

Министерство образования и науки Российской Федерации
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

Факультет нефтегазохимии и полимерных материалов
Кафедра химической технологии пластических масс

«Умные» полимеры в биотехнологии и медицине



Выполнил:

магистрант 2 курса группы МП-21:

Хавпачев М.А.

Москва 2016

«Умные» материалы (smart or intelligent materials)

Подобные системы могут применяться:

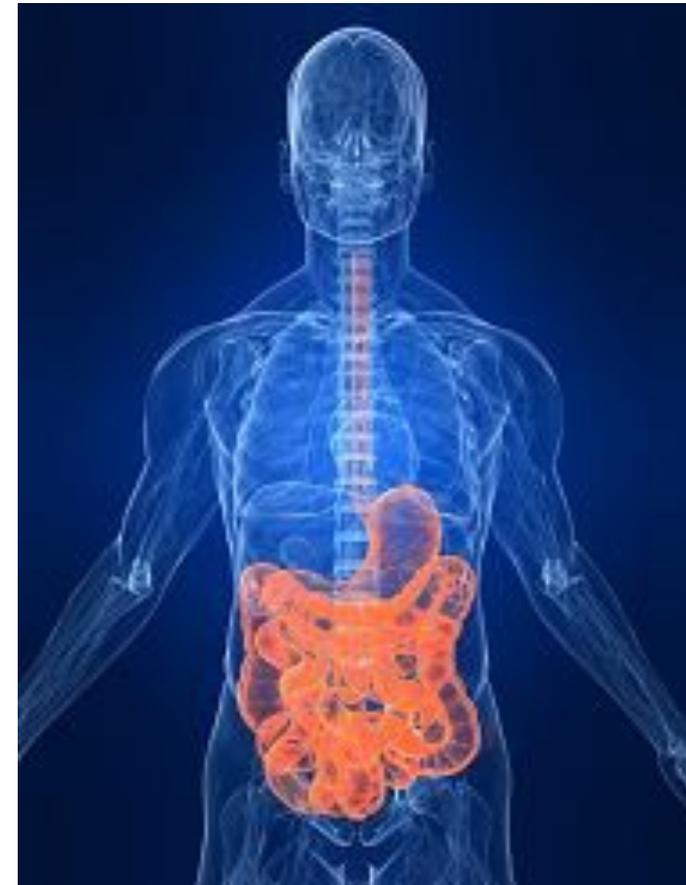
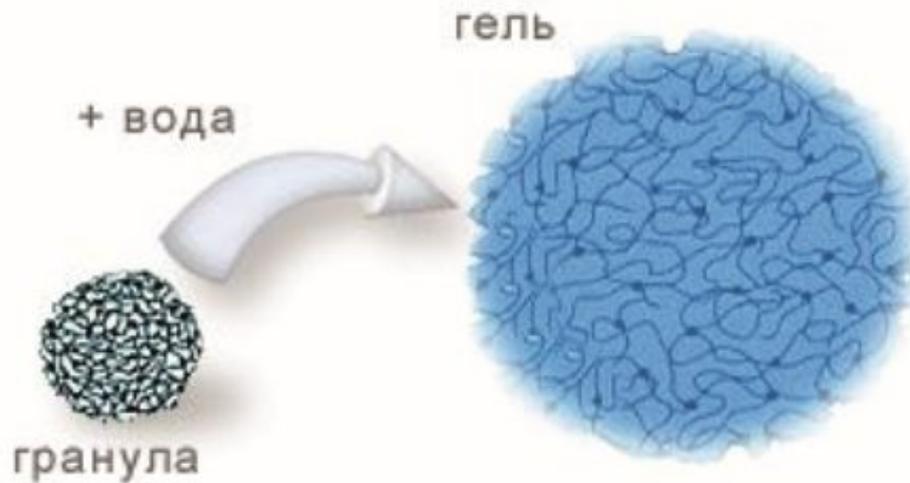
- ❑ для выделения и очистки биологически активных веществ и иммобилизации биокатализаторов;
- ❑ для контролируемого выделения лекарственных веществ;
- ❑ в биосенсорах;
- ❑ для моделирования процессов регуляции в живой клетке, связанных с фазовыми переходами в мембранах.

На секции полимерных гелей съезда Японского полимерного общества, состоявшегося в декабре 1991 г. в Тсукуба, были продемонстрированы приводимые в движение гелем микромотор, или машущее крыло, «жук» из геля, взбирающийся по наклонной плоскости, «палец» из геля, сгибающийся и разгибающийся на воздухе, а не в растворе, как в большинстве случаев.



Японским ученым удалось создать технический прибор из полимерного геля, который может самостоятельно сокращаться и выполнять функцию кишечника. Искусственный кишечник полностью повторяет перистальтику своего естественного аналога. Он способен сжиматься как мышца, передвигая вперед кольцеобразные утолщения. Точно так же наш кишечник транспортирует пищу.

Японские исследователи имитировали не только работу мускулатуры кишечника, но и его собственный ритм. Под действием атомов рутения полимер волнообразно меняет свои свойства – то разбухая, то ослабевая. Такой «орган» может работать полностью автономно.



