

530117 Material fysik vt 2010

3. Materials struktur

3.8 Biomaterials struktur

[Mitchell 1.5, Poole-Owens:
“Introduction to Nanotechnology”
mm.]

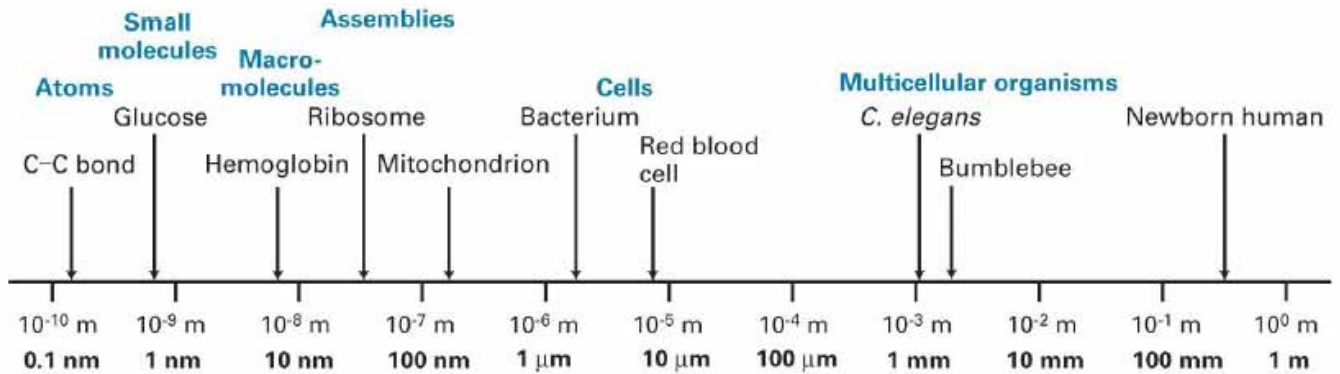
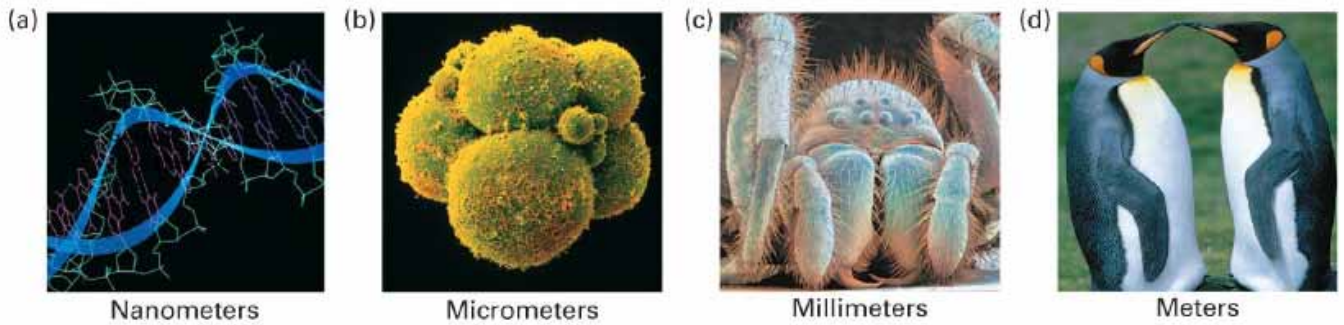


Biomaterial

- Med biomaterial avses material som
 - Är en del av levande organismer
 - Proteiner, DNA, mm.
 - Kan vara i liv, t.ex. hud
 - Bildas av levande organismer
 - T.ex. träd, musselskal, tänder, mm.
 - Är inte levande mera då den används
 - Efterliknar levande organismer
 - ”biomimetic materials”
 - Biokompatibla material
 - Material som kan sättas i levande organismer utan att vara skadliga
 - T.ex. material för proteser, implanter mm.

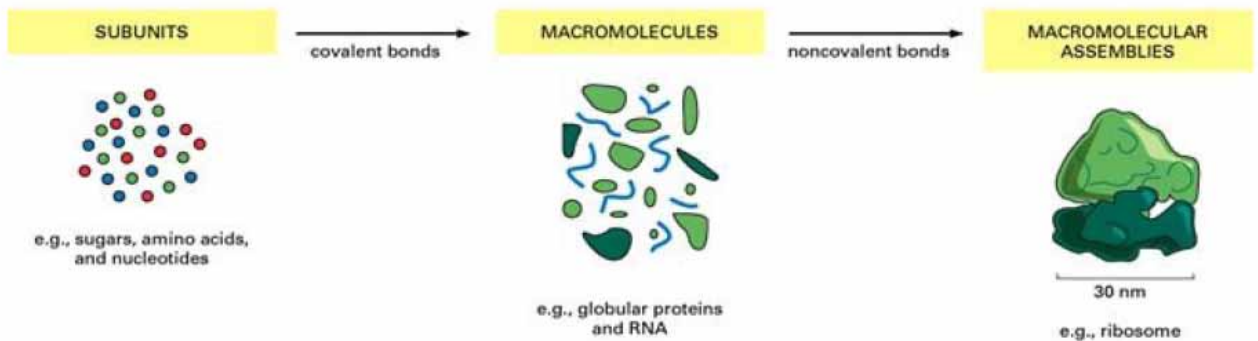


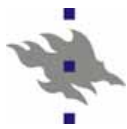
Storleksskalor



Molekylers storleksskalor

- Biologiska molekyler har många olika strukturnivåer

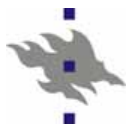




Molekylers storleksskalor: exempel (Da = amu)

Table 12.1. Typical sizes of various biological substances in the nanometer range

Class	Material	M_w (Da)	Size d (nm)
Amino acids	Glycine (smallest amino acid)	75	0.42
	Tryptophan (largest amino acid)	246	0.67
Nucleotides	Cytosine monophosphate (smallest DNA nucleotide)	309	0.81
	Guanine monophosphate (largest DNA nucleotide)	361	0.86
	Adenosine triphosphate (ATP, energy source)	499	0.95
Other molecules	Steric acid $C_{17}H_{35}CO_2H$	284	0.87
	Chlorophyll, in plants	720	1.1
Proteins	Insulin, polypeptide hormone	6,000	2.2
	Hemoglobin, carries oxygen	68,000	7.0
	Albumin, in white of egg	69,000	9.0
	Elastin, cell-supporting material	72,000	5.0
	Fibrinogen, for blood clotting	400,000	50
	Lipoprotein, carrier of cholesterol (globular shape)	1,300,000	20
	Ribosome (where protein synthesis occurs)		30
Viruses	Glycogen granules of liver		150
	Influenza		60
	Tobacco mosaic, length		120
	Bacteriophage T_2		140



