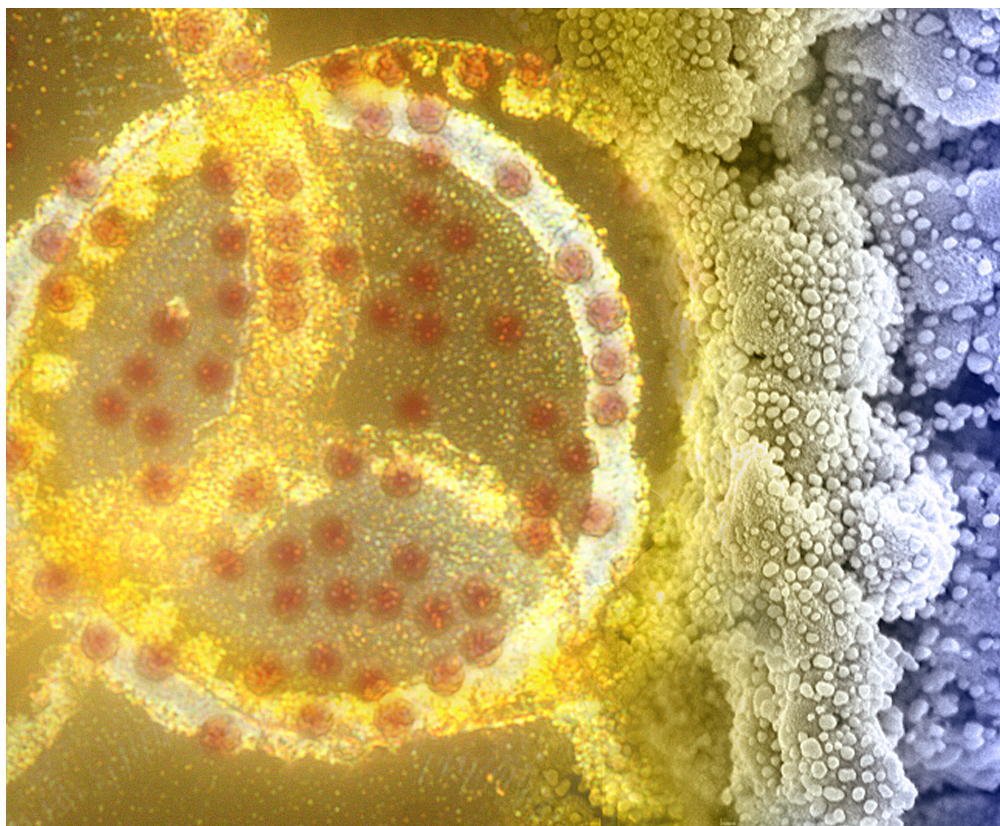



Химия функциональных материалов для биологии и медицины



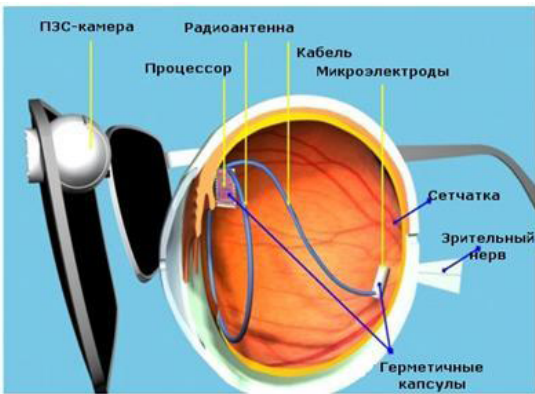
Е.А.Гудилин, А.А.Семенова
В.И.Путляев

1



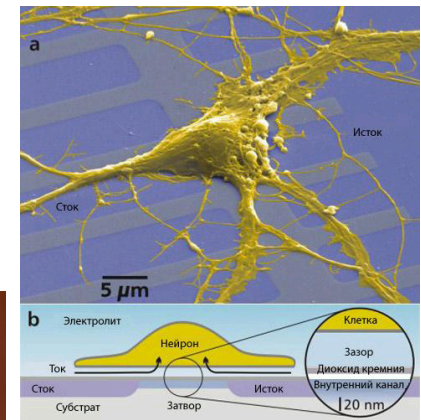
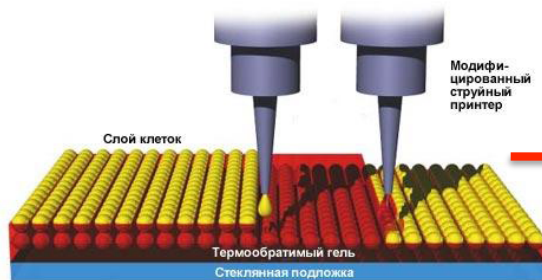
МГУ им. М.В.Ломоносова
МГУ им. Н.П.Огарева
goodilin@gmail.com
www.nanometer.ru
www.fnm.msu.ru

Материалы для биологии



Сенсоры

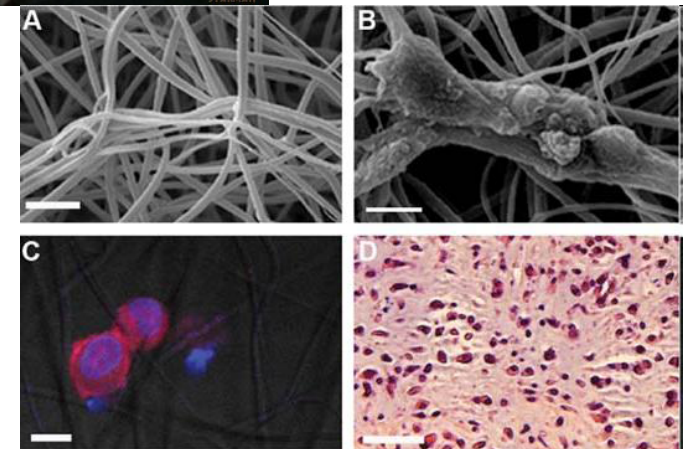
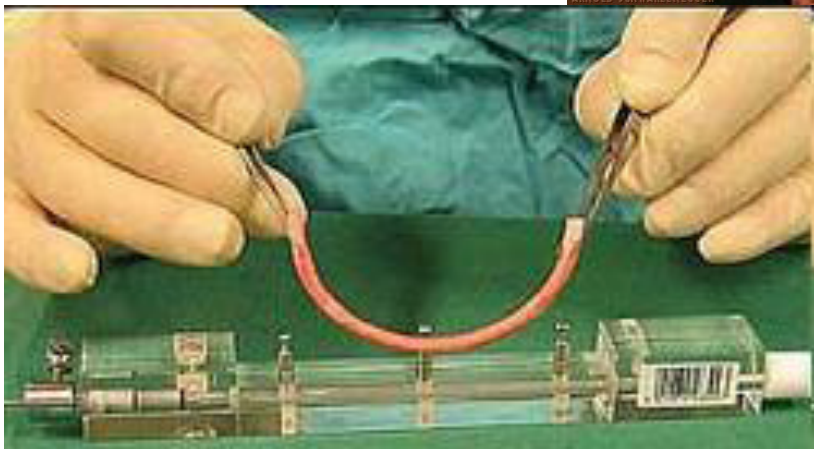
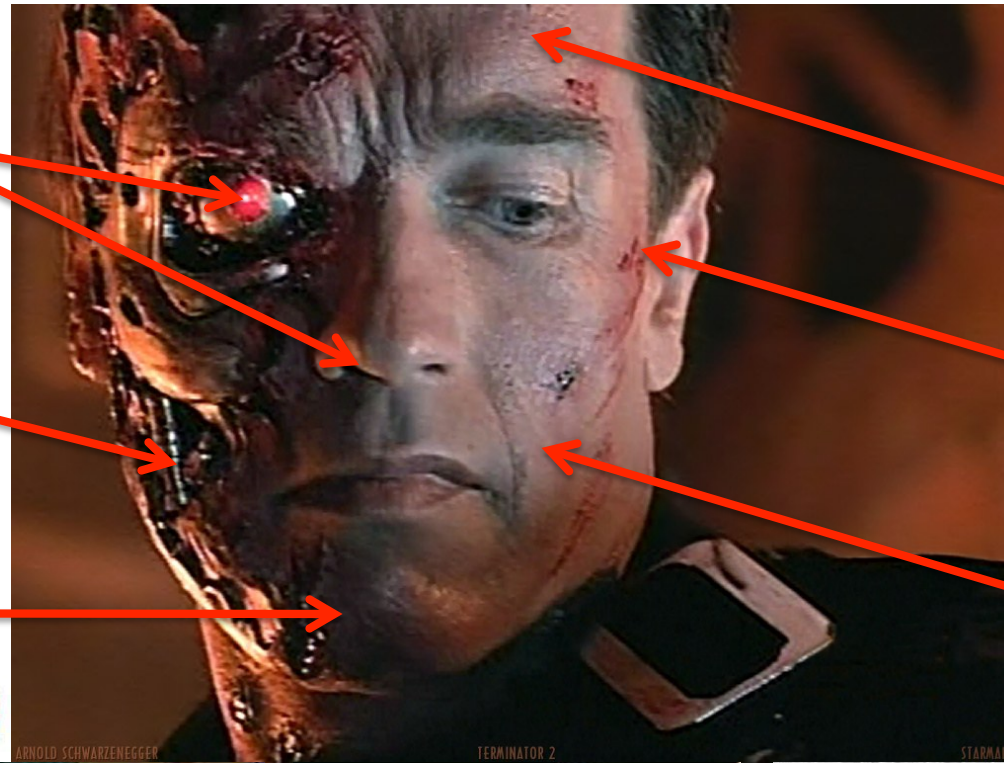
Нанокерамика и сплавы



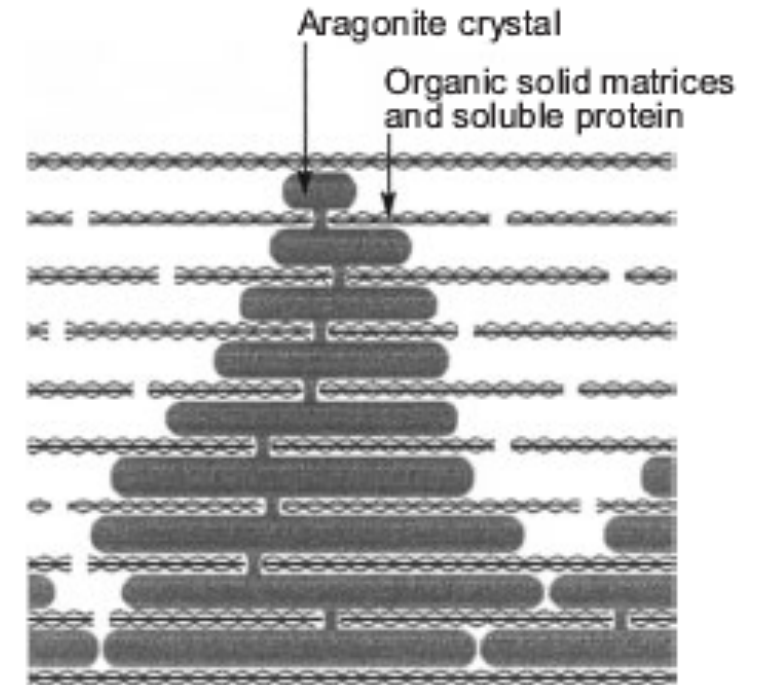
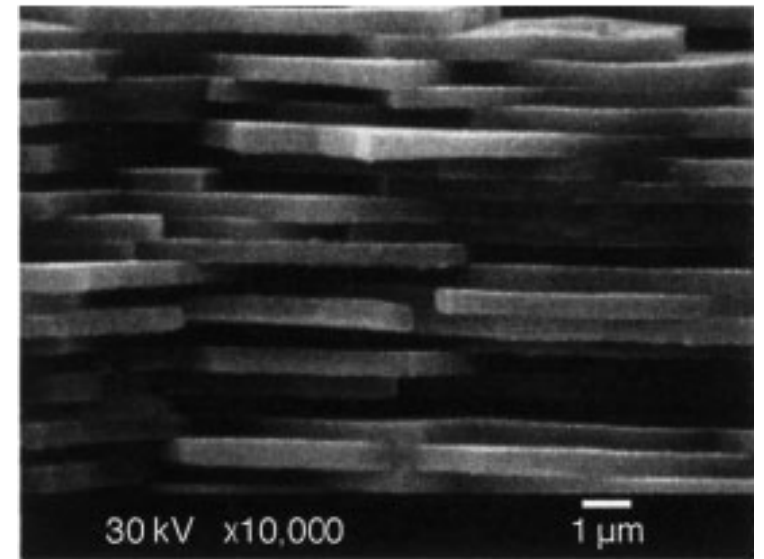
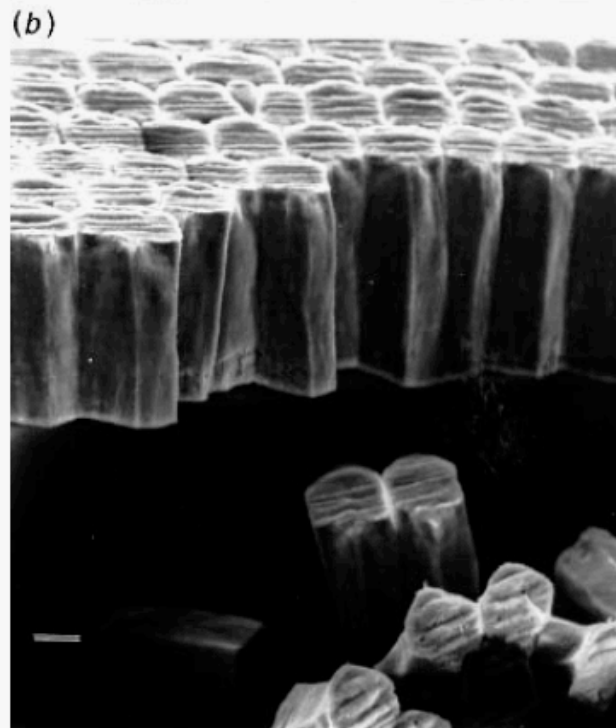
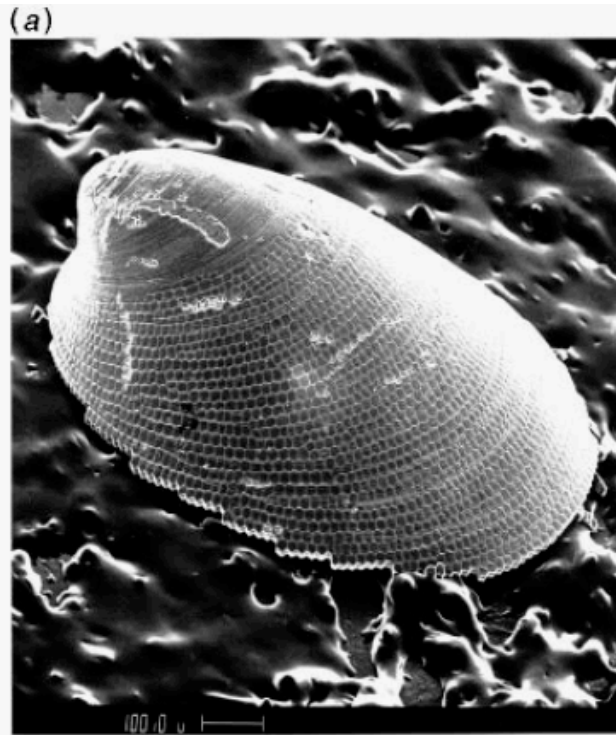
Гибридные материалы