Коллапс гелей наблюдается в том случае, когда силы притяжения между полимерными участками в водной среде за счет межмолекулярных, гидрофобных и др. взаимодействий, а также за счет водородной связи под действием какого-либо внешнего фактора (например, температуры, состава растворителя, рН среды и т.д.) **превалируют над силами отталкивания**. В результате этого гель переходит в сколлапсированное состояние, которое становится заметно невооруженным глазом

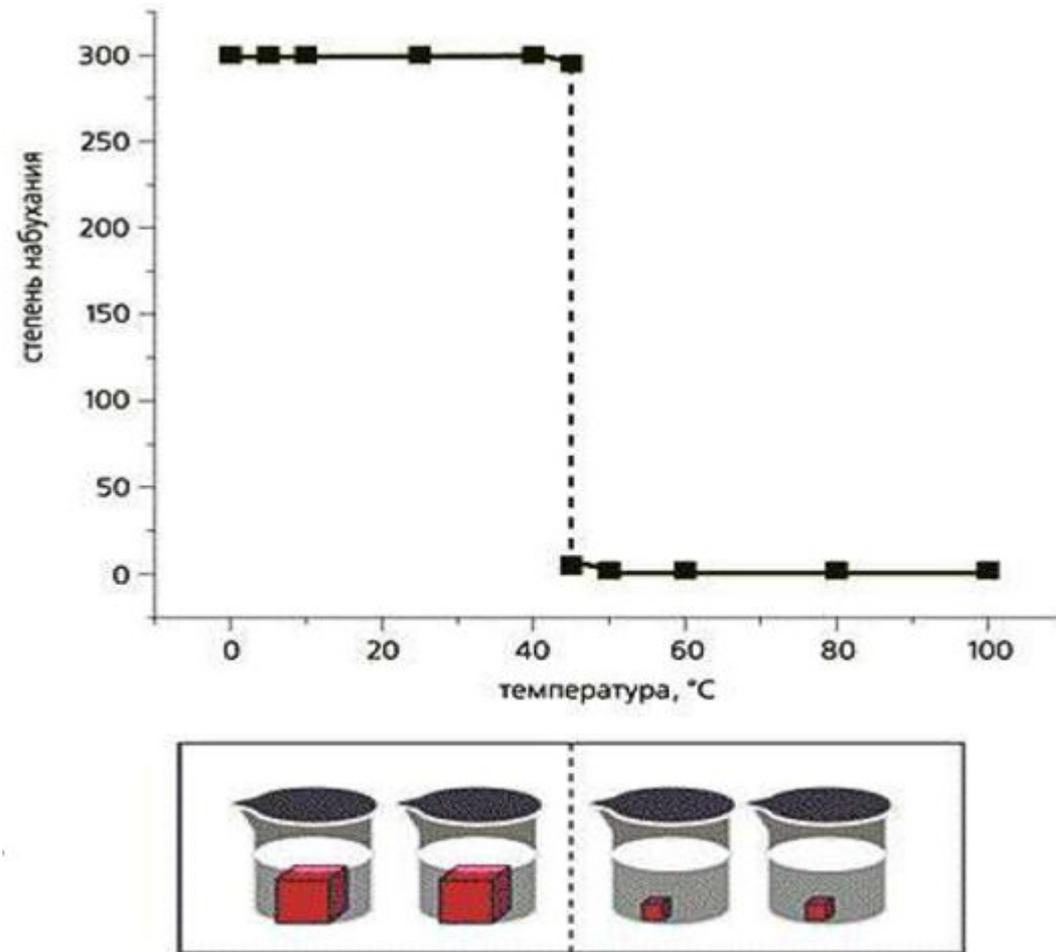


Рисунок 2 – Коллапс полимерного геля при нагревании

Полимеры, чувствительные к изменению pH

Водные растворы сополимеров метакриловой кислоты с метилметакрилатом и гидрофобизированные производные целлюлозы, содержащие карбоксильные группы (карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы, фталат или ацетат-сукцинат окипропилметилцеллюлозы), гомогенны при $\text{pH} > 4 - 5.5$, но расслаиваются на водную и полимерную фазы при подкислении. Подобные полимеры выпускаются в промышленном масштабе, широко используются в производстве лекарственных средств.

Таблица 1. Выпускаемые промышленностью полимеры, используемые в лекарственных препаратах.

Сополимер	Молекулярная масса	Соотношение карбоксильных и эфирных групп	Торговая марка	Страна
Метакриловая кислота – метилметакрилат	135 000	1 : 1	Eudragit L	Германия
	135 000	1 : 2	Eudragit S	Германия
	–	–	MPM-05, MPM-06	Япония
Карбоксиметилэтилцеллюлоза	–	–	СМЕС	Япония
Ацетат-фталат целлюлозы	–	–	САР	Япония
Фталат окипропилметилцеллюлозы	–	–	HP-50, HP-55	Япония
Ацетат-сукцинат окипропилметилцеллюлозы	–	–	AS-M, AS-H	Япония
Диэтиламиноэтилметакрилат – метилметакрилат (или бутилметакрилат)	150 000	–	Eudragit E	Германия

Оболочка таблетки из таких полимеров не будет растворяться в желудке при $\text{pH} = 1,4$ и защитит лекарственное средство от вредного воздействия содержимого желудка. Попад в кишечник ($\text{pH} = 6.7 - 7.4$), оболочка таблетки растворится, что позволит лекарству быстро всосаться в кровь.

Таблица 2. Мономеры, использованные в pH-чувствительных «умных» полимерах и гидрогелях.