Makromolekylers och cellers storlekar: exempel

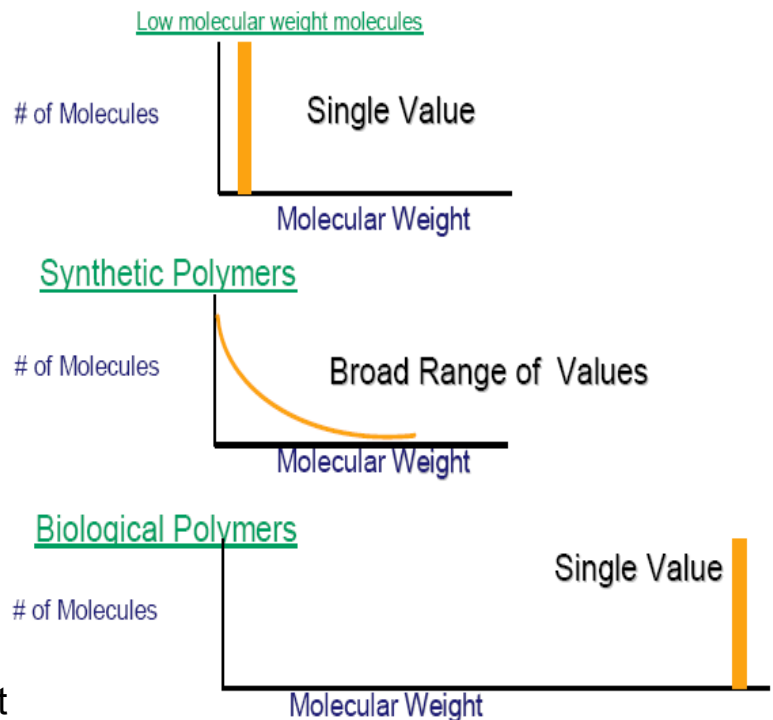
Table 12.2. Typical sizes in micrometers of various biological substances in the mesoscopic range

Class	Material	Size d (μm)
Organelles (structures in cells outside nucleus)	Mitochondrion, where aerobic respiration produces ATP molecules	$0.5 \times 0.9 \times 3$
	Chloroplast, site of photosynthesis, length	4
	Lysosome (vesicle with enzymes for digesting macromolecules)	0.7
	Vacuole of amoeba	10
Cells	<i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) bacterium, length	8
	Human blood platelet	3
	Leukocytes (white blood cells), globular shape	8–15
	Erythrocytes (red blood cells), disk shape	1.5×8
Miscellaneous	Human chromosome	9
	Fascicle in tendon	50–300



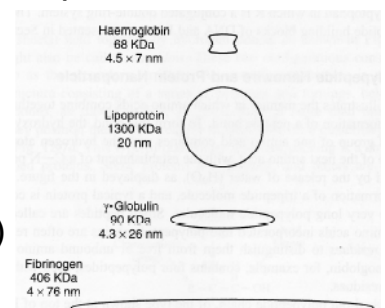
Storleksdistribution

- Organiska och biomolekyler kan ha kvalitativt dramatiskt olika storleksdistributioner:
 - Monodispers: enskild molekyl
 - Syntetiska polymerer: bred distribution
 - Proteiner: monodispers
 - Kan vara mycket stor men ändå exakt



3.8.1. Proteiners struktur

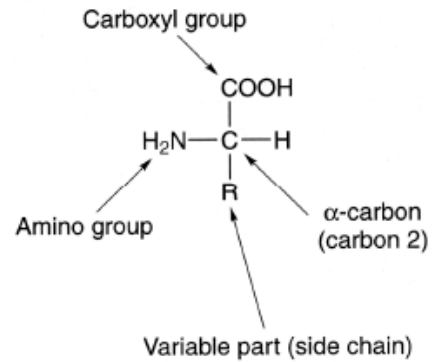
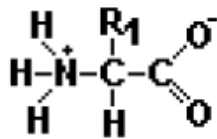
- Vi ser på denna kurs i mer detalj på några grundläggande biomaterial på atomnivå, och ser hur denna leder till strukturer på större skala
- En stor del av all biologi baserar sig på proteiner
 - DNA och RNA har informationen om hur proteiner byggs upp, och dessa orsakar sedan en stor del av cellers struktur och funktion
 - Dessutom kan man numera göra konstgjorda proteiner
- Därmed är det mycket centralt att förstå grunderna om proteiners struktur
 - Bara enskilda proteinmolekyler har 4 olika strukturnivåer (jfr. förra bilden)
 - De finns i otaliga olika storleker





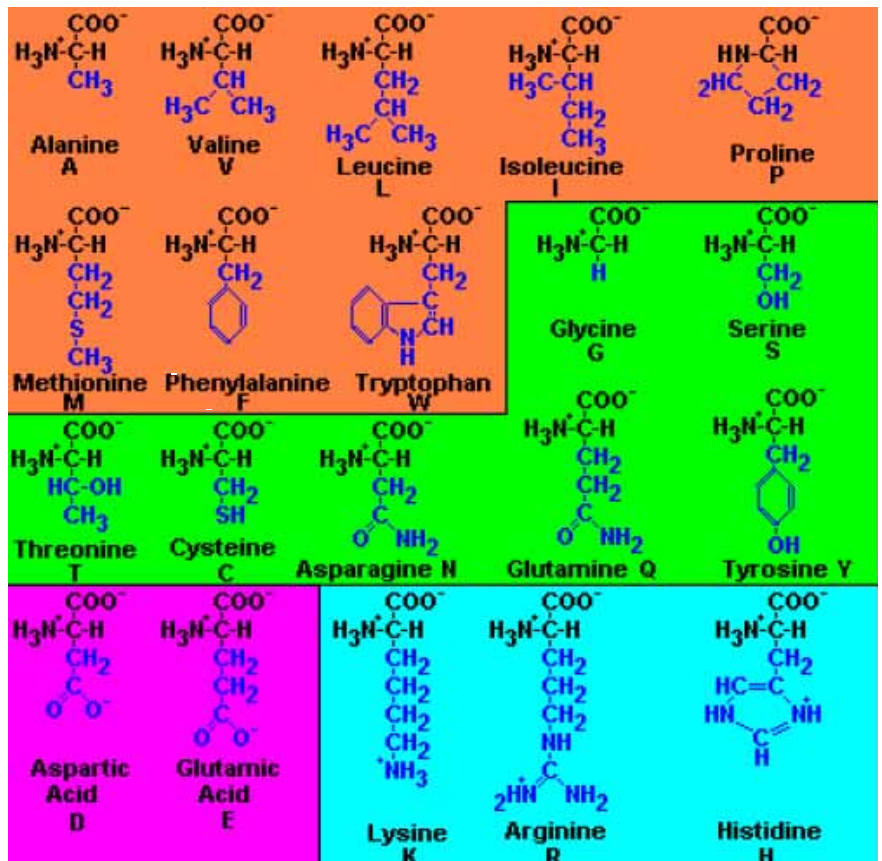
Aminosyror

- Alla proteiner byggs upp av aminosyror
- Grundstrukturen till en aminosyra är:
 - R-delen kan vara i princip vad som helst



