

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO - TECHNOLOGICKÁ

BIOMINERALIZACE A JEJÍ VYUŽITÍ
V NANOTECHNOLOGII

Lucie Kissová

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2011

**TADY BUDE OFICIÁLNÍ ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE – 2
STRANY**

Poděkování

Děkuji vedoucí bakalářské práce paní Ing. Pavle Honcové za ochotu a pozornost, kterou věnovala mé práci a za její odborné rady při vypracování této bakalářské práce.

Dále děkuji své rodině za podporu a finanční jistotu během celého studia.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Biomineralizace a její uplatnění v nanotechnologii vypracovala samostatně a použila jsem zdroje, které uvádím v seznamu literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20. 6. 2011

.....

Lucie Kissová

ANOTACE

Cílem bakalářské práce s názvem Biomineralizace a její využití v nanotechnologii je seznámení s možnostmi využití nanočástic biominerálů v nanotechnologii. První část práce se zabývá biomineralizací a jejími obecnými zásadami. Následuje rozdělení biominerálů, jejich výskyt a funkce v živých organismech. Poslední část práce pojednává o využití nanočástic v nanomedicíně a nanobiotechnologii, zejména pro cílený transport léčiv.

KLÍČOVÁ SLOVA

Biomineralizace, biominerál, nanočástice, nanotechnologie, nanomedicína.

TITLE

Biominingalization and its application in nanotechnology

ANNOTATION

The aim of this bachelor work called Biominingalization and its application in nanotechnology is description of the possibilities of biomineral nanoparticles and their use in technology. The first part of this thesis concerns with biominingalization and its general principles. Then there are classification of biominerals and their incidence and function in living organisms. The last part of this work is about the use of the nanoparticles in nanomedicine and nanotechnology, especially for the transport of pharmaceuticals.

KEYWORDS

Biominingalization, biominerals, nanoparticles, nanotechnology, nanomedicine.

OBSAH

Úvod	9
1 Biomineralizace	9
1.1 Obecné zásady biomineralizace	10
1.1.1 Biologicky indukovaná biomineralizace	10
1.1.2 Biologicky řízená biomineralizace	11
1.1.3 Místo biomineralizace.....	11
1.1.4 Kontrolní (řízené) mechanismy	13
1.1.4.1 Chemická kontrola	13
1.1.4.2 Prostorová kontrola.....	13
1.1.4.3 Struktura.....	13
1.1.4.4 Morfologická kontrola	14
1.1.4.5 Konstrukční řízení (kontrola).....	14
1.1.5 Obecný model	15
2 Biominerály	15
2.1 Biogenní minerály a jejich role na Zemi	16
2.2 Tvorba biominerálů.....	17
2.3 Rozdělení biominerálů	18
3 Biominerály železa	20
3.1 Magnetotaktické bakterie.....	20
3.1.1 Magnetosomy.....	21
3.1.2 Aplikace magnetitu v nanotechnologii	22
3.2 Redukující bakterie a sulfát redukující bakterie	22
4 Biominerály vápníku	22
4.1 Ušej mořská – plž.....	22
4.2 Ophiocoma wendtii.....	23
4.2.1 Využití v nanotechnologii.....	24
4.3 Slávka jedlá – mlž.....	24
4.4 Gravitační senzor	24
4.5 Apatit (fosforečnan vápenatý)	25
4.6 Nanobakterie	25

5. Biominerály křemíku	25
5.1 Rozsivky	25
5.1.1 Rozdělení rozsivek.....	26
5.1.2 Schránka rozsivek – frustula.....	26
5.1.3 Využití v nanotechnologii.....	27
5.2 Venušin koš (Euplectella aspergillum)	27
5.3 Radiolaria (mřížovci).....	28
6. Využití nanočástic biominerálů v nanomedicíně a nanobiotechnologii	29
6.1 Magnetické nanočástice	29
6.1.1. Příprava magnetických nanočástic.....	31
6.1.1.1. Koprecipitace z vodného roztoku s obsahem solí železa.....	32
6.1.1.2 Vysokoteplotní reakce	33
6.1.1.3 Reakce v reversních micelách.....	34
6.1.2 Magnetit jako nanonosič léčiv	34
6.2 Nanočástice SiO ₂	34
6.2.1 Cornell-dots	35
6.2.2 Zlaté nanostřely.....	36
6.2.3 Využití SiO ₂ při optické detekci	36
6.2.4 Další použití nanočástic SiO ₂	37
6.3 Nanočástice hydroxyapatitu (NanoHAP)	37
6.3.1 Nanočástice HAP pro přirozenou opravu zubů	38
Závěr	39
Literatura	40

ÚVOD

Lidé objevili svět nanotechnologií teprve v polovině 20. století, ale příroda tato tajemství zná a používá už celá tisíciletí při tvorbě živé a neživé přírody. Většina životních procesů probíhá v nanorozměrech. Tímto se pro vědu stává příroda nesmírně bohatým zdrojem inspirací, a proto soustřeďuje svůj zájem na vytváření struktur podobných vlastností, které pak uplatňuje ve všedním životě. Příkladem takové přírodní nanotechnologie může být biomineralizace.¹

1. BIOMINERALIZACE

Základní složky v molekulárních systémech mají rozměry menší než 1 nm nebo ve spodní části nanometrické škály. Příroda ukázala, že lze samosestavováním z těchto základních kamenů vytvářet objekty větších systémů, v měřítku nanometrů, mikrometrů i ve větších rozměrových škálách. Příroda používá jen několik druhů materiálů pro vytváření ohromujícího množství živých forem. Přírodní materiály jsou většinou složeny z organických a anorganických krystalů a z amorfni fáze. Organická fáze zaujímá malou část celkového objemu a její funkce sahají od utužování tkání po syntetizování vysoce účinných minerálů. Anorganickou složku mohou tvořit monokrystaly nebo agregáty vysoce uspořádaných souborů, umožňující vytváření hierarchické struktury v různých délkových škálách. Z pohledu vlastností tohoto kompozitu má prvořadý význam rozhraní mezi měkkou organickou hmotou a relativně tvrdým anorganickým materiálem. Za účelem syntézy funkčních organicko-anorganických materiálů vyvinula příroda nový druh chemie, který sloučil syntézu a konstrukci tvrdé anorganické a měkké organické hmoty. Věda byla uplatněna přírodou při vytváření tvrdých součástí živých organismů jako jsou makroskopické struktury ústřic, korálů, slonoviny, kostí a zubní skloviny. Tato věda se nazývá biomineralizace.²

Je to proces, při němž živé organismy produkují biogenní minerály, které tvoří součást jejich organismu. Minerály mají různé funkce, nejčastěji fungují jako opora těla, ale také jako ochrana před predátory.³

Biomineralizace se zabývá studiem vzniku, struktury a vlastností anorganických pevných látek uložených v biologických systémech. Zahrnuje selektivní extrakci a zavádění prvků z místního prostředí a jejich členění do funkčních struktur pod přísnou biologickou kontrolou. Je důležitou součástí života.⁴

Oborem, který se zabývá napodobováním přírodních materiálů a struktur je biomimetika. Vznikla v osmdesátých letech 20. století, vychází z bioniky (ze zkoumání principů živé přírody). Důležitým zdrojem jejího poznání jsou anorganické materiály (biominerály), z nichž jsou utvořeny například kostry živočichů, ulity, skořápky, korálové útvary apod.⁵

1.1 Obecné zásady biomineralizace

Zahrnují:⁴

- Biologicky indukovanou biomineralizaci
- Biologicky řízenou biomineralizaci
- Místo biomineralizace
- Kontrolní mechanismy
- Obecný model

1.1.1 Biologicky indukovaná biomineralizace

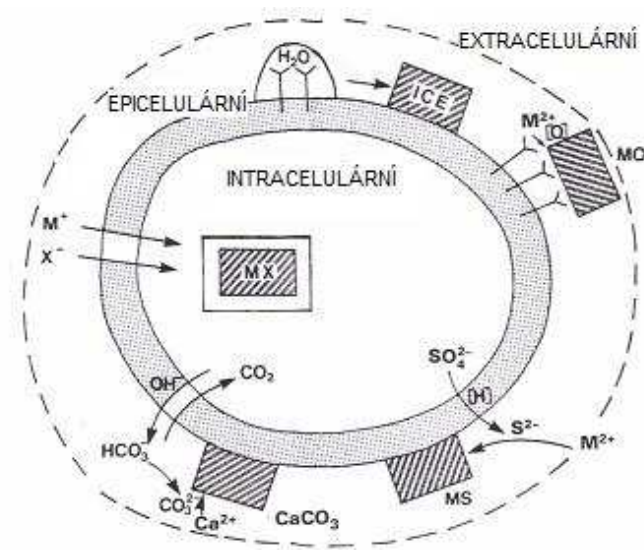
Anorganické minerály vznikají náhodně srážením z druhotných interakcí mezi různorodými metabolickými procesy a okolním prostředím.

V některých typech zelených řas probíhá reakce



při níž dochází k metabolickému odstranění oxidu uhličitého během fotosyntézy v souladu s chemickou rovnováhou.

Vytlačování metabolických produktů přes nebo do buněčné stěny bakterie může vyplývat z biologického umělého srážení různých anorganických minerálů s vnějšími kovovými ionty. Některé bakterie mohou hromadit a pasivovat toxické kovové ionty (př.: UO_2^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+}). Biologicky indukovaná biomineralizace by mohla mít důležitou roli při čištění znečištěných vod a půd⁴ a jednoduché schema jejího působení spojeného s reakcí s buněčnou stěnou je uvedeno na Obr. 1.



Obr. 1 Biologicky indukovaná biomineralizace, reakce spojené s buněčnou stěnou.⁴

Minerály se tvoří u povrchu buňky, kde zůstávají připevněny k buněčné stěně. Organické látky buněčné stěny (lipidy, bílkoviny, proteiny) vytváří místa pro srážky.⁴

1.1.2 Biologicky řízená biomineralizace

Jedná se o důležitý řízený proces, u něhož dochází ke vzniku nerostů s unikátními strukturami, mezi které patří kosti, skořápky a zuby. Vyznačují se specifickými biologickými funkcemi. Tyto biominerály jsou identifikovány pomocí krystalochemických vlastností.