Тип гидрогеля	Мономер	pH-чувствительная группа
Кислотный	Метакриловая кислота	$-\text{COOH}$
	Акриловая кислота	
	Малеиновая кислота	
	<i>N</i> -Акрилоил- <i>n</i> -аминобензойная кислота	
	Стиролсульфонат	$-\text{SO}_3\text{Na}$
	Сульфоксиэтилметакрилат	$-\text{SO}_3\text{H}$
Щелочной	Аминоэтилметакрилат	$-\text{NH}_2$
	<i>N,N</i> -Диметиламиноэтилметакрилат	$-\text{NMe}_2$
	<i>N,N</i> -Диэтиламиноэтилметакрилат	$-\text{NEt}_2$
	Винилпиридин	$-\text{NC}_5\text{H}_4$
	Винилбензилтриметиламмоний хлорид	$-\text{NMe}_3^+ \text{Cl}^-$

Полимеры, чувствительные к изменению pH

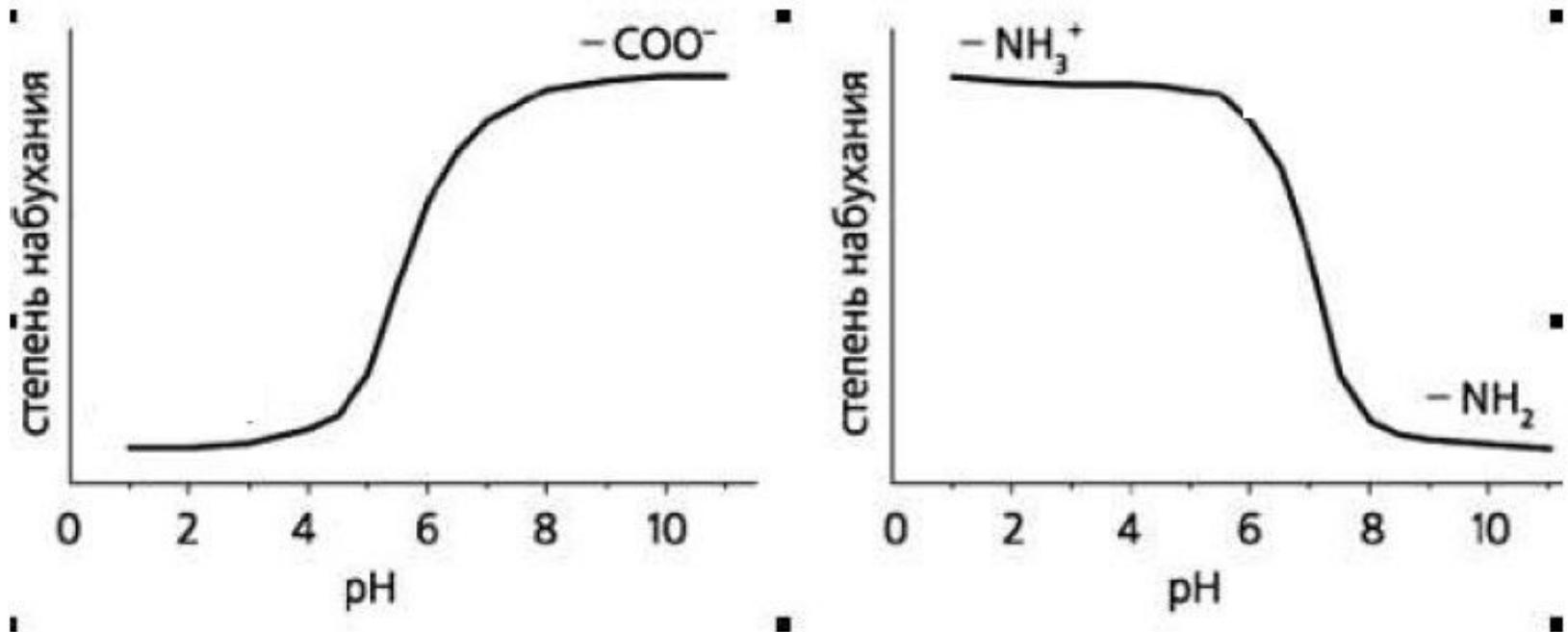


Рисунок 3 – Влияние pH на набухание геля с группами слабой кислоты (слева) и с группами слабого основания

Полимеры, чувствительные к изменению pH

Критические явления в сильно заряженных полиэлектролитах, происходящие при экстремальных значениях pH, представляют интерес с точки зрения **возможности превращения химической энергии в механическую и моделирования биомеханических систем.**

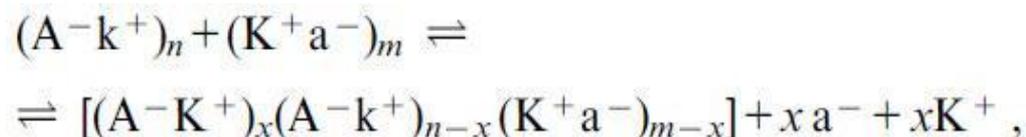
В настоящее время подобные системы уже могут развивать усилия, достаточные, чтобы приподнять на 0.5 см автомобиль весом 800 кг, а композитная пленка из сополимеров винилового спирта с акриловой кислотой и винилового спирта с акриловой кислотой и аллиламином способна изменять свой размер в ответ на смену растворителя (замена этанола на 0.01 N NaOH) в течение всего 40 с.

Еще более впечатляет модель искусственной мышцы, созданная в Токийском технологическом институте. Модификация путем частичного окисления и омыления выпускаемых промышленно полиакрилонитрильных волокон придает им способность сильно набухать в щелочной среде (1N NaOH) и сокращаться в кислой среде (1N HCl). Удлинение достигает 80% за 2 с, развиваемое при этом усилие составляет $12 \text{ кгс} \cdot \text{см}^{-2}$. Для сравнения отметим, что скелетные мышцы удлиняются на 30% за $10^{-2} - 10^{-3}$ с, развивая усилие $4 - 10 \text{ кгс} \cdot \text{см}^{-2}$. Таким образом, искусственные мышцы по эффективности почти приблизились к биологическим.

