әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті
Органикалық заттар , табиғи қоспалар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасы

«Биотехнология және биоинженериядағы полимерлер» пәні бойынша

7 дәріс. Полимерлердің биодеградациясы және қоршаған ортаға әсері

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәрістің мақсаты, міндеттері және жоспары

Дәрістің мақсаты

Полимерлердің биодеградациясының негізгі физикалық, химиялық және биологиялық механизмдерін, гидролитикалық және тотығу арқылы ыдырау ерекшеліктерін, сондай-ақ ағзадағы имплант материалдарының бұзылу себептерін түсіндіру.

Дәрістің жоспары

Биодеградация ұғымы және полимер қасиеттерінің өзгеруі.

Полимер деградациясының физикалық және химиялық механизмдері.

Гидролитикалық биодеградация және оған әсер ететін факторлар.

Гидролизге бейім және төзімді полимерлердің мысалдары.

Тотығу арқылы биодеградация және тотығу стресс-жарылуы.

Иесінің жасушалары түзетін реактивті оттекті түрлердің әсері.

Міндеттері

Деградация механизмдерін жіктеу; құрылым–қасиет байланысын түсіндіру; нақты полимерлердің ыдырау ерекшеліктерін салыстыру.

Биодеградация ұғымы және оның маңызы

Биодеградация — тірі ағзалардың әсерінен материалдардың химиялық ыдырауы және соның салдарынан олардың физикалық қасиеттерінің өзгеруі.

Қоршаған ортада
Микроағзалардың қатысуымен полимер қалдықтарының және материалдардың ыдырауы.

Ағза ішінде (in vivo)
Импланттар мен биоматериалдардың тіндермен, биологиялық сұйықтықтармен және физиологиялық ортамен әрекеттесуі.

Материал қасиеттері
Молекулалық тізбектердің үзілуі материалдың беріктігіне, икемділігіне, массасына және қызмет ету мерзіміне әсер етеді.

Биомедициналық материалдарда деградация мақсатты түрде (биоыдырайтын материалдарда) немесе күтпеген түрде (биотұрақты материал бұзылғанда) жүруі мүмкін.

Полимер деградациясының негізгі механизмдері

Механизм	Процестер	Материал қасиетіне ықпалы
Физикалық	Адсорбция, ісіну, деформация, еру, пластификатор экстракциясы, кристалдану/декристалдану, соққы әсерінен бұзылу.	Пішіннің, өлшемнің, беткі қасиеттердің және механикалық сипаттамалардың өзгеруі.
Химиялық	Жылулық үзілу, радикалдық реакциялар, тотығу, гидролиз, термоыдырау, сілтілік гидролиз, УК-деструкция, озонолиз, радиация, қышқылдық немесе ферментативтік реакциялар.	Коваленттік байланыстардың үзілуі, жаңа функционалдық топтардың түзілуі және молекулалық массаның төмендеуі.

Деградация материалдың бір бөлігінде немесе бүкіл көлемінде жүруі мүмкін; ылғал, жылу, радиация және механикалық күштер бұл процестерге ықпал етеді.

Гидролитикалық биодеградация

Гидролиз — судың қатысуымен полимердегі коваленттік байланыстың үзілуі. Процесс қышқылдармен, сілтілермен, тұздармен немесе ферменттермен катализденуі мүмкін.

Гидролизге бейім байланыстар

Күрделі эфирлік байланыстар полиэфирлердің гидролитикалық ыдырауына бейімділігін анықтайтын негізгі құрылымдық топтардың бірі.

Гидролиздің нәтижесі

Полимер тізбегі үзіліп, молекулалық масса мен механикалық қасиеттер өзгереді. Ыдырау жылдамдығы полимердің құрылымы мен ортаға тәуелді.