Терапевтические, диагностические наночастицы

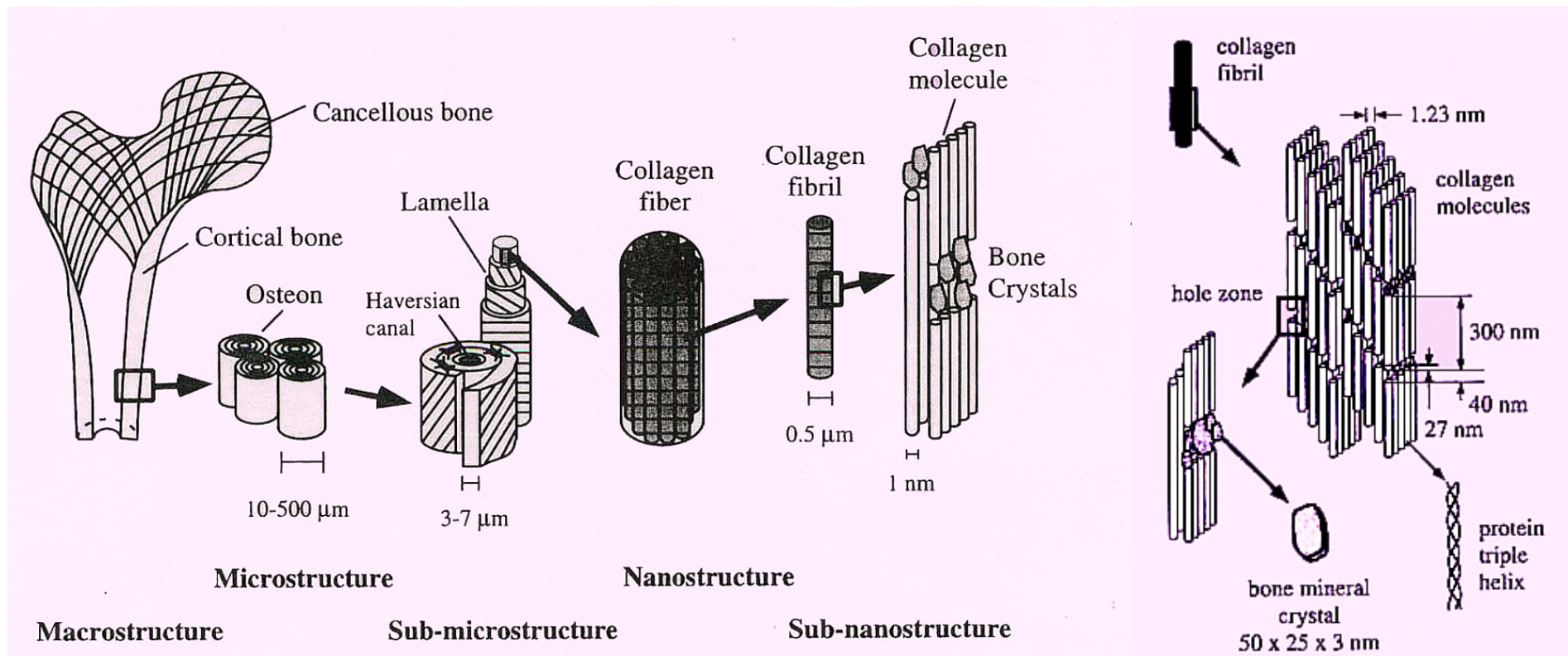
Полимеры, нанокompозиты



Биомиметика



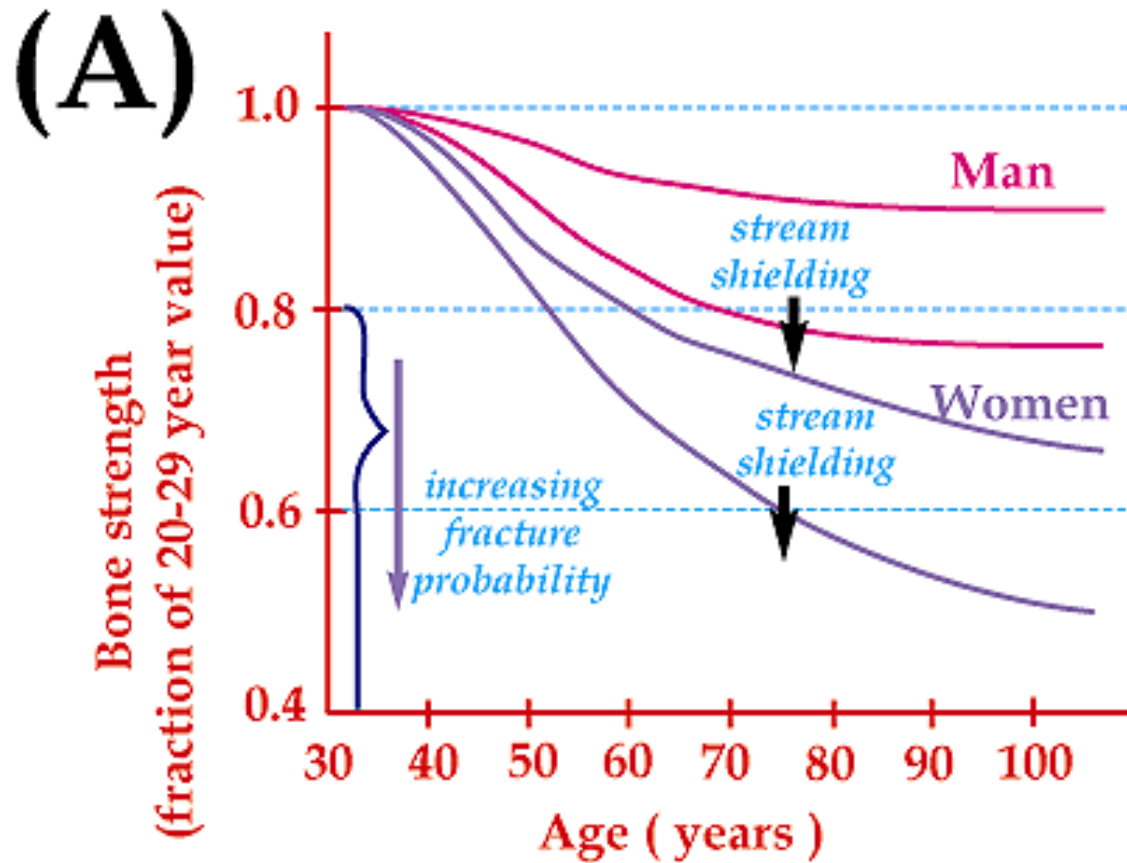
Иерархические уровни структурной организации кости



Основные компоненты кости: коллаген (20 вес.%), фосфаты кальция (69 вес.%) и вода (9 вес.%)

Кроме того: белки, полисахариды и липиды

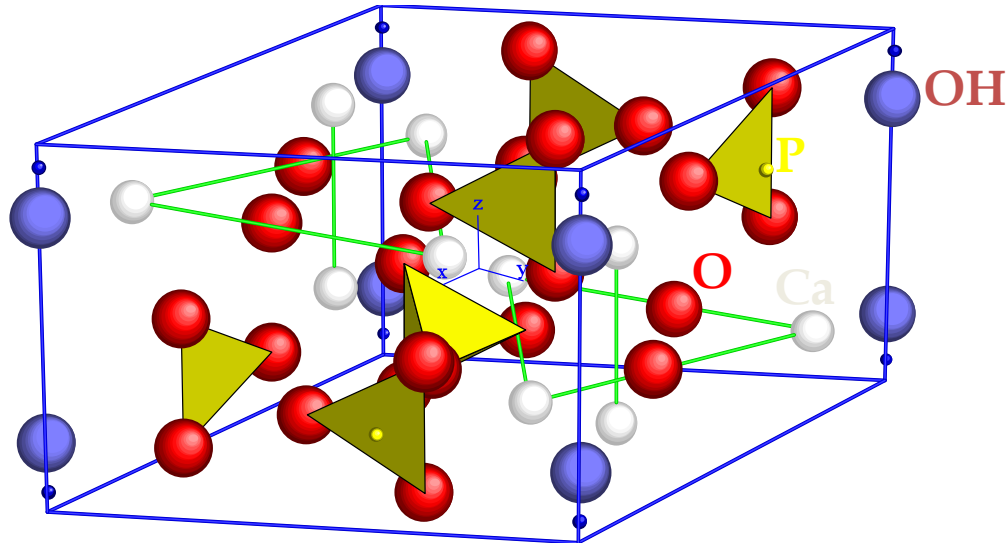
Возрастные изменения скелета



Остеопороз



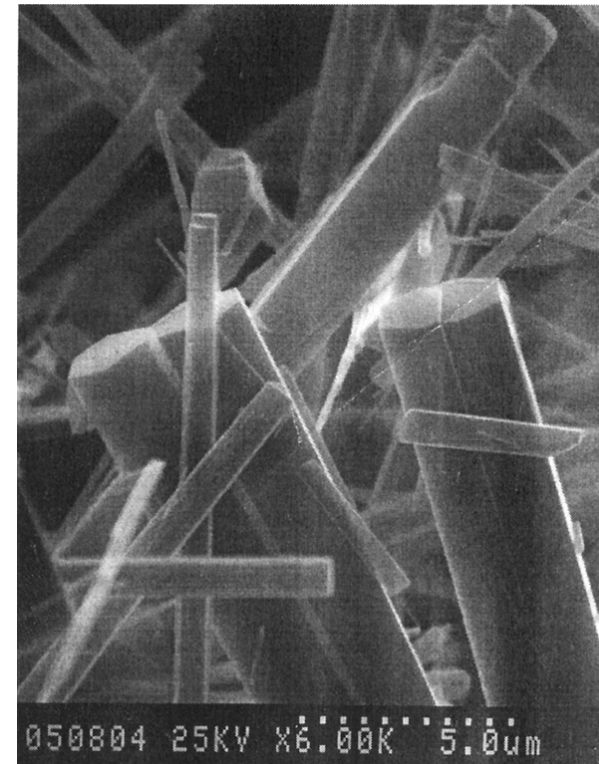
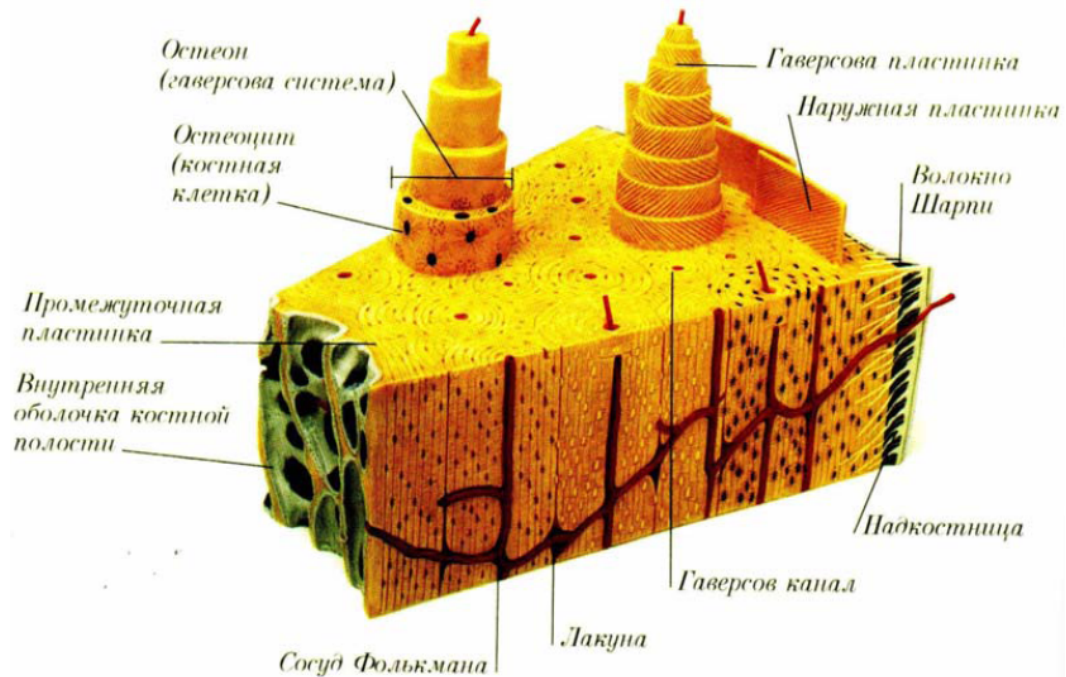
«Живые» биоматериалы



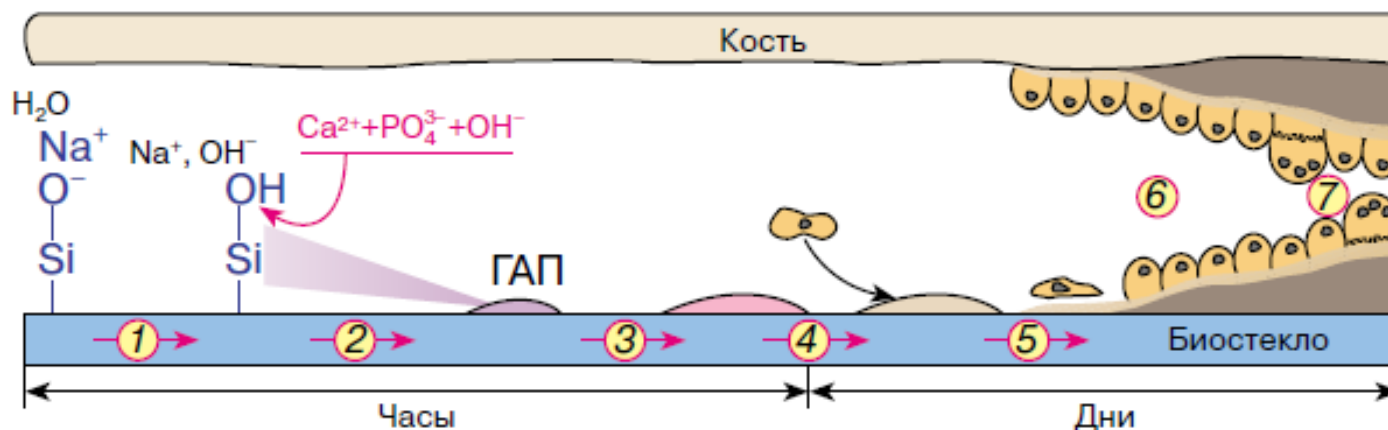
Hexagonal

$P6_3/m$ $a = 9.422 \text{ \AA}$

$c = 6.880 \text{ \AA}$



Явления на границе раздела



“События” на границе биостекла и костной ткани: 1 – формирование Si–OH-групп на поверхности стекла в результате ионного обмена, 2 – образование аморфного фосфата кальция на поверхности гидратированного стекла и его кристаллизация в ГАП, 3 – адсорбция биологически активных веществ апатитовым слоем, 4 – “включение” иммунной системы; направленный выброс и адсорбция специфических костных белков, 5 – прикрепление недифференцированных клеток и их превращение в костные клетки, 6 – рост костного матрикса и его минерализация, 7 – перестройка костной ткани и “заращение” промежутка между стеклом и костью. Условно говоря, граница между “неживым” и “живым” проходит по стадиям 4–5

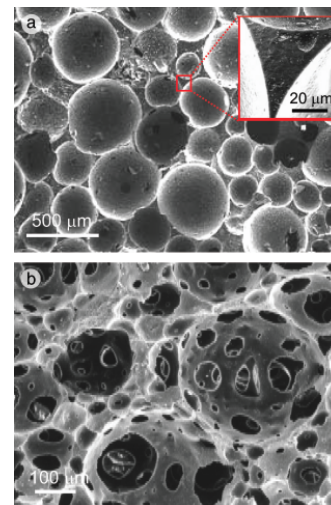
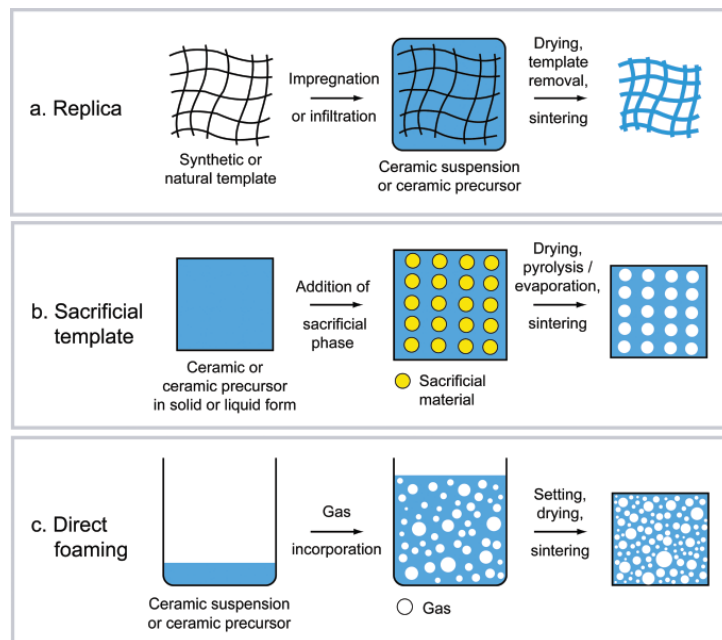
Специфика биокерамики

1. Химические свойства (химический состав)
 - отсутствие нежелательных реакций между биоматериалом и окружающей тканью
 - контролируемая скорость резорбции
2. Механические свойства (микроструктура)
 - жесткость, прочность (E, σ_c)
 - трещиностойкость (K_{Ic})
 - выносливость (n в $\lg(t/\tau) = -n\lg(\sigma/\sigma_c)$)
 - износостойкость
3. Биологические свойства (микроструктура, свойства поверхности)
 - биосовместимость (отсутствие любых нежелательных реакций со стороны иммунной системы)
 - прочный контакт (срастание) с костью
 - активация остеосинтеза

Механизмы залечивания костного дефекта (остеоинтеграции)

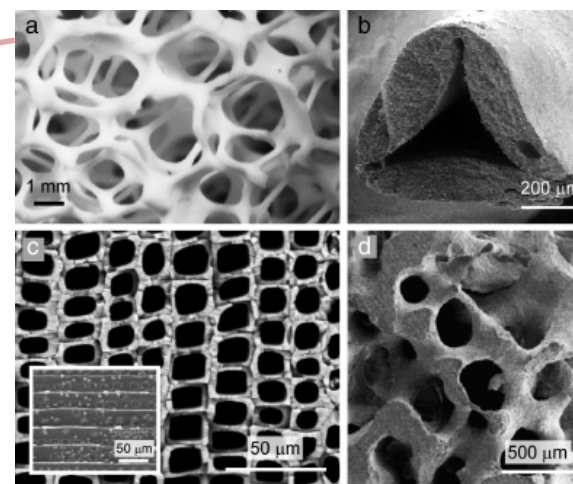
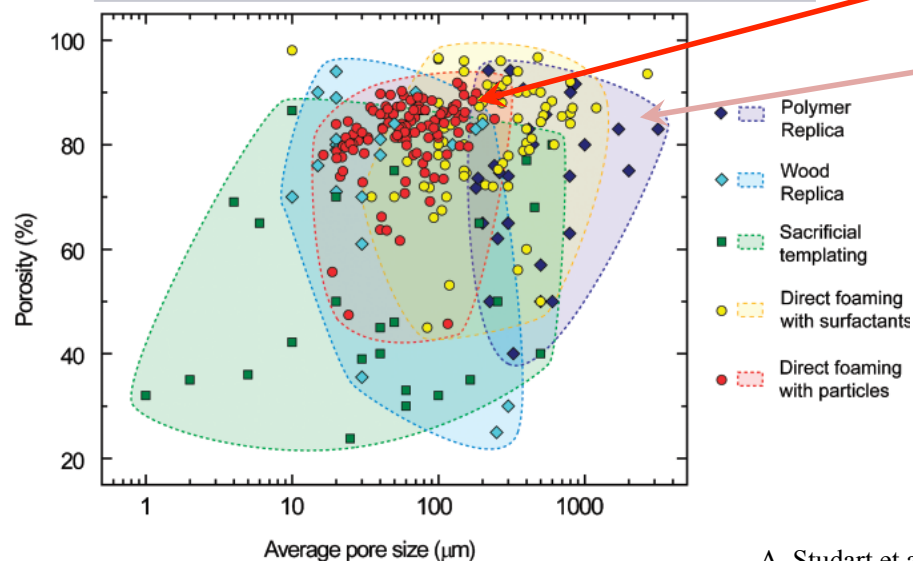
Тип интеграции	Биологическая основа	Пример материала
Остеогенез (превращения хряща в кость)	Миграция функционирующих костных клеток – остеобластов, и их предшественников	Губчатая кость, костный мозг, надкостница и <u>васкуляризированные имплантаты</u>
Остеопроводимость (проращение кости)	Проращение кости в имплантат от места контакта с постепенной <u>резорбцией</u> имплантата	Трубчатые костные сегменты, <u>резорбируемые пористые</u> синтетические материалы
Остеоиндукция (возникновение новой кости в новом месте)	Фенотипическое превращение <u>мезенхимальных клеток</u> в костные клетки	Деминерализованная кость, содержащая <u>специальные белки</u>