Hlavními znaky těchto biominerálů jsou jednotné velikosti částic, dobře definované struktury a kompozity, vysoká úroveň prostorového uspořádání, komplexní morfologie, řízená agregace a struktura, výhodnější krystalografická orientace a hierarchické struktury vyššího řádu. Příkladem je magnetotaktická bakterie produkující nanočástice magnetitu se speciálním specifickým tvarem. Tato morfologie by mohla být známkou mimozemského života v meteoritech.⁴

1.1.3 Místo biomineralizace

Biomineralizaci lze sledovat ve čtyřech hlavních biologických oblastech.⁴

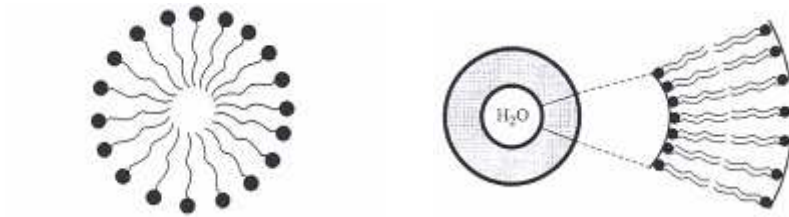
Těmito oblastmi jsou:⁴

- Epicelulární prostor – na buněčných stěnách
- Mezibuněčný prostor – v místech mezi těsně nahuštěnými buňkami

- Vnitrobuněčný prostor – v uzavřených prostorech uvnitř buňky
- Mimobuněčný prostor – vně buňky

Většina procesů probíhá ve vnitrobuněčných nebo mimobuněčných prostorech.

Dalším místem, kde může probíhat biomineralizace jsou lipidové puchýřky, znázorněno na Obr. 2.⁴



Obr. 2 *Povrchově aktivní látky obsahující polární skupiny.*⁴

Malé puchýřky nejsou vhodné pro budování velkých struktur (kostí, mušlí nebo zubů). Proto je nutná přítomnost organické matrice, v níž je uložen minerál. Organická matrice je tvořena proteiny a polysacharidy (chitin, kolagen). Minerální fáze je pak spojena s organickou matricí.⁴ Tvorba skořápky znázorněna na Obr. 3.



Obr. 3 *Raná fáze tvorby skořápky ukazující krystal vápence a makromolekulární vlákna.*⁴

I přes značnou odlišnost biomineralizace v různých systémech, existují hlavní společné požadavky, které musí být splněny. Mezi tyto požadavky patří prostorové uspořádání, kontrola složení roztoku, chemická regulace a organické povrchy.⁴

1.1.4 Kontrolní (řízené) mechanismy

Biomíneralizace je řízena soubory genů, které řídí bioenergetické procesy. Kontrolní mechanismy biomíneralizace zahrnují pět mechanismů kontroly: chemickou, prostorovou, strukturální, morfologickou a konstrukční kontrolu.⁴

1.1.4.1 Chemická kontrola

Je velmi důležitá pro řízenou biomíneralizaci, zahrnuje čtyři základní fyzikálně-chemické faktory:⁴

- Rozpustnost
- Nasycení
- Nukleaci
- Růst krystalů

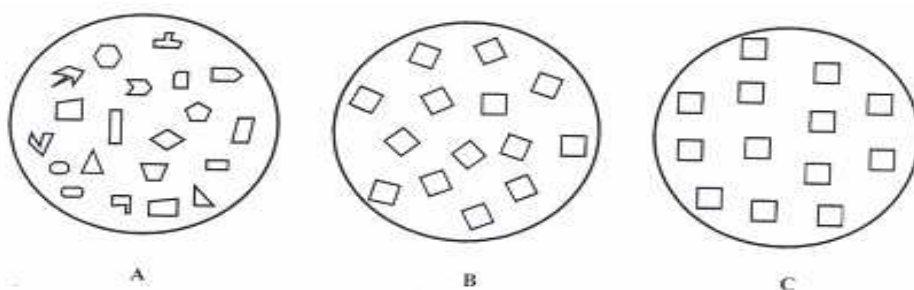
Je založená na koordinaci iontového a molekulárního (na základě inhibitorů a promotorů) přenosu.⁴

1.1.4.2 Prostorová kontrola

Organické struktury vznikají kovalentními a nekovalentními interakcemi mezi molekulami. Tento proces se nazývá supermolekulární preorganizace. Prostorová kontrola má vliv na velikost a tvar minerálů a na chemické mechanismy.⁴

1.1.4.3 Struktura

Organické matrice slouží jako vzor pro nukleaci, znázorněno na Obr. 4.⁴



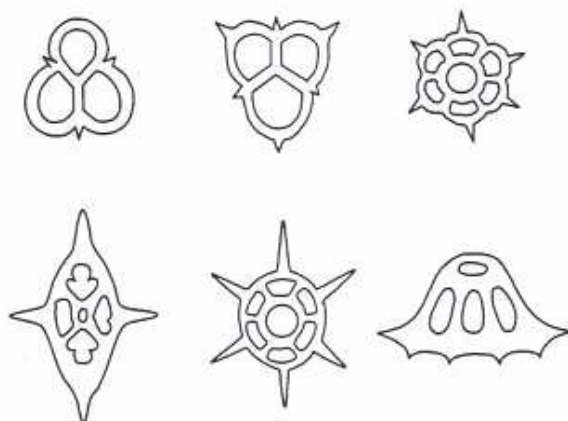
Obr. 4 Nukleace biomínérálů na organickém povrchu. (A) neuspořádané, (B) mozaikovitě uspořádání, (C) orientované uspořádání.⁴

1.1.4.4 Morfologická kontrola

Kontroly nad složitou formou biominerálů je dosaženo vzorovacími postupy, Obr. 5.⁴

V současnosti již dokážeme popsat jak živé organismy řídí růst mikrostrukturálních jednotek při vytváření tvrdých částí. Byly identifikovány dva aspekty tohoto procesu – tvorba vysoce specializovaných organických makromolekul (většinou extracelulárních) a stálá interakce mezi organickými sloučeninami a rostoucí minerální fází.²

V průběhu iniciace nově vzniklé biominerály nukleují na čistě organickém templátu a v následující fázi růstu je vývoj biominerálů stále kontrolován specificky vznikajícími organickými molekulami, které v nich zůstávají zachyceny. Tento biologicky řízený růst je hlavním faktorem způsobujícím morfologickou různorodost a specifičnost složení biomateriálů a je zodpovědný za specifické geologické chování, které se projevilo v průběhu procesu fosilizace.²



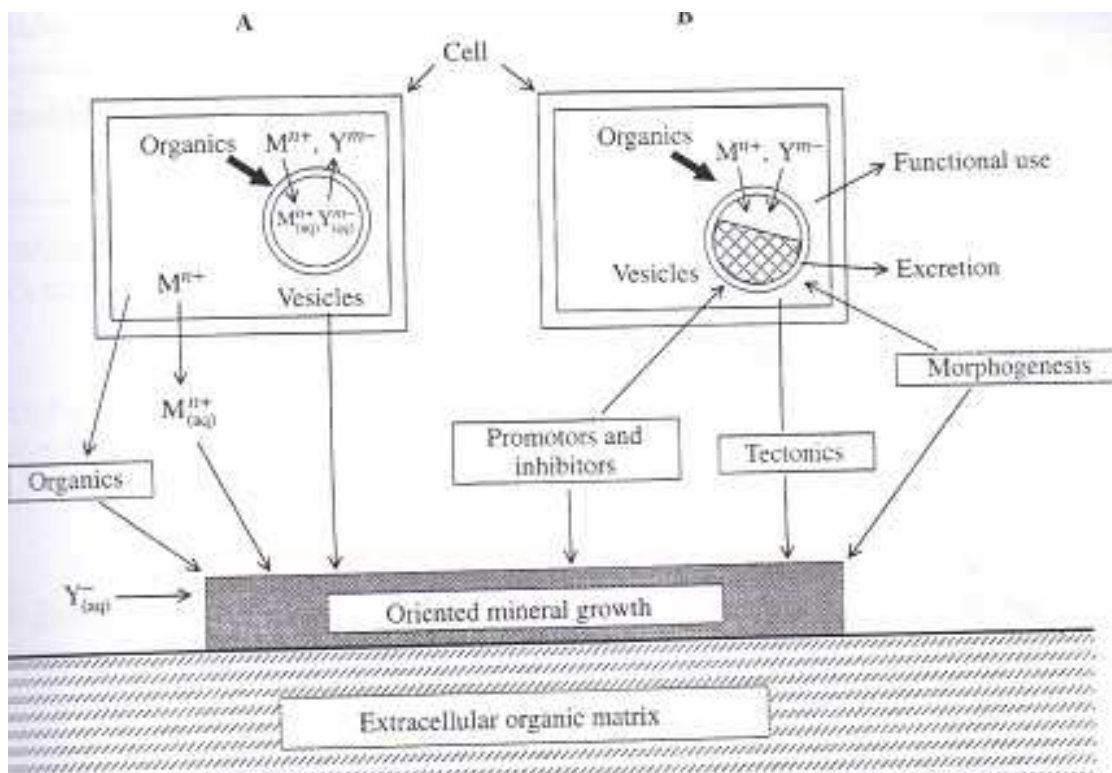
Obr. 5 Křemičité stupně.⁴

1.1.4.5 Konstrukční řízení (kontrola)

Mezi konstituční řízení spadá kontrola konstrukce hierarchických struktur, schromažďování minerálů na základě stavebních bloků a tektonická biomineralizace. Například v kostech jsou hlavními stavebními jednotkami kolagenová vlákna a drobné krystalky hydroxyapatitu, jež jsou umístěné podél kostních buněk v tapisérii.⁴

1.1.5 Obecný model

Všechny řízené procesy mohou být začleněny do obecného modelu biomineralizace. K mineralizaci dochází ve vnitrobuněčných dutinách nebo dutinách mimobuněčné organické matrice, jak je znázorněno na Obr. 6.. Tvary a rozměry těchto dutin ovlivňují počátek a rozsah morfologie minerálních částic.⁴



Obr. 6 Schéma A: Dutina se zvýšenou koncentrací kationtu M^{n+} , ale odpovídající aniontu Y^{m-} . Vylučování pomocí vnějšího transportu nebo pomalé difuze.

Schéma B: Koncentrace aniontu a kationtu jsou vyrovnány. Ke srážkám dochází v mikroprostředí.⁴

2. BIOMINERÁLY

Z 20 až 25 přírodních prvků potřebují živé organismy zejména H, C, O, Mg, Si, P, S, Ca, Mn a Fe. Spolu vytváří přes 60 různých druhů biominerálů.⁴

Biogenní minerály se nejčastěji podílejí na složení schránek (sloužících jako ochrana před predátory a jako opora těla) nebo vnitřních koster (tvořících oporu měkkého těla). Všichni savci a člověk mají ve svých kostech a zubech kalcit a apatit.

