

Streszczenie

Polihydroksyalkaniany (PHA), nazywane również bakteryjnymi poliestrami lub biopoliestrami, ze względu na swoje wyjątkowe właściwości cieszą się bardzo dużym zainteresowaniem środowiska naukowego. Bakteryjne poliestry na tle innych polimerów wyróżniają się w szczególności bardzo dobrą biodegradowalnością oraz wysoką biokompatybilnością w stosunku do tkanek zwierzęcych. Pierwsza z wymienionych zalet wynika w dużej mierze z faktu, że bakterie degradujące biopoliestry zasiedlają niemal wszystkie typy środowisk lądowych i wodnych. Wysoka biodegradowalność w środowiskach, w których zwykle składa się odpady, podobieństwo właściwości mechanicznych do polipropylenu czy też polietylenu niskiej gęstości, a także możliwość otrzymywania PHA z surowców odnawialnych sprawiają, że biopoliestry uważa się za jednych z najlepszych kandydatów do zastąpienia polimerów pochodzenia petrochemicznego.

Oprócz wyjątkowej biodegradowalności PHA cechują się również niezwykle biokompatybilnością. Wynika to po części z faktu, że oligomeryczny poli(3-hydroksymaślan) (w literaturze określany skrótem cPHB), a także produkt końcowy jego rozkładu *in vivo*, to jest kwas 3-hydroksymaślowy (3HB), występują powszechnie w wielu tkankach wyższych ssaków, w tym również w tkankach ludzkich. cPHB tworzy kanały jonowe w błonie komórkowej komórek eukariotycznych, z kolei 3HB zalicza się do ciał ketonowych. Co więcej, 3HB nie jest na tyle kwasowy, aby – jak na przykład kwas mlekowy, będący produktem degradacji polilaktydu (PLA) – powodować wystąpienie między innymi przewlekłych stanów zapalnych i nekrozy. Wszczepieniu PHA towarzyszy wprawdzie odpowiedź odpornościowa organizmu na ciało obce, przy czym ta często szybko ustępuje, prowadząc w następstwie do akceptacji implantu przez organizm gospodarza. W konsekwencji biopoliestry wywołują częstokroć łagodniejszą reakcję immunologiczną niż implanty wytworzone z PLA, poli(laktydu-*ko*-glikolidu) (PLGA) czy polikaprolaktonu (PCL).

Jak widać, PHA posiadają szereg zalet. Nie są jednak wolne od wad, które skutecznie ograniczają możliwości ich praktycznego wykorzystania. Dwa najważniejsze biopoliestry – PHB i poli(3-hydroksymaślan-*ko*-3-hydroksywalerian) (PHBV) – charakteryzują się względnie wysoką krystalicznością, co sprawia, że materiały z nich wytworzone są sztywne i kruche. Wyższy stopień krystaliczności skutkuje ponadto wolniejszą degradacją *in vivo*, jak również silniejszą odpowiedzią układu immunologicznego na implant. Z punktu widzenia inżynierii tkankowej szczególnie istotną wadą biopoliestrów jest ich hydrofobowość. Wszystkie wymienione w tym akapicie wady można w znacznym stopniu wyeliminować, przeprowadzając modyfikację struktury chemicznej PHB lub PHBV.

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie nowych metod chemicznej modyfikacji struktury PHB i PHBV. W następstwie zastosowania tych metod poprawie miały ulec właściwości użytkowe tych polimerów, w tym przede wszystkim właściwości termiczne i biologiczne. W ramach rozprawy opracowano trzy metody pozwalające na zmianę struktury chemicznej bakteryjnych poliestrów. W dwóch z tych trzech metod wykorzystano nieopisaną wcześniej w literaturze reakcję heterogeniczną między biopoliestrem a borowodorkiem litu (LiBH_4). Reakcja ta, polegająca na degradacji poliestrowych łańcuchów, pozwoliła otrzymać oligomery 3HB o względnie niskich masach molowych i dobrze scharakteryzowanych grupach końcowych (grupach hydroksylowych). Oligomery te użyto w syntezie kopolimeru multiblokowego na bazie PHB. W syntezie polimerów zawierających bloki pochodzące od oligomerycznego 3HB, oprócz makromonomerów otrzymanych w wyniku reakcji redukcji, wykorzystano również oligomery będące produktami reakcji transestryfikacji wysokocząsteczkowego biopoliestru; jako komonomery użyto kwas sebacynowy lub kwas adypinowy. Otrzymano więc dwa nowe rodzaje kopolimerów, różniące się składem chemicznym, w tym w szczególności zawartością nierozgałęzionych merów. Oba rodzaje kopolimerów okazały się mieć lepsze właściwości termiczne (mniejszą krystaliczność, niższą temperaturę zeszklenia i topnienia) niż homopolimer PHB o zbliżonej do nich średniej masie molowej.

Opracowaną metodę heterogenicznej redukcji wykorzystano ponadto w celu zmodyfikowania struktury chemicznej powierzchni wyrobów wytworzonych z PHBV. Dużą zaletą metody modyfikacji z użyciem LiBH_4 jest to, że wzrost stężenia powierzchniowych grup polarnych dokonuje się w bardzo łagodnych warunkach – w krótkim czasie i w temperaturze pokojowej. Dzięki temu udało się zwiększyć hydrofilowość przedzonych z PHBV mat, nie wpływając przy tym na właściwości morfologiczne składających się na nią włókien. Zmodyfikowane za pomocą LiBH_4 włókna okazały się stymulować żywotność i proliferację osteoblastów w blisko trzykrotnie większym stopniu niż włókna niemodyfikowane. Warto zaznaczyć, że metoda z użyciem LiBH_4 jest pierwszą opisaną w literaturze metodą chemiczną, która nie opiera się na mechanizmach rodnikowych i która umożliwia modyfikację struktury chemicznej powierzchni włókien biopoliestrowych.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że postępowanie polegające na wprowadzeniu do łańcucha głównego biopoliestru krótkołańcuchowych merów jest skutecznym sposobem polepszenia jego właściwości termicznych i przetwórczych. Wyniki dowodzą ponadto, że poprawę interakcji między biopoliestrem a komórkami można uzyskać, modyfikując strukturę chemiczną powierzchni wytworzonego z PHA rusztowania tkankowego. Opracowane w ramach niniejszej pracy metody chemicznej modyfikacji biopoliestrow przyczyniają się do poszerzenia wiedzy na temat ich właściwości chemicznych, a także do zwiększenia możliwości ich potencjalnego wykorzystania w inżynierii tkankowej.