Получение макропористой керамики



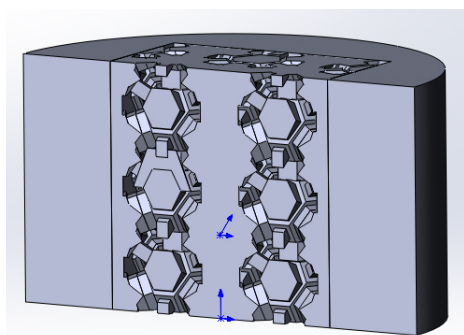
Выгорающая добавка

Эмульсионный метод

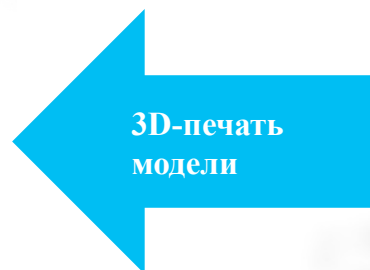
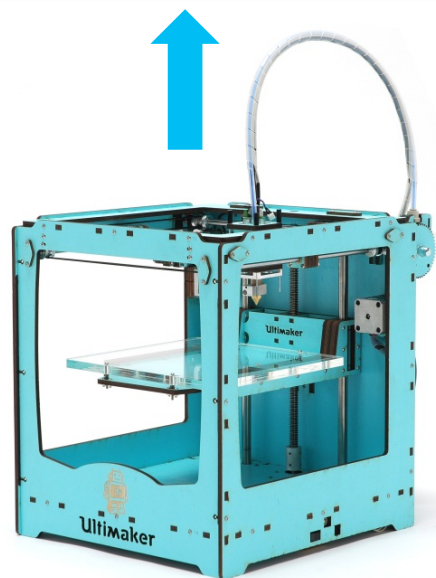
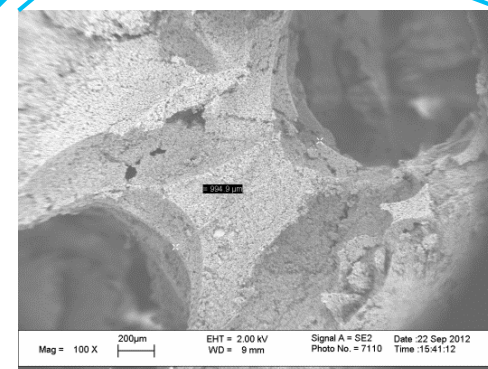
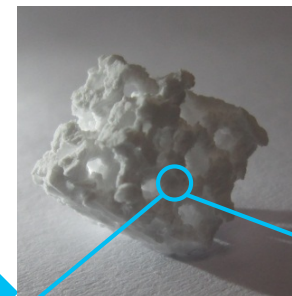


Позитивная реплика с пенополиуретана

3D-печать формы для получения остеокондуктивной керамики

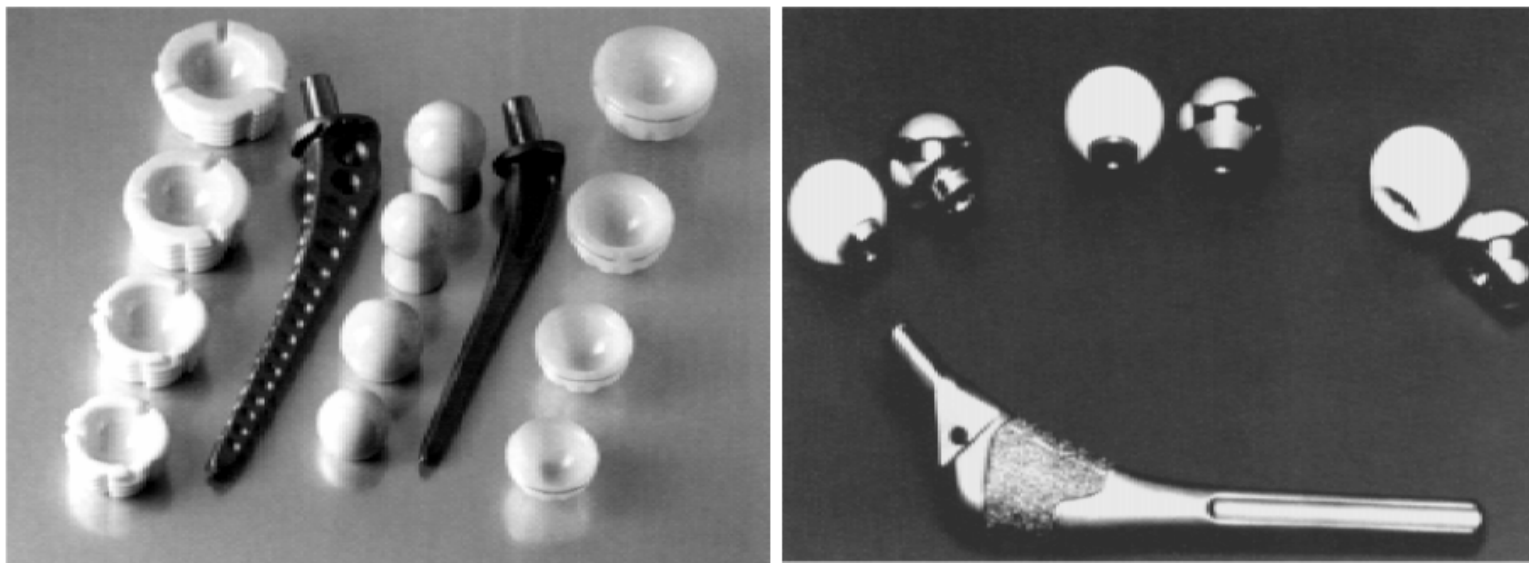


- 1) Наполнение суспензией $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$
- 2) Термическая обработка

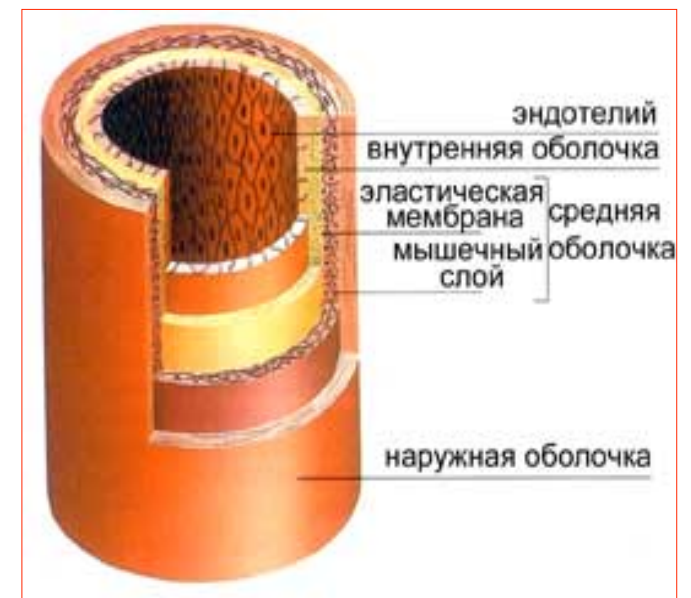
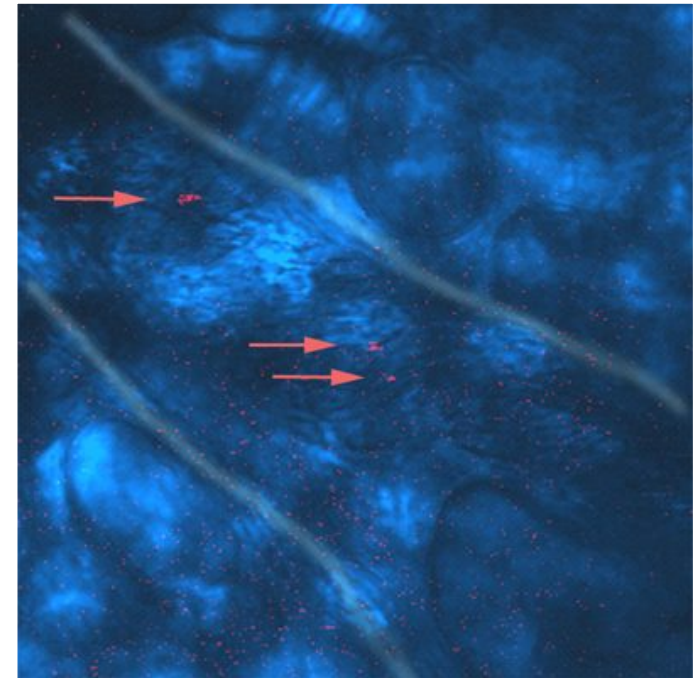
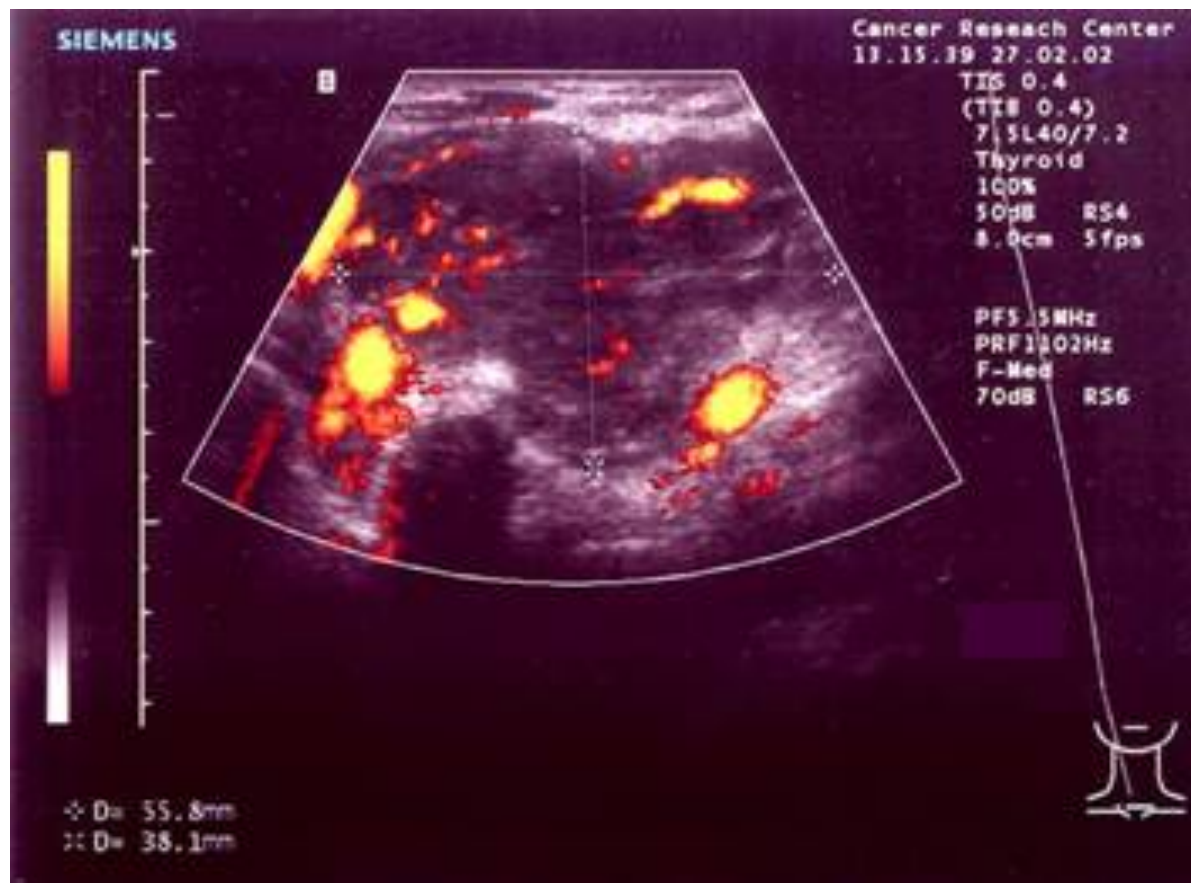


Биоинертная керамика

Свойство	Al ₂ O ₃	Mg-PSZ	TZP
Хим.состав	99.9% Al ₂ O ₃ +MgO	ZrO ₂	ZrO ₂
Плотность (г/см ³)	3.97	5.74-6	>6
Прочность на изгиб (МПа)	500	450-700	900-1200
Прочность на сжатие (МПа)	4100	2000	2000
Модуль Юнга (ГПа)	380	200	210
Трещиностойкость K_{Ic} (МПа·м ^{-1/2})	4	7-15	7-10
Теплопроводность (Вт·м·К ⁻¹)	30	2	2
Твердость (по Виккерсу)	2200	1200	1200

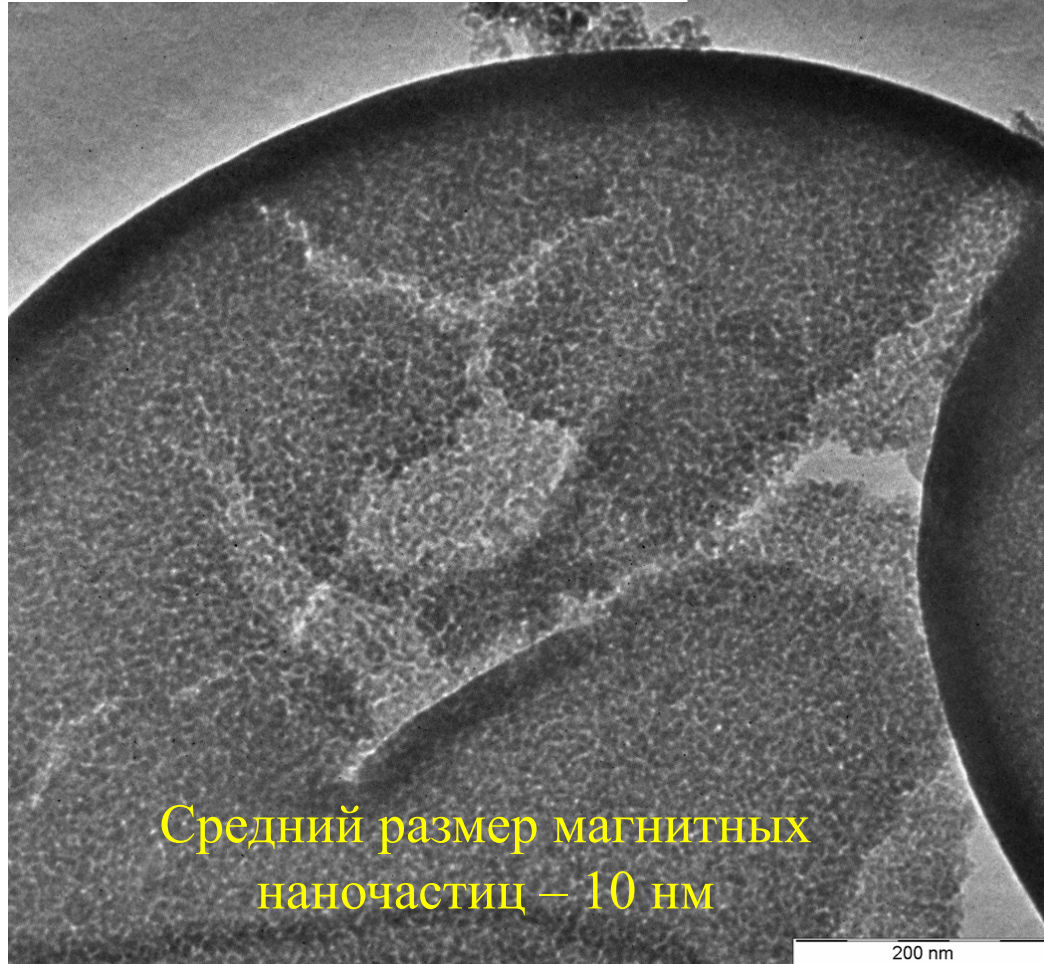
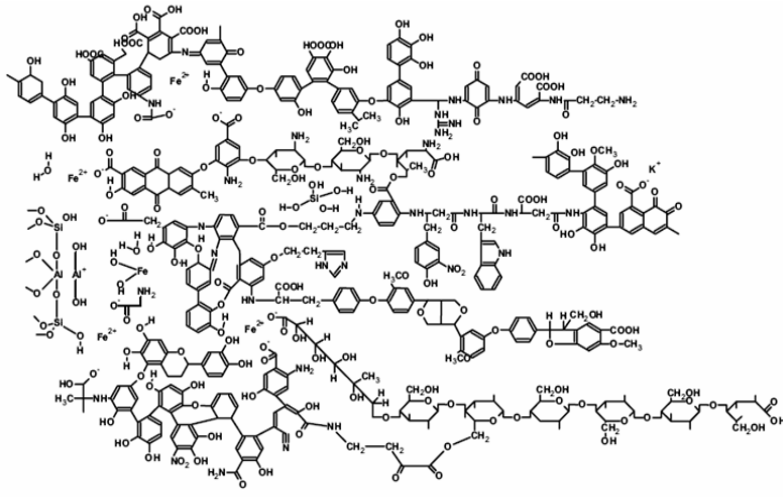