Měkkyši si vytvářejí vápnité schránky a slepice vyrábí kalcit, který tvoří vaječné skořápky. Korály chrání své tělo kostrami z aragonitu.²

Některé organismy mají malé krystalky minerálů v rovnovážných orgánech, s jejichž pomocí vnímají polohu těla. Přesličky ukládají ve svých tělech mikroskopické krystalky křemene pro zpevnění. Některé všechny biominerály jsou v těle organismů žádoucí, příkladem je biominerál monohydrát šťavelanu vápenatého, který je hlavní složkou močových kamenů. Díky unikátním vlastnostem biominerálů se stala biomineralizace středem pozornosti. Kontrola rozměrů krystalů přírodou, jejich tvaru a krystalografické orientace je neobyčejná a výsledné vlastnosti jako jsou vysoká pevnost, odolnost proti lomu a estetický vzhled jsou atributy, které jsou hnací silou dalšího zkoumání.²

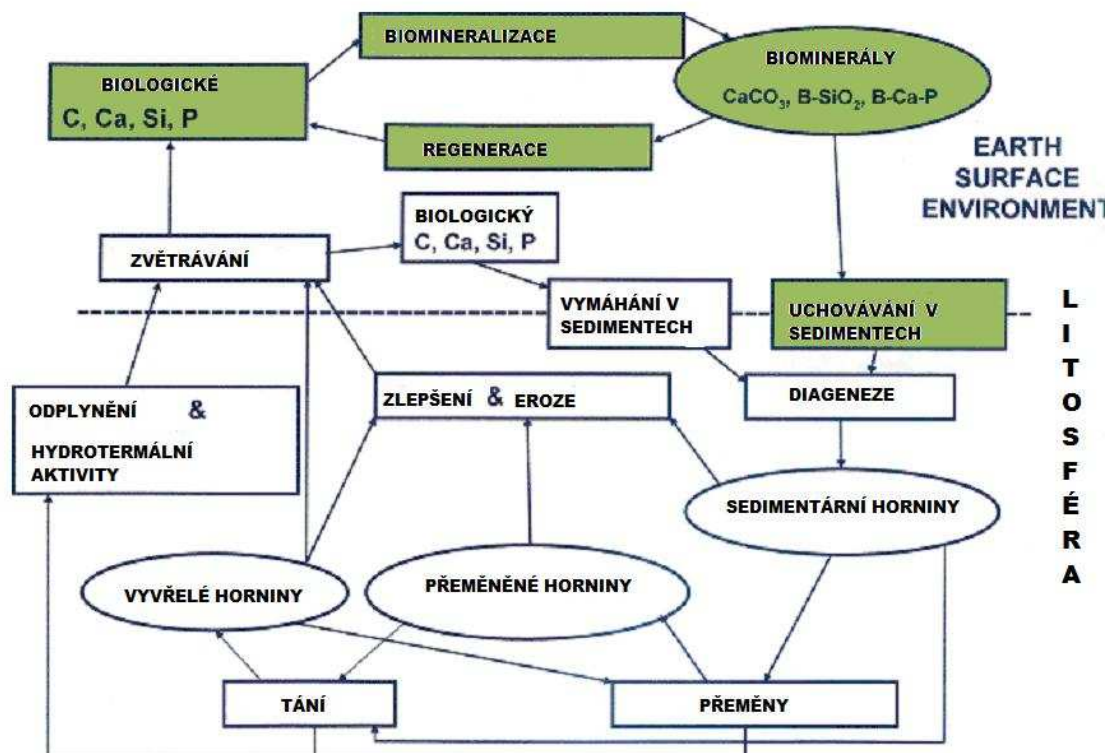
2.1 Biogenní minerály a jejich role na Zemi

Země se vlivem času pomalu měnila a probíhaly na ní rychlé přechody teploty od povrchu do nitra. Lehčí prvky se vytrácely do kosmu a začala se formovat litosféra. Vlivem chemického zvětrávání a eroze docházelo k tvorbě sedimentárních hornin. Sedimenty pronikaly zpět do zemského pláště, kde se díky pomalému koloběhu (od magmatu do kůry a zpět) vylučovaly minerální látky z povrchové vrstvy. Docházelo ke změně nerostů a vývoji hornin. Což vedlo k nevratným změnám na Zemi. Zpočátku byly prvky jako je uhlík a kyslík obsaženy ve skalách, později docházelo k jejich uvolňování, tento proces vedl k vytváření živých systémů.⁶

Organizmy se vyvíjely dlouhá léta, nejdříve byly tvořeny jen jednou buňkou. V prekambriu se začaly vyvíjet mnohobuněčné organismy a organismy se složitějším tělem obsahujícím mineralizované prvky. Tuto existenci dokazují fosilní struktury. Živé systémy byly důkazem toho, že využití anorganických iontů má vliv na jejich životní prostředí. Všechny prvky biominerálů byly přítomny od prvopočátku vývoje Země.⁶

Geologické procesy na Zemi

Geologické procesy na Zemi jsou přehledně shrnuty na Obr. 7. V otevřené části je znázorněna eroze, zvětrávání a transformace sedimentů zpět na povrch. Přítomnost flóry a fauny daného území zvyšuje rychlost zvětrávání, jak je uvedeno v částech se zeleným pozadím, což vede ke vzniku složitějších sloučenin a minerálů uložených na povrchu. Cyklus vede k rozmanitosti životního prostředí.⁶



Obr. 7 Geologické procesy na Zemi.⁶

2.2 Tvorba biominerálů

Biominerál vzniká řízeným ukládáním minerálů v organické matrici, kterou tvoří přírodní polymery (proteiny a polysacharidy). Po odstranění anorganické složky (např.: uhličitanu vápenatého nebo uhličitanu hořečnatého) z biominerálu, zůstane organická matrice, tedy šablona ve které byl minerál uložen. Analýzou organických matic bylo zjištěno, že jde zejména o proteiny, jež obsahují velké množství kyseliny asparagové, glutamové, serinu a dále některé monosacharidy s navázanou kyselinou fosforečnou nebo s karboxylovou funkční skupinou.⁵

Syntézu minerálů řídí příroda – dohlíží na rozměr, tvar, uspořádání krystalů a na jejich interakci s organickými sloučeninami.²

Jednou z velkých výzev materiálové vědy je stanovení mechanismů, kterými živé organismy řídí syntézu materiálů. Je to klíč k velmi rozličným problémům, od biomimetické syntézy nanostruktur k porozumění původu života na Zemi.²

Zajímavostí je, že přírodní živé systémy při své syntéze sledují nejen optimální spotřebu energie, svoji integritu a využití prostoru, ale i řadu jiných funkcí. Například pera, jejichž hlavní funkcí je pomáhat ptákům létat, mají také za úkol izolovat je od prostředí. Nebo ryby snižují odpor proti svému pohybu jak chemickými, tak konstrukčními opatřeními.²

Přírodní materiály se samy utvářejí, jsou hierarchické, multifunkční, nelineární, kompozitní, adaptivní, samoopravitelné a biodegradabilní.²

U mikroorganismů byly popsány dva způsoby vzniku materiálů:⁷

1. BIM - „biologically induced mineralization” (biologicky indukovaná biomineralizace)
2. BCM - „biologically controlled mineralization” (biologicky řízená mineralizace)

V biologicky indukované mineralizaci vznikají částice extracelulárně z metabolitů produkovaných mikroorganismy ve vnějším prostředí. Vlastnosti minerálů jsou určeny podmínkami vnějšího prostředí. Vyznačují se většinou variabilním chemickým složením, zhoršenou krystalinitou, různou velikostí a nedostatkem specifické krystalové morfologie, ta se v případě magnetitu neliší od krystalické struktury magnetitu vznikajícího ryze anorganickou cestou. Jedním z příkladů může být biologicky řízená produkce magnetitu, která je typická pro skupinu tzv. magnetotaktických bakterií.⁸

2.3 Rozdělení biominerálů

Mezi biogenními minerály převažují uhličitany vápníku (kalcit, aragonit), fosforečnany vápníku (apatit, francolit), vodnatý oxid křemičitý (opál), biogenní magnetit, sulfidy železa. Dále může biomineralizací vznikat pyrit, sádrovec, fluorit, celestin, goethit a baryt.⁷ Přehled biogenních minerálů, jejich výskyt a biologické funkce je uveden v Tabulce 1.

Tab. 1 Přehled hlavních minerálů v živých organismech a jejich funkce²

Biogenické minerály	Vzorec	Organismus	Biologický výskyt	Biologická funkce
Uhlíčitany vápenaté (kalcit, vaterit, aragonit, Mg-calcit, amorfni)	CaCO_3 $(\text{Mg,Ca})\text{CO}_3$ $\text{CaCO} \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Mnoho mořských organismů, Aves, rostliny, savci	lastury ,ulity, oční čočky, krabí kutikula, skořápky, listy, vnitřní ucho	exoskeleton, optické, mechanická pevnost, ochrana, receptor gravitace, plovací systémy, úložiště Ca
Fosforečnany vápenaté (hydroxyapatit, dahllit)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4, \text{CO}_3)_3(\text{OH})$ $\text{Ca}_3\text{H}_2(\text{PO}_4)_5$	Obratlovci, savci, ryby, dvouskořepinové mušle	kostí, zuby, šupiny, žábry, mitochondrie	endoskeleton, skladování iontů, řezání/drcení, ochrana, prekurzory
Šťavelany vápenaté (whewellit, wheddellit)	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Rostliny, houby, savci	listy, stélky hub, močové kameny	ochrana/zastrašování, uskladňování/odstraňování vápníku, patologická funkce
Oxidy železa (magnetit, goethit, lepidokrokrit, ferrihydrit)	Fe_3O_4 a- FeOOH , g- FeOOH $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	Bakterie, chitoni, tuňák/losos, savci	uvnitř buněk, zuby, hlava, vlákna, ferritin	magnetická orientace, mechanická pevnost, ukládání železa
Sírany (sádra, celestit, baryt)	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ SrSO_4 BaSO_4	Medúza, Acantharia (mřížovci), Loxodes (zobánka)	smyslové orgány korýšů, statolity	indikace zemské tíže, kostra
Halidy (fluorit, hieratit)	CaF_2	Měkýši, korýši	smyslové orgány korýšů	drcení, indikace zemské tíže
Sulfidy (pyrit, sfalerit, würtzit, galenit, greigit)	FeS_2 ZnS , PbS Fe_3S_4	Thiopneutes (baktérie)	buněčné stěny	snižování obsahu síry, odstraňování iontů
SiO_2 (křemen)	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Diatomy, Radiolaria (mřížovci), rostliny, atd..	buněčné stěny, buňky, listy	exoskeleton, skeleton, ochrana

3. BIOMINERÁLY ŽELEZA

Bioanorganické oxidy železa jsou velmi rozšířené, mají různé funkce. Využívají se zejména v katalytických a magnetických zařízeních.⁴ Jiným typem minerálů železa jsou sulfidy železa.⁴

Magnetit (oxid železnato-železitý), vykazuje magnetické vlastnosti, v přírodě tvoří černé kovově lesklé krystalky. Častěji se nachází jako jemně krystalický, zrnitý nerost se strukturou kubického spinelu. Teplota tání je asi 1550°C. Krystalky magnetitu jsou součástí živých organismů, jako jsou magnetotaktické bakterie, včely, holubi. Je pravděpodobné, že jim může sloužit k orientaci díky magnetickému poli Země.⁹