Aminosyror

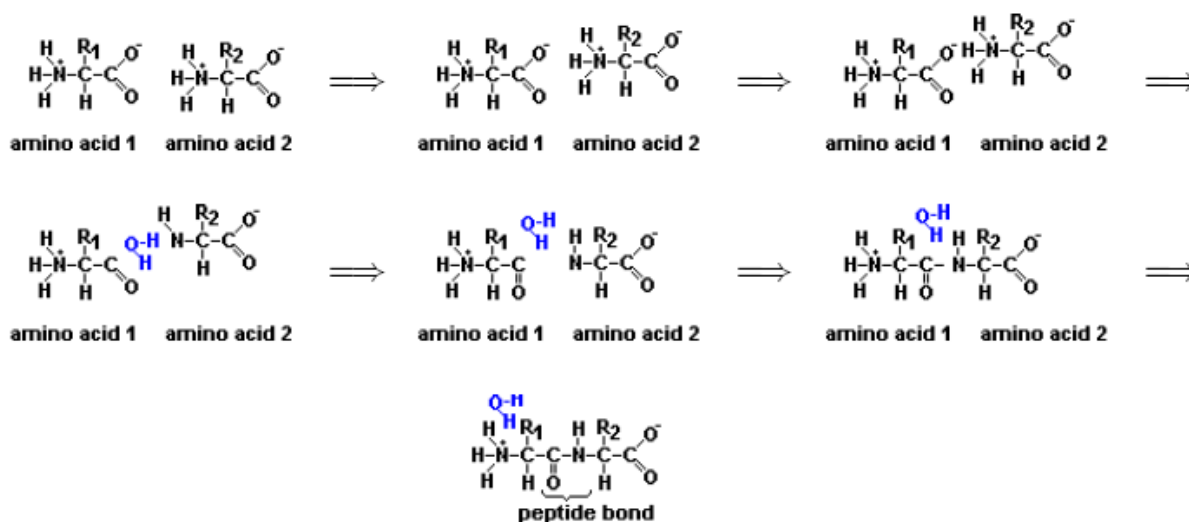
- De vanliga biologiska aminosyrorna är bara 20 till antalet





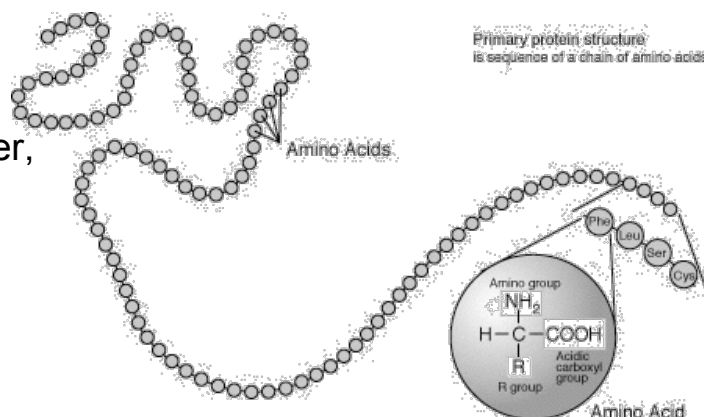
Aminosyre-kedjor

- Aminosyrorna bildar kedjor, proteiner, med följande typs reaktion
 - C-N-bindningen kallas peptid-bindning
 - En vattenmolekyl frigörs i varje reaktion



Primärstruktur: peptidkedja

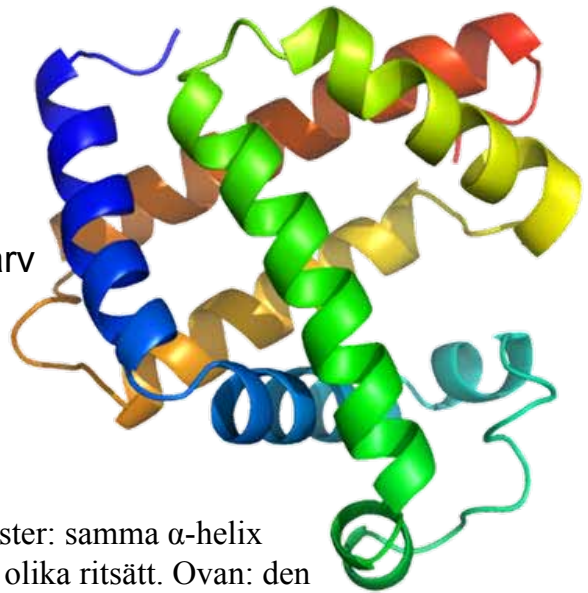
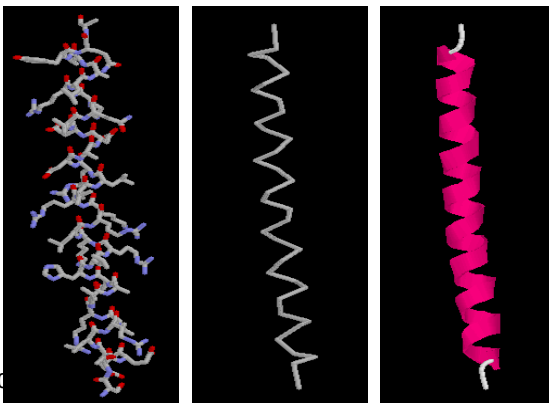
- Kedjan av aminosyror som bildas kallas peptidkedja eller ryggrad ("backbone" på engelska)
- Detta är proteinens **primära struktur**
 - Den är en polymer där aminosyrorna är mererna
 - Notera analogin med block-kopolymerer: redan 2 olika block-kopolymerer kan bilda komplexa strukturer, medan här finns det 20!





Sekundärstruktur: α -helix

- Proteinets sekundärstruktur är den som bildas av aminosyrornas tendens att bilda närliggande struktur
- Det finns två huvudtyper:
- **α -helix**: vätebindningar får peptidkedjan att spontant vridas upp i en helikal form
 - I medeltal 3.6 aminosyror/varv



Vänster: samma α -helix i tre olika ritsätt. Ovan: den tredimensionella strukturen hos proteinet [myoglobin](#). Alfa-helixarna syns här i färg. [Wikipedia]