Диагностические наночастицы



Наночастицы: малый размер и необычные свойства

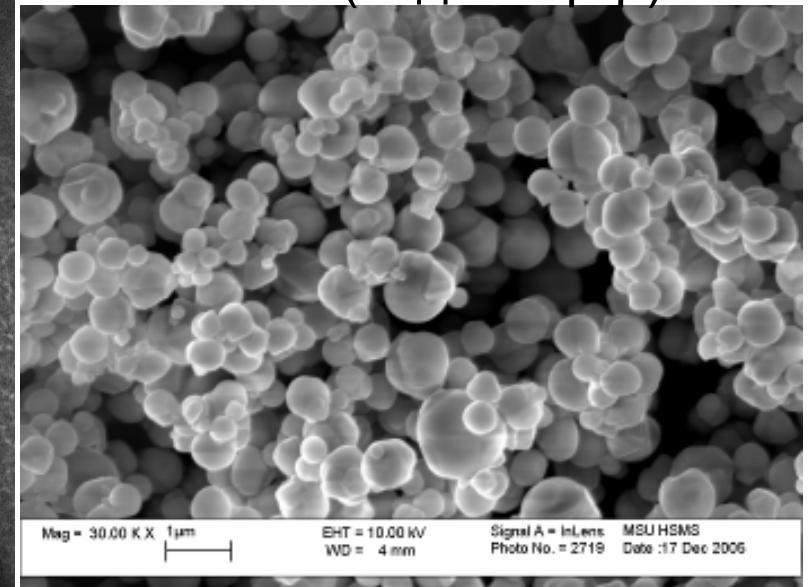
SPION / NaCl



Средний размер магнитных наночастиц – 10 нм

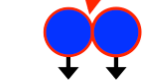
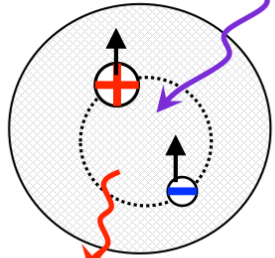


3-10 часов (водный р-р)



Субмикронные микросферы
NaCl : $\gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$

Нанокристалл
кремния

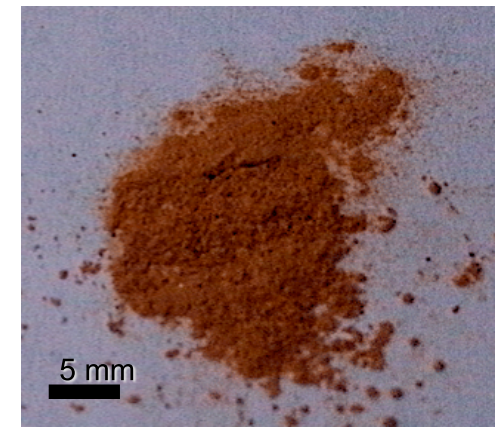


Синглетный
кислород

«Нанокремний»

Prof. V.Y.Timoshenko, Moscow Institute of oncology

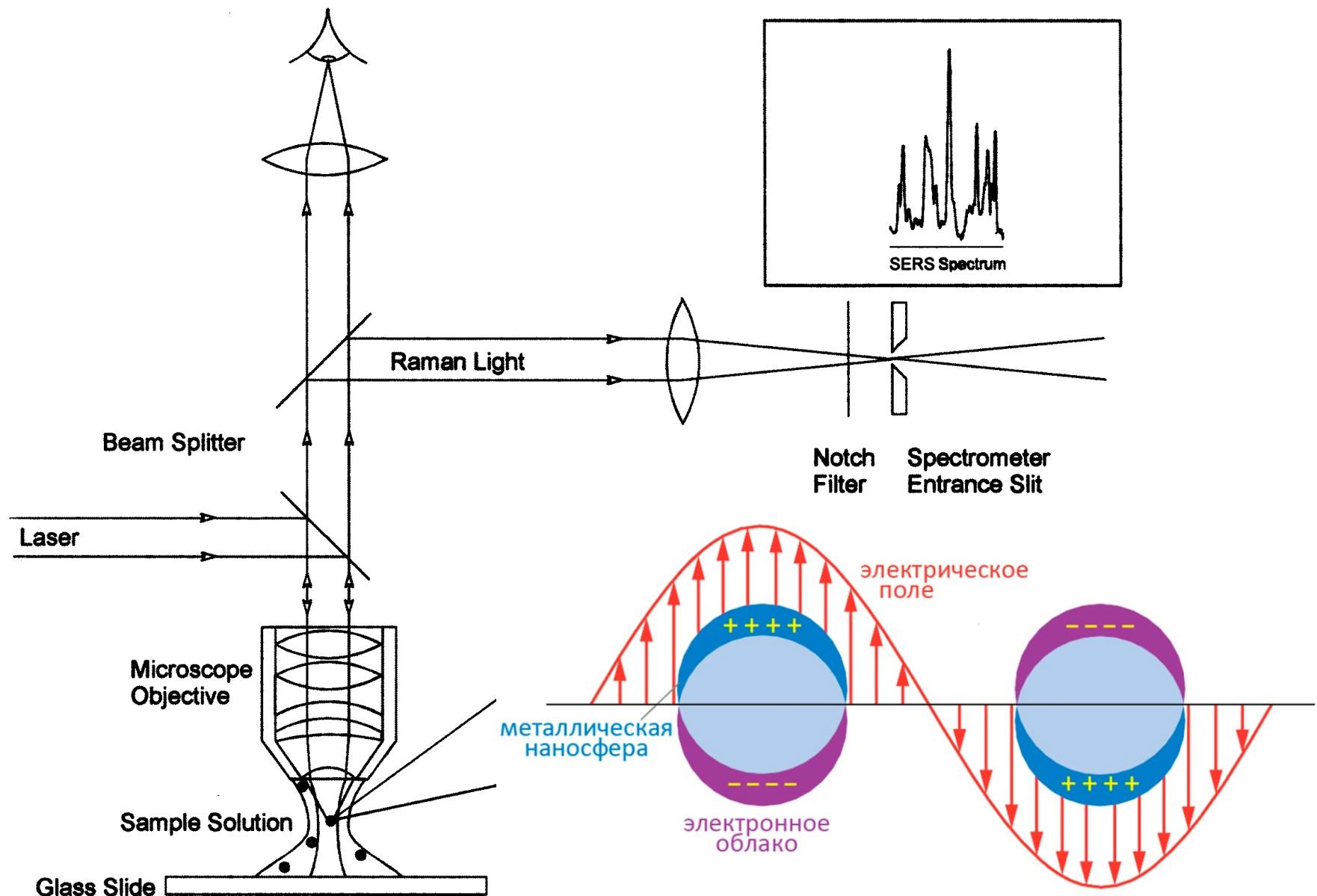
D. Kovalev, V.Timoshenko et al., Phys. Rev. Lett. 89 (2002)



№ опыта	Время от введения препарата до облучения (час)	Время от облучения до забоя животного (час)	% распада (уменьшения) опухоли	Проникн. частиц в клетки: 0 – нет; 1 - да
1	0,5	24	30	0
2	0,5	4,5	50	0
3	0,75	24	55	0,5
4	0,4	72	60	0,5
5	4	48	70	1

- 1) Препарат может проникать в клетки, но не приводит к заметному некрозу в темновых условиях.
- 2) Активность препарата коррелирует со степенью его проникновения в клетки и наличием освещения, что указывает на протекание внутриклеточных фотохимических реакций.

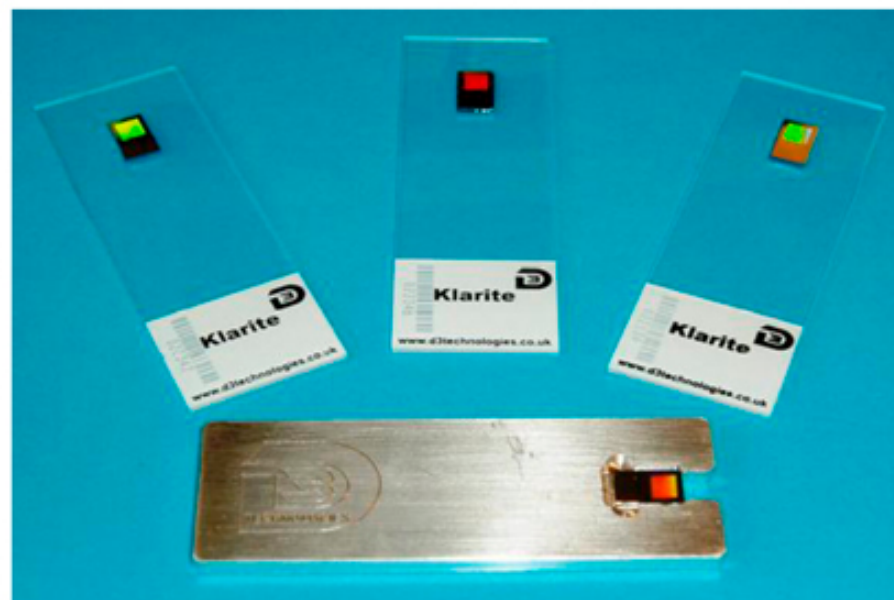
Surface-Enhanced Raman Scattering/Spectroscopy



IA																	VIIIA
H	IIA											IIIA	IVA	VA	VI	VIIA	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	IIIB	IVB	VB	VIB	VIB	VIB	VIII		IB	II B	Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

Для SERS используют:

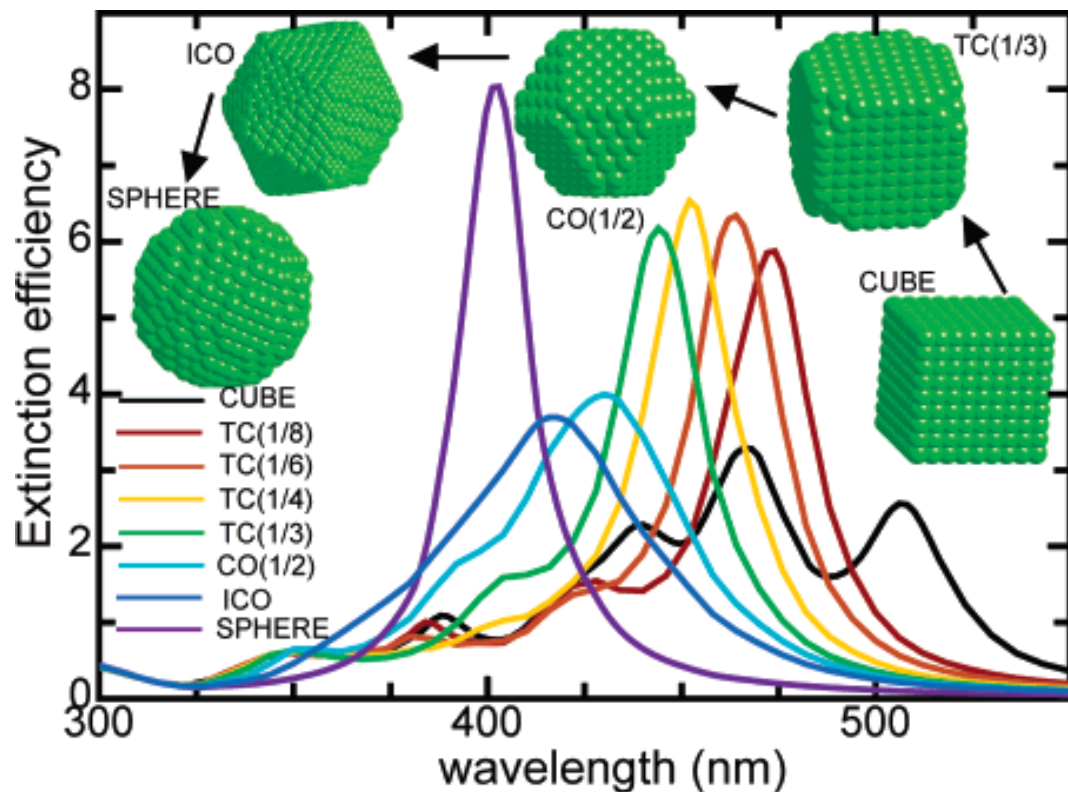
- коллоидные растворы;
- структурированные подложки
- голографические решетки.



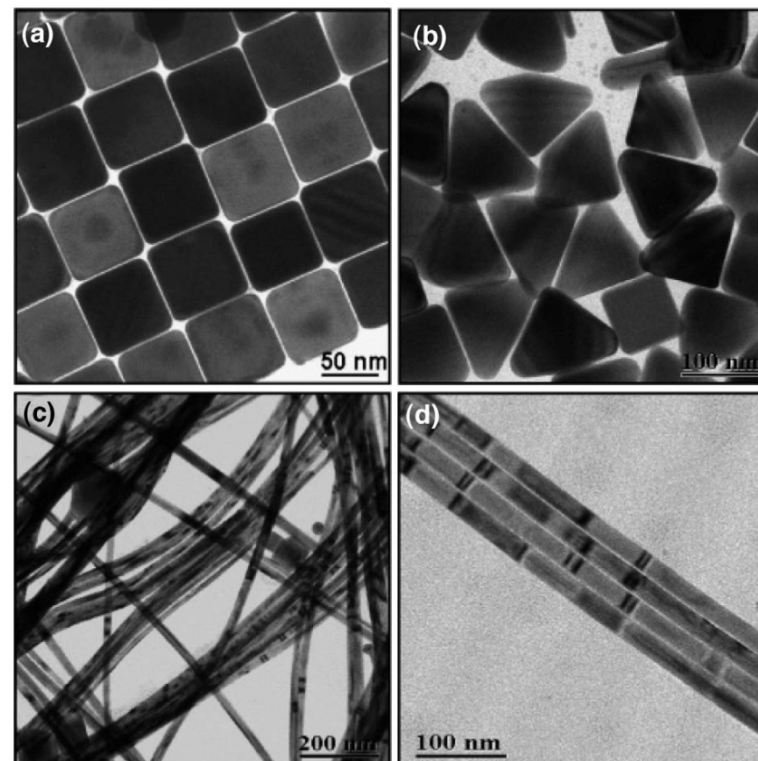
R. Dornhaus. *Festkörperprobleme*. 1982. XXII. 201–228.

R. Alvarez-Puebla, et al. *Small*. 2010. 6 (5). 604–610.

Частицы серебра с различной морфологией



Зависимость коэффициента экстинкции от длины волны падающего излучения для НЧ Ag разной формы (куб, усеченный куб, сфера)

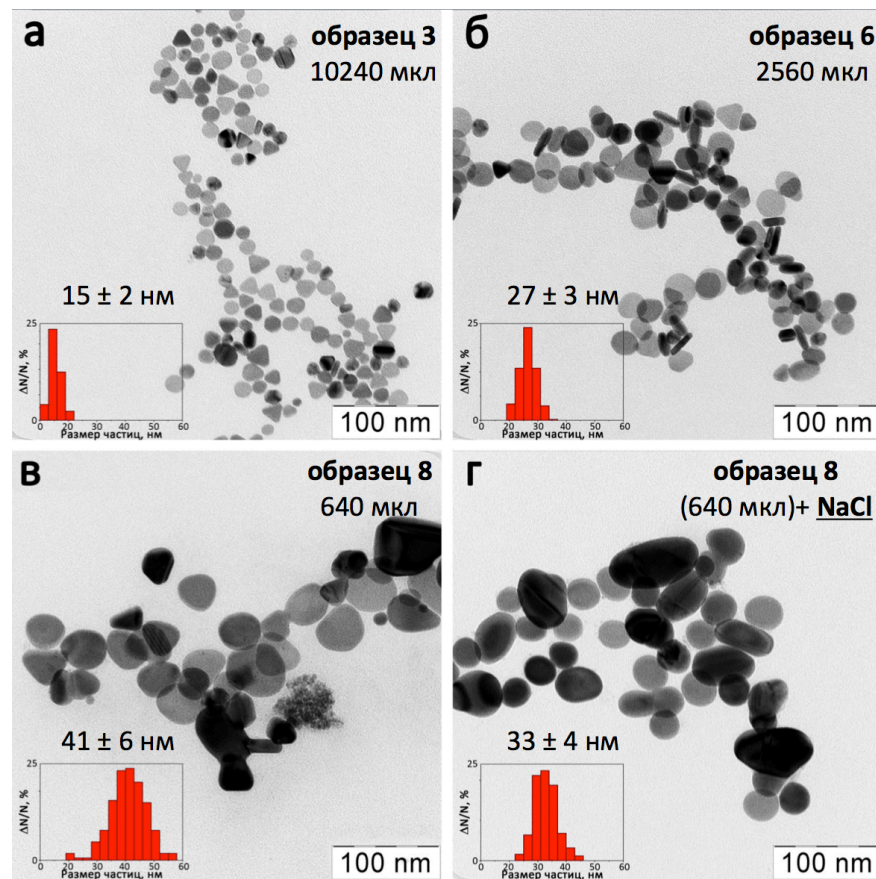
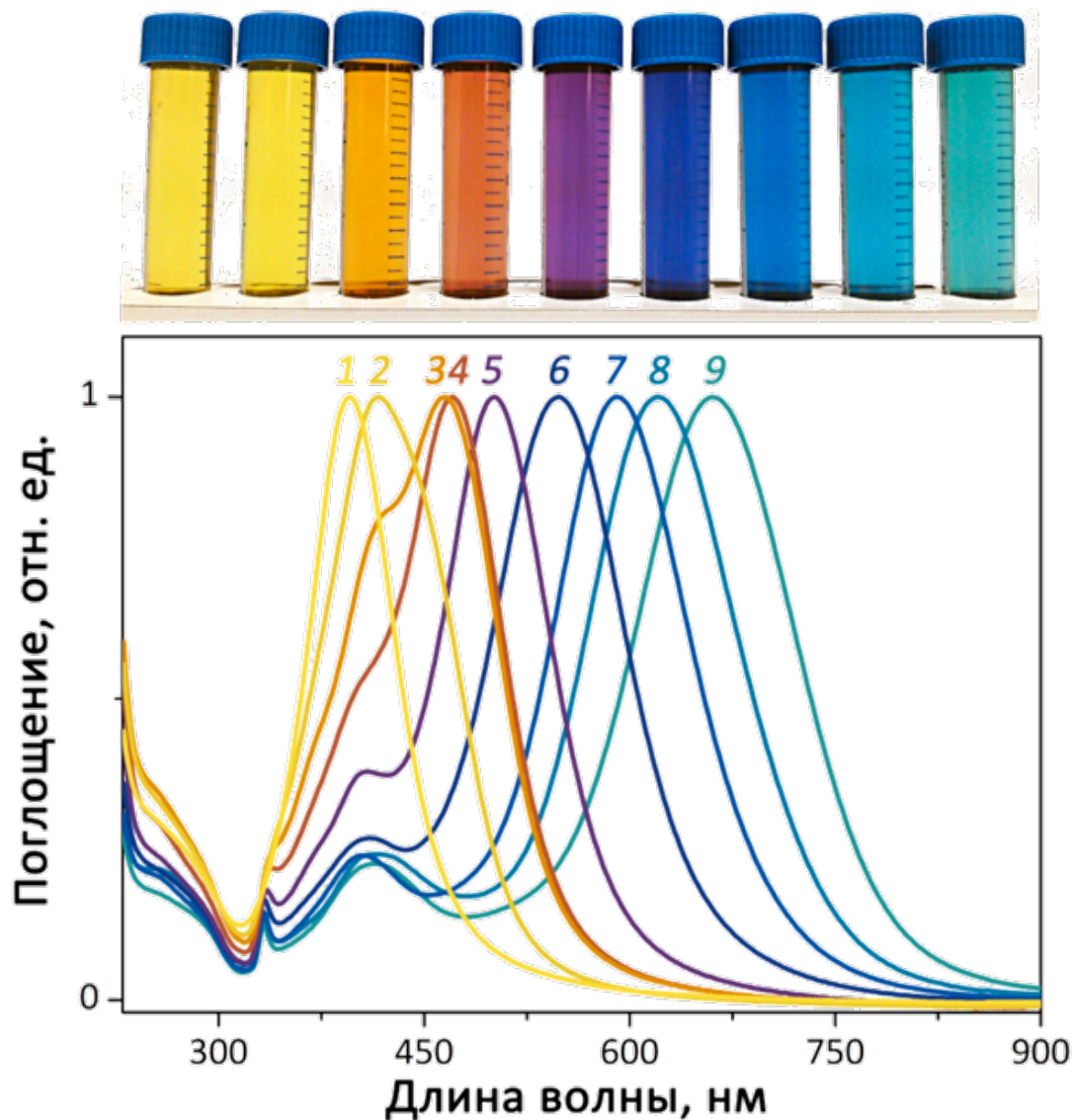
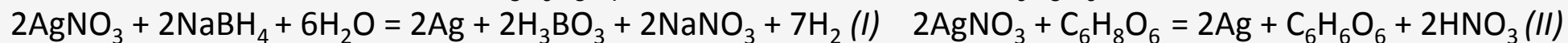