3.1 Magnetotaktické bakterie

První biochemicky precipitovaný magnetit objevil v roce 1962 H.A. Lowenstam, jež sloužil jako radula (rohovitá páska v ústní dutině plžů) zubů chitonů. R. Blakemore v roce 1975 objevil magnetotaktickou bakterii, která je objektem intenzivního zkoumání.¹⁰ Magnetotaktické bakterie patří mezi gramnegativní prokaryota, znázorněna na Obr. 8. Vyskytují se kosmopolitně v mnoha lokalitách po celém světě.¹¹ Bakterie jsou sladkovodní i mořské, pohybují se podél geomagnetického pole země.¹²

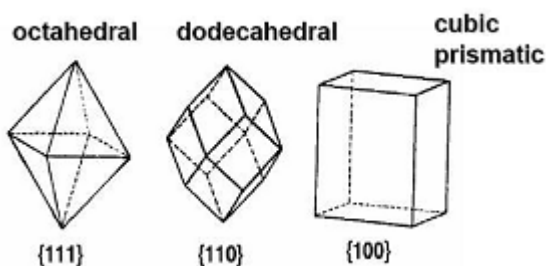


Obr. 8 Bakterie *Magnetospirillum gryphiswaldense*.¹³

Bakterie vytváří sférické krystality magnetitu (Fe_3O_4) o rozměru 50 nm – viz obr. 8. Tyto krystality jsou přesně orientované a předávají bakterii magnetický moment rovnoběžný s její osou pohyblivosti.²

3.1.1 Magnetozómy

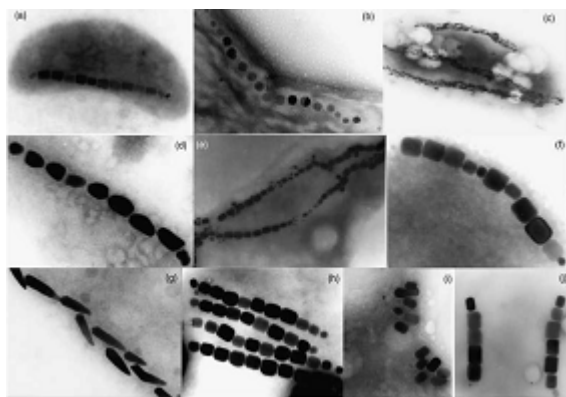
Magnetozómy jsou chemicky čisté částice, jednodomé o velikosti 35 – 125 nm s magnetickou vlastností, které si vytvářejí bakterie pomocí biomineralizace. Magnetozómy se uvnitř bakterie nachází rozptýlené nebo ve formě řetízků. Vznikají ve třech krocích, prvním krokem je invaginace cytoplasmatické membrány, druhým je příjem iontů železa z externího prostředí do vzniklých vezikul a třetím krokem je nukleace magnetitových krystalů. Základní strukturou magnetozómů je struktura oktaedrická, dodekaedrická a kubická (Obr. 9).¹⁴



Obr. 9 *Struktury magnetozómů.*¹⁵

Magnetotaktické bakterie se rozdělují do fylogenetických podskupin podle chemického složení magnetozómů. Hlavní jsou dvě podskupiny. α – podskupinu tvoří zástupci, jež mají magnetozómy tvořeny magnetitem (Fe_3O_4). Druhou hlavní podskupinou je δ – podskupina, která má magnetozómy tvořené greigitem (Fe_3S_4). Tyto struktury bakteriím udělují magnetický dipólový moment, fungují jako štelky kompasu.¹⁴ Diverzita a uspořádání

magnetozómů znázorněno na Obr. 10.



Obr. 10 *Diverzita a uspořádání magnetozómů v různých bakteriích*¹⁶

3.1.2 Aplikace magnetitu v nanotechnologii

Řetězce nanomagnetitů se využívají jako střelka kompasu. Dalším využitím nanočástic magnetitu je jejich kombinace s olejem za vzniku magneticky tvarovatelné kapaliny, ferokapaliny. Ta se používá např. jako těsnící prostředek pro otočné průchodky těsnících nádob a kryty pevných disků nebo v nastavitelných tlumičích strojů nebo aut.¹⁷

3.2 Redukující bakterie a sulfát redukující bakterie

Bakterie vytvářejí magnetit biologicky indukovanou mineralizací.¹⁴

Regulačním mechanismem biomineralizace je koncentrace železa, nukleace krystalů, redox. potenciál a pH.¹⁴

4. BIOMINERÁLY VÁPŇÍKU

Mezi minerály tvořené uhličitánem vápenatým (CaCO_3) se stejným hlavním složením a odlišnou strukturou patří kalcit, aragonit, vaterit, uhličitan vápenatý monohydrát, uhličitan vápenatý hexahydrát a amorfní uhličitan vápenatý. Z těchto polymorfů má kalcit a aragonit nejvíce termodynamicky stabilní konstrukce.⁴ Další skupinou jsou minerály fosforečnanu vápenatého, většinou ve formě hydroxyapatitu. Chemie biologických hydroxyapatitů je velmi složitá, protože minerální fáze nejsou zcela kompozitně čisté.⁴

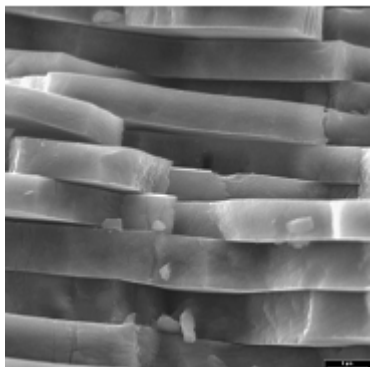
4.1 Ušň mořská – plž

Haliotis tuberculata nebo také Abalon je malý měkkýš z třídy plžů. Sám si konstruuje superpevnou skořáčku s krásným, duhově zbarveným vnitřním povrchem.(Obr. 11)²



Obr. 11 Ulita ušň mořské²

Skořáčku tvoří tak, že uspořádává uhličitan vápenatý do pevných nanostrukturních bloků (Obr. 12).



Obr. 12 Vrstvy nanobloků uhličitanu vápenatého²

Pružný sliz, směs proteinů a uhlohydrátů používá měkkýš jako maltu. Struktura skořáčky ztěžuje pronikání trhliny, jejíž dráha je při překonávání jemných bloků klikatá a dochází k rozptýlení energie potřebné k tomu. Při růstu trhliny vytváří malta houževnaté nanostruny, které se snaží zamezit oddálení nanobloků. Výsledkem je liliputánská struktura. Nejvíce zajímavou možností nanotechnologie je uspořádání měkkýšovi skořáčky. Pomocí nanostruktur lze řídit základní vlastnosti (barvu, elektrickou vodivost, teplotu tání, tvrdost, odolnost proti trhlinám a pevnost) bez změny chemického složení materiálu. U plžů se měkká křída mění v tvrdou skořáčku.²

4.2 Ophiocoma wendtii

Mořská hadice byla dlouhou dobu hádankou. Tohoto tvora o velikosti dlaně tvoří kotoučovitě tělo opatřené krunýřem, z něhož vystupuje pět ramen (Obr. 13).



Obr. 13 Šupina schránky s polem mikročoček a obraz mořské hadice¹⁷

Pokud se blíží nebezpečí rychle si vyhledá úkryt, i když se zdá že nemá žádné oči. Oči hadice byly časem nalezeny v jejím vápencovém krunýři. Celý krunýř je posetý poli mikročoček a spolu vytváří jedno složité oko.¹⁷

4.2.1 Využití v nanotechnologii

Jednotlivé čočky v krunýři možské hadice vykrytalizovaly tak, že se neuplatní vlastnost vápence vytvářet dvojitý obraz. Jde o kontrolu krystalizace na nanotechnologické úrovni. Kvůli zabránění nežádoucího barevného lomu jsou čočky pomocí přísadky hořčíku korigovány na „sférickou aberaci“. Ophiocoma tedy ovládá nanotechnologické čištění.¹⁷

4.3 Slávka jedlá – mlž



*Obr. 14 Slávka jedlá s jemnými vlákny a nohou*¹⁷

Tento mlž (Obr. 14) je přeborníkem v nanotechnologickém lepení. Proudění lepidla v podobě kuliček, micel vystřikují malými kanylami do oblasti podtlaku. Micely poté praskají a uvolňují účinné podvodní lepidlo vytvářející malý pěnový polštář. Mlž se na tomto tlumiči nárazů uchytí pomocí jemných elastických vláken.¹⁷

Modifikovaná lepidla mlžů zkoumá Fraunhoferův ústav IFAM v Brémách. Tyto lepidla dokáží slepit rozbitý porcelán, který se nerozlepí ani v myčce na nádobí.¹⁷

Další zajímavostí je perleť mlžů. Ta se skládá z mnoha drobných krystalků uhličitanu vápenatého ve formě minerálu aragonitu. V mušli jsou pomocí vysoce elastických proteinů drženy pohromadě. Dokáží odolávat vlnobití.¹⁷

4.4 Gravitační senzor

Aragonit a vápenec jsou také používány jako gravitační senzory na zemi, ale i v moři. Krystalky mají obdobnou funkci jako tekutina v polokruhovitých kanálcích ucha. Lidské ucho obsahuje krystalky vyrobené z vápence, které jsou umístěny na specializované membráně. Při změně zrychlení dojde k rozšíření buněk v elektrickou signalizaci působící do mozku. Příkladem může být kočka, která po pádu z okna dopadne vždy na nohy.⁴

4.5 Apatit

Nanočástice apatitu (fosforečnan vápenatý) dokáží uzavřít malé kanálky v zubní sklovině desetkrát rychleji než apatitové preparáty. Tato nově mineralizovaná vrstva se chová v dutině ústní jako vlastní zubní sklovina. Struktura a organizace zubní skloviny a dentinu mají navržen vysoce komplexní systém tak, aby odolal specifickému druhu mechanického namáhání podobně jako kost. Smalt který je na vnější straně zubu je méně náročný než kost. Obsahuje 95 procent hmotnosti hydroxyapatitu, kost jen 65 procent.⁴

4.6 Nanobakterie

Nanobakterie se liší od jiných forem pozemského života nejen svými rozměry. Uvažuje se o tom, že to jsou zcela vyjímečné organismy, kterým se nic na světě nepodobá. Nanobakterie na svém povrchu obsahují silnou vrstvu hydroxyapatitu, čímž se liší od jiných mikrobů. Tento nerostný obal vzniká z vápníku a fosforu odnímaného z okolí. Pro svou schopnost vytvářet hydroxyapatit se spojují především s chorobnými procesy, při nichž dochází k vápenatění. Nanobakterie jsou proto podezírány z podílu na vzniku ledvinových kamenů.¹⁸