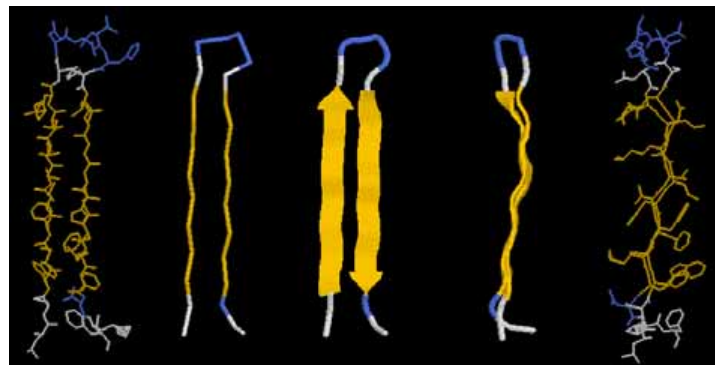
Materialfysik 2010

13



Sekundärstruktur: β -flak

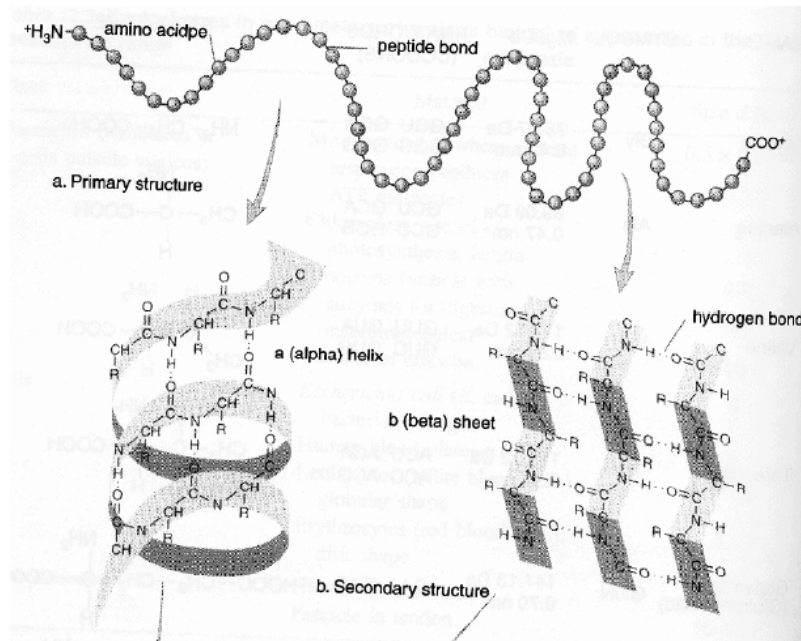
- Den andra huvudtypen är **β -flak** ("beta sheets")
 - Dessa bildas av att två eller flera delar av en kedja binds ihop med varandra så att en grovt sätt jämn yta bildas
 - Vätebindningarna är igen i farten...
- Med **β -sväng** (" β turn") menas delen där kedjan viks på sig själv
- α -helix och β -flak binds ihop av väldefinierade loopar eller av till synes slumpmässigt arrangerade områden ("**random coils**")





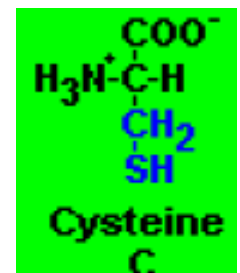
Vätebindningarnas art

- Vätebindningarna i både α -helix och β -flak formas mellan en NH-del i en aminosyra och O-atomen i en annan



Tertiär struktur

- Med den tertiära strukturen menas hela den 3-dimensionella strukturen som proteinet bildas
 - Den tertiära strukturen stabiliseras bl.a. av så kallade disulfid-bindningar ("disulphide bonds") mellan två svavelatomer i aminosyran cystein
 - "Från att cysteinerna är i sin -SH form, kommer två cysteiner tappa sina väteatomer och slå ihop sig så att en -S-S- bindning bildas."
 - Även hydrofoba växelverkningar, vätebindningar, van der Waals mm. spelar sin roll
- Formationen av tertiärstruktur kallas också ofta protein-veckning ("protein folding")
 - Den är en långsam och komplicerad process som är s.g.s. omöjlig att förutspå teoretiskt för större proteiner





Tertiära strukturens betydelse

- Den tertiära strukturen är av helt central betydelse för proteinens funktionalitet
 - Biologiska enzymer är ofta proteiner, och deras funktion bestäms av strukturen
- Den tertiära strukturen behöver inte vara unik: samma primärstruktur (ryggradskedja) kan ha flera olika tertiärstrukturer
 - Energiskillnaderna små => redan vid 300 K kan olika strukturer formas trots att bara en är grundtillståndet
 - Om en protein hamnar i 'fel' tertiärstruktur kan den fungera biologiskt fel
 - T.ex. galna ko-sjukan orsakas av prion-proteiner som har fel veckning!



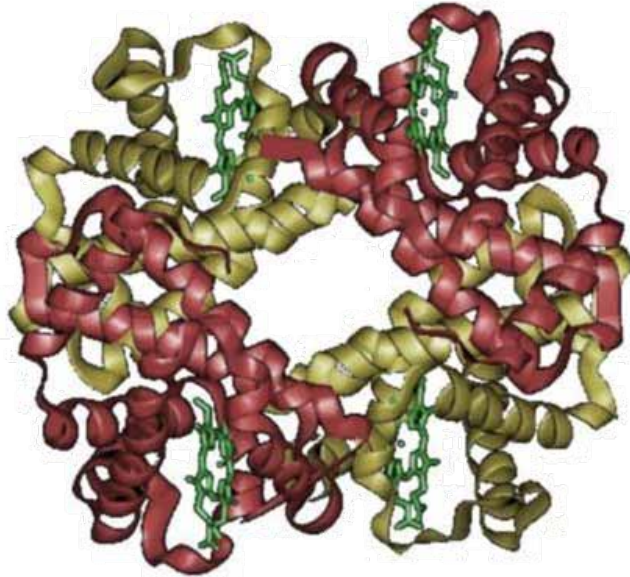
Kvartär struktur

- En stor protein kan bildas av flera polypeptidkedjor (enskilda proteiner) som binds samman av icke-kovalenta krafter
 - Vätebindningar, van der Waals, dipolkrafter, sulfidbindningar mm. mm.
 - Alltså samma som binder ihop tertiära strukturen
- Kvartära strukturen är avgörande för funktionaliteten för den del proteiner
 - Men även enskilda proteiner kan vara funktionella
- Dessa har en (något konfunderande) namngivning där en hel protein kallas mer
 - Proteiner med flera peptidkedjor kallas då **multimer** eller **oligomer**
 - Mer specifikt dimer, trimer, etc.
 - Om en protein består av identiska merer kallas den **homooligomer**, annars **heterooligomer**
 - T.ex. homotetramer, heterodimer etc.



Kvartär struktur

- Exempel: hemoglobin, ett hetero-oligomeriskt protein

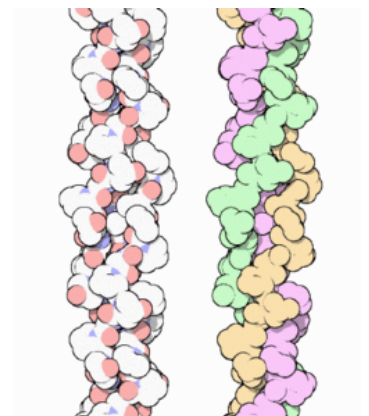


Modell av hemoglobinet tredimensionella struktur. Den har fyra subenheter, av vilka två visas som gula och två som röda. De gröna delarna är hemgrupper, molekyler som innehåller järn



Stora proteinstrukturer

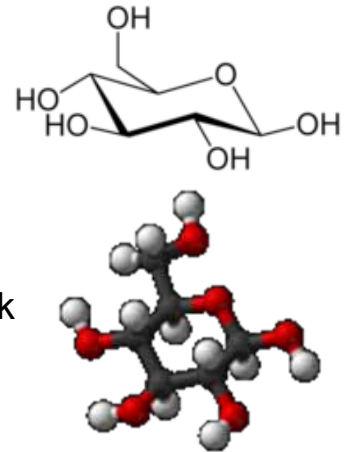
- Proteiner kan bilda tillsammans mycket stora strukturer
- Dessa är ofta viktiga i levande organismer för sammanhållning:
- Exempel: kollagen
 - Består av 5 olika proteiner, finns i olika varianter
 - Ung. 30% av aminosyran glycin, 20% av prolin och dess variant hydroxyprolin
 - Bildar en trippelhelikalstruktur, som dock inte är en α -helix
 - Stark och slits inte lätt
- Kollagener är viktiga beståndsdelar i t.ex. ben, skinn, senor, mm.





