**Биоминерализация**

**Общие представления о биоминерализации.**

Что такое биоминерализация? Биоминерализация – это контролируемое образование биокомпозитов.

В процессе биоминерализации организмы формируют свои твёрдые части. Это очень древний способ приспособления, его мы можем встретить везде- от одноклеточных до человека. В биосфере процессы биоминерализации играют большую роль. Например, в океане осадочные породы – в основном результат процессов биоминерализации. Термин охватывает очень большую область, так что лучшее его понимание придёт через разбор примеров механизмов и типов биоминерализации.

**Пример применения исследований в области биоминерализации.**

Для того чтобы заинтересовать читателя, приведём пример применения исследований процессов биоминерализации в медицине. (Автора всегда вгоняли в сон голые выкладки или отчёты, особенно в новой для него области без указания практического применения или хотя бы перспектив использования данных исследований). Итак на мой взгляд самый яркий пример – «костный клей». Используется при переломах. Представляет из себя смесь фосфата натрия и соли кальция. Вводиться в место перлома при помощи шприца без хирургического вмешательства. Смесь достаточно просто готовить. Затвердевание в течении 10 минут. При этом получаемая твёрдая фаза почти совпадает по составу с натуральной костью. В дальнейшем происходит её замещение на обычную костную ткань. Особо важно её применение при сложных переломах, когда требуется большое количество спиц. Применение костного клея помогает очень значительно сократить их количество(надо ещё учесть что спицы сильно повреждают кость и крайне болезненны). Ну и конечно стоимость операции сильно сокращается. Больной вместо недели пребывания в больнице (при сложных переломах) проводит там 2-3 дня.

Теперь о создании «костного клея». В 1985 Студент (Констанц) калифорнийского университета в Санта-Круз изучал формирование скелетов кораллов. Основное отличие этого процесса от человеческого – у человека минерализация происходит на белковой матрице (достаточно медленный процесс), а у кораллов – без матрицы (то есть обычное неорганическое образование кристаллов). Т.к. ещё никому не удавалось воспроизвести процессы минерализации на белковой матрице с достаточной скоростью, то Констанц решил использовать коралло-подобную минерализацию. Для проведения и применения исследований Констанцом была создана компания. В скором времени было обнаружено, что при смешении твёрдого источника кальция с с кристаллическим источником фосфорной к-ты и при добавлении раствора фосфата натрия образуется паста, которая быстро кристаллизуется в костно-подобный материал. Дальнейшие исследования длились несколько лет и основной их целью была оптимизация свойств материала и простоты инъекции. Эта стадиия продолжалась несколько лет. Итог этих усилий таков- начались клинические испытания в 12 клиниках в США . Если они пройдут успешно, то возможно это произведёт революцию в лечении переломов.

Теперь от наглядного примера перейдём к основной части обзора. Рассмотрим ткани, при образовании которых важнейшую роль играют процессы биоминерализации. Начнём с кости.

**Кость.**

Кость обладает набором необычный физико-механических св-в:

1. Выдерживает резкие нагрузки

2. Деформируется без разрушении (в определённых пределах)

Так же в организме кость является буферной системой – депо разнообразных ионов. Всё это достигается благодаря 3-х фазной структуры кости.

Состав этих фаз:

1. Коллагеновый остов кости (его можно сравнить с арматурой в железобетоне).

2. Основная часть кости – кристаллический гидроксоаппатит.

3. Третья часть кости несёт скорее вспомогательные ф-ции, чем механические. Она состоит из различных органических матриц которые направляют кристаллизацию кости и регулируют обмен.

В целом кость является крайне сложной системой обладающей ценными свойствами.

Хочется упомянуть о таком интересном факте, что механические св-ва кости в основном зависят от содержания неорганической фазы. (см. рисунок 1).

Кость состоит из коллагена 1-го типа которые связаны с кристаллами фосфата кальция в определённом порядке. Костные кристаллы крайне малы ~ в среднем 50 нм длинной, шириной в 25 нм и толщиной в 3 нм. В связи с большой поверхностью энергия взаимодействия очень велика. Гидроксоапатитовая фаза содержит от 4 до 6 % карбонатов. Средний состав кости следующий: Ca8.3(PO4)4.3(CO2)3x(HPO4)y(OH)0.3 . С возрастом х возрастает, а у падает. Достаточно интересно что сумма х+у остаётся постоянной и равным 1,7. Структура кости изменяется в зависимости от её ф-ции. (см рисунок 2).