Jsou nanobakterie živými organismy nebo jsou částicemi anorganického původu, jež vznikají krystalizací apatitu z tělních dutin? To je záhadou.¹⁸

5. BIOMINERÁLY KŘEMÍKU

Narozdíl od většiny biominerálů, které jsou tvořeny iontovými solemi, mnohé jednobuněčné organismy produkují pozoruhodné struktury z amorfního křemíku. Ten využívají spíše, než krystalický. Hlavním zástupcem biominerálů je oxid křemičitý.⁴

Oxid křemičitý – SiO_2 – se nachází v přírodě v sedmácti krystalických formách, jako křemen nebo chalcedon. V živé přírodě se vyskytuje ve formě opálu v různých mikroorganismech, živočiších, houbách. Ve formě nanočástic se používá v kosmetických přípravcích a pastách. Rozsáhle je používán v průmyslu a různých výrobcích (sklo, elektronické součástky ...).²

5.1 Rozsivky

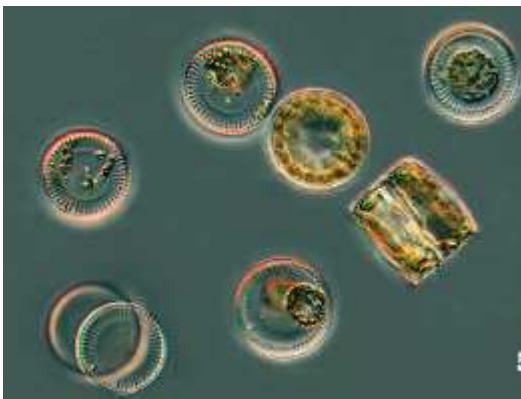
Patří mezi nejrozšířenější organismy na naší planetě. Jsou to hnědé mikroskopické jednobuněčné řasy, obývající hlavně vodní ekosystémy (Obr. 15).

Přijímat vzdušný oxid uhličitý a přeměňovat jej za pomoci světelného záření na organické látky jim umožňují fotosyntetické pigmenty. Charakteristickým znakem rozsivek je křemičitá schránka, tvořena ze dvou misek.¹⁹

5.1.1 Rozdělení rozsivek

Rozsivky se rozdělují podle tvaru schránky na:¹⁹

- Centrické (schránky kruhové nebo oválné, paprscitě symetrické)
- Penátní (podlouhlé, podélně symetrické)

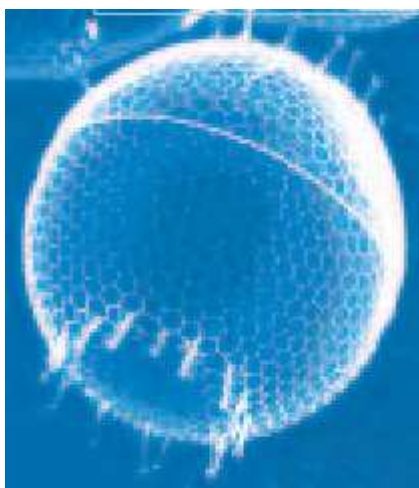


Obr. 15 *Centrické planktonní rozsivky rodu Cyclotella*¹⁹

5.1.2 Schránka rozsivek – frustula

Hlavní součástí schránek je oxid křemičitý. Schránky slouží rozsivkám k ochraně a zároveň v nich nacházíme spoustu nanopórů nebo nanoreaktorů. Schránky z kyseliny křemičité jsou velmi odolné vůči žíravým kyselinám a louhům.¹⁷

Vznik umělecky působící schránky rozsivek (Obr. 16) – varianty známé skupiny proteinů mohou v roztoku kyseliny křemičité vytvářet nanokuličky o průměru 50 – 900 nm. Nanokuličky vznikají zcela spontánně, poháněny silami sebeuspořádání.¹⁷



Obr. 16 *Schránka rozsivek*¹⁷

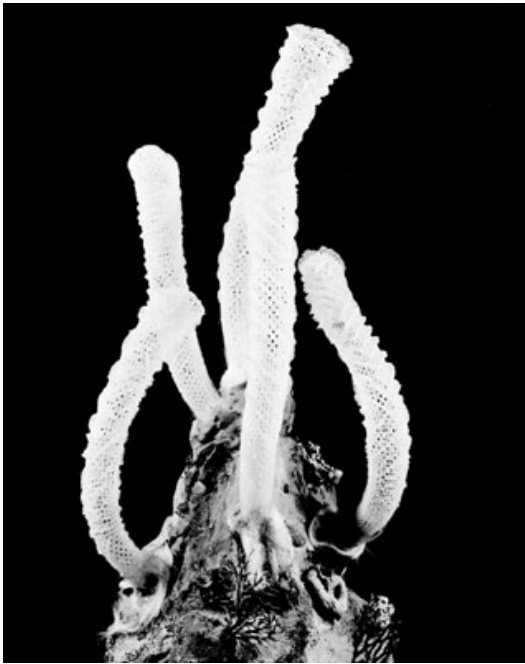
5.1.3 Využití v nanotechnologii

Nanotechnologové uvažují do budoucna o využití schránek rozsivek jako reakčních nádob pro nanokrystaly (díky jejich odolnosti vůči mnoha žíravým kyselinám a louhům).

Švéd Alfred Nobel v roce 1867 zjistil, že křemelina, rozsivková zemina z fosilních usazenin schránek rozsivek, i přestože absorbuje nitroglycerin, zmírňuje tendenci této výbušniny samovolně detonovat. Nobel pojmenoval výslednou směs dynamitem.¹⁷

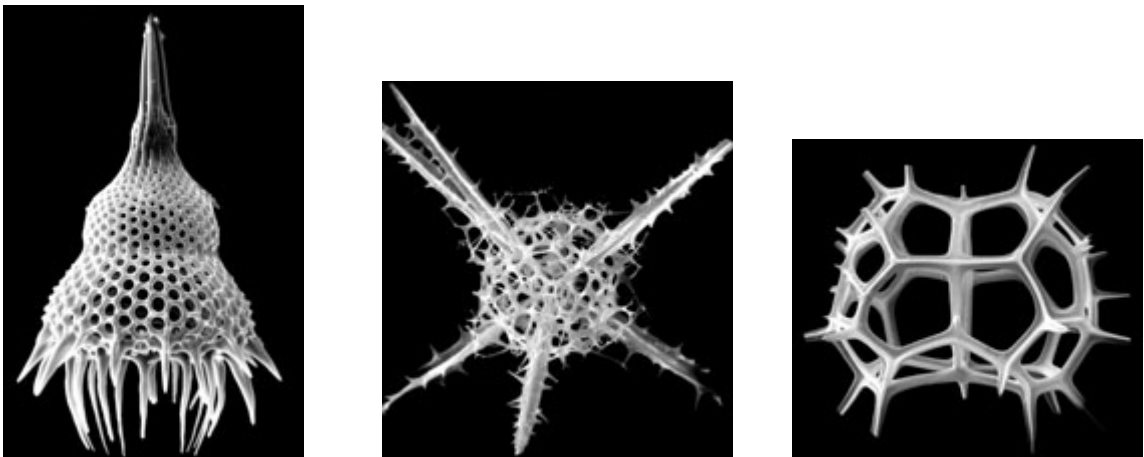
5.2 Venušin koš

Na mořském dně v malé oblasti v blízkosti Filipín žije houba zvaná Venušin koš (*Euplectella aspergillum*). Houba je ohnutá jako pochva turecké šavle, v podélné ose je kulatá (Obr. 17). Vnitřní kostra její schránky se skládá z tkáně jemných křemičitých jehlic, proděravělých jako proutěný výplet opěradla dřevěné židle. Tkáň je propletena v pravoúhlé síti, ale i diagonálně. Venušin koš je mistrovským dílem biomineralizace. Základní stavební prvky v průměru tři nanometry velké z oxidu křemičitého spojují buňky houby do tenoučkových vrstev. Vrstvy se poté srolují a vytváří křemičité jehlice. Ty jsou základním prvkem pletiva, které je schopno odolat velkým změnám tlaku.¹⁷



Obr. 17 Křemičitá houba pletená zvaná Venušin koš²⁰

5.3 Radiolaria



Obr. 18 Různé druhy křemičitých koster radiolarií²¹

Radiolaria čili mřížovci jsou jednobuněční, výlučně mořští eukaryoti, druhotně nefotosyntetizující s křemičitou kostrou (Obr. 8). Tito eukaryoti obvykle vylučují vnitřní křemičitou kostru, většinou středově nebo osově symetrickou. Kostra chrání centrální kapsulu s důležitými organelami.

Je proděravěná velkými pory pro axopódie, připomíná síť nebo mříž. Křemičité kostry v alkalickém prostředí (ve vápencích) běžně podléhají destrukci, ale často jsou zachovány jako fosílie.²²

6. VYUŽITÍ NANOČÁSTIC BIOMINERÁLŮ V NANOMEDICÍNĚ A NANOBIOTECHNOLOGII

Nanomedicína je definovaná jako soubor věd a technologií využívaných pro diagnózu, terapii a prevenci chorob a traumatických poranění, utišení bolesti a pro ochranu a zlepšení lidského zdraví, používající molekulární nástroje a znalosti o lidském těle na molekulární úrovni.²

Nanobiotechnologie se zabývá využitím nanomateriálů, zobrazovacích nanotechnologických metod a nanozařízení při zkoumání biologických systémů, v diagnostice, při vývoji nových léků a v dalších oblastech.²

Nově navrhované transportní systémy léků by měly ochránit zdravé buňky před působením léčiva a po dosažení svého cíle by měly uvolnit obsažené léčivo jako odpověď na specifický podnět. Spouštěcí mechanismus může být uvnitř buňky (místní změna pH) nebo může být externí (např. magnetického či elektromagnetického pole nebo ultrazvuku).²³

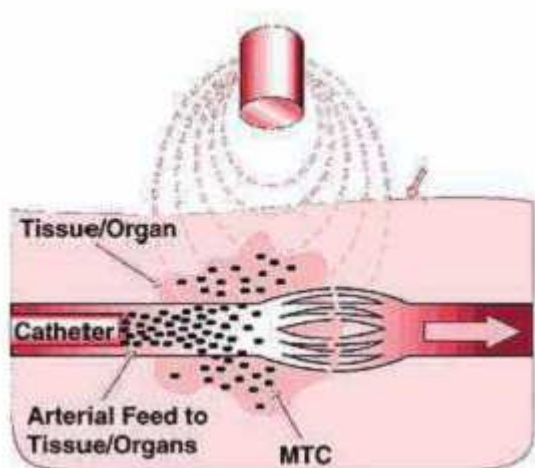
6.1 Magnetické nanočástice

Zakladatel chemoterapie Paul Ehrlich na počátku 20. století vyslovil ideu „magických kuliček“, které procházejí zdravými tkáněmi a zasahují nemocná místa (např. nádory). Po uplynutí mnoha let zůstává stále jejich praktické využití na počátku své cesty.²³

Jedním ze způsobů doručení léčiva do postižené oblasti lidského těla je transport pomocí magnetického pole. Jedná se o fyzikální metodu při níž dochází k přesunu magnetických nanočástic obsahujících léčivé látky do konkrétní postižené oblasti lidského těla působením vnějšího magnetického pole. Účelem tohoto procesu je magnetické řízení částic a jejich koncentrace v postižené oblasti. V dalším kroku dojde k uvolňování léčiva, to je dáno vlastnostmi magnetických částic. Hlavní předností tohoto způsobu dopravy látek je doručení výrazně vyšších dávek léčivých látek do konkrétního místa v organismu postiženého člověka a nedochází k zatěžování dalších zdravých částí těla.