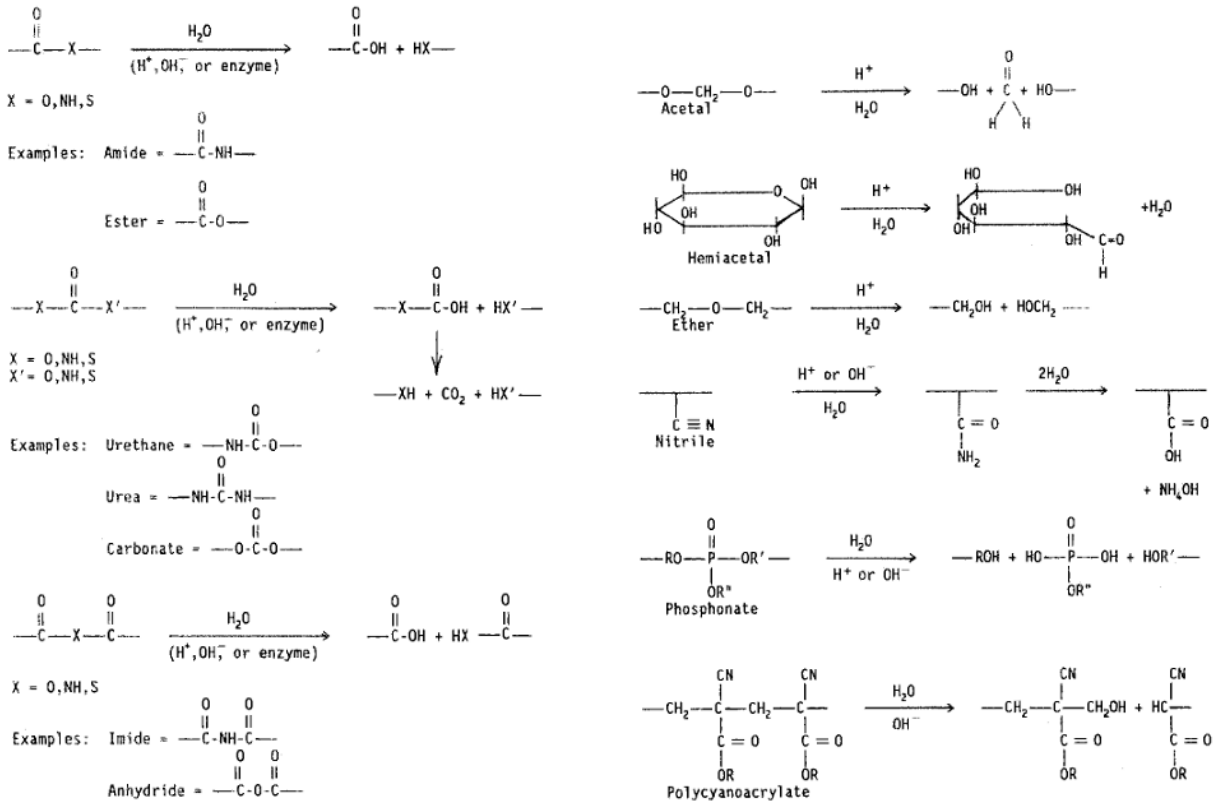


FIG. 1. Hydrolyzable groups in polymer biomaterials.

Сурет: гидролизге бейім функционалдық топтар.

Гидролиз жылдамдығын арттыратын факторлар

Фактор	Гидролизге ықпалы
Гидролизге бейім топтар	Негізгі немесе бүйірлік тізбектерде күрделі эфир және басқа гидролизденетін топтар көп болса, ыдырау жылдамдауы мүмкін.
Гидрофильділік	Полярлы топтар судың полимерге енуін жеңілдетіп, гидролизді жеделдетеді.
Кристалдылықтың төмен болуы	Аморфты аймақтарда суға қолжетімділік жоғары болуы мүмкін.
Айқас байланыс тығыздығының төмен болуы	Тізбектердің қозғалғыштығы мен судың енуі артып, гидролизге жағдай жасалады.
Кеуектілік және ашық бет ауданы	Үлкен бет ауданы және кеуекті құрылым судың полимермен жанасуын арттырады.
Механикалық кернеу	Кернеу тізбек үзілуі мен құрылымдық ақаулардың дамуын күшейтуі мүмкін.

Ескерту: факторлардың әсері полимердің химиялық табиғаты мен морфологиясына тәуелді.