Стадии минерализации кости.

1. Образование органической матрицы

2. Минерализация органической матрицы

3. Вторичная минерализация кости (связана с её постоянным формированием и развитием).

Сам процесс минерализации кости крайне сложен и до конца не исследован. Один из вариантов – Кристаллизация происходит не на коллагеновой матрице, а в пузырьках с мембраной структурой. Ступень кристалличности/аморфности в пузырьках зависит от степени удалённости их от кости – чем дальше, тем аморфней. Ещё одна теория состоит в следующем – в матричных пузырьках находятся только временные депо кальциевых и фосфатных ионов. Кристаллизация происходит на органической матрице. Существует возможность и двухстадийной биоминерализации – образование зародышевых кристаллов и дальнейший их рост на белковой матрице.

Считается что сразу образуется гидроксоаппатит(хотя велика вероятность того, что начально образование октокальцефосфата.)

Далее механизмы биоминерализации будут рассмотрены более подробно.

Модели биоминерализации.

Для создания моделей биоминерализаци весьма важны химические представления о процессах образования кристаллов и агрегирования частиц в определённых условиях. Примеры моделей основаны на следующих процессах –

1. мембранно-пузырьковое осаждение

2. осаждение из растворов с последующей кристаллизацией

3. осаждение и рост кристаллов под воздействием органических в-в.

Может возникнуть вопрос - зачем нам иметь представление о механизмах биоминерализации? Ответ – учитывая механизмы легче создавать биосовместимые материалы и лечить болезни связанные с нарушением образования твёрдых тканей.

Начнём наше рассмотрение с мембранно-пузырькового осаждения. Этот механизм играет огромную роль в формировании неорганических твёрдых веществ in vivo. Этот процесс моделировался при осаждении в синтетических фосфолипидных мембранных пузырьках диаметром ~ 30 нм. Целью такого моделирования было определение возможностей мембранно-пузырьковой минерализации и способов контроля этих процессов. Для сравнения материалы получаемые таким образом могут принципиально отличаться от полученных обычным осаждением в растворе. Химические потенциалы генерируемые в микрообьёмах пузырьков изминяют редокс-потенциалы, кинетические и структурные св-ва материала.

Пузырьки с мембраной из фосфатидил холина можно получить, облучая ультразвуком водную дисперсию липида около точки перехода гель-жидкость. Если взять р-р металла в этом процессе, то ионы метала будут находиться внутри пузырьков. Всё теперь в пузырьках можно проводить процесс биоминерализации при использовании таких мембренно-проницаемых в-в/ионов как H2S, OH-, и другие. Можно также ввести в мембрану ионопроводящие каналы.

До проведения р-ции большинство ионов прочно связывается с фосфатной частью фосфолипидов и нуклеация была локализована на органическом слое. При проведении осаждения р-ра хлорида железа(III) в р-ре оюразовывался чистый гоетит (?-FeOOH), а в пузырьках образовался сферулит-магнетит Fe2O3, и ферригидрит. Эти различия объясняются в основном кинетическим контролем – мембрана пропускает ионы с определённой скоростью, но также большую роль вносит и фосфолипидная матрица.

Возможен также процесс биоминерализации основанный на транспорте катионов через фосфолипидную мембрану. Но для этого транспорта не обходимы ионофоры. Их строение может быть весьма разнообразным. Чаще всего для селективного транспорта катионов 2-й группы используют краун эфиры.

Огромным преимуществом пузырьковой биоминерализации является возможность регуляции рН р-ра как в пузырьках так и в окружающей среде. Примеров и общих закономерностей в этом случае я приводить не буду т.к. влияние рН высокоспецифично для каждой р-ции.

Мы можем видить что моделируя пузырьковую минерализацию мы получили очень гибкий инструмент для создания биокомпозитов и просто материалов с заданными с-вами.

Следующий важнейший класс моделей, котором я расскажу, подробно это минерализация на органических матрицах. В качестве матрицы берём плёнки Лангмуира – Блоджета. Минерализацию CaCO3 можно было регулировать, добавляя мономолекулярные плёнки из стеариновой кислоты, или октадецил амина. Наиболее характерным фактом, на мой взгляд, является то, что в присутствии плёнок из октодециламина тип кристаллов CaCO3 переставал зависеть от концентрации кальция.