Полимерные комплексы

Полимерные комплексы, т.е. комплексы, образованные двумя различными полимерами или полимером и низкомолекулярным соединением, привлекают в последнее время все большее внимание исследователей.

Процесс образования полиэлектролитного комплекса в общем виде описывается схемой

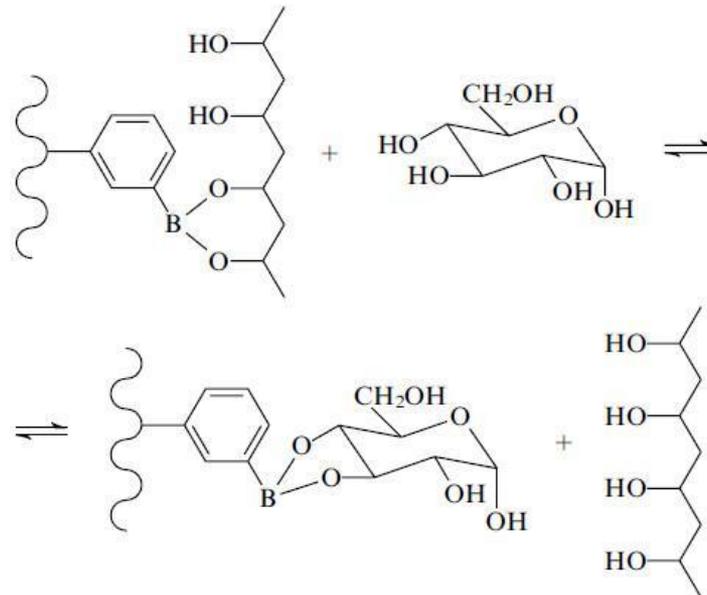
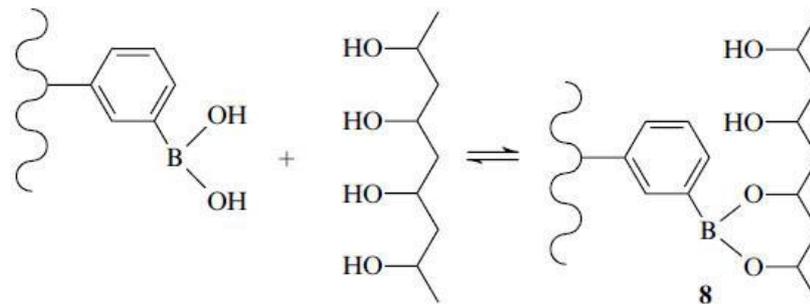


где A^{-} и K^{+} – анионные и катионные группы в составе полимера, a^{-} и k^{+} – низкомолекулярные противоионы.

К «умным» полимерным комплексам можно отнести системы, способные сильно, но обратимо изменять свои свойства в ответ на небольшие изменения среды. К перспективным для биотехнологии системам относятся в первую очередь нестехиометрические полиэлектролитные комплексы (НПК), образующиеся при взаимодействии поликатиона, например поли-N-этил-4-винилпиридинийбромида, и избытка полианиона, например полиметакриловой кислоты. **Привлекает способность подобных комплексов переходить количественно из раствора в осадок при изменении рН всего на 0,3 единицы.**

Другой интересной группой являются комплексы между незаряженными полимерами, которые получаются в результате многочисленных слабых взаимодействий, например, за счет водородных связей между полиакриловой кислотой и полиакриламидом. Прочность водородных связей возрастает с понижением температуры. **Так, гель, образованный взаимопроникающими полимерными сетками полиакриловой кислоты и полиакриламида, при охлаждении до температуры ~ 20 0С коллапсирует, а при нагревании вновь набухает.**

Борная кислота дает прочные комплексы с полиольными соединениями. Комплекс поливинилового спирта с сополимером N-винилпирролидона с *m*-акрилоиламидофенилборной кислотой образуется за счет взаимодействия борной кислоты с оксигруппами полиола, одна в присутствии избытка другого полиола (например, глюкозы) поликомплекс разрушается. Удаление глюкозы (например, диализом) вновь приводит к комплексу (8), следовательно, комплексообразование обратимо зависит от присутствия глюкозы, т.е. данная система может быть использована как детектор на наличие или отсутствие глюкозы.



Области применения «умных» полимеров

Концентрирование белковых растворов и обезвоживание суспензий

При коллапсе гидрогели сжимаются в объеме до 1000 раз. Их способность поглощать до нескольких сот грамм воды на один грамм геля, а затем отдавать поглощенную воду после незначительного изменения условий используется в процессах обезвоживания суспензий и концентрирования белковых растворов. В основе таких процессов лежит цикл, представленный на рис. 4.