Гидролизге төзімділікті арттыратын құрылымдық факторлар

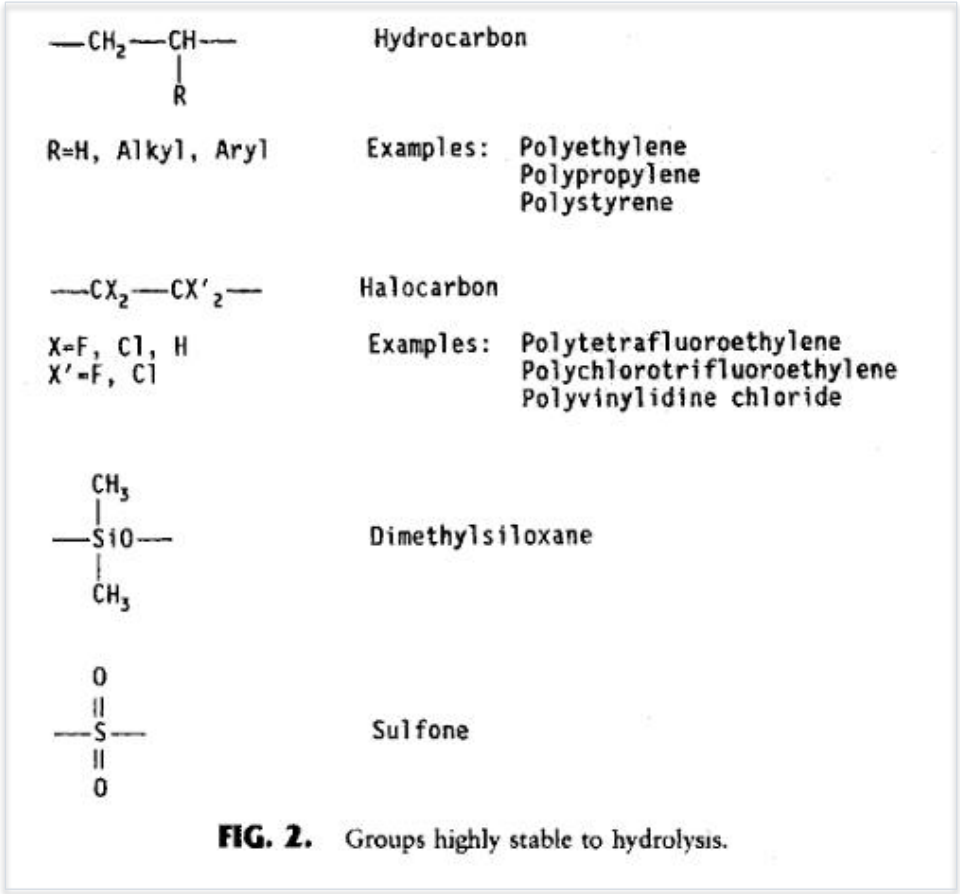


FIG. 2. Groups highly stable to hydrolysis.

Төзімділікті арттыруы мүмкін факторлар

Гидрофобты фрагменттердің болуы (көмірсутек немесе фторкөміртек топтары).

Айқас байланыстардың болуы.

Кристалдылықтың жоғары болуы және тізбектердің реттелуі.

Термиялық өңдеу немесе полимерді бағыттау.

Механикалық кернеудің төмен болуы.

Материалдың ықшам геометриялық пішіні.

Молекулалық масса

Молекулалық масса төмендегенде деградация жылдамдауы мүмкін. Жоғары молекулалық массалы полимерлерде қасиеттердің нашарлауы баяуырақ байқалуы ықтимал.

Гидролизге байланысты полимерлердің бұзылуы: ПЭТФ мысалы

Поли(этилентерефталат) (ПЭТФ)

Жоғары кристалдылығы бар берік әрі икемді полимер. Кейде биотұрақты материал ретінде қарастырылғанымен, ұзақ мерзімді in vivo қолдану кезінде талшықтардың сынуы мен құрылғының кеңеюі сипатталған.