Magnetické nanočástice obsahují biodegradovatelnou polymerovou složku a magnetickou složku tvořenou Fe_3Co a magnetitem.²³

Pomocí magnetického doručení léčivé látky se zvýší její koncentrace v nádorech s dobrým krevním zásobováním dosažitelným arteriální cestou (Obr. 19). Targeting lze monitorovat technikami, jako jsou magnetická rezonance, počítačová tomografie nebo pozitronová emisní tomografie. Aglomerace magnetických nanočástic závisí na jejich velikosti, tvaru a může vést k embolizaci krevních cév a kapilár. Po odstranění magnetu často zůstávají částice v oblasti. Transport genů je nejnovější aplikací magnetických nanočástic. Magnetické částice lze použít i pro monitorování farmakokinetiky a uvolňování léčiv.²³



Obr. 19 Cílený transport léčiv s využitím MTCs. MTCs jsou kompozity elementárního železa a aktivovaného uhlíku s protirakovinotvorným léčivem absorbovaným uvnitř. MTCs jsou transportovány do žíly pomocí katetru na požadované místo pomocí vnějšího magnetického pole. Magnetické pole lokalizuje částice a zadrží je na cíleném místě, kde může docházet k navázání částic do okolní tkáně.²⁴

Použití magnetických částic hraje důležitou roli také ve výzkumu imunologickém.²⁵ Tyto aplikace vyžadují částice vykazující supramagnetické chování za pokojové teploty. Biologické aplikace a lékařské diagnózy vyžadují stabilní magnetické částice ve vodě v neutrálním pH a fyziologických podmínkách.

Magnetit a maghemit jsou nejčastěji používanými materiály pro medicínské aplikace.²⁶ díky jejich biokompatibilitě a nízké toxicitě v lidském těle.²⁷ Hlavní oblast aplikací je oblast bioanalýz, kde jsou využívány magnetické vlastnosti in vitro magnetických nanočástic v magnetickém poli.²⁶

Magnetické nanočástice jako kontrastní látky byly použity in vivo v zobrazování metodou magnetické rezonance (MRI) pro molekulární a buněčné zobrazování. Jejich využívání je v současnosti na počátku. V polovině osmdesátých let minulého století se použilo prvních oxidů železa jako kontrastních látek při MRI, ukázalo se, že oxidy jsou superparamagnetické (magnetické domény se po zmagnetování uspořádají ve směru magnetického pole). Částice nemají zbytkový magnetismus.²

Superparamagnetické částice jsou obvykle potahovány polysacharidovou vrstvou pro jejich koloidní stabilitu.²⁸ Magnetické nanočástice potahované organickými polymery se používají ke zlepšení jejich chemické stability, disperzability a funkcionality.²⁹

Nanočástice o velikosti 300 – 3500 nm povlečené nerozpustnou vrstvou se používají pro znázornění žaludku a střev. Částice o velikosti 60 - 150 nm jsou po injekci rychle vstřebány v retikulo-endotheliálním systému a objeví se v játrech a slezině. Velmi malé nanočástice (10 – 40 nm) cirkulují v krevním řečišti mnohem déle než velké nanočástice, mohou procházet přes stěny kapilár, často jsou nasáty lymfatickými uzlinami nebo kostní dřeví.² Dále může docházet k přenosu energie (tepla) z vnějšího magnetického pole na magnetickou nanočástici a tím k zahřátí takovéto částice. To pak vede k jejich využití v hyperthermii, kdy doručují vysoké množství tepelné energie do cílových buněk a tím dochází k tepelné destrukci nádorových buněk zahřátím tkáně kolem 41-45 °C.³⁰

Magnetické nanočástice se úspěšně začínají používat k označování a stopování buněk, v mikrosouborech a biosenzorech. Superparamagnetické nanočástice jsou vhodné pro značkování, jsou snadno magnetizovatelné na velké magnetické momenty, které umožňují detekci.²

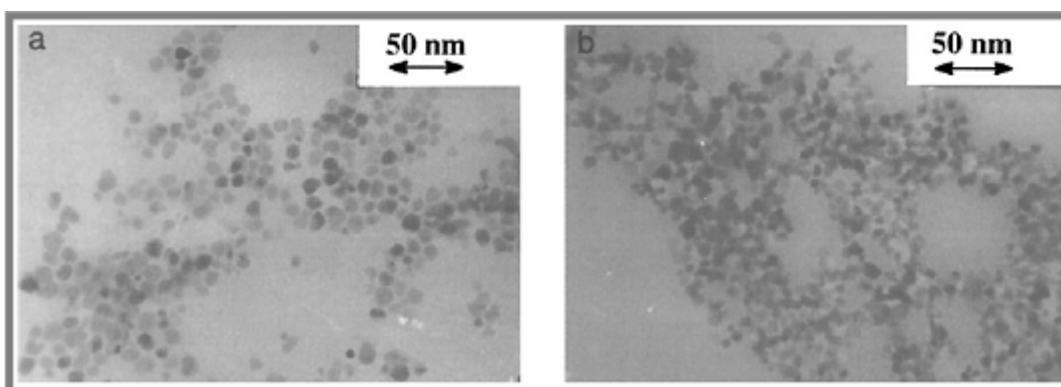
6.1.1. Příprava magnetických nanočástic

Existuje celá řada metod, které vedou k syntéze magnetických nanočástic oxidů železa, zejména maghemitu ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) a magnetitu (Fe_3O_4).

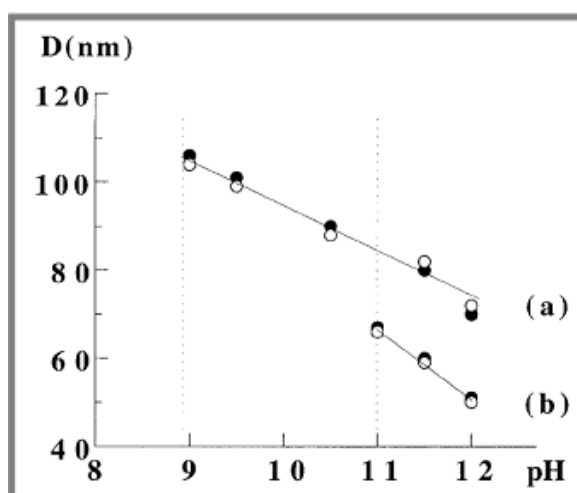
Nejčastěji používanou syntetickou metodou je koprecipitace z vodného roztoku obsahujícího železnaté a železité soli. Ke srážení částic dochází při smíchání roztoku se zásadou.³¹

6.1.1.1. Koprecipitace z vodného roztoku s obsahem solí železa

Koprecipitace, společné srážení, neboli chemická srážecí reakce v kapalinách, je snadný a výhodný způsob syntézy oxidů (buď Fe_3O_4 nebo $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) z vodného roztoku solí ($\text{Fe}(\text{NO})_3$, FeCl_2), o vhodném poměru iontů $\text{Fe}^{2+} / \text{Fe}^{3+}$. Přídavkem báze (NaNO_3 , NH_4NO_3) v inertní atmosféře (prohubláváním dusíku) při normální teplotě nebo při teplotě zvýšené. Tvar, velikost a složení magnetických nanočástic závisí na typu použité soli (chloridy, sulfáty, dusičnany), dále na poměru $\text{Fe}^{2+} / \text{Fe}^{3+}$, reakční teplotě, pH a iontové síle média (Obr. 20, 21). Nanočástice magnetitu připravené koprecipitací, nejsou příliš stabilní v okolních podmínkách a jsou snadno oxidovatelné na maghemit nebo se mohou rozpouštět v kyselém prostředí.³²



Obr. 20 Závislost velikosti částic na pH roztoku (/a/ pH=9, /b/ pH=12).³³



Obr. 21 Graf závislosti velikosti částic na teplotě precipitace a doby od jejího skončení. (/a/ $t=45^\circ\text{C}$, /b/ $t=25^\circ\text{C}$, (°)-po skončení precipitace, (●)- po 8 dnech oxidačního stárnutí).³³

Velikost částic rovněž závisí na teplotě při které precipitace probíhala a době od jejího skončení.³³ Pro dokonalé vysrážení Fe_3O_4 je nutné pH v rozmezí 8-14, molární poměr Fe^{2+} a Fe^{3+} musí být 1:2 a reakce musí probíhat v neoxidujícím prostředí.³⁴

Pro kontrolu velikosti nanočástic se někdy přidávají chelatující organické látky (kyselina citrónová, glukonová, olejová) nebo polymery (polyvinylalkohol, dextran).³⁵

Volbou koncentrace a vhodného poměru mezi solemi železa a organickými látkami lze řídit velikost krystalových jader. Přítomnost citrátového iontu v reakční směsi vede k redukci rozměrů magnetických nanočástic $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ až na rozmezí mezi 3 a 8 nm.³⁶

Významný pokrok byl zaznamenán v přípravě monodisperzních nanočástic magnetitu rozdílných velikostí, které jsou vyrobeny použitím organických přísad jako stabilizačních nebo redukčních činidel. Příkladem jsou nanočástice magnetitu o velikosti 4-10 nm, které mohou být stabilizovány ve vodném roztoku 1 hm.% polyvinylalkoholu. Pokud se použije polyvinylalkohol obsahující 0,1 hm.% karboxylových skupin, které slouží jako stabilizační činidlo, nanočástice magnetitu se vysráží ve tvaru řetězových klusterů.³²

Magnetické nanočástice o velikosti 50 – 100 nm lze získat i z tzv. Magnetotaktických bakterií (kapitola 3.1). K nejznámějším představitelům patří prokaryota rodu *Magnetospirillum* – *M. gryphiswaldense*, *M. magnetotacticum* a *M. magneticum*. Částičky magnetitu jsou schromažďovány ve specializovaných organelách, tzv. magnetozómech, které jsou obvykle uspořádány do jednoho nebo více řetízků.³⁷

Jednou z vhodných metod, které lze použít k přípravě magnetických nanočástic je i elektrochemická syntéza³⁸, sprejová pyrolýza aj.³⁹ Blíže si v dalších kapitolách popíšeme postup přípravy vysokoteplotní reakcí a reakcí v reverzních micelách.