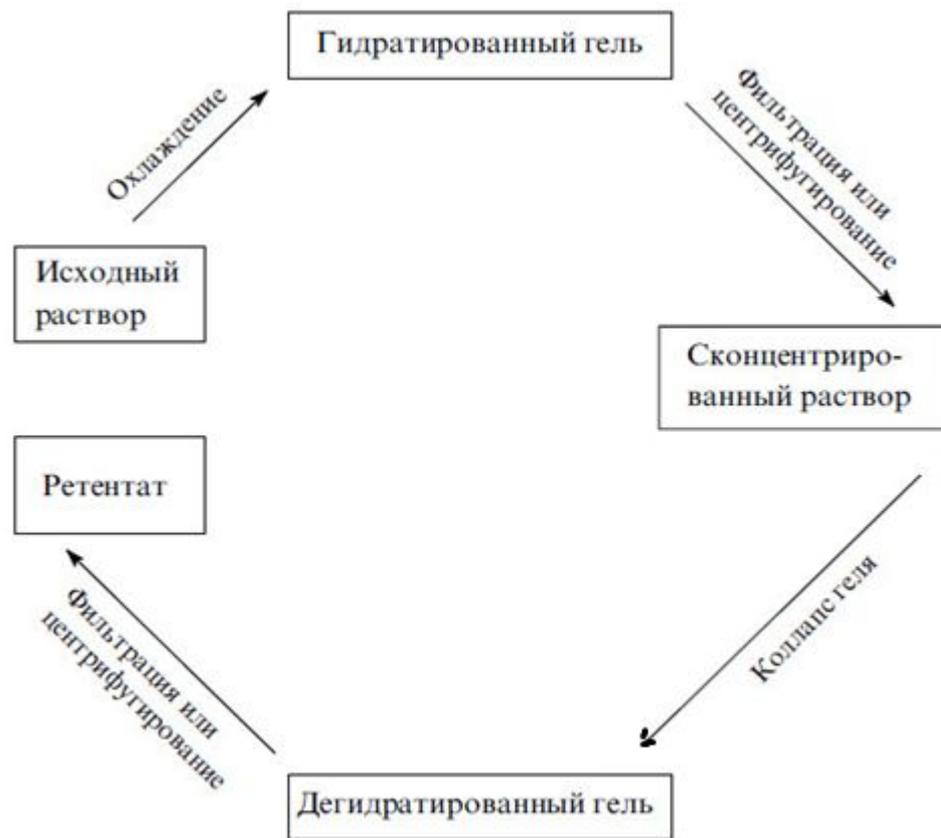


Рисунок 4 – Процесс обезвоживания суспензий и концентрирования белковых растворов

Мембраны с регулируемой проницаемостью

Способность «умных» полимеров резко переходить из развернутой глобулы в компактный клубок использована для создания мембран с контролируемой проницаемостью. Принцип действия такой мембраны иллюстрирует рис. 5.

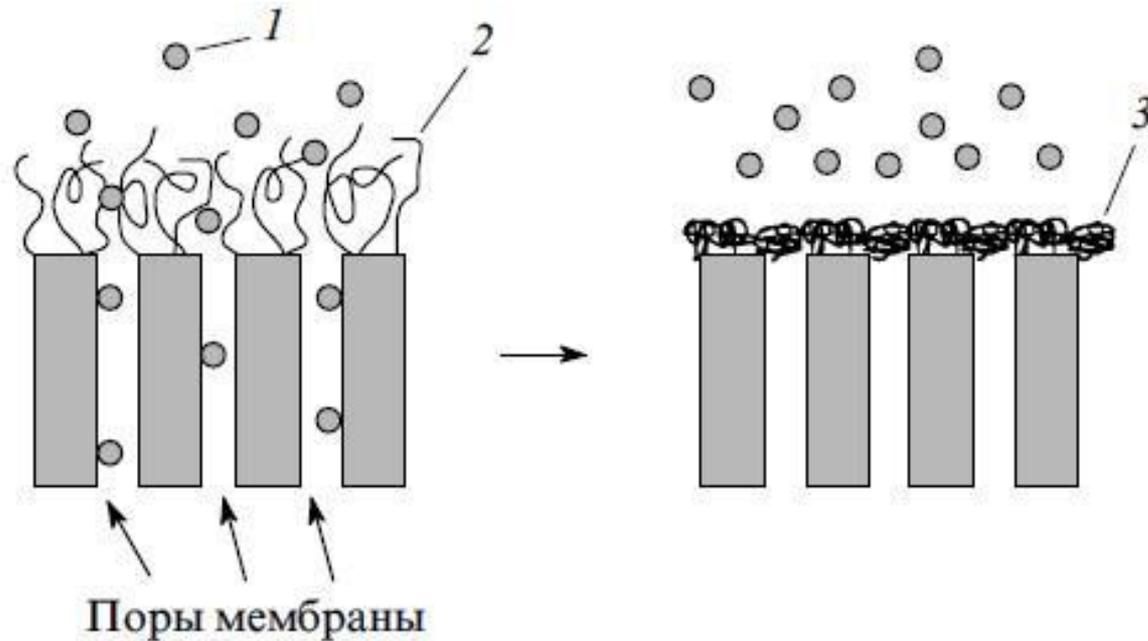


Рисунок 5 – Регулируемая проницаемость мембраны при изменении конформации полимера.

1 – Растворенное вещество; 2 – полимер в развернутой конформации; 3 – полимер в компактной конформации.

В развернутой конформации полимерные молекулы, иммобилизованные на поверхности, не препятствуют проникновению растворенных веществ внутрь пор. В компактной конформации полимерные молекулы блокируют или сильно затрудняют доступ растворенных веществ внутрь пор.

Мембраны с регулируемой проницаемостью

Изменение рН или электрического поля обратимо меняет проницаемость полиметилметакрилатной мембраны в 50 раз. Комплексообразование между полиоксиэтиленом и полиметилметакрилатной мембраной можно использовать для повышения проницаемости мембраны, имеющей фиксированные геометрические размеры (изометрический режим), так и для уменьшения проницаемости свободно закрепленной мембраны (изотонический режим) (рис. 6).

