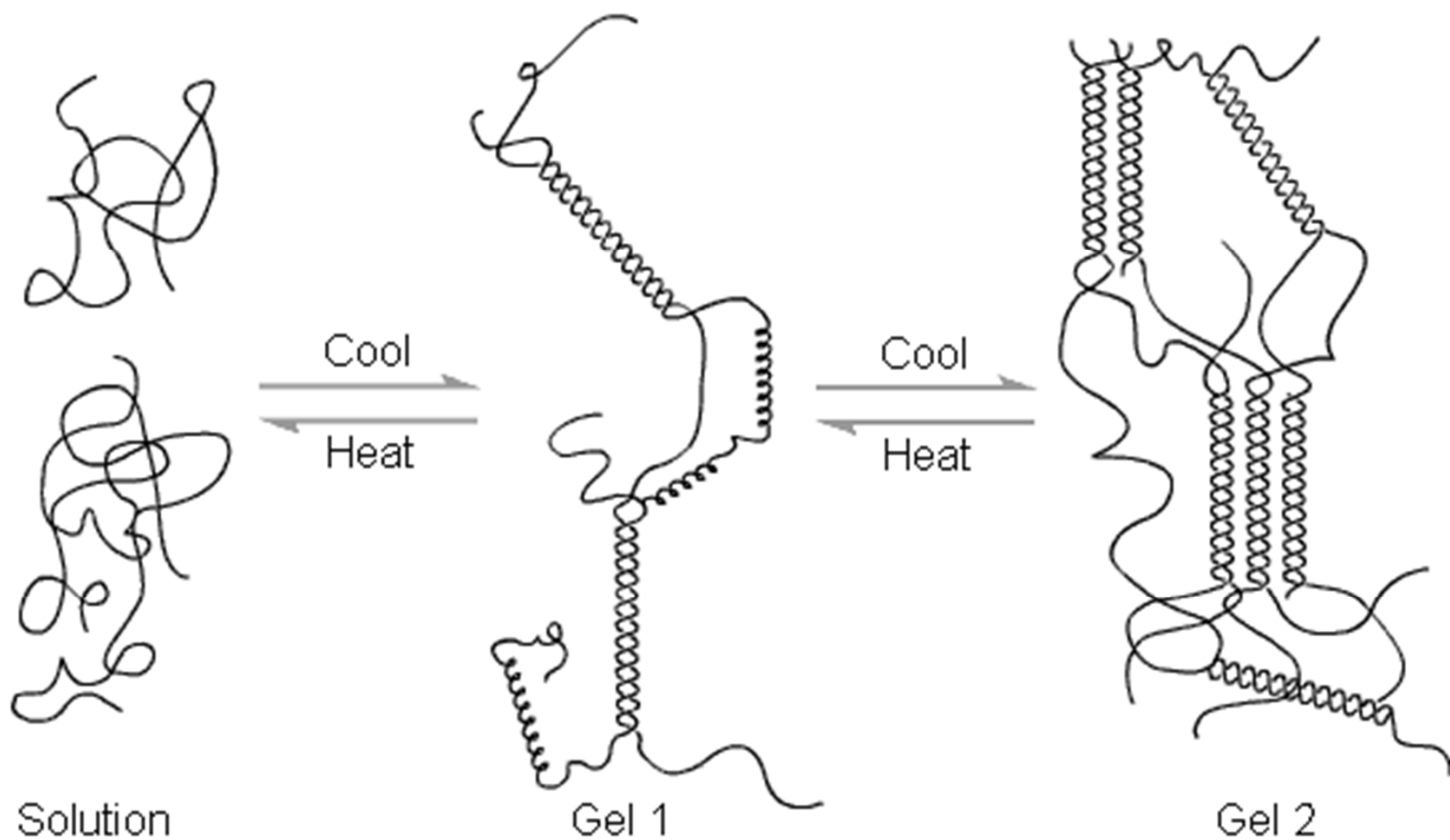


Gel Formation

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

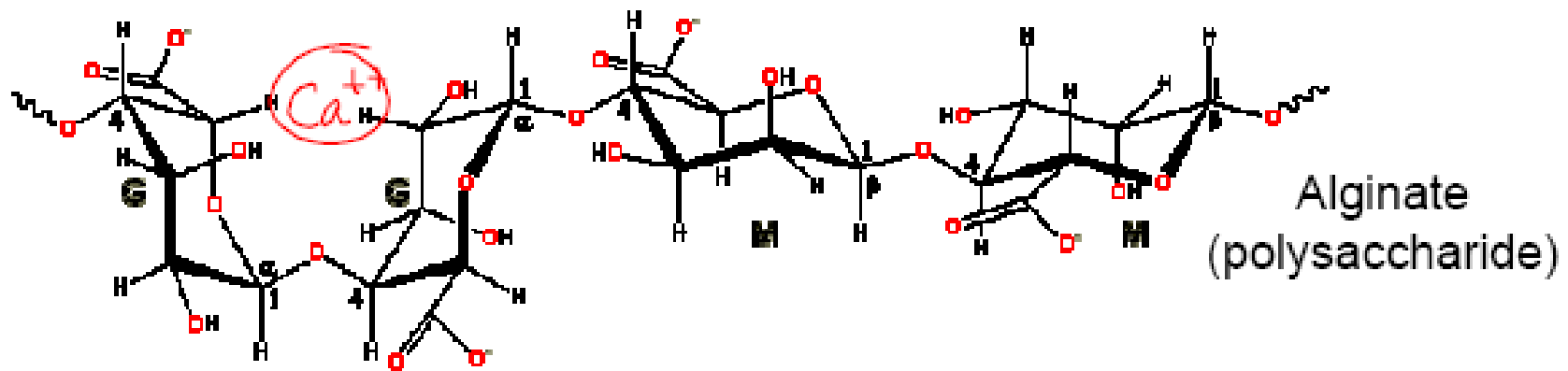