ПЭМ-изображения НЧ Ag: кубики (a), треугольные пластинки (b), нити (c, d)

Анизотропные наночастицы серебра

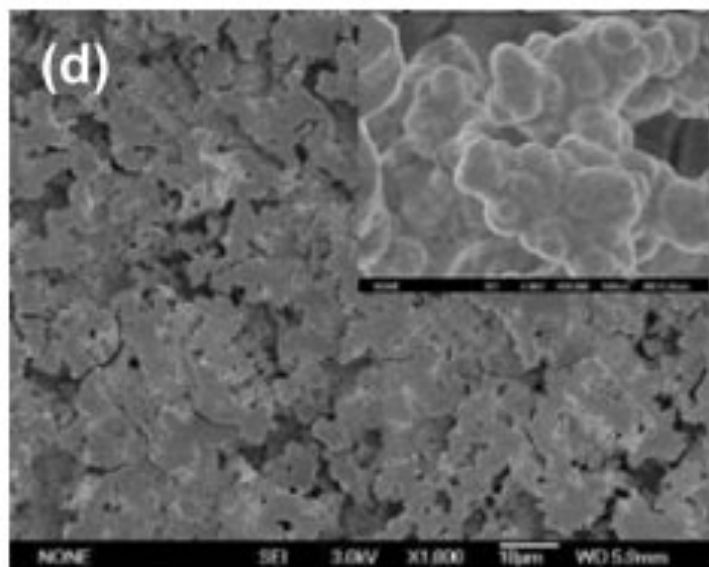
I (затравки): AgNO_3 , цитрат натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), NaBH_4

II: аликвота I (затравок) + ПВП, $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, аскорбиновая кислота ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, AA) [Zeng J., 2011]

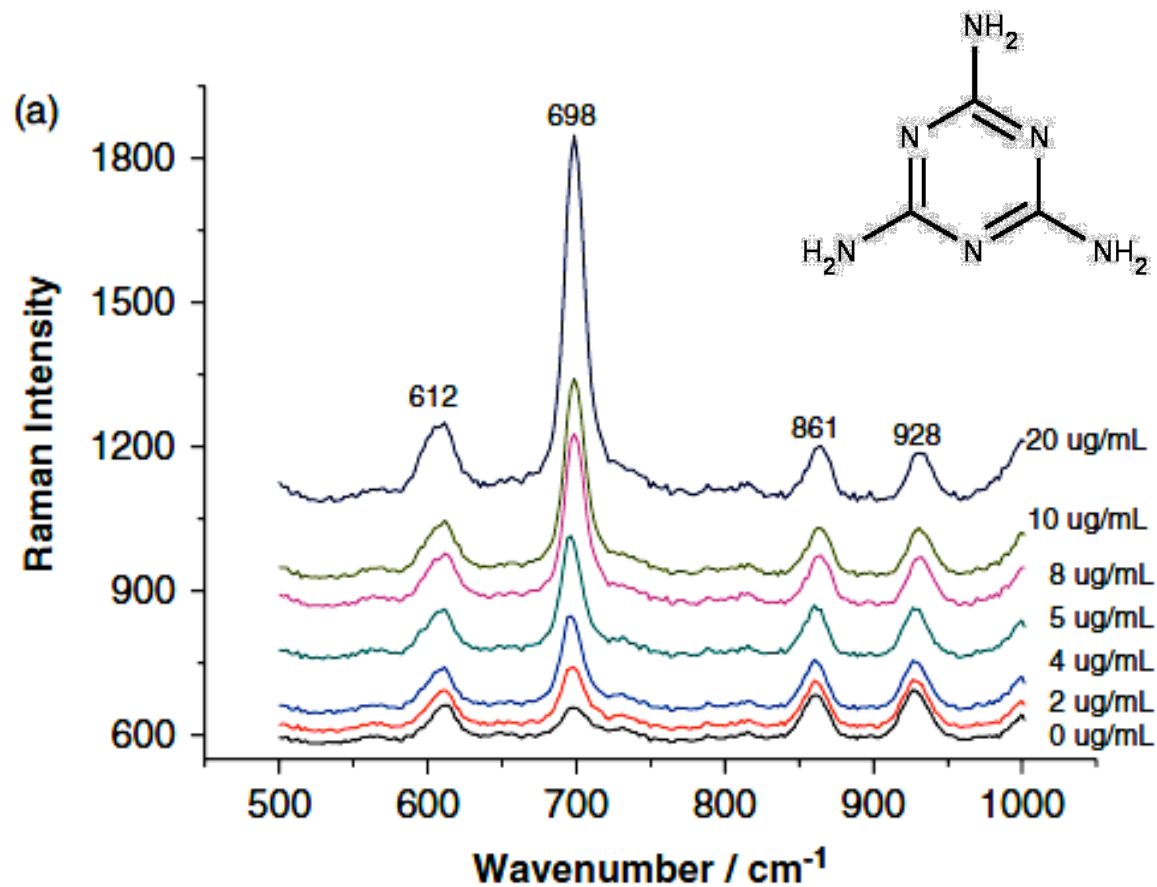


Детектирование меламина в молоке

AgNO_3 , цитрат натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) [нагревание до 100°C] {Lee, Meisel, 1982}



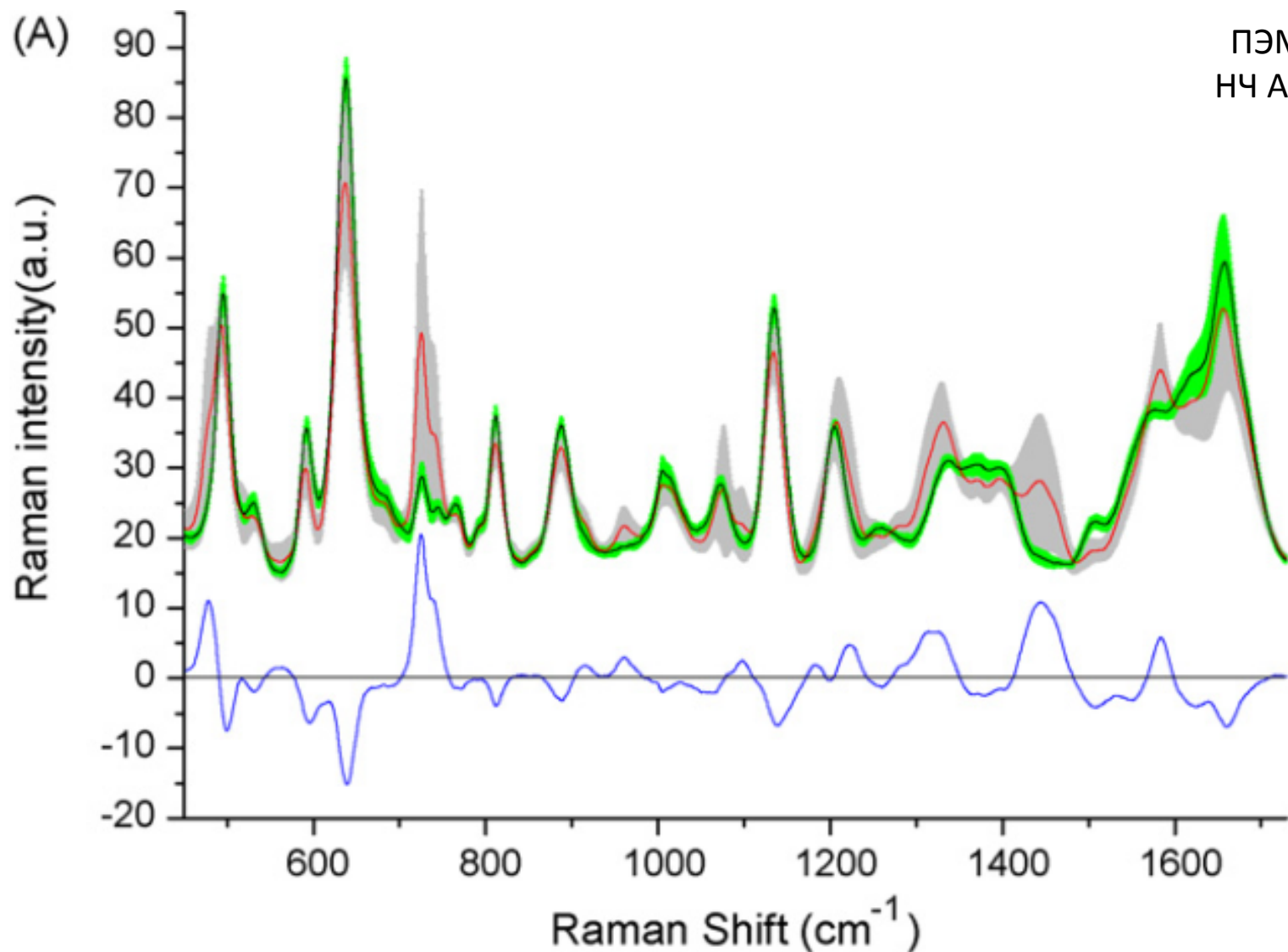
РЭМ-изображение частиц Ag



SERS-спектры меламина в молоке при различных концентрациях

Диагностика онкологических заболеваний

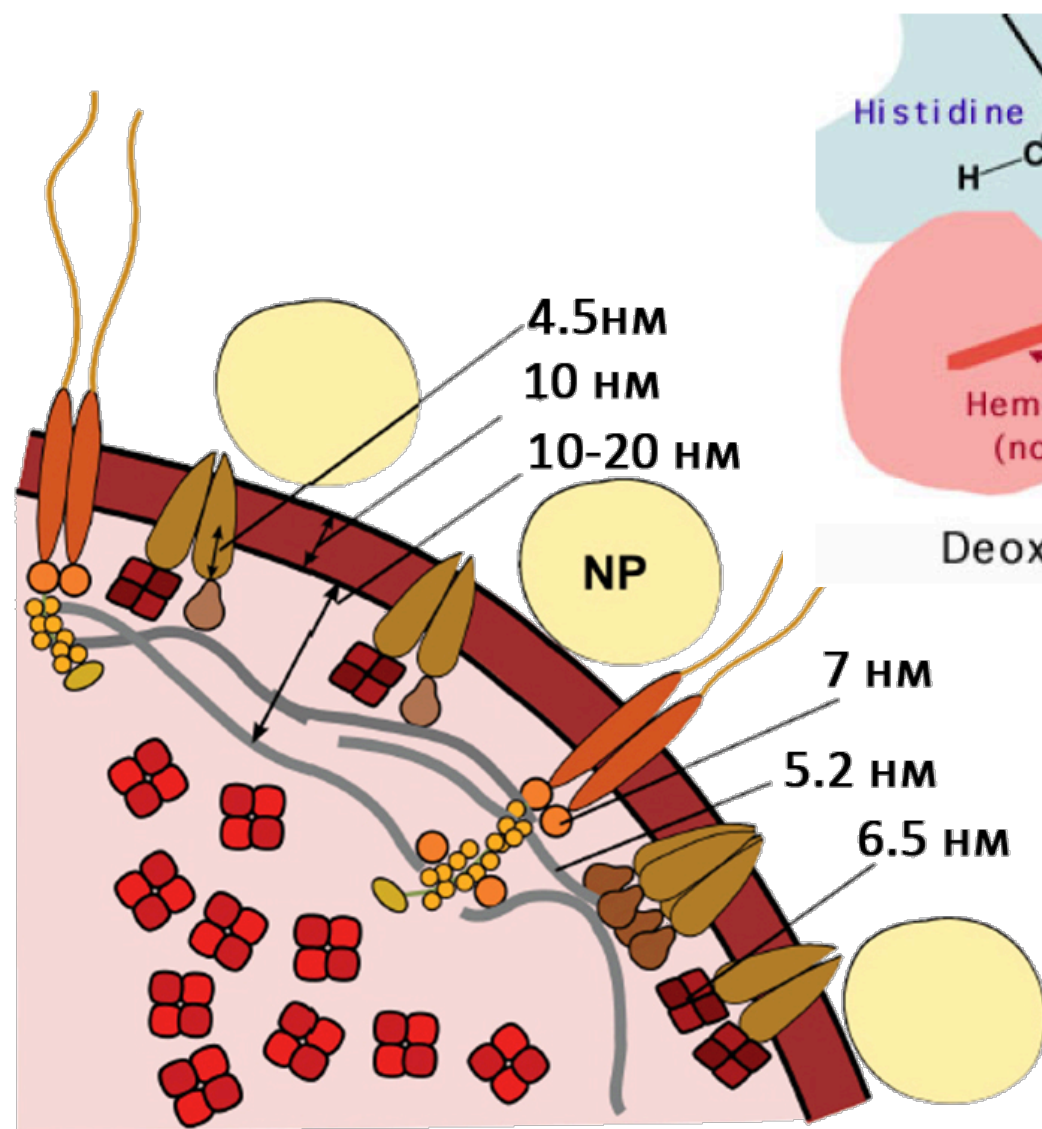
AgNO₃, гидроклорид гидроксилamina (NH₂OH·HCl), NaOH {Leopold, Lendl, 2003}



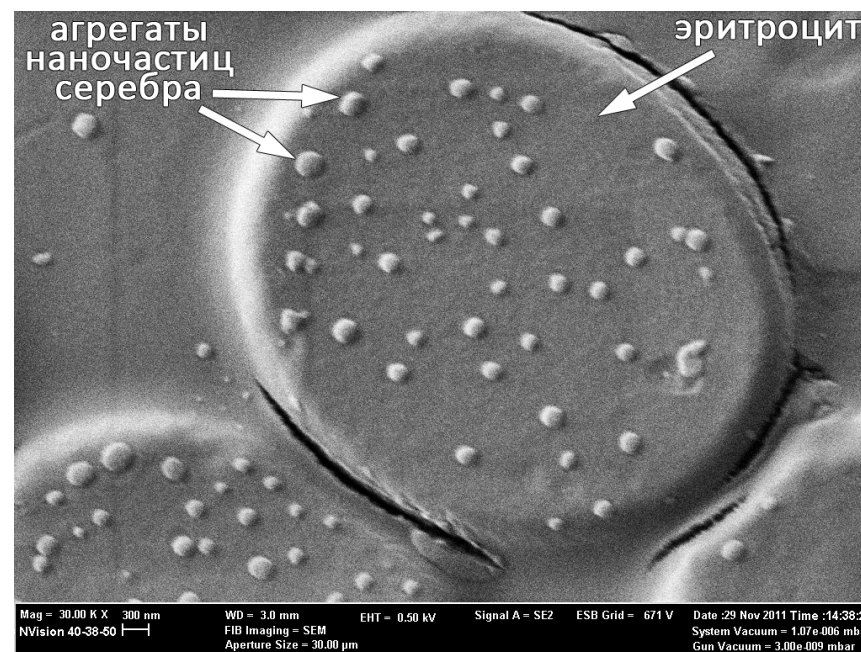
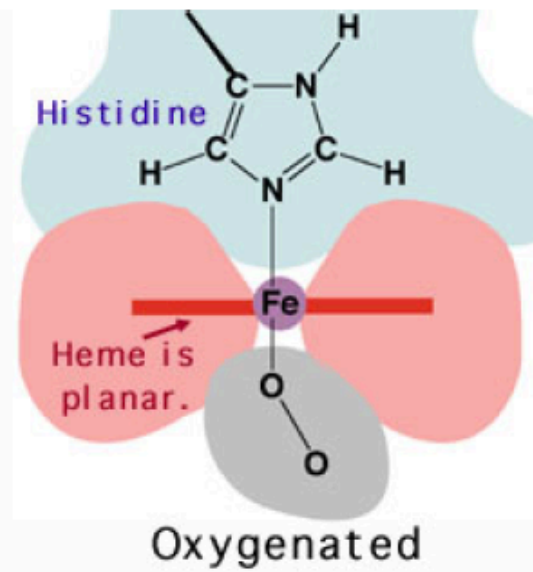
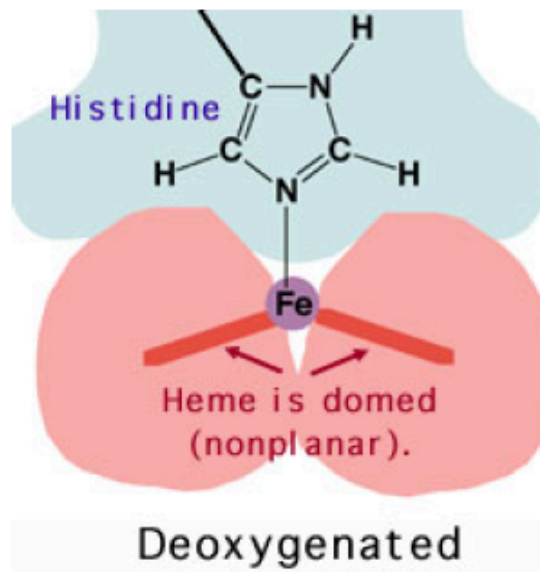
СЕРС-спектры плазмы крови здорового (черная линия) и больного (красная) человека. Затемненные области (зеленая и серая) – стандартное отклонение от спектров. Разность между спектрами приведена внизу (синяя линия)