3.8.2. Polysackarider

- Polysackarider är polymerer där grundenheterna är sockermolekyler
- Sockermolekyler är de enklaste kolhydraterna, alltså molekyler som består av C, H, O
 - Kolringar med åtminstone en O i ringen
- Polysackarider är kedjor av dessa med den allmänna formen $(C_6H_{10}O_5)_n$ där $n=40-3000$.
 - De är i allmänhet inte monodispersa i storlek (i motsats till proteiner)

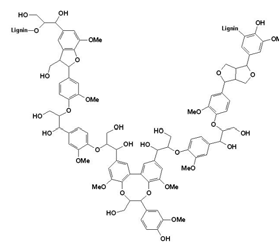
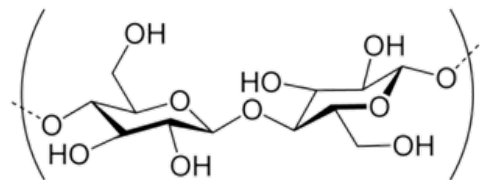


Strukturen av glukos
[Wikipedia]

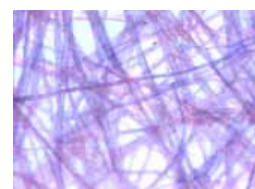


Polysackarider, exempel

- Stärkelse: glukosmolekyler som bildar polysackarider
 - Blandning av amylos och amylopektin
- Cellulosa: $(C_6H_{10}O_5)_n$
 - en polymer av β -glukos
 - Bildar långa kedjor
- Träd:
 - Cellulosa som har lignin mellan sig
- Papper:
 - Nästan rena raka cellulostavar med lite limämne mellan



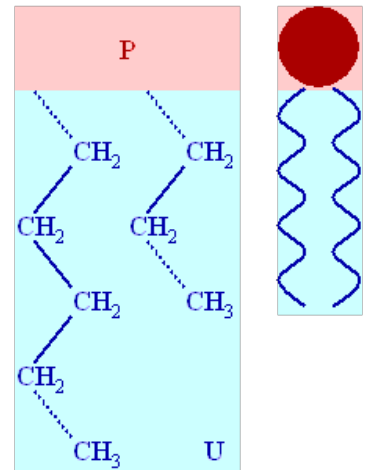
(del av lignin-polymer)





3.8.3. Lipider och fosfolipider

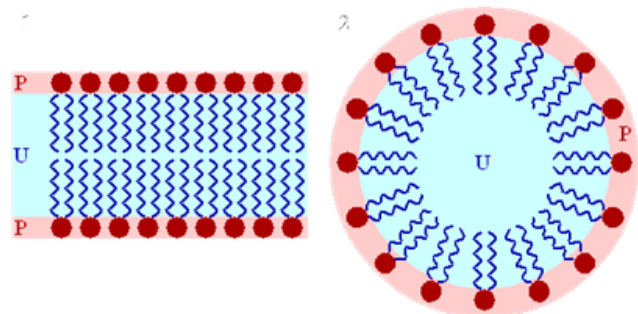
- Långa kolvätekedjor med en aktiv grupp i ändan
 - Relativt olösliga i vatten
 - Lösliga
- Exempel: fettsyror: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$
 - n i allmänhet 12-24
- Fosfolipider:
 - Fettsyror med en negativ fosfat-grupp i ena ändan
 - Fosfatgruppen polär, hydrofilisk
 - Själva kolvätekedjan opolär, hydrofob



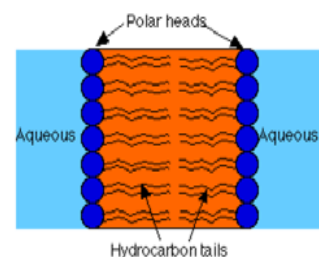
Lipiders självorganisering

- P.g.a. de olika ändorna, har lipider och speciellt fosfolipider en tendens att självorganisera sig
 - Analogt med block-kopolymererna

- Exempel:
 - Till vänster lipid-dubbellager
 - Till höger s.k. *micell*



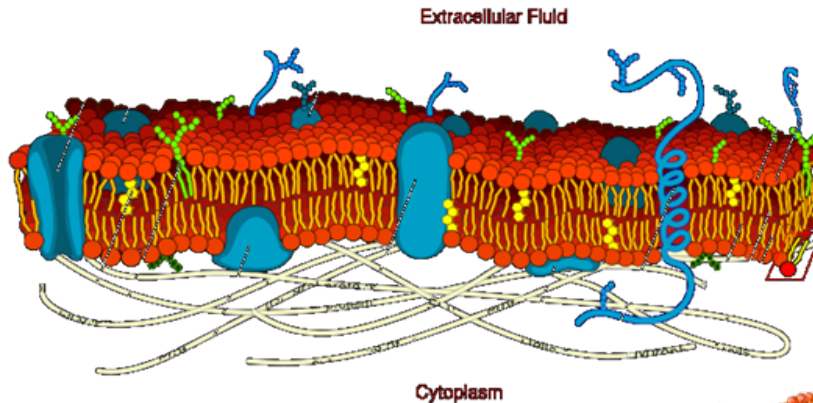
- Dubbellager-strukturen kan bilda en hinna som avstöter vatten!