Carrageenan gel formation



source: Anderson, Cairns, Arnott, Millane

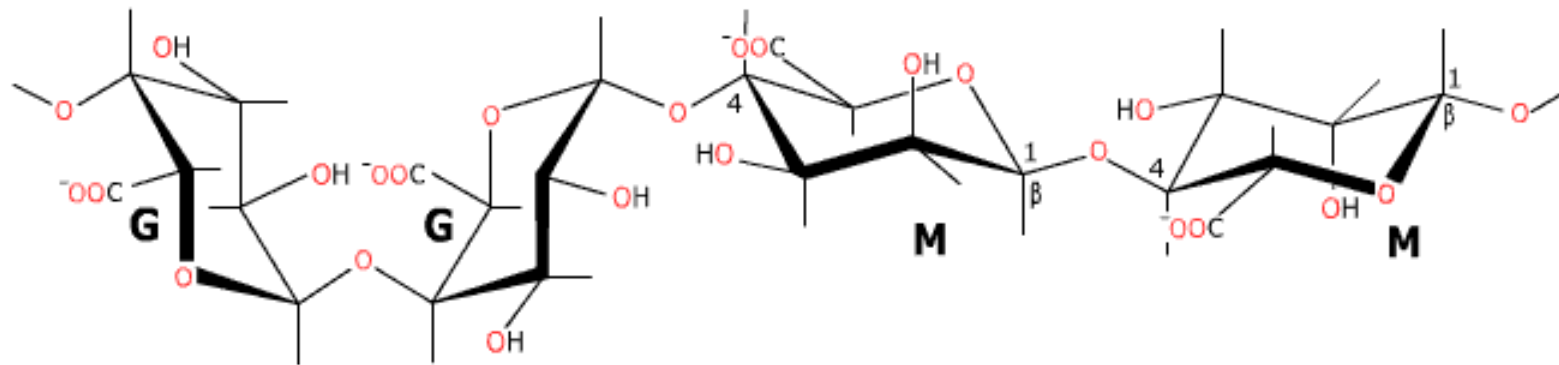
Ionically-bonded hydrogels



Alginate