S. Feng, et al. Biosensors and Bioelectronics. 2010. 25. 2414–2419.

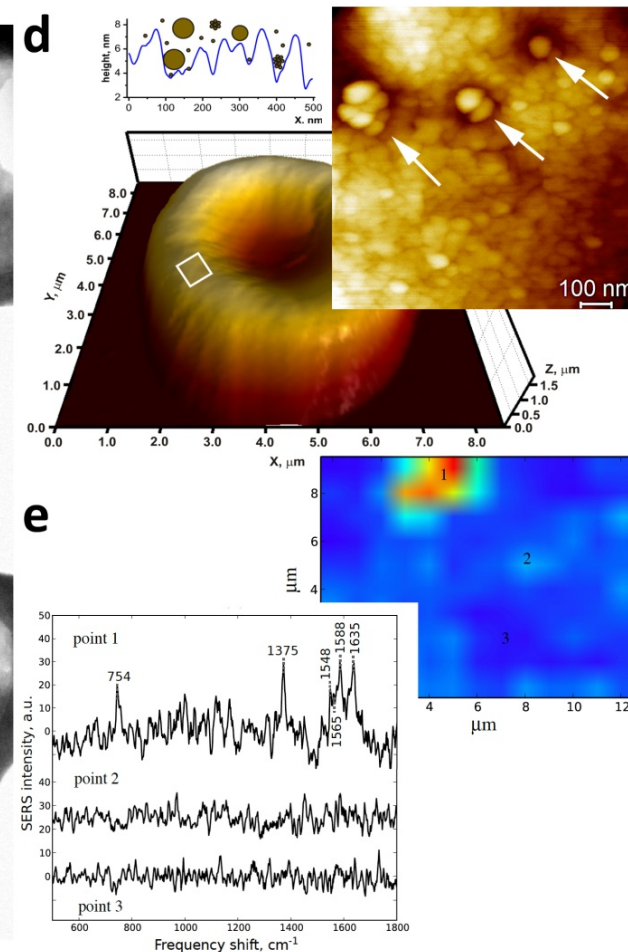
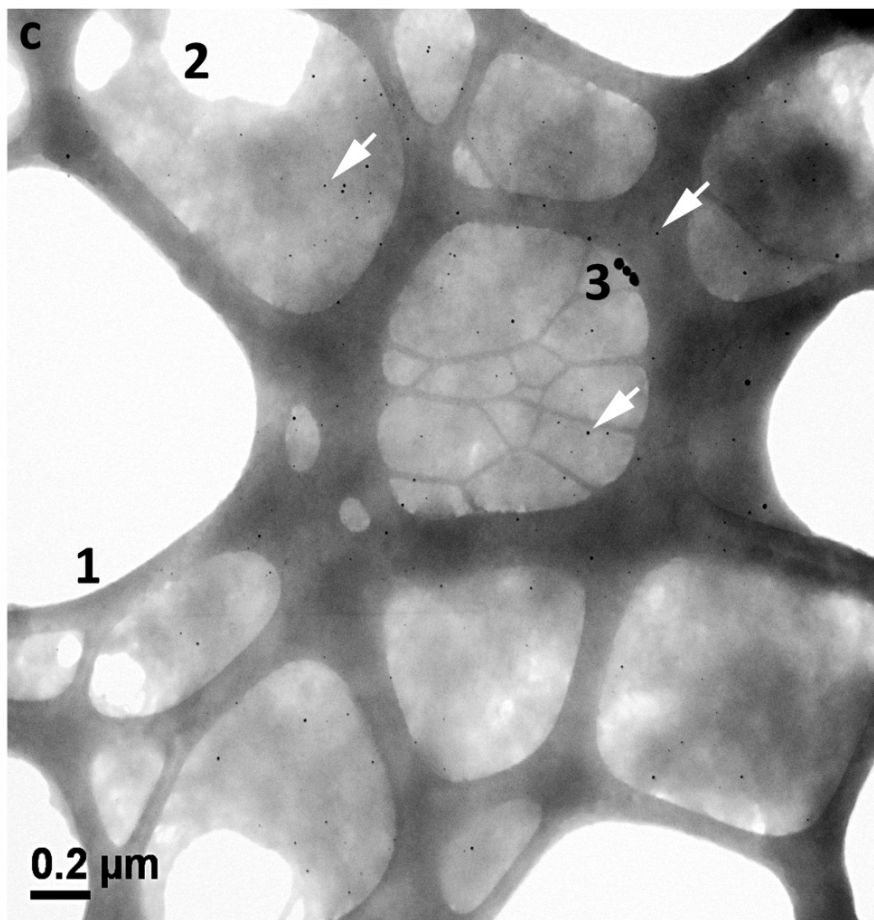
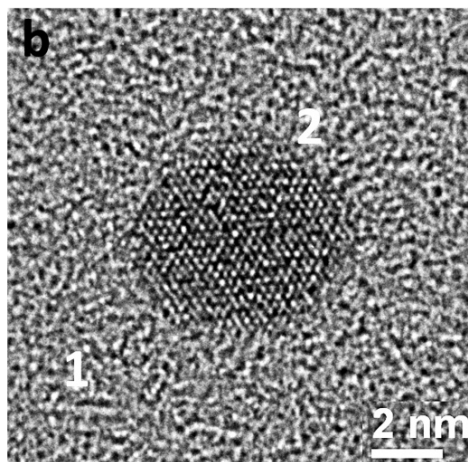
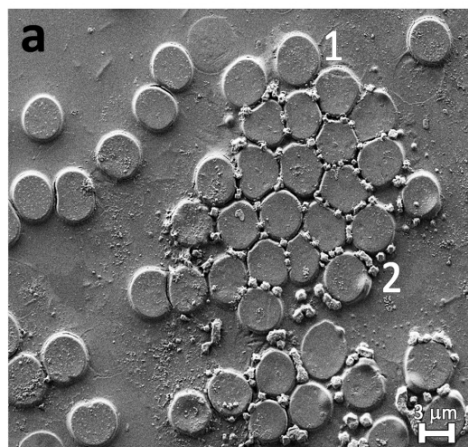
N. Leopold, et al. J. Phys. Chem. B. 2003. 107. 5723–5727.



- NP** Наночастица
- Гб_{мс}** Гемоглобин малой субъединицы
- Гб_{цит}** Гемоглобин большой субъединицы
- АЕ1 обменник (белок полосы 3)**
- Анкирин**
- Гликофорин**
- Спектрин**
- Белок полосы 4.1**
- Актин, тропомиозин, тропомодулин**

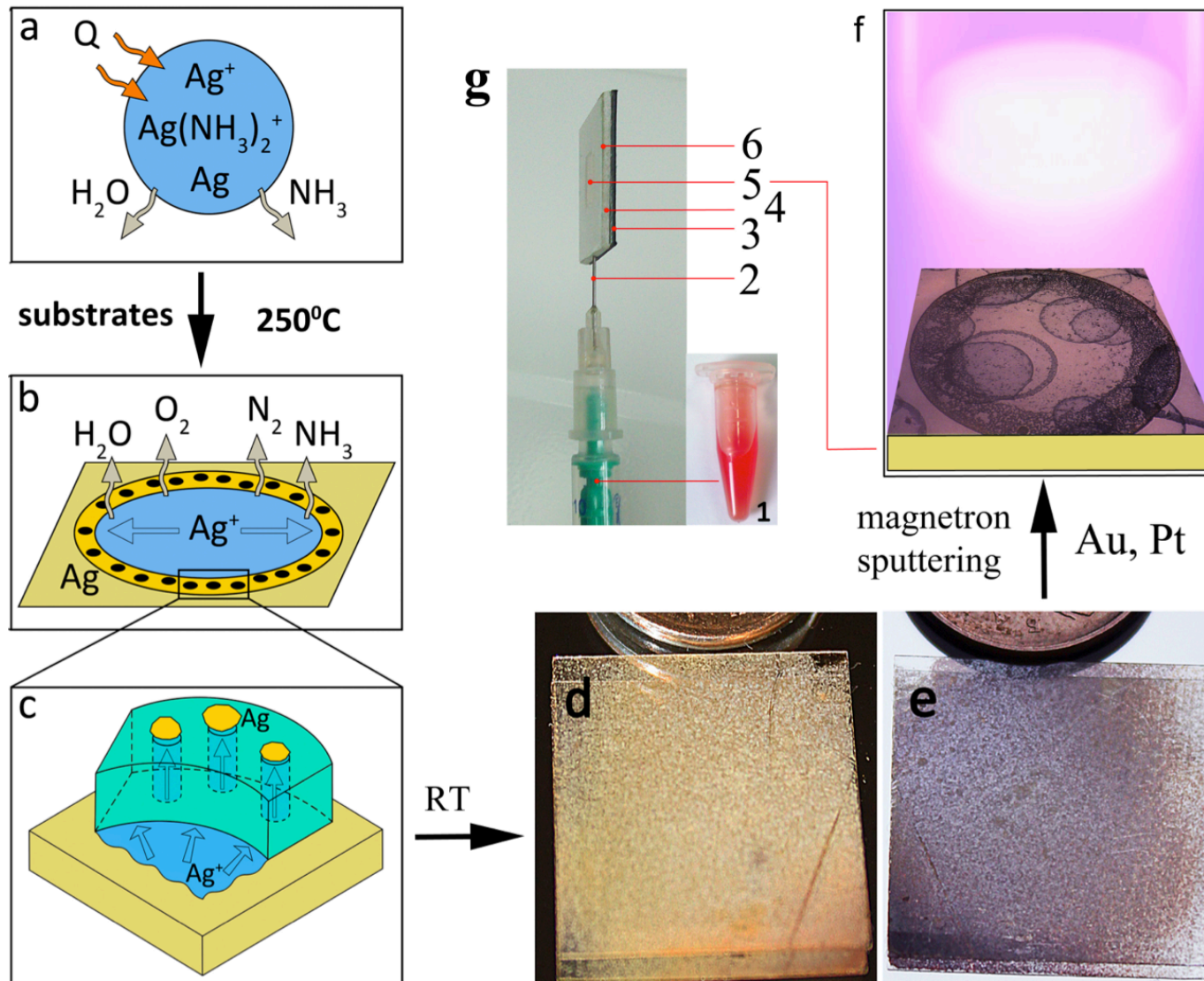


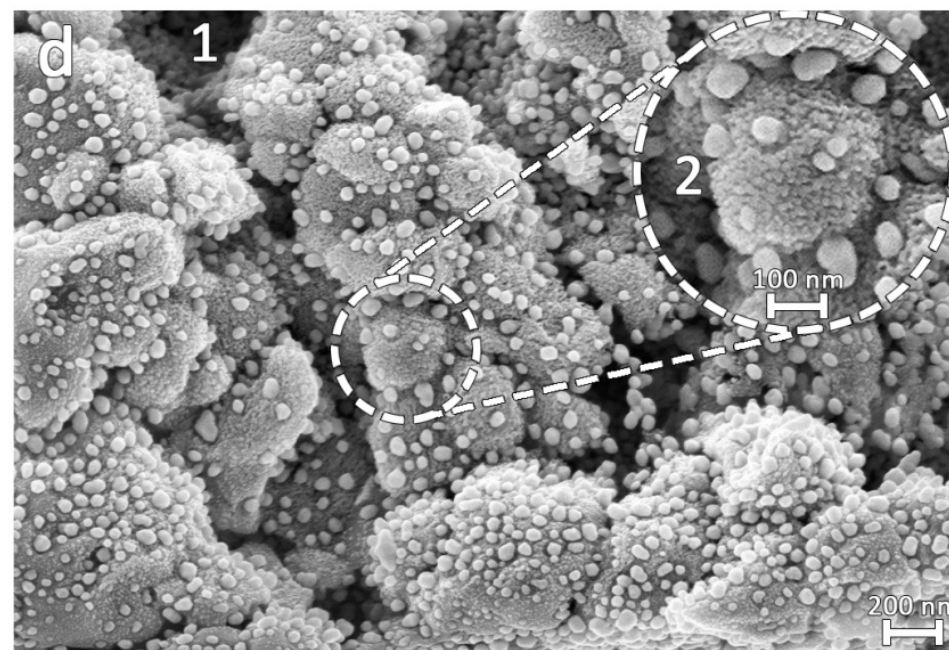
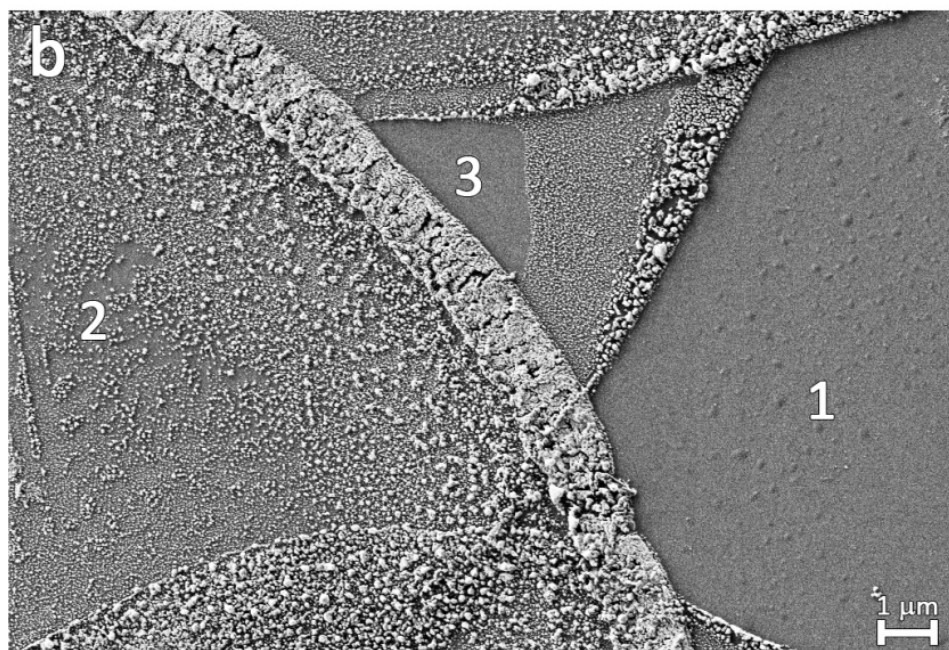
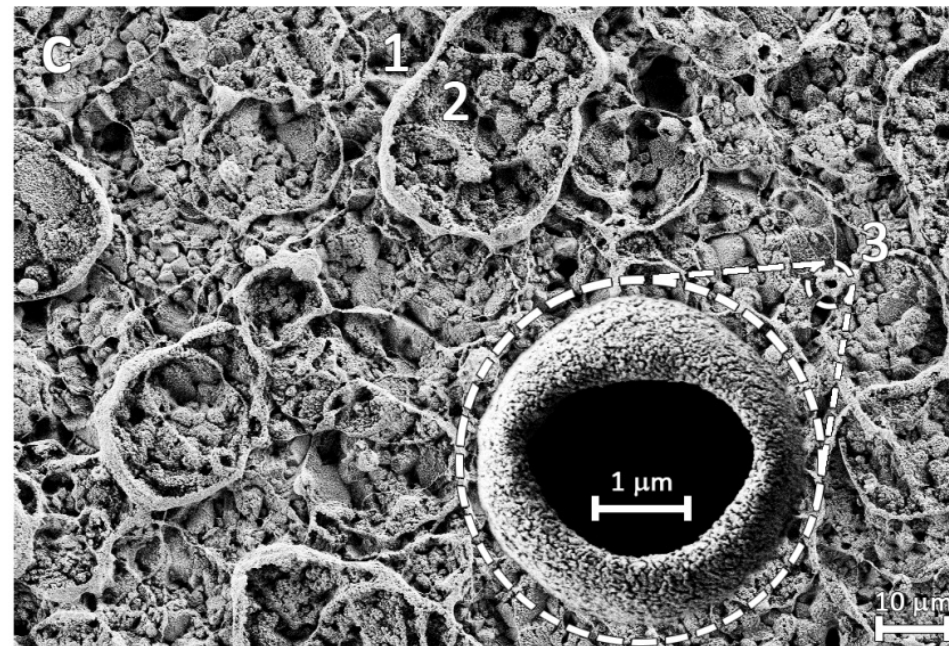
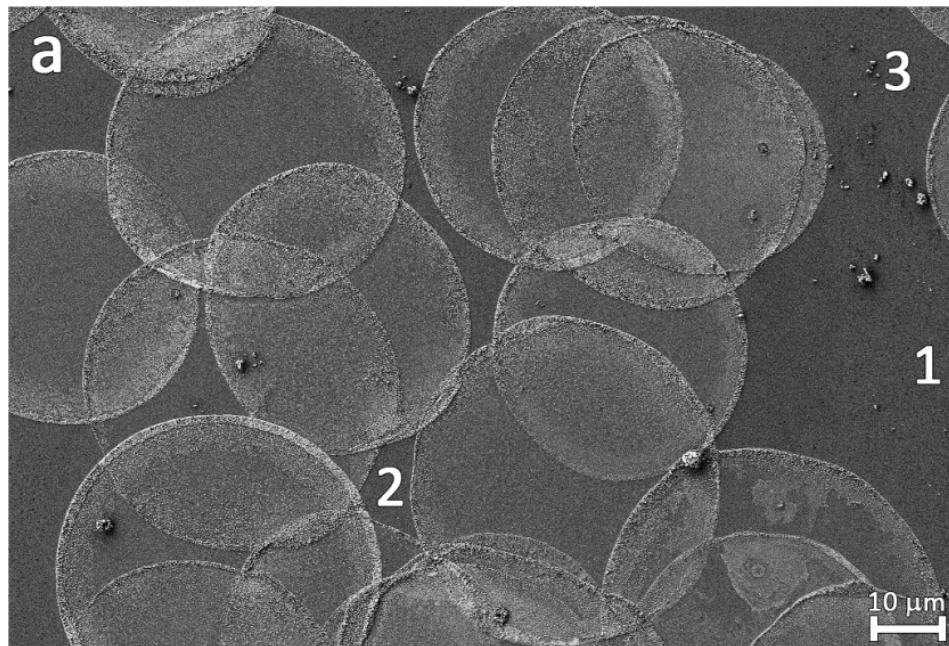
Серебро и клеточная мембрана