Деградация жылдамдығы

Бастапқы дәріс материалында импланттардың орташа сіңу уақыты шамамен 30 ± 7 жыл деп келтірілген. Инфекция немесе төмен pH жағдайында деградация айтарлықтай жеделдеуі мүмкін.

Биомедициналық бағалау үшін маңызды тұстар

Материалдың бастапқы беріктігі оның ұзақ мерзімді биотұрақтылығына толық кепіл болмайды.

Физиологиялық орта, инфекция және жергілікті pH импланттың қызмет ету мерзіміне әсер етуі мүмкін.

Басқа гидролизге сезімтал полимерлер

Полиэфирлі уретандар

• Бастапқыда жақсы биоүйлесімділік көрсетуі мүмкін.
• Уақыт өте гидролизге және полиэфир сегменттері бойынша тізбек ыдырауына ұшырайды.
• Материалдың бөлшектенуі мен созылмалы қабынуға себеп болуы мүмкін.
• Полиуретандардың кей түрлері тотығуға да сезімтал.

Полиалкилцианоакрилаттар

• Тінге арналған жабысқақ полимерлер ретінде қолданылады.
• Бастапқы материалда сирек кездесетін C–C байланысының гидролизі сипатталған.
• Су мен ферменттер әсерінен ыдырауы жылдамдауы мүмкін.
• Метил туындылары жануарларда 4–6 айда едәуір деградацияланады; бутил сияқты ұзын тізбекті түрлері баяуырақ ыдырайды және уыттылығы төменірек.

Құрылымдық сегменттердің химиялық табиғаты мен бүйір тізбектің ұзындығы полимердің гидролизге төзімділігіне және биологиялық мінез-құлқына әсер етеді.

Полиамидтердің гидролитикалық деградациясы

Найлон 6 және найлон 6,6 құрамында гидролизге ұшырайтын амидтік байланыстар бар. Олар суды сіңіріп, ион-катализденген және ферментативтік гидролизге ұшырауы мүмкін.

Суды сіңіру

Бастапқы материалда нейлон 6 және 6,6 үшін суды сіңіру деңгейі 9–11% деп берілген.

Механикалық беріктік

Иттердегі зерттеу мысалында Nylon 6,6 созылу беріктігінің 25%-ын 89 күнде, 83%-ын 726 күнде жоғалтқан.

Ұзын алифаттық тізбек

Полидодеканамид сияқты ұзын тізбекті полиамидтер қысқа тізбекті нейлондарға қарағанда гидролитикалық тұрғыда тұрақтырақ.

Кейбір нейлон құрылғыларында гидролиз және сұйықтық сіңіру стресстік жарылуға, бактериялардың енуіне және қабынуға жағдай жасауы мүмкін.

Полиариламидтер үшін бастапқы деректе 4 аптадан кейін беткі шұңқырлану, 12 аптадан кейін эрозия байқалғаны жазылған.

Тотығу арқылы биодеградация

Полимердің тотығуы оның химиялық құрылымы мен реакция өнімдеріне тәуелді. Процесс гомолитикалық тізбекті реакциялар немесе гетеролитикалық механизм арқылы жүруі мүмкін.

Гомолитикалық жол

Байланыс үзіліп, радикалдар түзіледі; радикалдық тізбекті реакциялар жалғасуы мүмкін.

Гетеролитикалық жол

Байланыс үзілуінде иондық бөлшектер түзіледі; ары қарайғы реакциялар жаңа функционалдық топтар қалыптастырады.

Тотығу өнімдері

Карбонил және гидроксил топтары, сондай-ақ полимер тізбегінің үзілу өнімдері түзілуі мүмкін.

Тотығудың негізгі екі бағыты

Иесінің тікелей тотығуы — ағза жасушалары мен олардың реактивті оттекті түрлері арқылы.

Сыртқы орта әсерінен тотығу — оттек, сәуле, температура және басқа факторлар қатысында.