Alginate



Guluronic acid

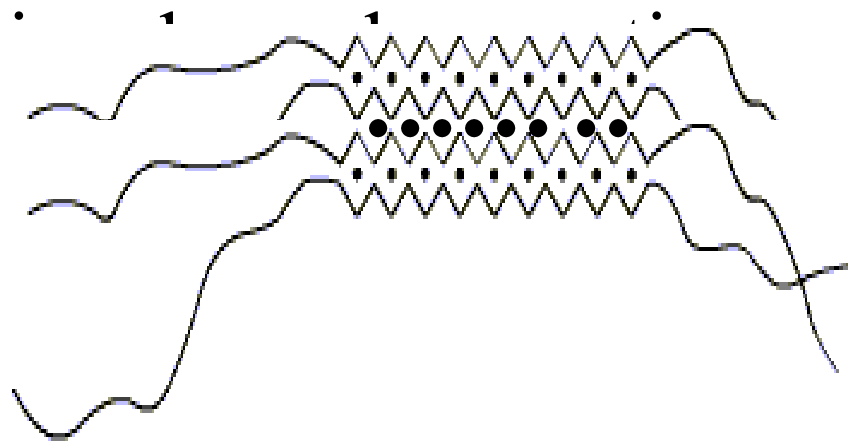
Mannuronic acid

Gelation of alginates

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