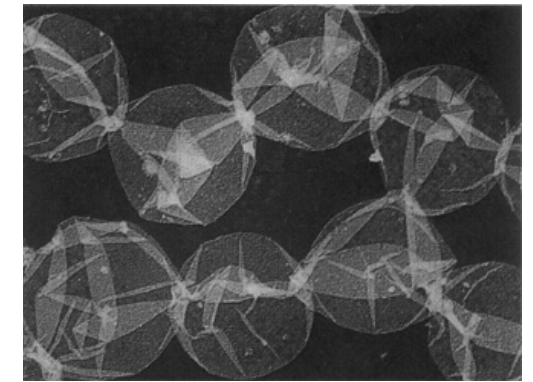
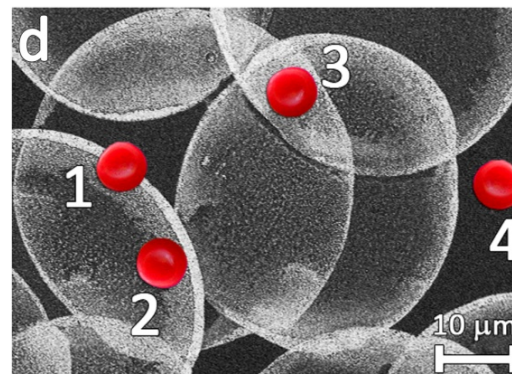
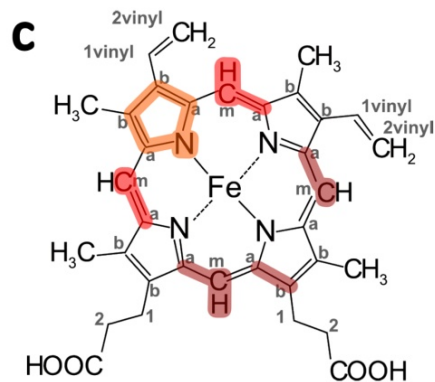
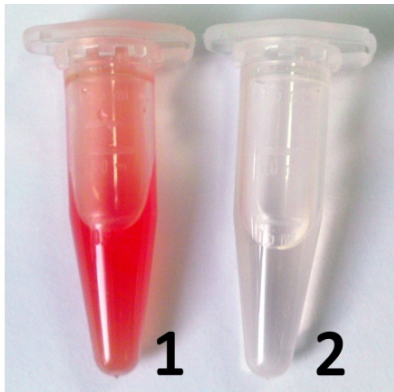
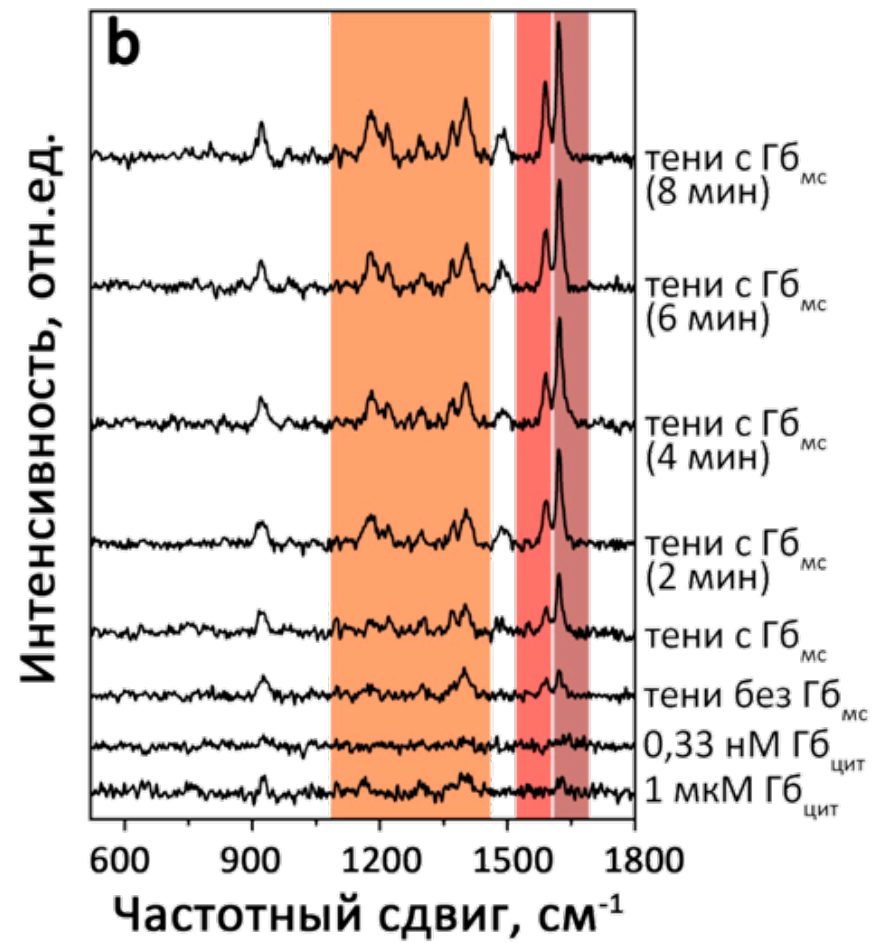
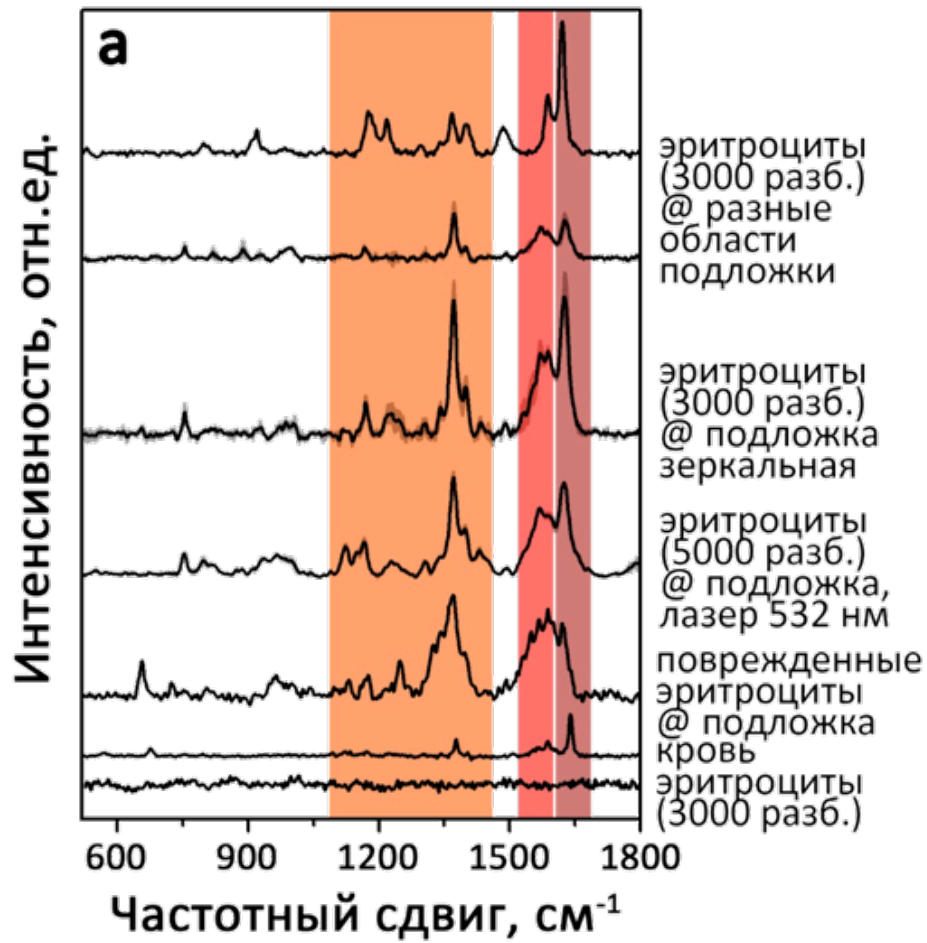


Аэрозольное осаждение

USSR (UltraSonic Silver Rain), «серебряный дождь»

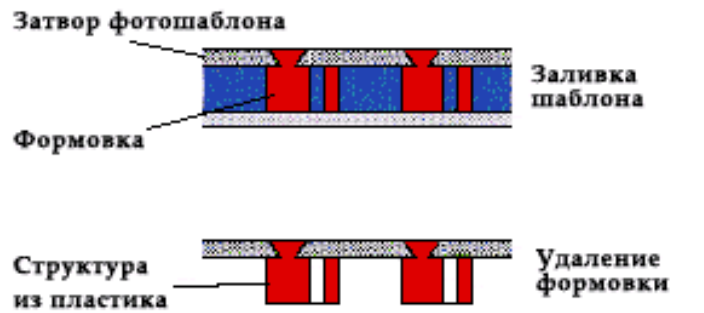
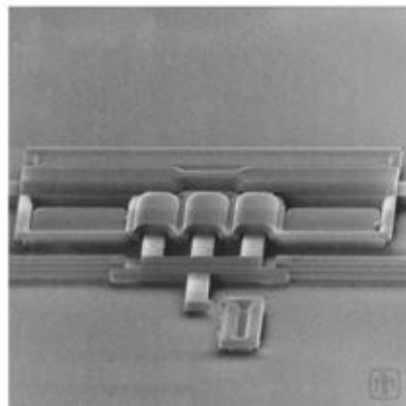
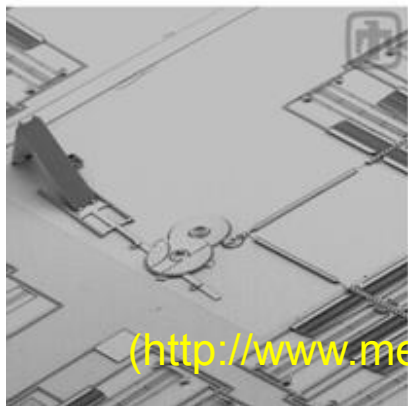
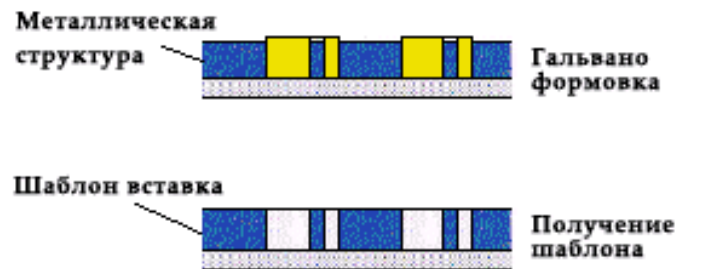
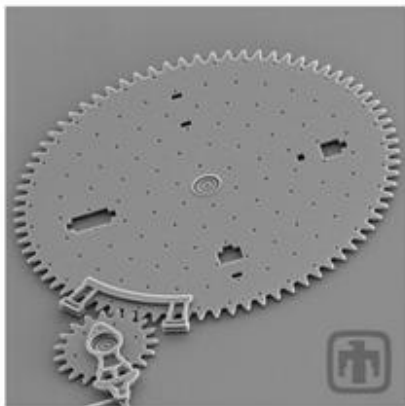
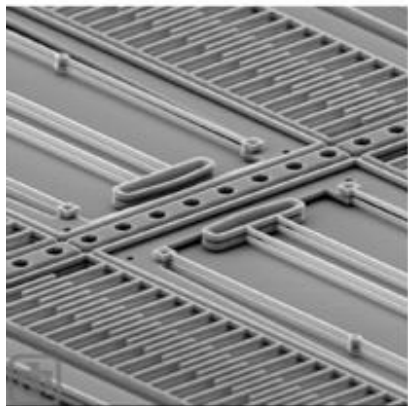
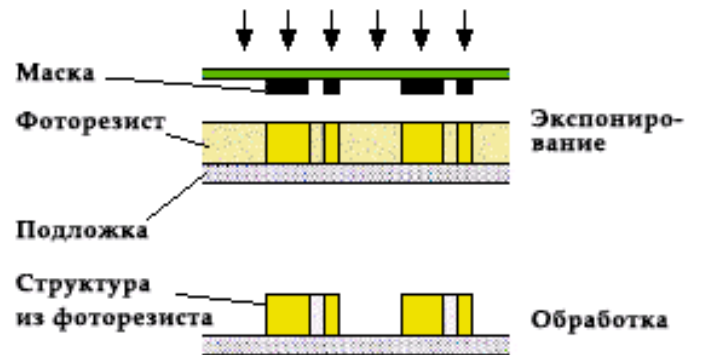
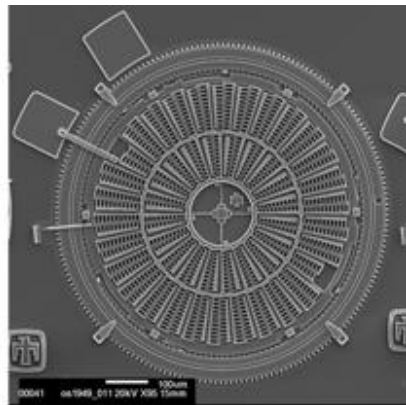
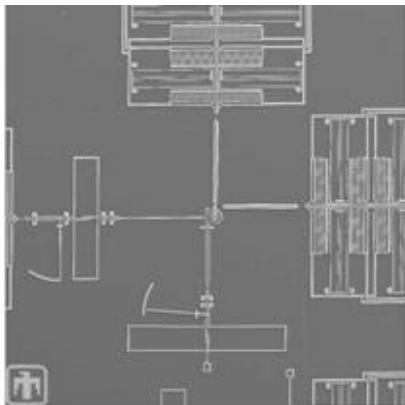






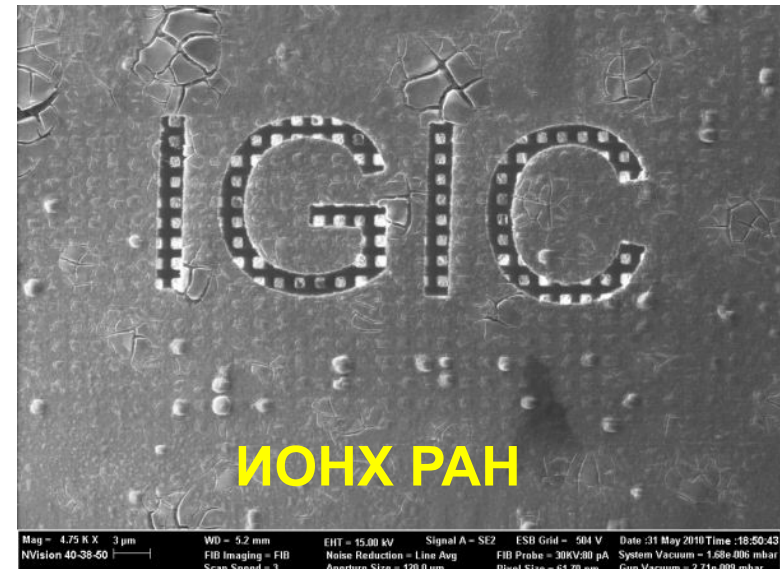
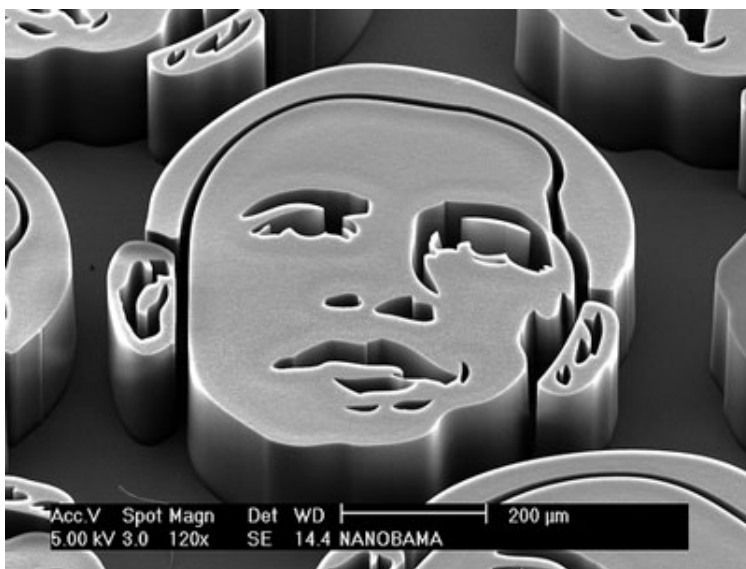
«Литография»

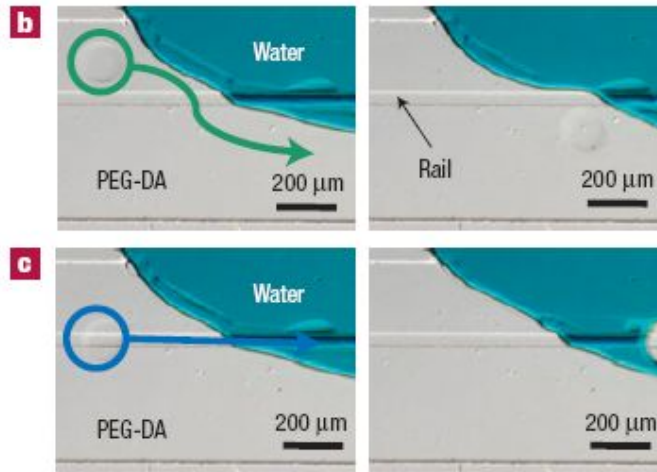
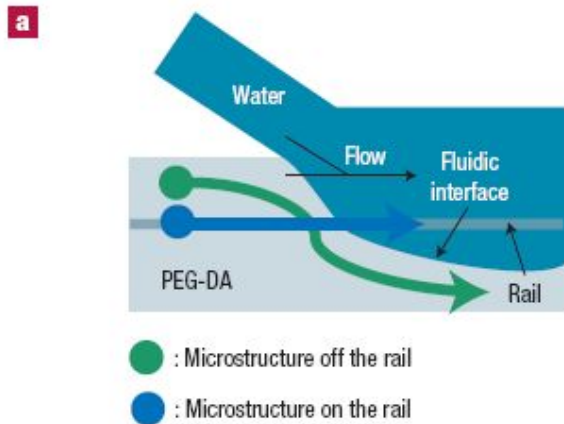