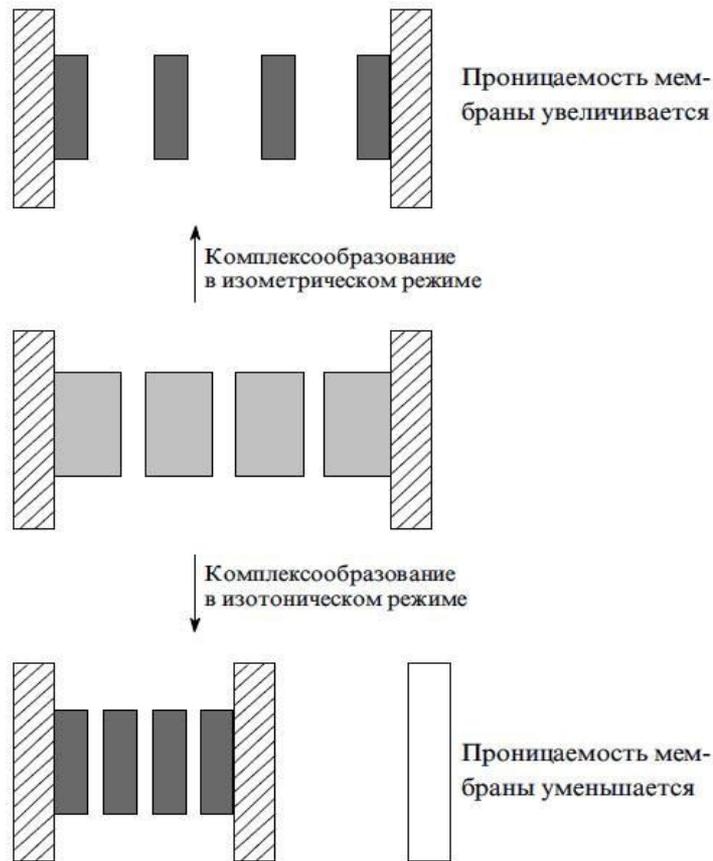


Рисунок 6 – Поведение полиметилметакрилатной мембраны при комплексообразовании с полиоксиэтиленом в изометрическом и изотоническом режимах

Выделение и очистка биомолекул

Способность «умных» полимеров в водном растворе образовывать отдельную фазу при незначительном изменении условий использована для выделения и очистки белков. Общая схема этого процесса, получившего название «аффинное осаждение» (**affinity precipitation**), проиллюстрирована на рис. 7.