Тотығуға бейім құрылымдық фрагменттер

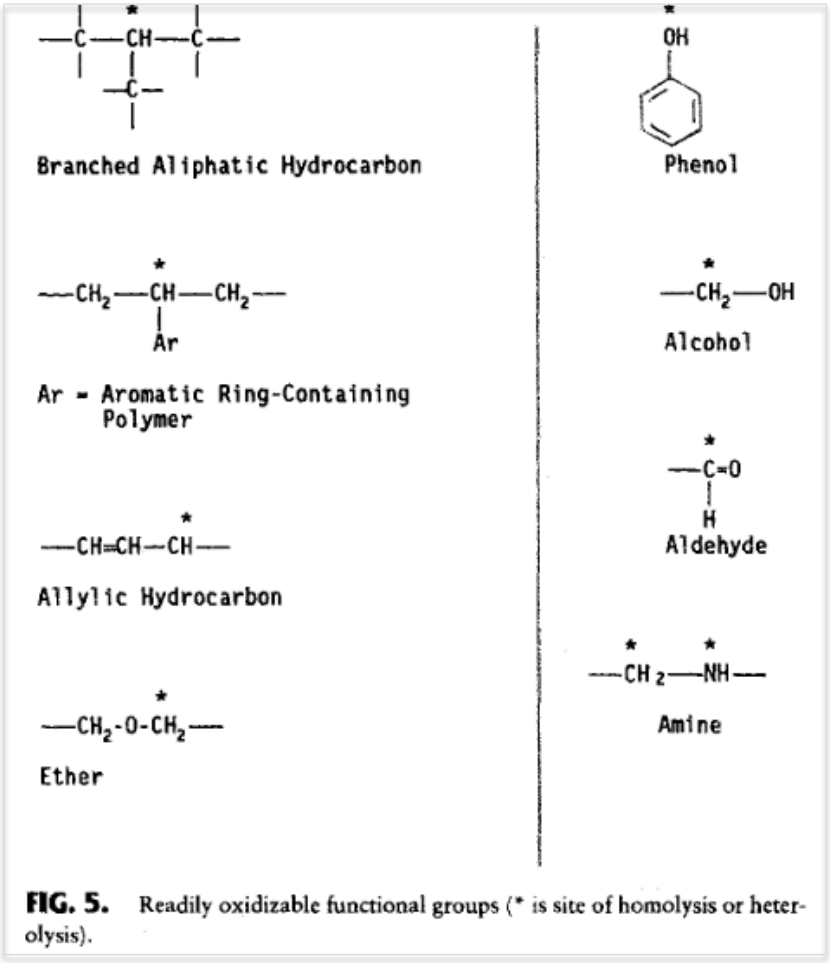


FIG. 5. Readily oxidizable functional groups (* is site of homolysis or heterolysis).