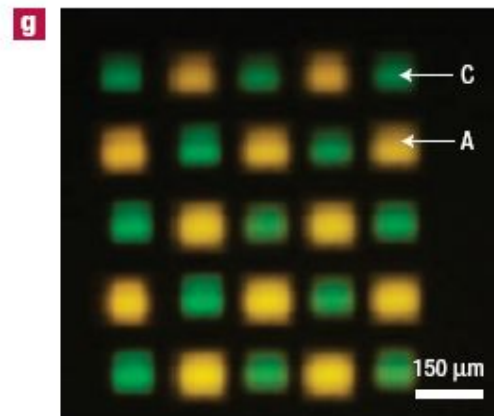
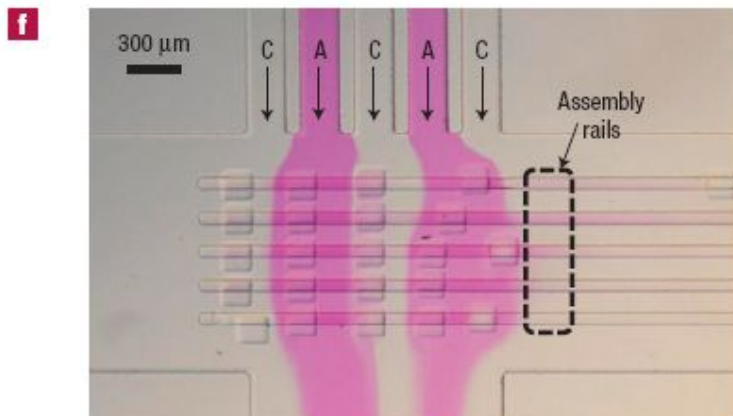
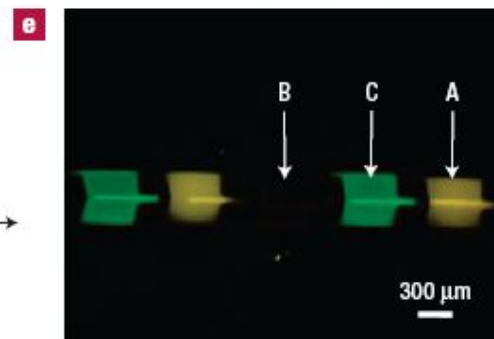
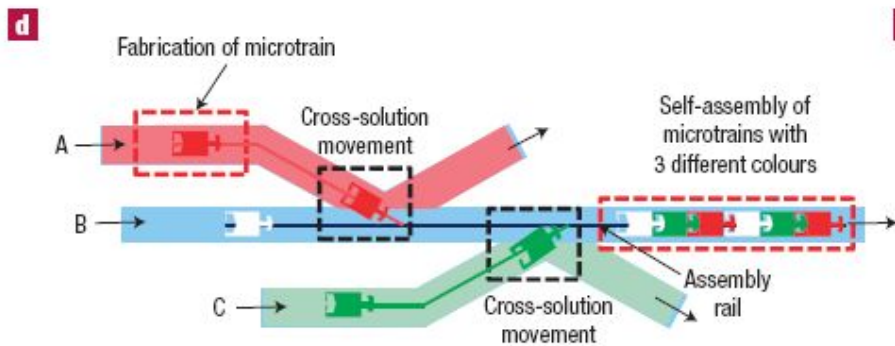
(<http://www.mems.sandia.gov>)

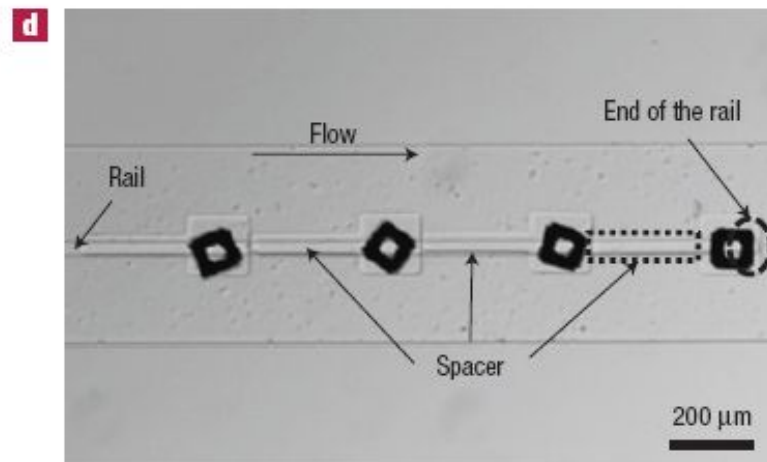
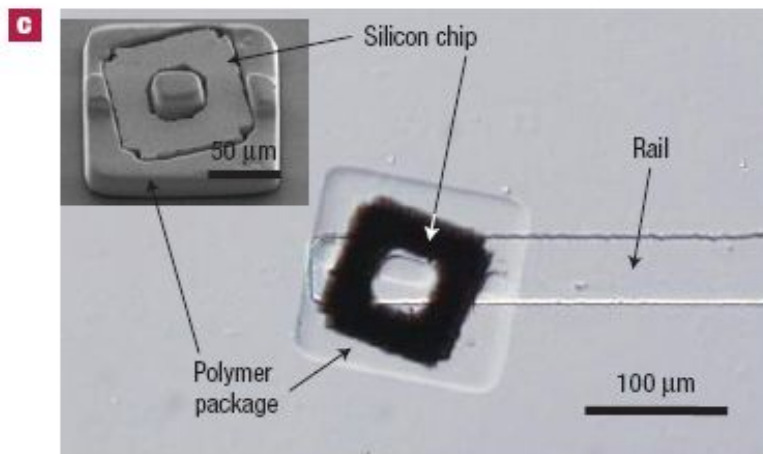
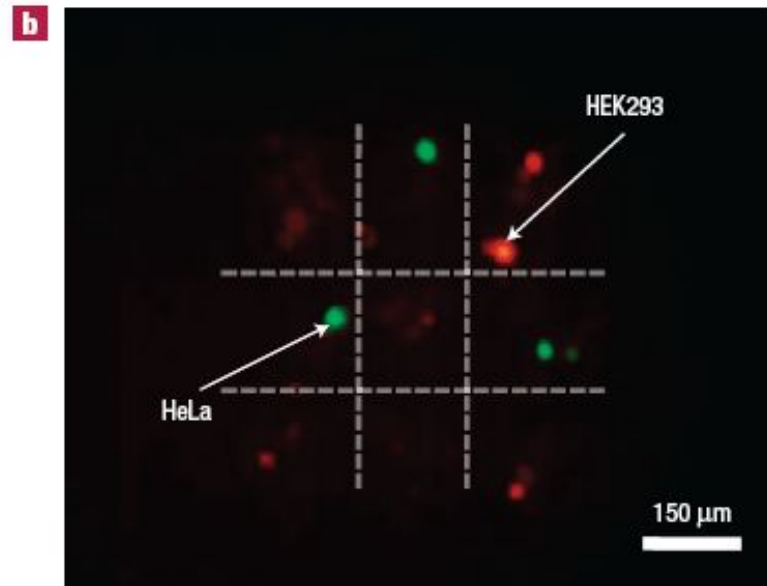
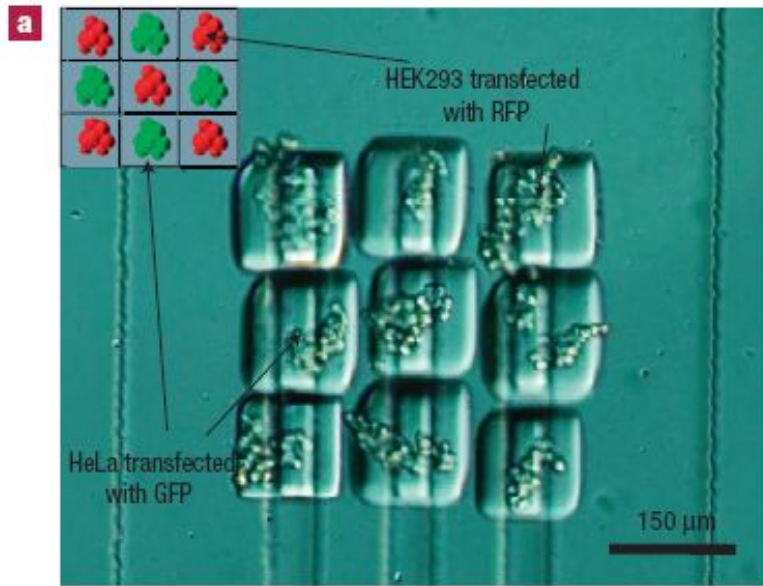
Литография фокусированным пучком заряженных частиц





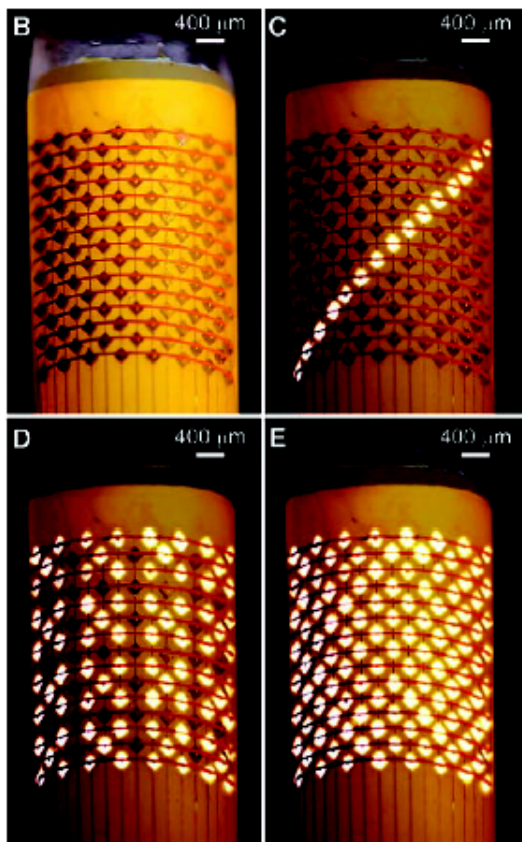
Самосборка объектов, состоящих из разнородных частей, с использованием скрещивающихся потоков. а) Принципиальная схема движения объекта в данной системе. b-c) Микрофотографии, подтверждающие правильность выдвинутого предположения о движении частиц. d) Схема процесса сборки сложных систем с помощью описанного подхода. e) Флуоресцентная микрофотография 1D массива. f) Процесс создания 2D массива из частиц различного сорта. g) Флуоресцентная микрофотография 2D массива.





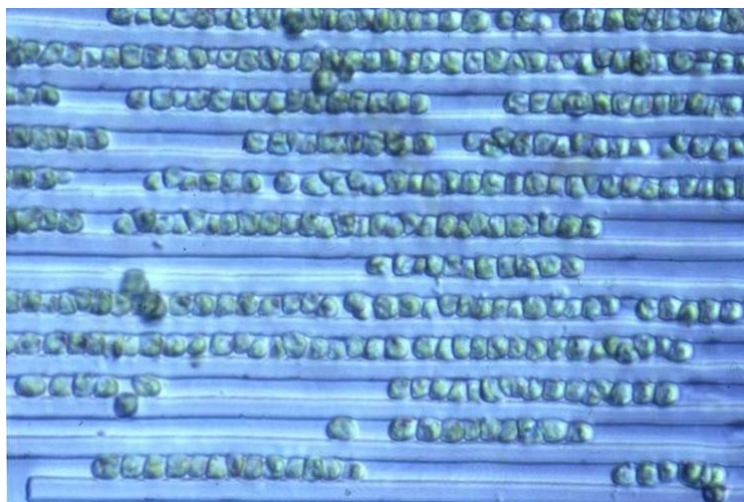
Непосредственное применение данной технологии для клеточной инженерии и упаковки микрочипов. а-б) Прямое и флуоресцентное изображение собранного массива 3x3 из двух видов живых клеток. с-д) Упаковка микрочипов, размеры которых 100x100 микрон. Данный вид упаковки может быть применён при создании LED-панелей для равномерного и яркого освещения (например, в операционных, школах, квартирах).

Гибридные материалы

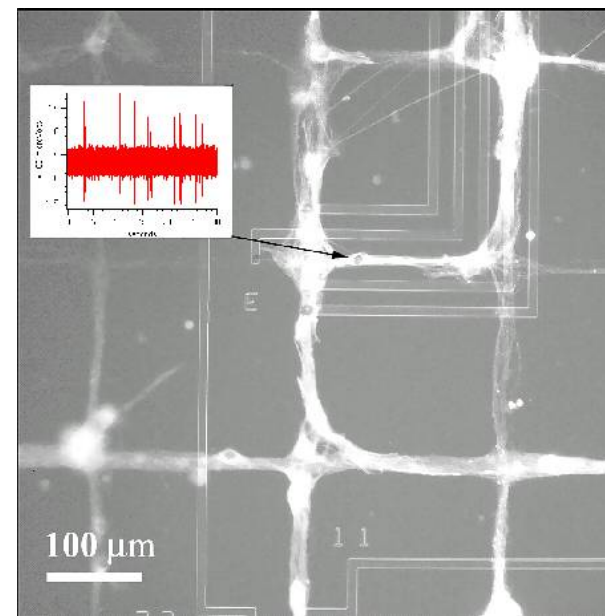


Гибкий п/п
дисплей

Микрокапиллярная
сенсорная «микросхема»

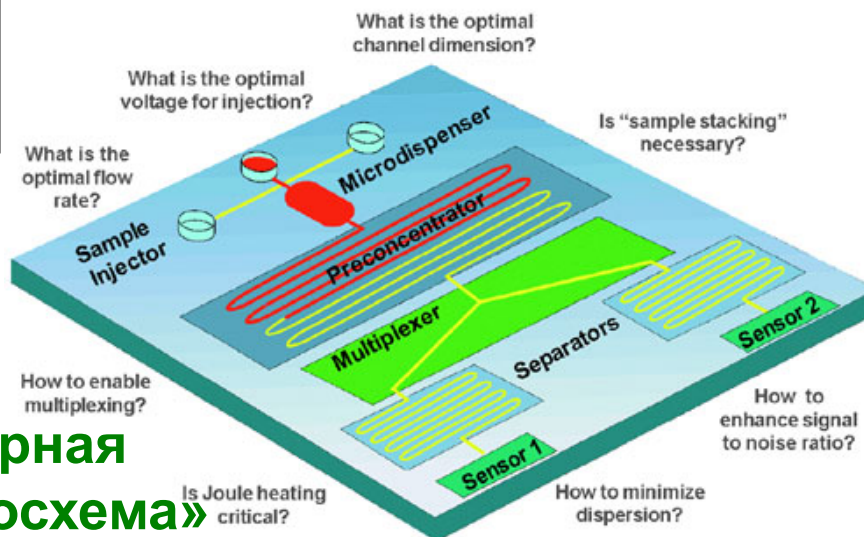


Колония бактерий

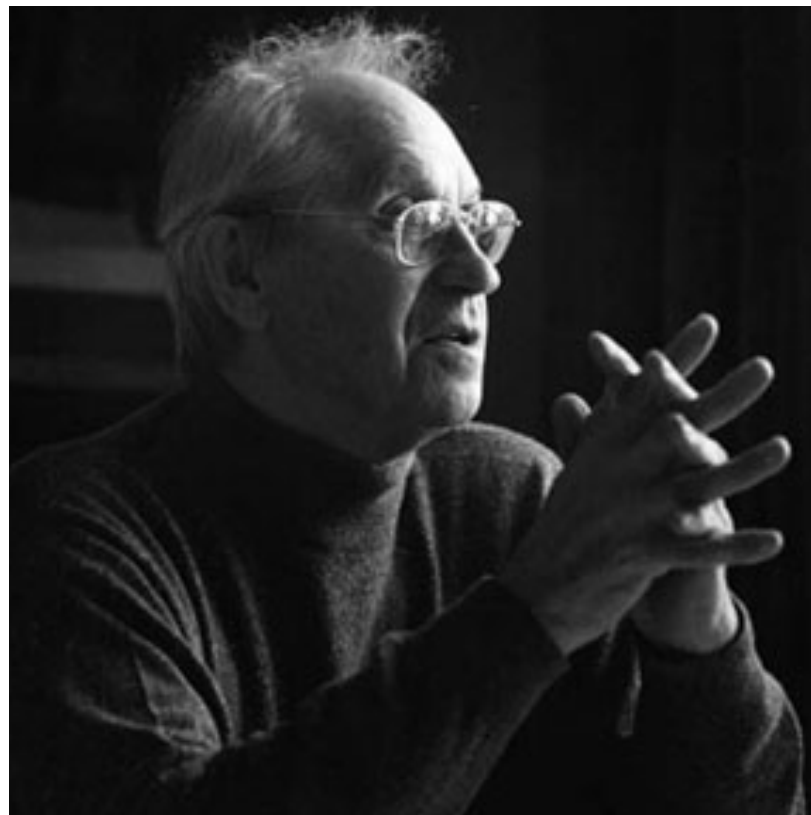


Нервные клетки,
размноженные
на микрорельефе
поверхности

How Does One Successfully Build a Lab-on-a-Chip?



Благодарности



академик
Ю.Д. Третьяков

За помощь в проведении экспериментов и подготовке ряда образцов авторы признательны **В.В.Хабатовой, Е.Ю.Паршиной** (биофак МГУ); за проведение инструментальных исследований и обсуждение результатов – **С.В.Савилу, А.В.Егорову** (химфак МГУ), **В.К.Иванову** (ИОНХ РАН), **Е.А.Ереминой** (химфак МГУ), **А.Е.Гольдт** (ФНМ МГУ).