6.1.1.2. Vysokoteplotní reakce

Vysokoteplotním rozkladem organických sloučenin železa jako je $\text{Fe}(\text{CO})_5$ nebo $\text{Fe}(\text{acac})_3$ za použití organických rozpouštědel a surfaktantů lze získat monodisperzní nanočástice. Výsledná velikost a morfologie nanočástic je zde řízena reakčním časem a teplotou, ale i koncentrací a poměry reaktantů, dále typem rozpouštědla nebo výchozími látkami.⁴⁰

6.1.1.3 Reakce v reversních micelách

Při použití mikroemulzní metody (metody obrácených micel), jsou vodné roztoky solí obklopeny povrchově aktivní látkou a tím odděleny od druhé kapaliny, se kterou jsou nemísitelné. Velikostí nitra micel je limitováno množství prekursoru dostupného k utváření částic.⁴¹

Reversními micelami se rozumí micelární struktury v nepolárním rozpouštědle, cyklodextriny aj.⁴²

Surfaktanty mohou tvořit drobné kapičky různých rozměrů – micely, mohou být velké 1-10 nm. Micely se chovají jako nanoreaktory s vodnou fází roztoku železa uvnitř obklopené surfaktantem. Surfaktant vytváří hranice omezující částice v nukleaci a růstu. Velikost částic může být dána koncentrací surfaktantu a teplotou.⁴³

Tyto metody jsou využívány k získání magnetických nanočástic oxidů železa s malými rozdíly ve velikosti a ve fyzikálních vlastnostech.⁴³

6.1.2 Magnetit jako nanonosič léčiv

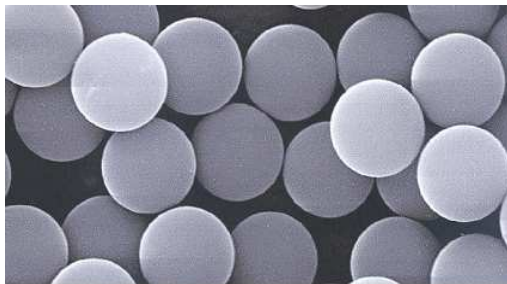
Magnetický transport částic bez obsahu léčiva nebo s ním patří mezi slibnou a rychle se rozvíjející oblast farmacie a medicíny. Nevýhodami transportu jsou slábnutí magnetického pole s rostoucí vzdáleností od zdroje (problematický transport magnetických částic do hlubších částí organismu, nebo různá rychlost prokrvení v rozdílných částech organismu).²³

Nanočástice slouží jako specifický nosič cisplatinu cílený proti HER-2 pozitivním karcinomům prsu. Tímto nádorem trpí zhruba 30 % pacientek s karcinomem prsu. Základem nosiče je nanočástice zlata napojená na nanočástici oxidu železnato-železitého. Na nanočástici oxidu železnato-železitého je navázána syntetická protilátka proti antigenu HER-2, kterým je receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor. Expresí tohoto receptoru získávají buňky karcinomu prsu na agresivě. Nanočástice zůstává stabilní až do doby, kdy se protilátka naváže na receptor HER-2.⁴⁴

6.2 Nanočástice SiO₂

Nanočástice dodává řada firem. Kulovité nanočástice SiO₂ lze funkcionalizovat řadou biomolekul (Obr. 22).

Částice mají hydrofilní charakter a snadno se s nimi manipuluje. SiO_2 se váže k negativně nabitým nukleovým kyselinám za přítomnosti dvojhvalentních kationtů (Ca^{2+} , Mg^{2+}).²



Obr. 22 Nanočástice SiO_2 (cca 100 nm)²

6.2.1 Cornell-dots

Americký Úřad pro potraviny a léčiva vědcům z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Cornell University a soukromé společnosti Hybrid Silica Technologies počátkem roku 2011 povolil využívání tzv. cornellských teček (C-dots). Jde o křemíkové nanokuličky o průměru 6 nanometrů, které slouží jako nosiče různých molekul. Jeden typ „C-dots“ nese fluorescenční barvivo. Tyto C-tečky po excitaci světlem určené vlnové délky září třikrát jasněji než samotné volné barvivo. C-tečky mohou být konstruovány tak, aby se vážaly na povrchové molekuly nádorových buněk. Lze je využít například pro sledování a diagnostiku nádorů nacházejících se nehluboko pod kůží.⁴⁴

Po navázání radionuklidů na nanotečky, vznikne nová generace multimodálních sond, které lze v povrchových partiích detekovat opticky a v hlubších částech je lze zobrazit pomocí Pozitronové emisní tomografie (PET). Lékaři mohou tyto nanočástice v budoucnu využívat například pro sledování rozšíření nádorů nebo pro vymezení hranic nádoru před chirurgickým zákrokem.⁴⁴

V první fázi povolených experimentů bude pomocí PET sledována distribuce nanočástic po jejich podání do organismu, dále jejich zastoupení v jednotlivých tkáních a orgánech, vstřebávání a vylučování.⁴⁴

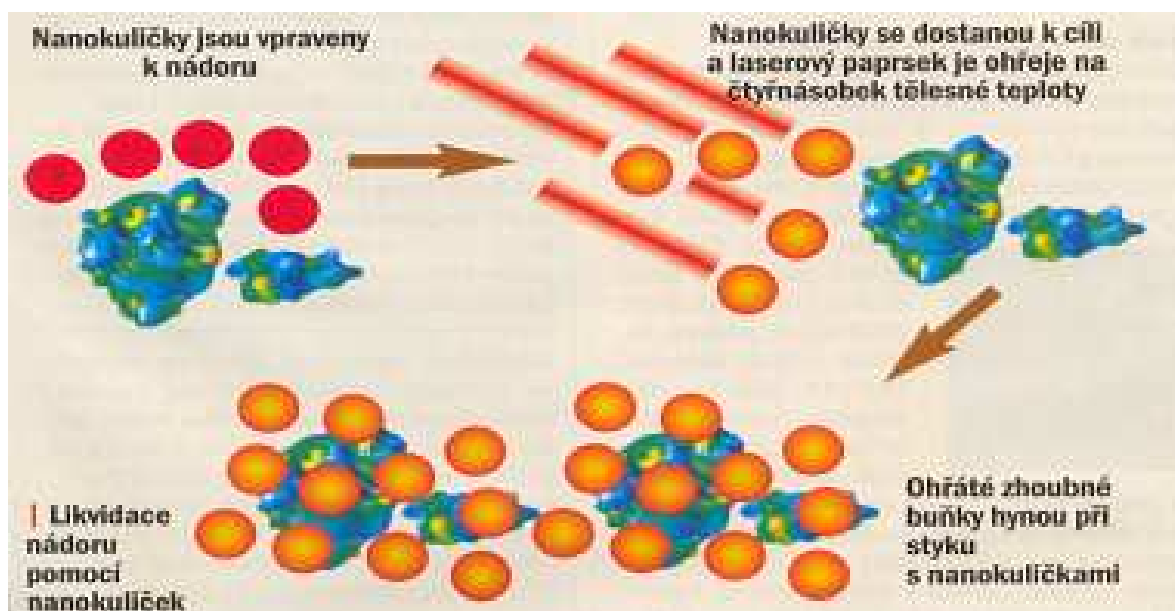
Cílem využívání C-teček pomocí experimentů je ověřit bezpečnost celé procedury. Pokud budou výsledky této ověřovací studie uspokojivé, počítá se s využitím C-teček i pro cílené podání léčiv.⁴⁴

6.2.2 Zlaté nanostřely

Křemíkové kuličky o rozměru 100 nm, potažené 10 nm vrstvičkou zlata se dají úspěšně využít k likvidaci nádorů. Tyto kuličky jsou vpraveny k nádoru na taková místa v těle, kde jejich přítomnost nepředstavuje sama o sobě zdravotní riziko.⁴⁵

Po ozáření jejich povrchu laserovým paprskem se kuličky prudce ohřejí a spálí nádorové buňky. K ničení zhoubných buněk je třeba ohřát nanočástice pouze na 55 °C.

Využití těchto nanokuliček není zcela u konce. Nanokuličky jsou nyní schopné se sami navádět k cíli. Pomocí protilátky navázané na zlatém obalu se nanokuličky zakotví na povrchu rakovinné buňky. Mikroskopické střely se po aplikaci do krve hromadí pouze v nádorových buňkách, které jim poskytují vhodné uchycení (Obr. 23).⁴⁵



Obr. 23 Likvidace nádorů pomocí nanokuliček.⁴⁵

6.2.3 Využití SiO₂ při optické detekci

Výzkum barvou dopovaných nanočástic oxidu křemičitého jako značek DNA při její detekci se rozvinul po zveřejnění práce W. Tana⁴⁶. Nanočástice byly syntetizovány reverzní mikroemulzí a sestávaly z mnoha molekul organického barviva v matrici SiO₂. Nanočástice byly extrémně fotostabilní, velmi fluorescentní a vhodné pro biokoagulaci při bioanalýze. Dále měly dobrý amplifikační účinek a dobrý odpor proti fotovymáčení. Narozdíl od fluoroforů neblikaly.²

6.2.4 Další použití nanočástic SiO₂

- Připraveny injektovatelné a roprašovatelné částice porézního hydratizovaného SiO₂ o rozměrech pod 100 nm. Tyto částice opouzdřovaly různé látky s velkou molekulovou hmotností, vykazovaly po 45 dnech téměř nulovou vyluhovatelnost. Potenciální využití je v dopravě léků do organismu.²
- Syntetizovány nanočástice SiO₂ (10 – 100 nm) s kovalentně modifikovaným kationickým povrchem. Byla u nich zjištěna schopnost elektrostaticky vázat a chránit plasmidovou DNA. Předpokladem využití je doprava DNA v organismu.²
- Nová metoda pro chránění DNA spočívá v použití biokonjugovaných, aminy modifikovaných nanočástic SiO₂. Tyto částice byly připraveny použitím mikroemulze voda v oleji. Řetězce DNA byly dobře chráněné před enzymatickým rozštěpováním a plasmidové DNA se snadno na povrchu částic obohacovaly. Metoda je vhodná pro separaci DNA, manipulaci a detekci.²
- Dielektrické sférické nanočástice SiO₂ povlečené vrstvou zlata intenzivně pohlcují světlo vlnových délek blízkých infračervené části světelného spektra (700-1000 nm). Jsou to tzv. kovová nanopouzdra. Vlastnosti se využívá u řady diagnostických postupů.²
- Dalším použitím nanočástic SiO₂ dopovaných barvivem slouží k detekci jedné buňky bakterie. Představují testovací nástroj pro kvantifikaci patogenů in situ ve vzorcích vody. Uvnitř každé částice jsou zachyceny tisíce fluoreskujících molekul barviva.²

6.3 Nanočástice hydroxyapatitu (NanoHAP)

Hydroxyapatit se přirozeně vyskytuje v kostech a zubech, je to hexagonální forma fosforečnanu vápenatého – Ca₁₀(PO₄)₆.(OH)₂. Struktura kostí obsahuje nanočástice bioapatitu, které jsou rozmístěny na rozhraní s kolagenem typu I.