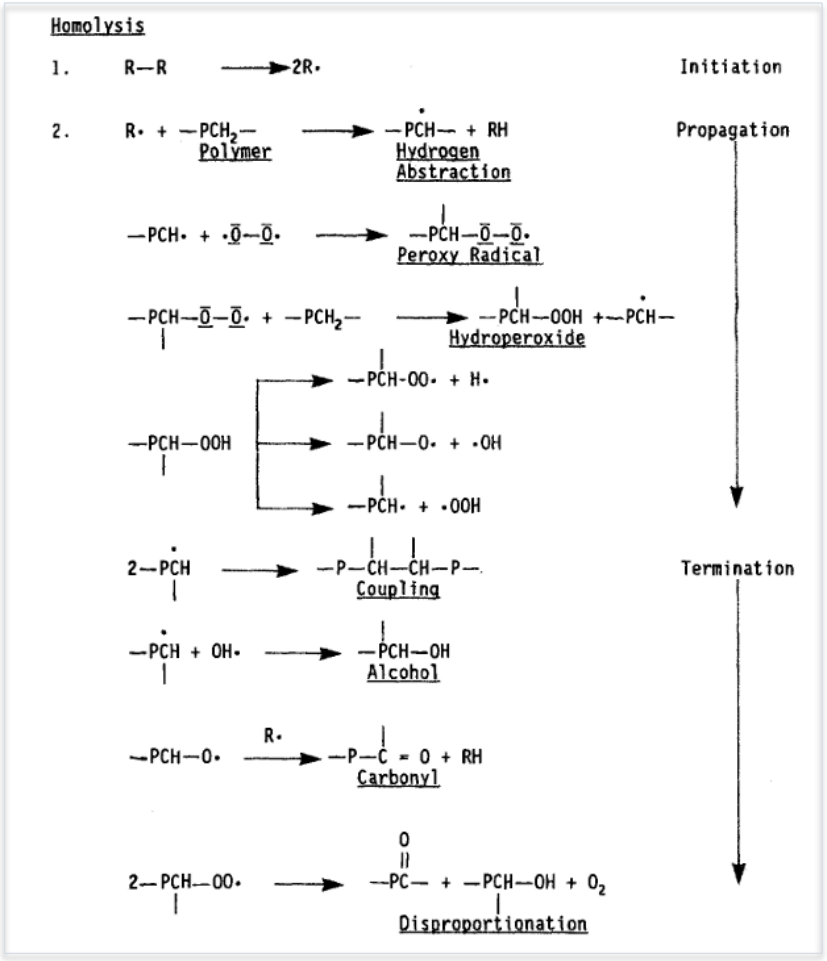
Тұрақтанатын аралық бөлшектер

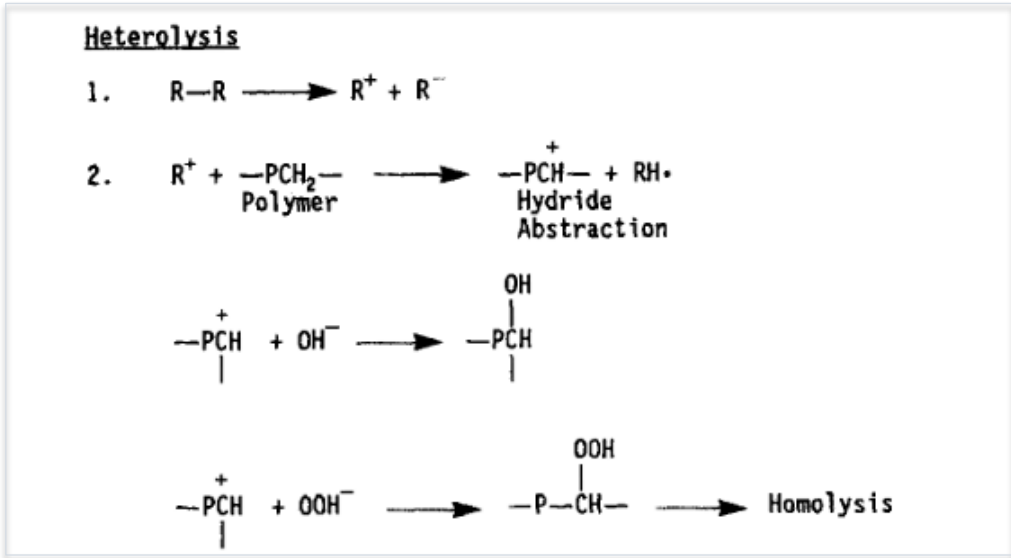
Тотығу шабуылы кезінде атом немесе ион бөлініп, түзілген радикал/ион резонанстық тұрақтануы мүмкін.

Мысал ретінде келтірілген топтар

- Тармақталған алифаттық көмірсутектер;
- ароматты сақинасы бар полимерлер;
- аллилдік фрагменттер;
- эфирлік байланыстар;
- фенол, спирт, альдегид және амин топтары.

Тотығу реакциялары: гомолиз және радикалдық тізбектің дамуы





Тотығу әсерінен туындайтын кернеулік жарылу (Stress Cracking)

Кернеулік жарылу — полимер бетіне химиялық шабуыл мен механикалық кернеудің бірлескен әсерінен микрожарықтар мен құрылымдық бұзылудың дамуы.

Қай материалдарда?

Бастапқы материалда бұл құбылыс әсіресе полиэфирлі уретандар үшін маңызды деп көрсетілген.

Тотықтырғыштар

Нейтрофилдер мен макрофагтар түзетін күшті тотықтырғыштар: HOCl және $ONOO^-$.