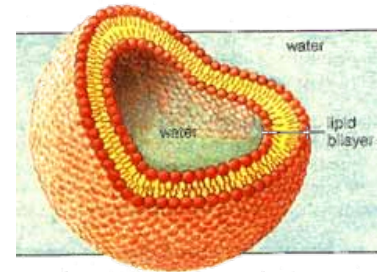


Lipiders förekomst och användning

- Lipidlager är flexibla och delvis permeabla
- Lipid-dubbellager är den centrala delen av cellmembraner

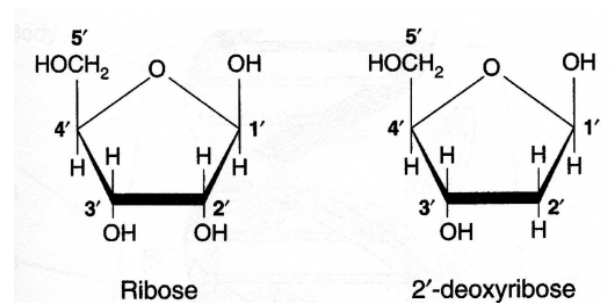


- Lipider i sfärisk form kan (åtminstone i princip) användas för att forma månglagerstrukturer eller behållare för t.ex. läkemedel



3.8.4. Strukturen hos DNA

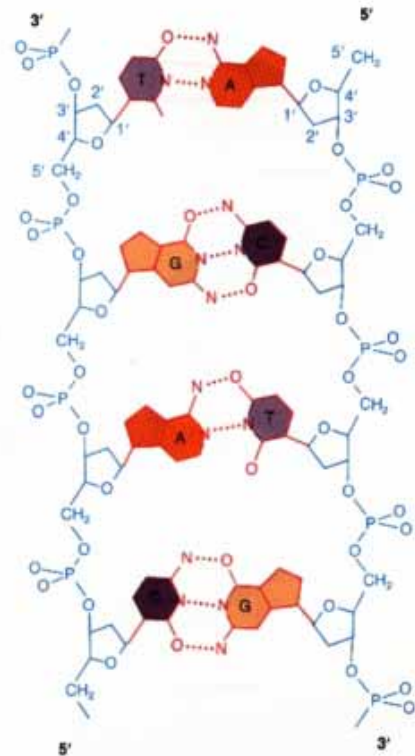
- DNA = deoxyribonukleinsyra
- RNA = ribonukleinsyra
- En 'polymer' med 4 olika enheter som kan upprepas, där varje enskild enhet består av:
 - En bas
 - En sockermolekyl
 - En fosfatgrupp
- Socker- och fosfat-molekylerna alternerar och bildar en 'ryggrad' för molekylen
- Sockern är en av de två följande för RNA resp. DNA





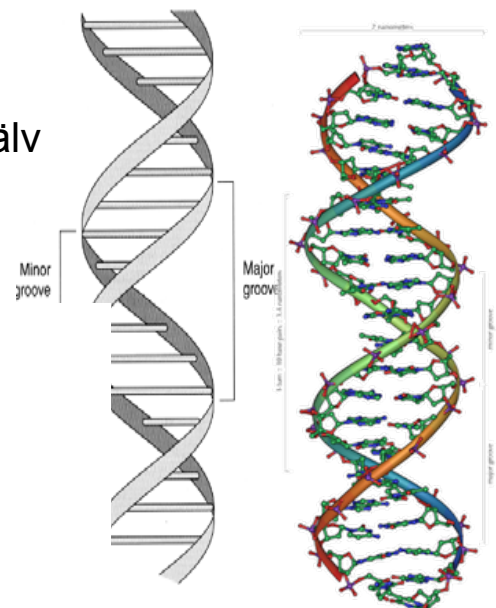
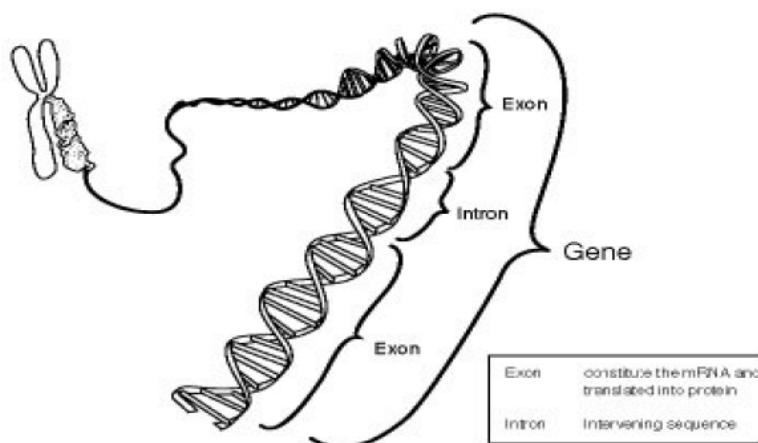
Hela atomnivå-strukturen

- Hela strukturen på atomnivå illustreras till vänster
 - Sockrena och fosfaterna bilden er ryggrad
 - Mellan dem baserna, som är 4 olika molekyler för DNA som är bundna till varandra med vätebindningar
- Baserna är för DNA:
 - A = Adenin, G = Guanin
 - C = Cytosin, T = Thymin
- Dessa binds alltid som A-T eller C-G



Globala strukturen

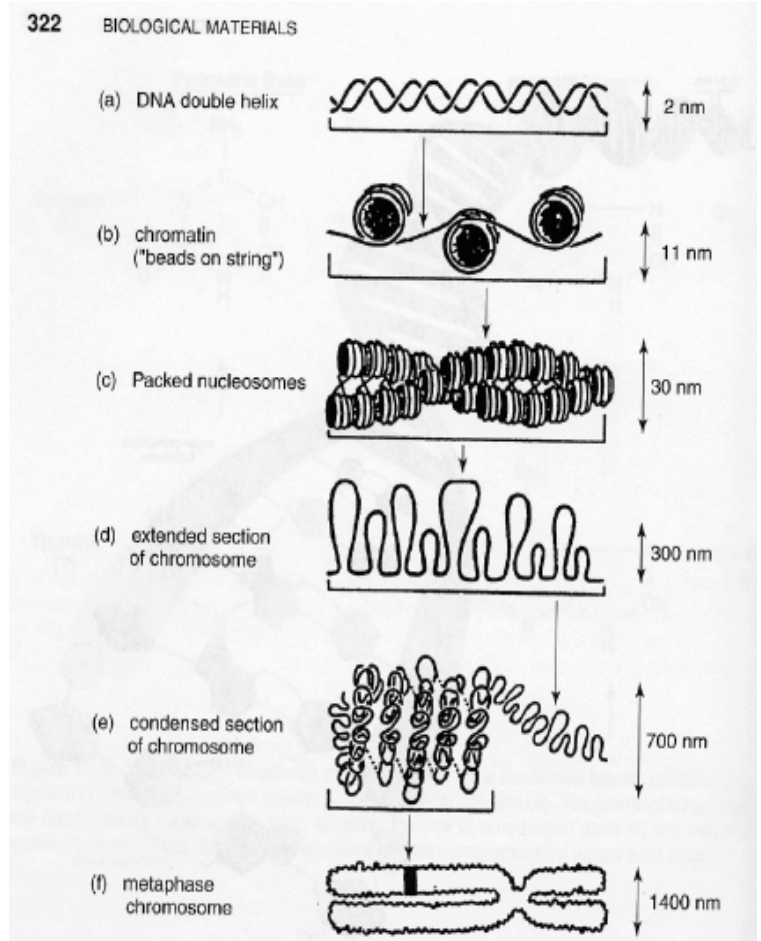
- DNA-kedjan bildar naturligt en helix
- Denna i sin tur kringlar sig kring sig själv och bildar en komplicerad 3D-struktur: en gen





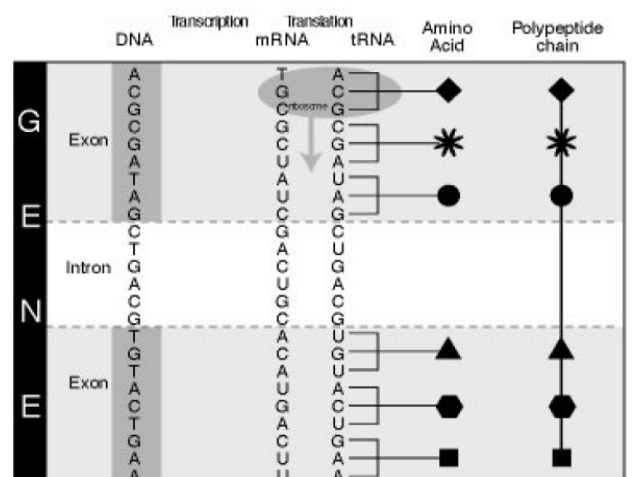
Från DNA till gen

- Vägen till gen är mångfasetterad...