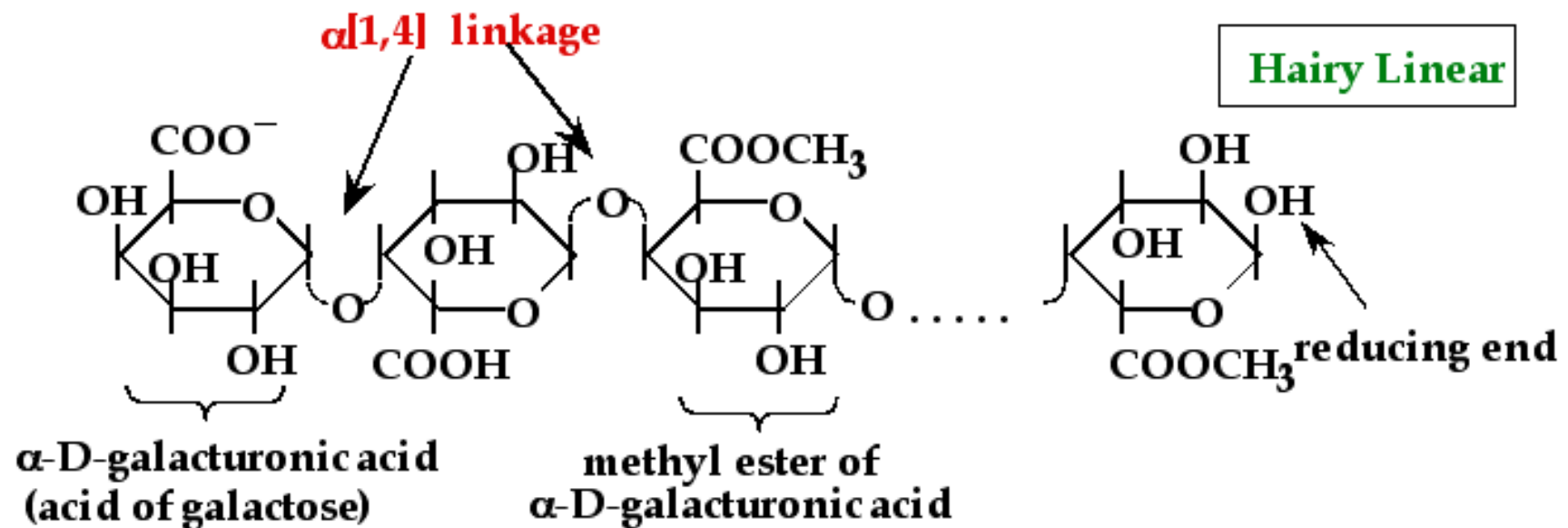
- Gela

- Ba^{2+}

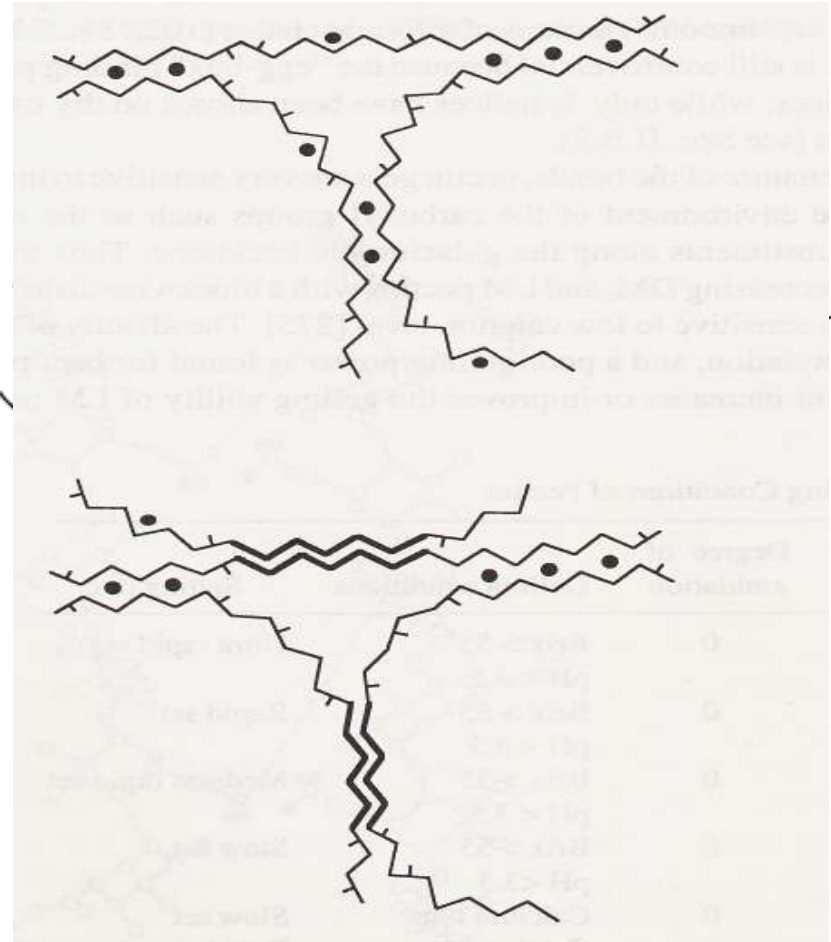
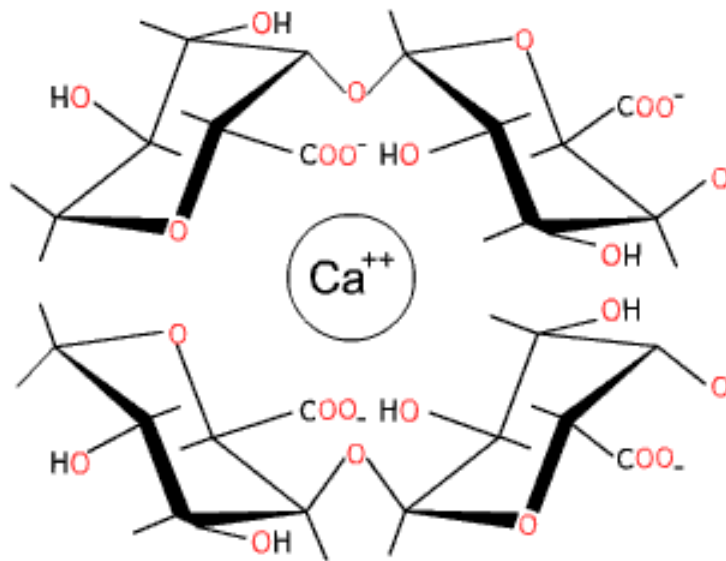