Екі кезең

1) Полимер бетінде микрожарықтар пайда болады. 2) Тіндік сұйықтық пен тотықтырғыштар жарықтарға еніп, деградацияны күшейтеді.

Процесті бәсеңдету жолдары

Қалдық механикалық кернеуді азайту; полимерді жасушалармен тікелей жанасудан оқшаулау; эфирсіз уретандар сияқты төзімді материалдарды қарастыру.

Иесінің тікелей тотығуы: нейтрофилдер мен макрофагтардың рөлі

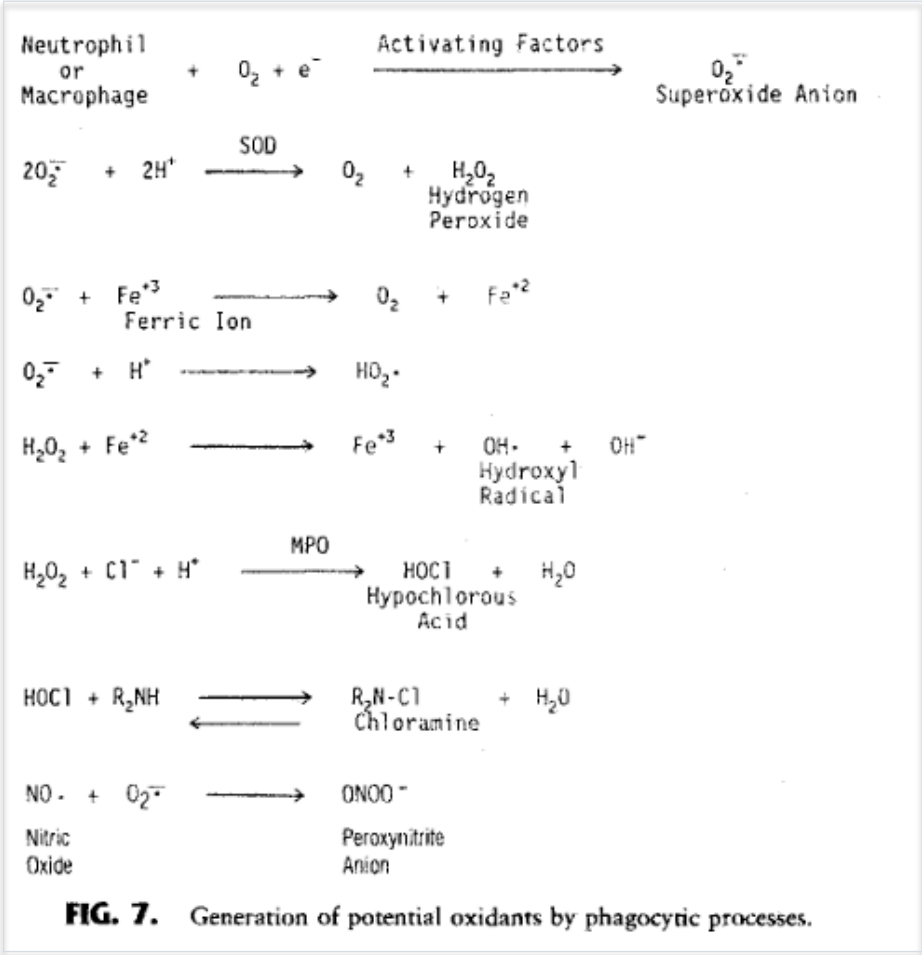


FIG. 7. Generation of potential oxidants by phagocytic processes.

Нейтрофилдер

Жарақаттан кейінгі алғашқы күндерде белсеніп, күшті, бірақ қысқа мерзімді химиялық әсер көрсетеді.

Макрофагтар

Ұзағырақ белсенді болып, бөгде дене алып жасушаларына айналуы және имплант бетінде айлар не жылдар бойы сақталуы мүмкін.

Нәтижесінде тотығу арқылы полимер тізбектерінің үзілуі ұзақ уақыт жалғасуы мүмкін.

Иесінің жасушалары түзетін реактивті оттекті түрлер

Фагоциттер жарақат аймағында оттекті реактивті молекулаларға айналдырып, полимер бетінде тотығу реакцияларын қоздыра алады.