DNA och biologi

- Hela grunden till liv är ju att DNA kodar strukturen i proteiner:
 - P.g.a. dubbelstrukturen och selektiviteten AT och CG kan DNA-kedjan öppnas, kopieras från nåndera sidan och stängas igen med mycket liten risk för att det sker fel
- Via olika former av RNA förmedlas informationen till uppbyggnaden av en protein
- 3 baser i exon-delen i DNA kodas om till en viss av de 20 aminosyror
- Detaljerna i denna funktion hör inte till denna kurs





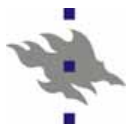
DNA och materialfysik

- Men DNA är av materialfysik-intresse för åtminstone 2 orsaker som utnyttjar DNA:s unika egenskaper:
 - DNA-protein-transkriptionen kan modifieras till att skapa syntetiska proteiner!
 - Mikrober har modifierats så att de kan producera proteiner med olika aminosyror än de 20-standard-ena
 - "Biomimetiska polypeptider"
[<http://online.sfsu.edu/~rone/GEessays/DNAaltlife.html>]
 - DNA i sig självt kan användas för att bygga material(nano)strukturer
- Båda delarna är tillsvidare på grundforskningsstadiet, men verkar mycket lovande



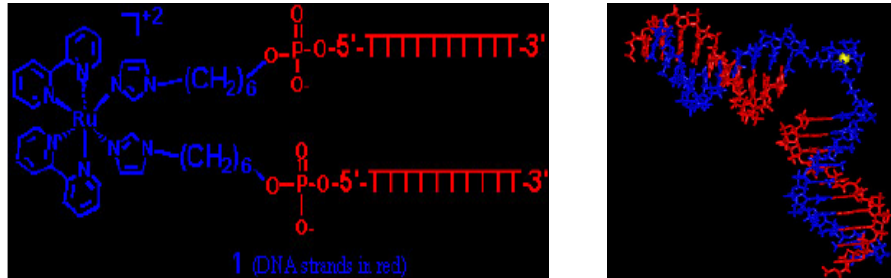
DNA som byggsten

- Den speciala egenskapen hos DNA att dess baspar väljer ut samma baspar gör att man kan bygga 3-dimensionella strukturer av den
- Grundiden är att man skapar olika DNA-kedjor med öppna ändor, som sedan kan kombineras **bara** med någon annan DNA med matchande motända

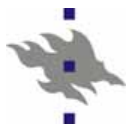
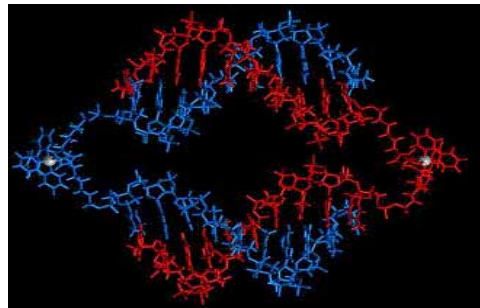


DNA som byggsten

- T.ex. skapa först en DNA-gaffel med en molekyl med 2 DNA-ändor:



- som sedan kan kombineras med en annan för att bilda en 3D-struktur:



DNA som byggsten

- Genom att skapa DNA-kedjor som går över från en helix till en annan kan man skapa t.ex. ett hexagonalt DNA-rör:

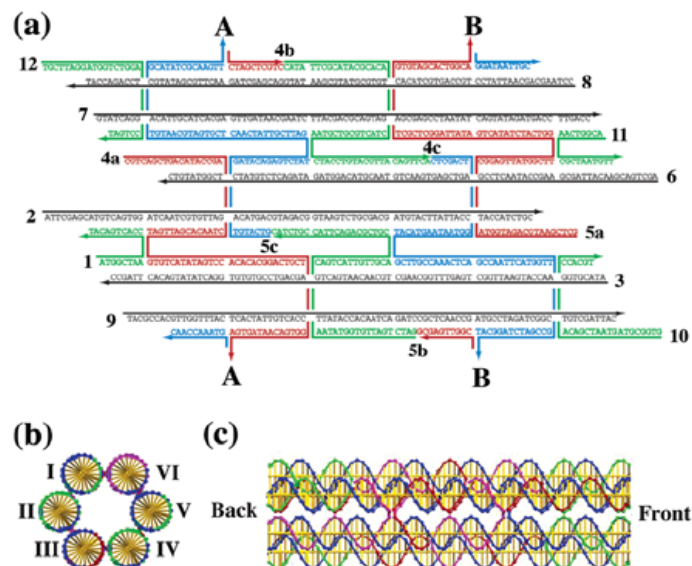
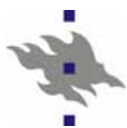
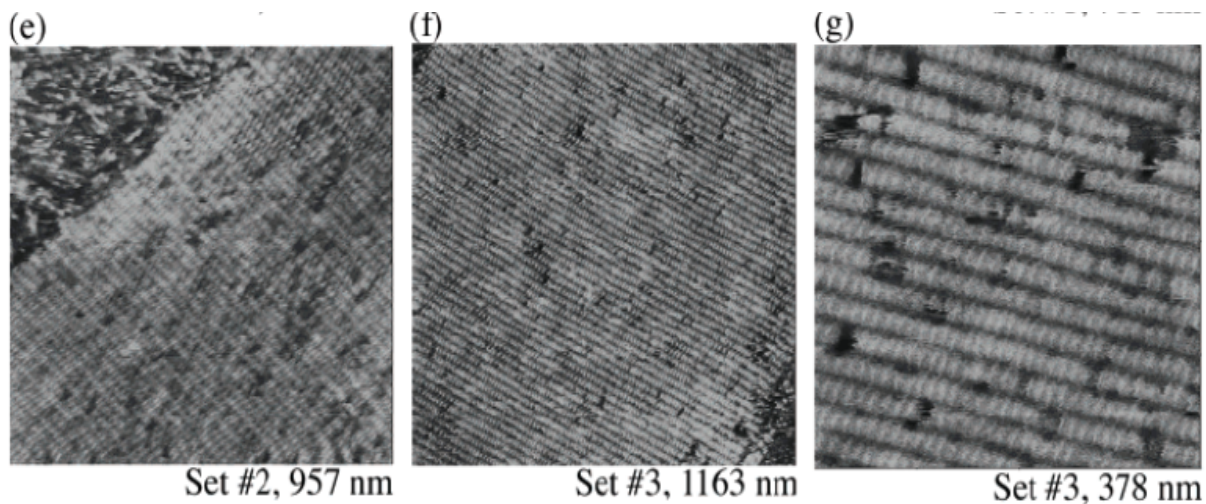