Pectin

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



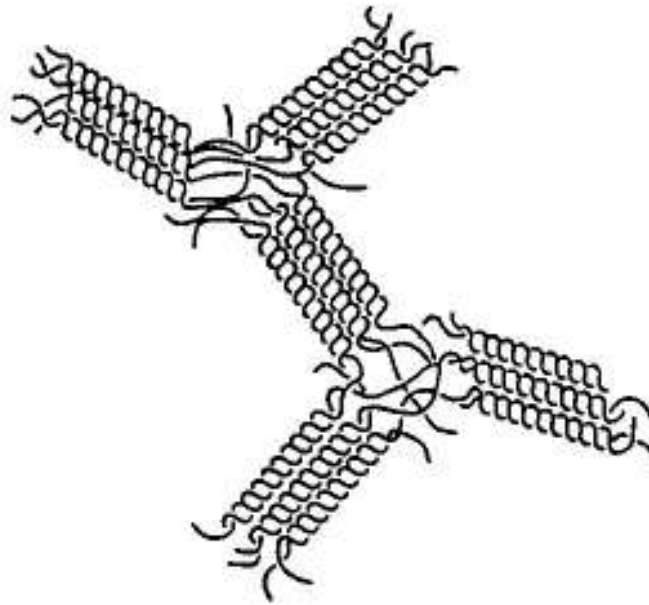
Egg Box structure for Pectin



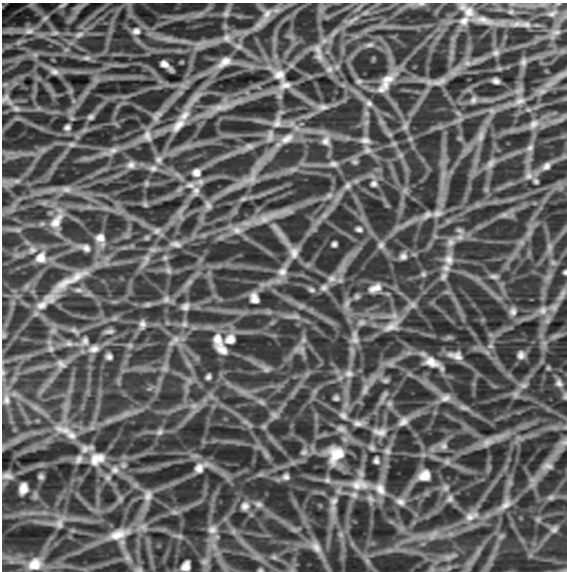
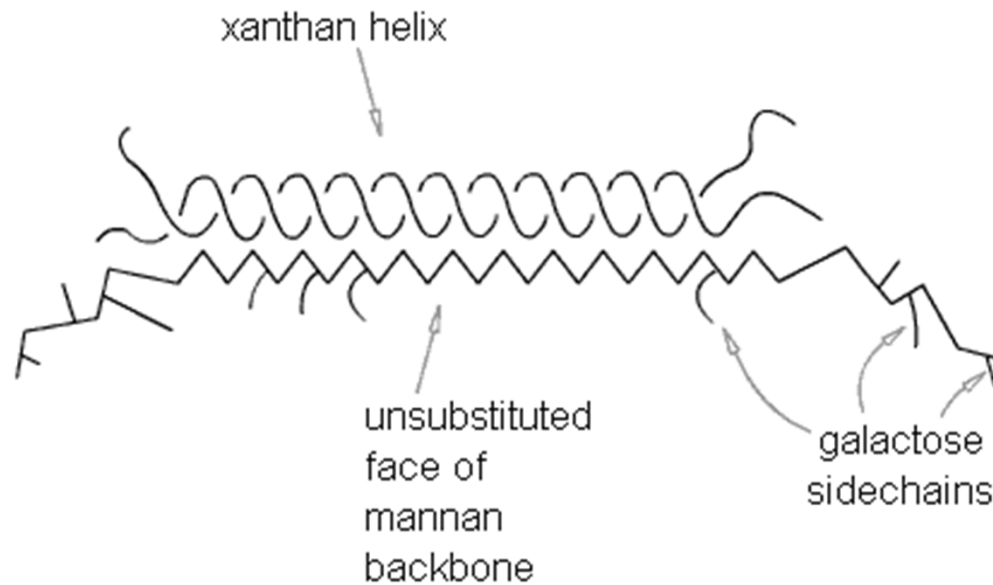
galacturonic acid forming cells for cations

Agarose

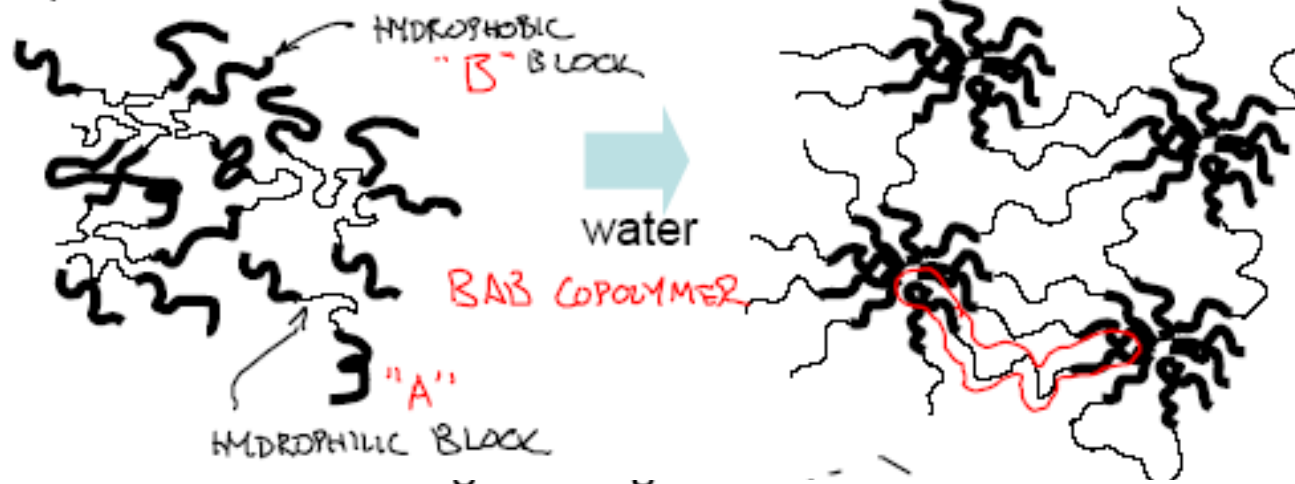
seaweed
galactose residues
sulfated
more sulfate less well it gels