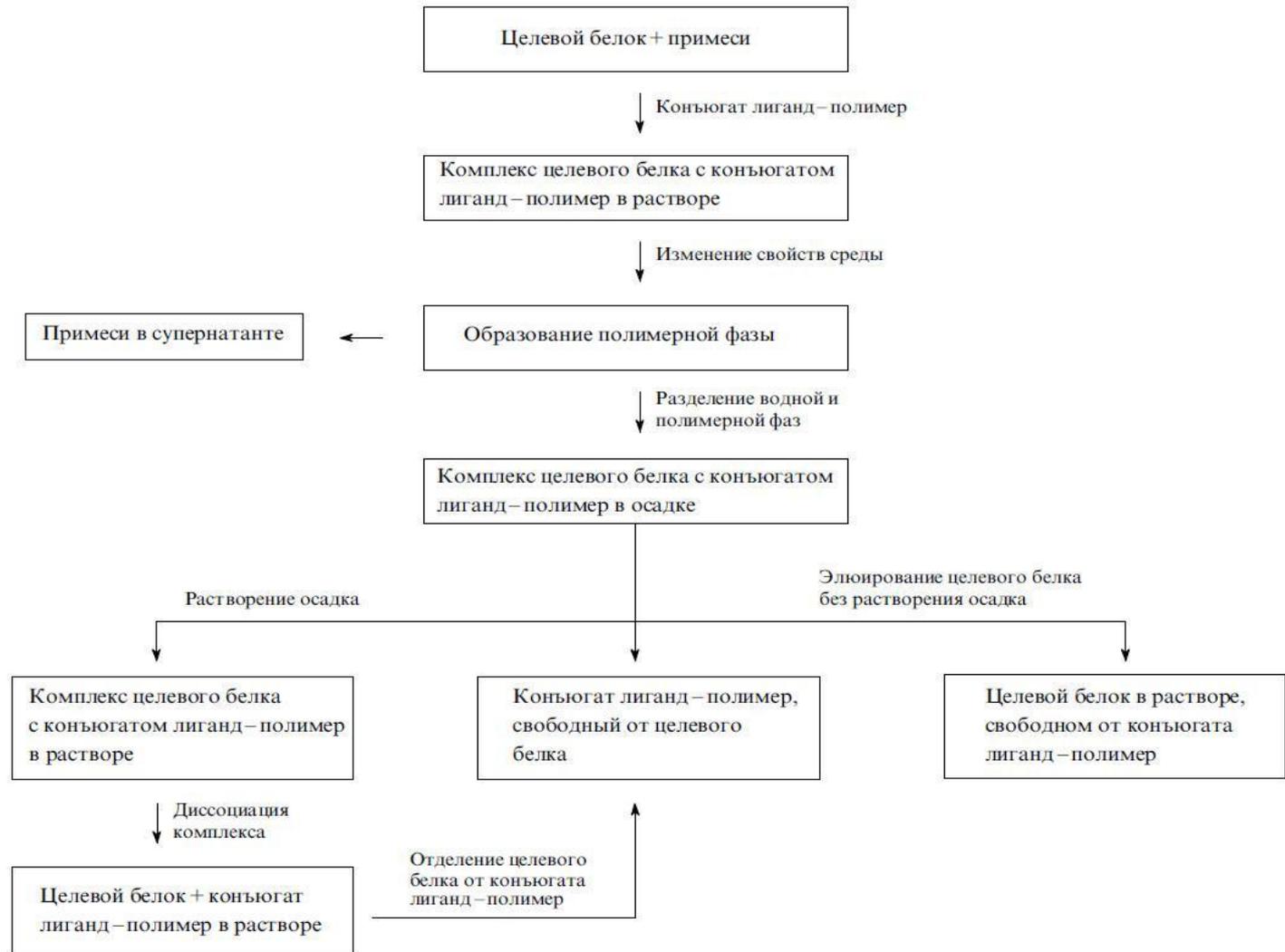
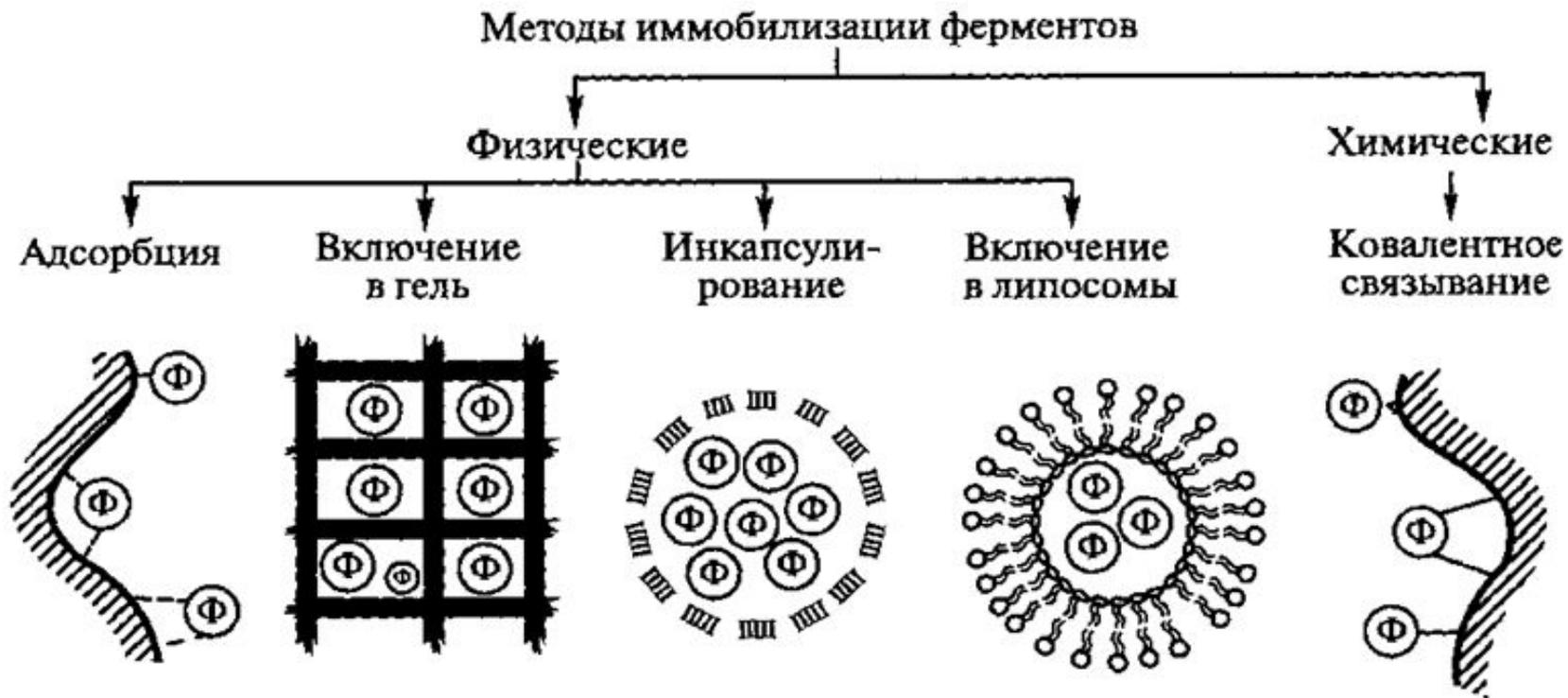


Рисунок 7 – Общая схема методов аффинного осаждения

Иммобилизация биокатализаторов

Способность полимеров в водном растворе образовывать отдельную фазу при незначительном изменении внешних условий может быть использована для создания обратимо растворимых биокатализаторов, **если молекула фермента ковалентно связана с полимером.**