Нейтрофилдер / макрофагтар
Фагоциттердің белсенуі

$O_2^{\bullet -}$
Супероксид анионы

H_2O_2
Сутек асқын тотығы

HOCl / $ONOO^-$
Күшті тотықтырғыштар

Полимер тізбегі
Тотығу және тізбек үзілуі

Ұзақ мерзімді әсер

Макрофагтар мен бөгде дене алып жасушалары имплант бетінде ұзақ сақталып, химиялық деградацияны жалғастыруы мүмкін.

Тіндік жауап

Макрофагтар бөлетін факторлар фибробласттарды белсендіріп, имплант айналасында фиброзды капсула түзілуіне ықпал етуі мүмкін.

Гидролитикалық және тотығу арқылы деградацияны салыстыру

Салыстыру белгісі	Гидролитикалық деградация	Тотығу арқылы деградация
Негізгі әсер етуші фактор	Су; қышқылдар, сілтілер, тұздар немесе ферменттер катализі.	Оттек және реактивті оттекті түрлер; сәуле мен температура сияқты сыртқы факторлар.
Негізгі механизм	Судың қатысуымен коваленттік байланыстың үзілуі.	Гомолитикалық радикалдық немесе гетеролитикалық реакциялар.
Құрылымдық нәтижесі	Тізбектің қысқаруы және молекулалық массаның төмендеуі.	Карбонил/гидроксил топтарының түзілуі, тізбек үзілуі.
Мысалдар	Полиэфирлер, полиэфирлі уретандар, полиамидтер.	Полиэфирлі уретандар және тотығуға сезімтал фрагменттері бар полимерлер.
Бақылау параметрлері	Гидрофильділік, кристалдылық, торлану, кеуектілік, pH.	Тотығуға бейім топтар, жасушалық белсенділік, тотықтырғыштардың болуы және кернеу.

Нақты материалда гидролиз бен тотығу процестері бір мезгілде жүруі мүмкін.

Қорытынды

Полимер биодеградациясы физикалық, химиялық және биологиялық механизмдердің бірлескен әсерінен жүруі мүмкін.

Гидролитикалық деградация судың қатысуымен байланыстардың үзілуіне негізделеді; оның жылдамдығы полимердің химиялық құрылымы мен морфологиясына тәуелді.

Гидрофильділік, төмен кристалдылық, төмен торлану тығыздығы және үлкен ашық бет ауданы гидролизді жеделдетуі мүмкін; гидрофобты фрагменттер мен жоғары кристалдылық төзімділікті арттыруы мүмкін.

Тотығу арқылы деградация радикалдық немесе иондық механизмдермен жүреді; оның нәтижесінде функционалдық топтар өзгеріп, полимер тізбегі үзіледі.

Имплант маңындағы нейтрофилдер мен макрофагтар түзетін реактивті оттекті түрлер ұзақ мерзімді тотығу мен стресс-жарылуға ықпал етуі мүмкін.

Биомедициналық полимерді таңдағанда оның бастапқы биоүйлесімділігімен қатар, ұзақ мерзімді химиялық және механикалық тұрақтылығын да бағалау қажет.

Бақылау сұрақтары

Биодеградация ұғымын анықтаңыз. Ол қоршаған ортада және ағза ішінде қалай көрінуі мүмкін?

Полимер қасиеттерінің деградациясына әкелетін физикалық және химиялық процестерді атаңыз.

Гидролиз дегеніміз не және оны қандай факторлар катализдей алады?

Полимердің гидролиз жылдамдығын арттыратын және төмендететін құрылымдық факторларды салыстырыңыз.

ПЭТФ, полиэфирлі уретандар және полиамидтердің гидролитикалық деградация ерекшеліктері қандай?

Гомолитикалық және гетеролитикалық тотығу механизмдерінің айырмашылығы неде?

Тотығу әсерінен кернеулік жарылу қандай кезеңдермен дамиды?

Нейтрофилдер мен макрофагтар полимер имплланттарының тотығуына қалай ықпал етеді?

Гидролитикалық және тотығу арқылы деградацияны салыстырыңыз.