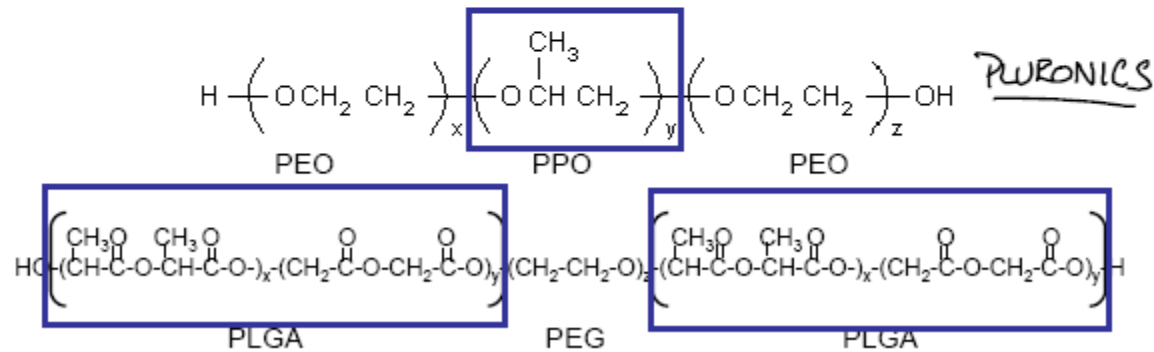
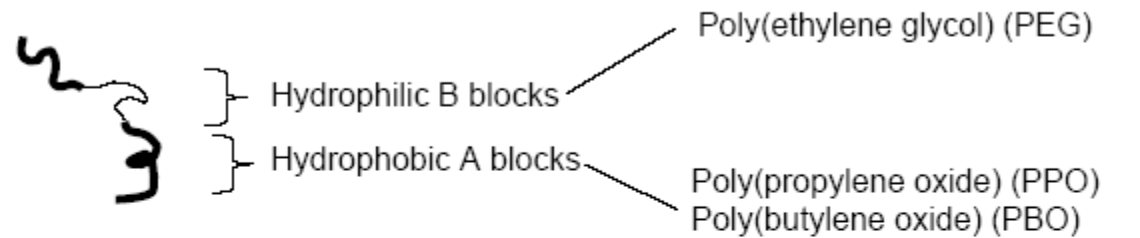
Xanthan galactomannan gels



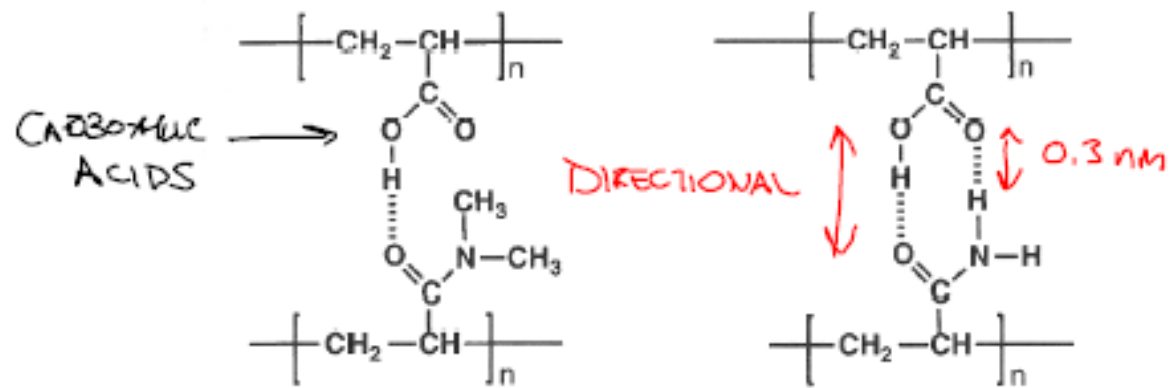
Block sequence controls self-assembled structures formed:



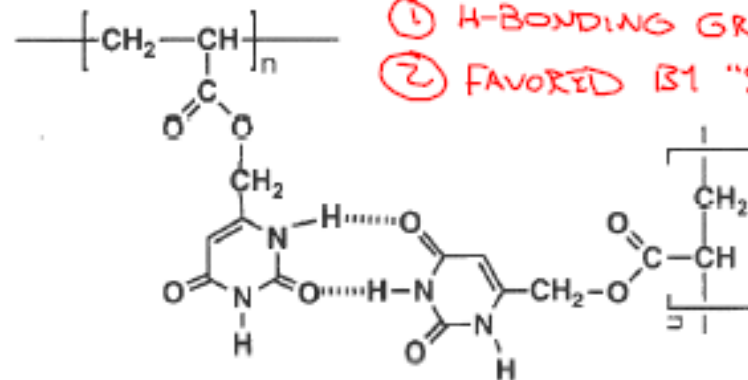
Example blocks:



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

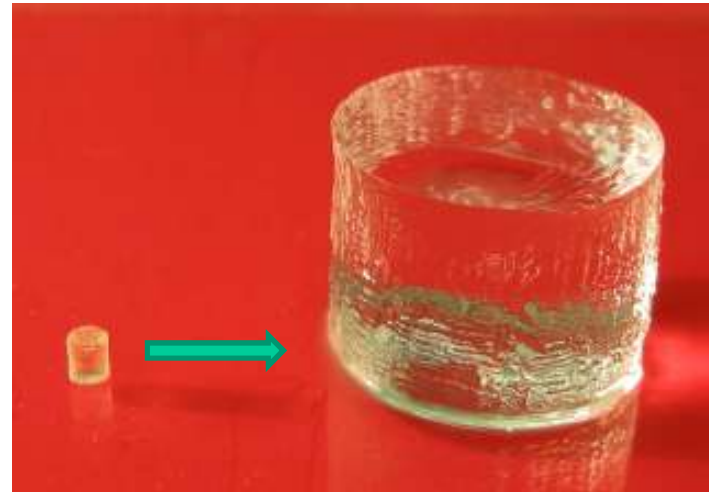
- *crosslinking polymerization*
- *crosslinking of macromolecules*