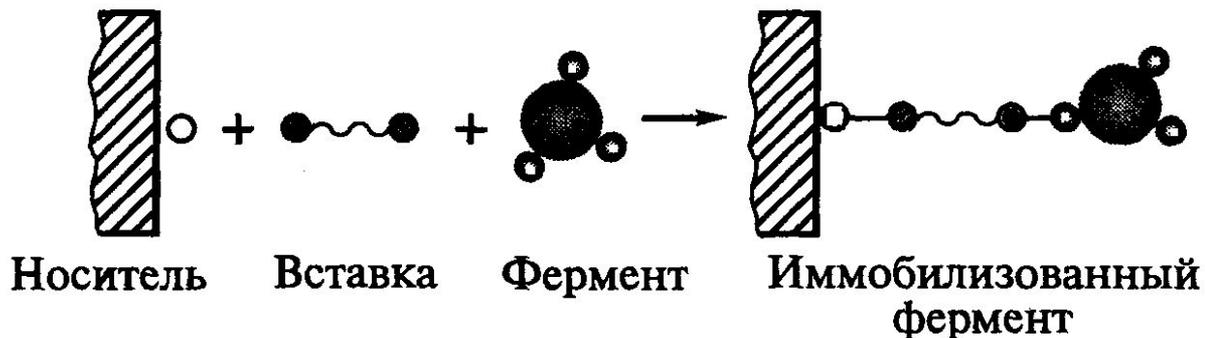


Иммобилизация биокатализаторов

Обратимо растворимый биокатализатор приобретает достоинства иммобилизованных ферментов (простота отделения от реакционной смеси и возможность многократного использования), но при этом позволяет преодолеть такие недостатки иммобилизованных в твердых матрицах ферментов, как диффузные затруднения транспорта субстратов и продуктов (особенно высокомолекулярных), невозможность использования в реакциях с нерастворимыми субстратами или продуктами.

Обратимо растворимые при изменении pH катализаторы получены при ковалентном связывании лизоцима с альгинатом, трипсина с сополимером акролеина и акриловой кислоты, целлюлазы, амилазы, α -химотрипсина и папаина с сополимерами метакриловой кислоты и метилметакрилата, карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ), фталатом оксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталатом целлюлозы.

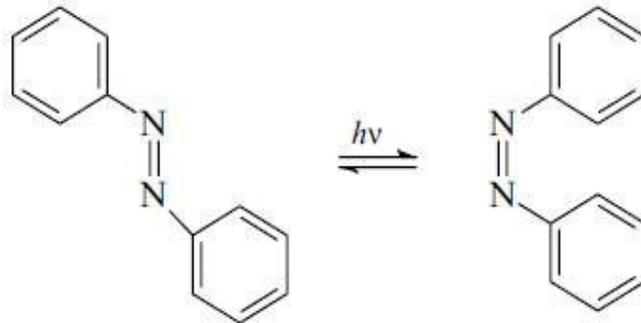
Биокатализаторы, полученные при иммобилизации ферментов и клеток с помощью «умных» полимеров, приобретают новые необычные свойства. Они могут сочетать достоинства гомогенных и гетерогенных катализаторов, служить удобными «химическими выключателями», чувствительными к небольшим изменениям **внешних условий.**



Сенсорные системы

Растворы и гидрогели «умных» полимеров чувствительны к небольшим изменениям свойств внешней среды, т.е. представляют собой уже готовые сенсоры этих свойств. Ответ полимеров на изменение свойств среды обусловлен изменением баланса гидрофильных и гидрофобных взаимодействий. Ковалентное связывание с полимером молекул-акцепторов, способных изменять свою гидрофобность в присутствии детектируемого агента (определенное вещество или свет), приводит к возникновению двух состояний полимера – в отсутствие детектируемого вещества (характеризуется критической температурой T_1) и в его присутствии (характеризуется критической температурой T_2). Обычно $T_2 > T_1$. Если зафиксировать температуру $T_1 < T < T_2$, то переход из одного состояния полимера в другое можно осуществить изотермически с помощью детектируемого агента. Детектируемый агент вызывает видимое изменение раствора или гидрогеля, что и положено в основу создания сенсорных систем.

Под действием УФ-света происходит транс – цис-изомеризация азобензольного хромофора.



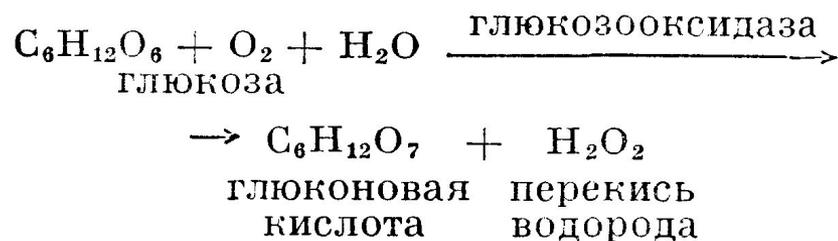
Этот переход сопровождается возрастанием дипольного момента с 0.5 (для транс-формы) до 3.1 Д (для цис-изомера), что свидетельствует об увеличении гидрофильности полимера.

Контролируемое выделение лекарств

Создание систем направленного транспорта и контролируемого выделения лекарственных веществ – одна из горячих точек современной фармакохимии. Не последняя роль в этом отводится полимерам.

В основе использования гидрогелей для контролируемого выделения лекарств лежит их способность резко изменять степень набухания, а следовательно, и проницаемость в ответ на изменения среды. Протекающие в организме патологические процессы, как правило, связаны с изменением pH, температуры, концентрации определенных веществ. **Таким образом, становится возможным создание систем с обратной связью, когда патологический процесс инициирует выделение лекарственного вещества.**

Создание искусственной поджелудочной железы, т.е. устройства, выделяющего инсулин в ответ на изменения концентрации глюкозы, позволит решить серьезные проблемы лечения многочисленных больных сахарным диабетом, поэтому разработка таких систем вызывает неослабный интерес. Определенные успехи на этом пути были достигнуты при использовании «умных» полимеров. Обычно в качестве сенсора глюкозы применяют фермент глюкозооксидазу, окисляющий глюкозу до глюконовой кислоты. Эта реакция сопровождается понижением pH, которое и инициирует выделение инсулина.



Спасибо за внимание!!!