Figure 1. Schematic drawings of the six-helix bundle motif. (a) The strand sequences are shown for a version of this motif with 14 nucleotide pairs between crossovers. Points A and B are the places where the cyclic bundle closes. Strand numbering is indicated. There are six helical strands, shown in black, and the other strands perform the crossovers. (b) A cross-sectional geometrical view of a six helix bundle in which the helices are indicated by Roman numerals. (c) A geometrical side view of a six helix bundle in which the crossovers are separated by seven nucleotide pairs. The back and front are indicated as the ends to be used in self-assembly.



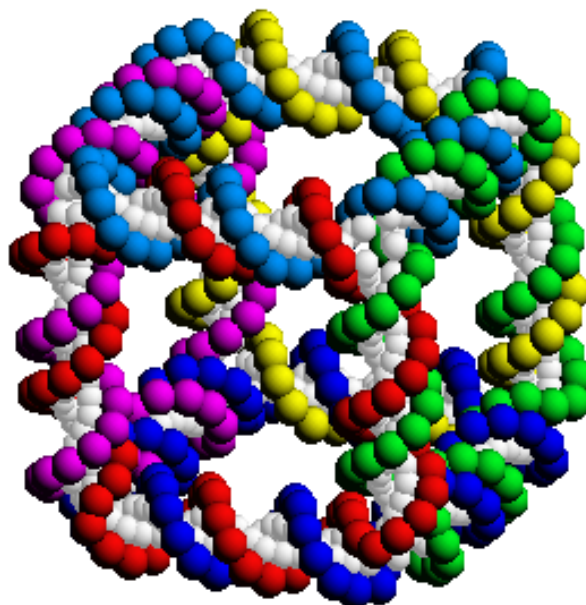
DNA som byggsten

- Dessa raka rör kan organiseras i regelbundna gitter:



DNA-kub

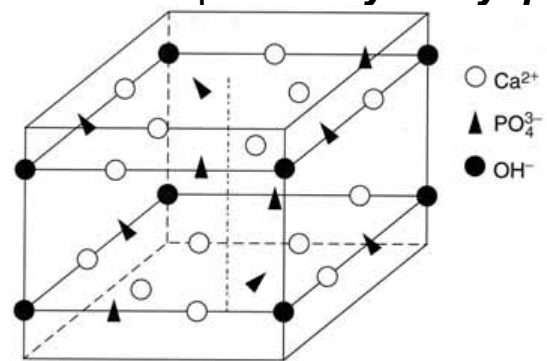
- Det kanske mest impressiva exemplet är uppbyggandet av en DNA-kub:





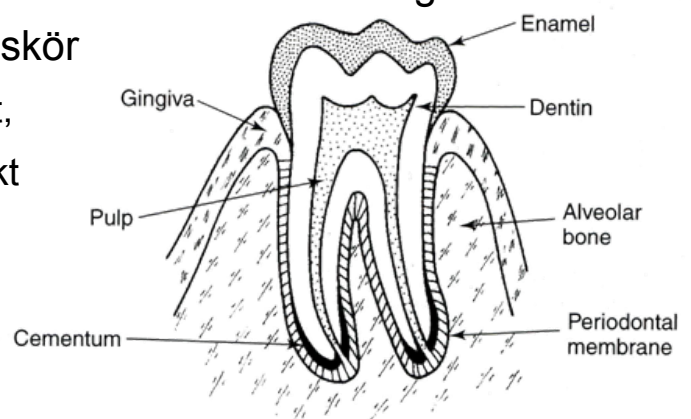
3.8.5. Hårda biomaterial

- Det klart viktigaste hårda biomaterialet är ben
- De hårda delarna i ben och tänder består i huvudsak av kalcium-fosfater, $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$
 - Detta är i sig ett helt icke-organiskt material
- I biologiska sammanhang förekommer kalciumfosfat i allmänhet med vatten, i det ternära systemet $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$
- I människan är den vanligaste formen specifikt **hydroxyapatit** $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$
- Den har en väldefinierad kristallstruktur



Hårda biomaterial: tänder

- Strukturen hos en tand illustreras i bilden till höger
- Emaljen är vit, hård och skör
 - 95 vikt-% hydroxyapatit, 4% vatten, 1% organiskt material
 - Mångkristallint



- Dentinet är ung. 50 vikt-% hydroxyapatit, 32% collagen, 8% polysackarider, 10% vatten



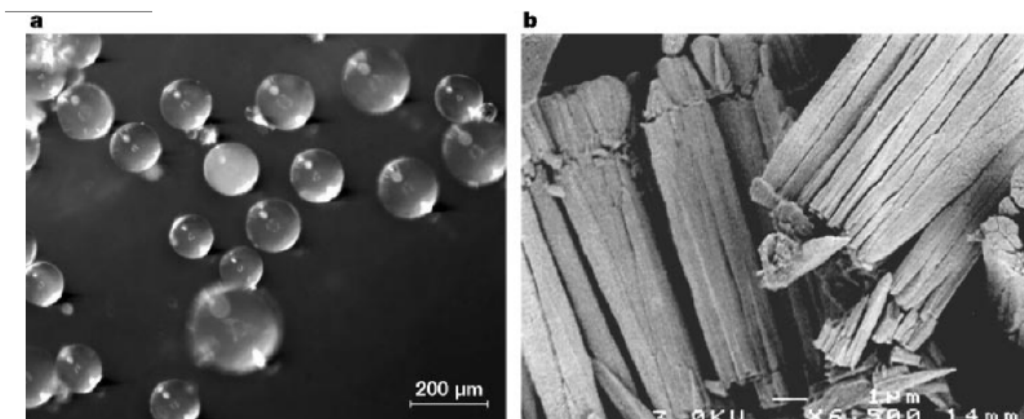
Ben

- Ben är ett kompositmaterial som består av en blandning av hydroxyapatit (ung. 70 %), kollagen, och levande delar
- Ben genomsyras av blodkärl
- Inom ben finns också celler som kallas osteoblaster och osteoklaster
 - Dessa möjliggör tillväxt av nytt ben
- Fåglar har ben där innandelen är mycket poröst => hållbart men lätt material



Biomimetiska material

- **Biomimetik:** tillverkning av material med processer som efterliknar naturliga
- Exempel: artificiella silikater gjort med en process som efterliknar de som sker i en svamp



[Deming et al, Nature 403 (2000) 289]