polymer gels → *highly elastic*

surfactant gels → *viscoelastic*

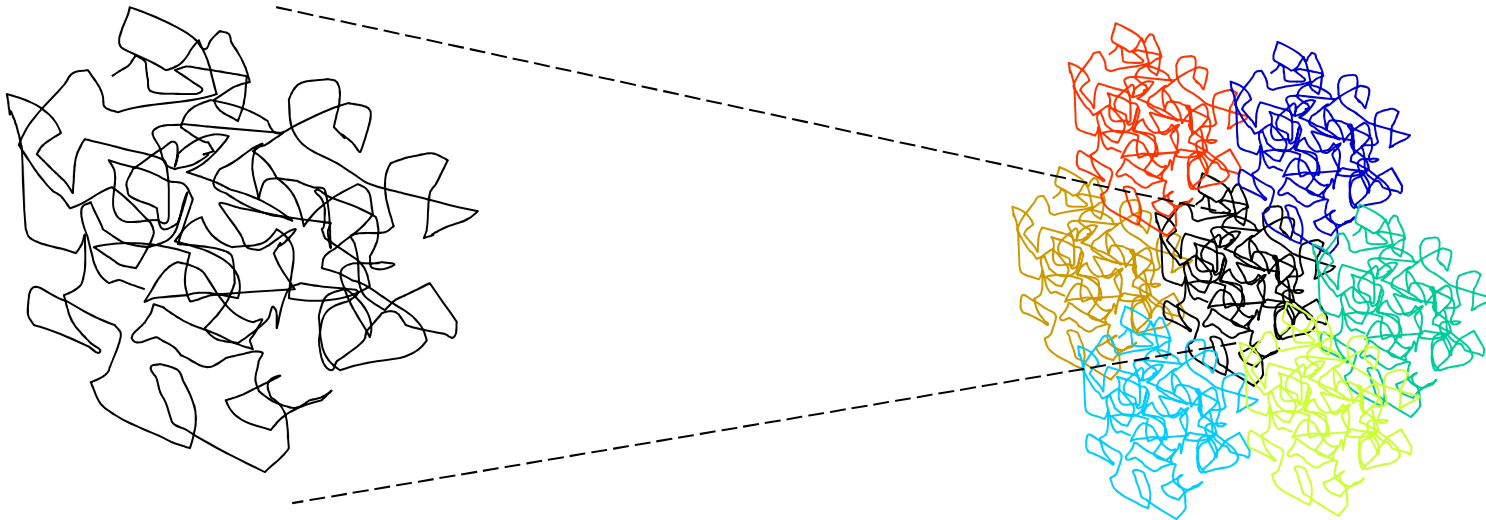
particle gels → *rigid*

Duzzadási egyensúly



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

1. c^* elmélet (de Gennes)



Statistikus
gombolyag (c^*)

gél=gombolagok összesége (c_G)

A gél koncentrációja arányos a gombolyag átlagos koncentrációjával

$$c_G = k_g \cdot c^*$$

A gombolyag átlagos koncentrációja:

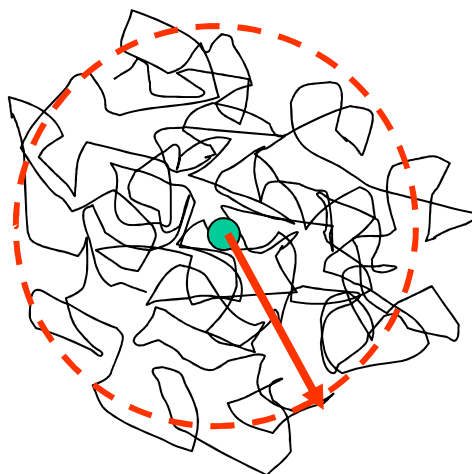
$$c^* = \frac{N_m \cdot V_m}{V_{coil}}$$

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

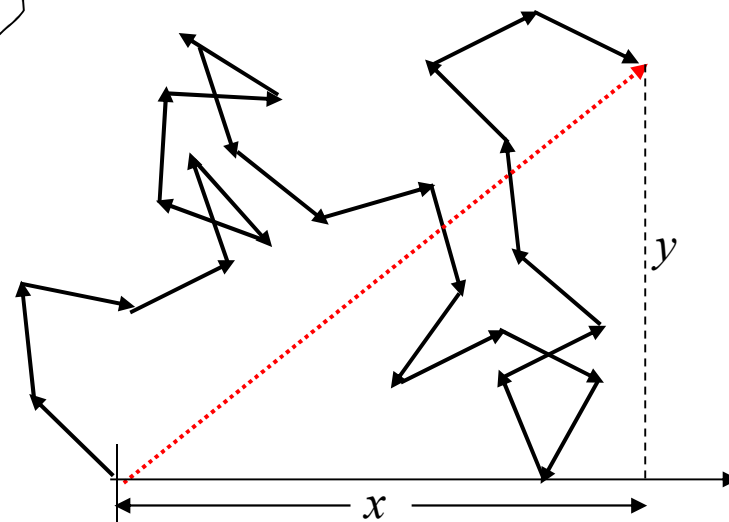
$$V_{coil} \propto R^3 \propto N_m^{3\nu}$$

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

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



$$R = a_s \cdot N_m^\nu$$



Önelkerülő bolyongás

Egyensúlyi koncentráció:

$$c_G = k_g \cdot c^*$$

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

$$c_G \propto N_c^{1-3\nu}$$

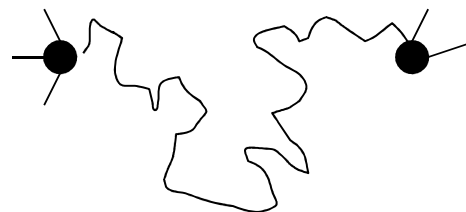
Jó oldószer: $\nu \cong 3/5$ $c_G \propto N_c^{-4/5}$ duzzadt gombolyag

Ideális eset: $\nu = 1/2$ $c_G \propto N_c^{-1/2}$ \ominus állapot

In poor solvent: $\nu = 1/3$ $c_G \propto N_c^0$ kollapszus



kis duzzadásfok



Nagy duzzadásfok