Svazky kolagenových mineralizovaných vláken jsou uspořádány do vrstevnaté superstruktury, jejíž vlastnosti mají za následek kombinaci pevnosti a ohebnosti. Hydroxyapatit je minerální složkou přírodních tvrdých tkání a používá se v implantátech kostí, zubů a v systémech pro dopravu léků. HAP stimuluje růst kosti na rozhraní hydroxyapatitu a kosti, je-li přidán nebo povlečen na jakýkoliv materiál pro implantáty. Vytváří biokompatibilní složku kompozitu. Velikost nanozrn nanoHAP je obvykle 20 – 120 nm.²

6.3.1 Nanočástice HAP pro přirozenou opravu zubů

Prof. Ruikang Tang se svým týmem z čínské Zhejiangské univerzity zjistil, že nanočástice hydroxyapatitu se velmi dobře přichytávají na zubní sklovinu. Tu tvoří stejný materiál. Pouze dostatečně malé částice hydroxyapatitu pevně přilnou přilnou. V budoucnu budou moci dentisté vyplňovat dutiny v zubech přirozeným materiálem.⁴⁷

Závěr

Věda se začala nanotechnologiemi zabývat teprve před nedávnem. V této oblasti jsme zatím nezkušenými nováčky oproti jiným vědním oborům. I přes nevelké zkušenosti, které naše lidstvo zatím má, dokážeme velmi spolehlivě využívat alespoň některé znalosti k velmi užitečným procesům a aplikacím. Příkladem může být zdravotnictví, kde dokážeme pomocí nanotechnologie dopravit léčivou látku přímo do postiženého místa pacienta bez zatížení zdravé okolní tkáně. Jsem přesvědčena o tom, že se tato technologie stane postupem času stěžejní záležitostí ve všech možných vědních oborech a bude mít jedno z hlavních slov ve vědě a výzkumu.

Obdivuji přírodu, která běžně využívá nanotechnologie při svém vlastním růstu a vývoji bez jakýchkoliv vědeckých zásahů. Příroda je inspirativním zdrojem pro naše vědce a považuji to za velmi rozumný krok směrem dopředu. Doufám, že si lidstvo bude brát inspiraci ve svých objevech u přírody stále častěji. Bohužel zkušenosti vypovídají o faktech přinášejících ne příliš pozitivní zprávy. K těmto informacím patří skutečnost, že lidstvo největší možné množství prostředků investuje do vývoje válečných technologií. Z tohoto důvodu mám jisté vnitřní rozpory v tom, jestli se obyčejný člověk setká s pozitivními možnostmi nanotechnologie osobně dříve, než pozná jejich stinnou stránku.

Tato práce mi přinesla velké množství zajímavých informací o možnostech přírody a její dokonalé struktuře, na které nelze najít chybu. Poznala jsem princip biomineralizace a malou část možností jejího využití v nanotechnologii.

LITERATURA

- 1 Roman Kubínek, Vendula Stránská, *Úvod do problematiky nanotechnologií*, str. 2.
Dostupné na:
<http://exfyz.upol.cz/didaktika/oprlz/nanotechnologie.pdf>
- 2 Tasilo Prnka, Karel Šperlink, *Bionanotechnologie, Nanobiotechnologie, Nanomedicína*, 2006. Dostupné na: <http://www.nanotechnologie.cz/storage/nanotechnologie200610.pdf>
- 3 www.nanotechnologie.cz [Online] <http://www.nanotechnologie.cz>
- 4 Stephen Mann, *Biomineralization, Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2001.
- 5 Pavla Kašparová, Miloš Sedlák, *Biomimetika a biominerály: Jak přírodní materiály inspirují člověka*. Vesmír. 2003, Sv. 82, 11, str. 616 - 619 [Online]
<http://www.vesmir.cz/clanky/clanek/id/598>
- 6 Sigel Astrid, Sigel Helmut, Sigel K. Roland, *Biomineralization: From Nature to Application (Metal Ions in Life Sciences)*, str. 3-5, Copyright, Barcelona, 2008.
- 7 Bazylinski D., Frankel R. B. (2005): *Magnetic iron oxide and iron sulphide minerals within microorganisms: potential biomarkers, in biomineralization*, WILEY-VCH Verlag GmbH a Co.KgaA, p. 17.
- 8 Schüler, D. (2008): *Genetics and cell biology of magnetosome formation in magnetotactic bacteria*. FEMS Microbiol Rev. 32, p. 654 – 672
- 9 G. Marinescu, L. Patron, D. C. Culita, C. Neagoe, C. I. Lepadatu, I. Balint, L. Bessais, C. B. Cizmas, *Journal of Nanoparticle Research*, 2006, 8: 1045-1051.
- 10 Prnka T., a Šperlink K., *6 Nanotechnologie, Šestý rámcový program evropského výzkumu a technického rozvoje*. Ostrava: Repronis Ostrava, 2004, str. 10. Dostupné na:
<http://www.nanotechnologie.cz/storage/nanotechnologie6.pdf>
- 11 Blakemore R.P. (1975): *Magnetotactic bacteria*. Science 190, str. 377 – 379.
- 12 Frankel R.B. (2009): *The discovery of magnetotactic/magneto-sensitive bacteria*, Chinese Journal of Oceanology and Limnology 2009, str. 1 – 2.
- 13 Šafařík I., Šafaříková M.: „*Magnetic Particles and Biosciences*”, Monatshefte für Chemie, 135, 2002, str. 737.

- 14 Klaban V., *Svět mikrobů. Ilustrovaný lexikon mikrobiologie životního prostředí*. Gaudeamus Hradec Králové, 2001.
- 15 Bazyliński D., Frankel R. B. (2004): *Magnetosomes formation in prokaryotes*. Nature Reviews Microbiol 2, p.217-230.
- 16 Schüler D., (2008): *Genetics and cell biology of magnetosome formation in magnetotactic bacteria*. FEMS Microbiol Rev. 32, str. 654 – 672
- 17 Mathias Schulenburg, *Nanotechnologie, Inovace pro zítřejší svět.*, Evropská komise, GŘ pro výzkum, 2007. Dostupné na:
http://www.nanotechnologie.cz/storage/nanotechnology_bat_cs.pdf
- 18 Jaroslav Petr, Výzkumný ústav živočišné výroby AV ČR (2008). Dostupné na:
<http://21stoleti.cz/>
- 19 Znachor Petr, *Rozsivky – podivuhodné řasy v krabičce*, str. 10 – 11, Sv. 1, 2008. Dostupné na: www.avcr.cz/ziva
- 20 Vaněk Stanislav, *Masožravé houby*, Vesmír. 1995, Sv. 74, 8, str. 458. Dostupné na:
<http://www.vesmir.cz/clanky/clanek/id/4993>
- 21 Stanley A. Kling and Demetrio Boltovskoy, *What are Radiolarians?* (2002). Dostupné na:
http://www.radiolaria.org/what_are_radiolarians.htm
- 22 Čejchan P.A., *MŘÍŽOVCI CHOTEČSKÉHO SOUVRSTVÍ (STŘEDNÍ DEVON) BARRANDIENU*, str. 24, 2005.
- 23 Miloslava Rabišková, *Využití nanočásticových systémů v medicíně*, Remedia online, 1/2008. Dostupné na:
<http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2008/1-2008/Vyuziti-nanocasticovych-systemu-v-medicine/e-9q-a1-j7.magarticle.aspx>
- 24 www.biomagres.com/content/1/1/2
- 25 H. Tokoro et al, *J. Magn. Magn. Mater.* 321 (2009), 1676-1678.
- 26 P. Majewski, B. Thierry, *Crit. Rev. Solid. State.* 32 (3-4) (2007), 203-215.
- 27 P. Tartaj et al., *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36 (2003), R 182-R 197.
- 28 L. Babes et al., *J. Colloid Interf. Sci.* 212(2) (1999) 474-482.
- 29 P.Tartaj et al., *J. Magn. Magn. Mater.* 290-291 (2005), 28-34.

- 30 A.S. Teja, P.Y. Koh, *Prog. Cryst. Growth. Ch.* 55 (2009), 22-45.
- 31 Babes L., Denizot B., Tanguy G., Le Jeune J., Jallet P. (1999), *Synthesis of iron oxide nanoparticles used as MRI contrast agents: A parametric study.*, *J. Colloid Interface Sci.* 212, 474 – 482.
- 32 J. Lee, T. Isobe, M. Senna, *Colloids Surf. A* 1996, 109, 121.
- 33 Vayssieres L., Chaneac C., Tronc E., Jolivet J.P., *Size Tailoring of Magnetite Particles Formed by Aqueous Precipitation: An Example of Thermodynamic Stability of Nanometric Oxide Particles*, *Journal of Colloid and Interface Science*, September 1998, vol. 205, no. 2, str. 205-212).
- 34 Jolivet J-P., Tronc E., Chanéac C. (2002) *Synthesis of iron oxide-based magnetic nanomaterials and composites.* *Comptes Rendus Chimie.* 5: 659-664.
- 35 Pardoe H., Chua-anusorn W., St. Pierre T. G., Dobson J. (2001), Structural and magnetic properties of nanoscale iron oxide particles synthesized in the presence of dextran or polyvinyl alcohol. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 255: 41-46.
- 36 Bee A., Massart R., Neveu S. (1995), Synthesis of very fine maghemite particles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 149: 6-9.
- 37 Schüler D., Frankel R. B. (1999), *Bacterial magnetosomes: microbiology, biomineralization and biotechnological applications.* *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 52, 464 – 473.
- 38 Pascal C., Pascal J. L., Favier F., Elidrissi Moubtassim M. L., Payen C. (1999), *Electrochemical synthesis for the control of γ -Fe₂O₃ nanoparticle size. Morphology, microstructure, and magnetic behavior.* *Chem. Mater.* 11, 141 – 147.
- 39 Morales M. P., Gonzáles-Carreno T., Ocana M., Alonso-Sanudo M., Serna C.J. (2000), *Magnetic iron oxide/mullite nanocomposite dtable up to 1400°C.* *J. Solid State Chem.* 155, 458 – 462.
- 40 Zhu, H., Yang, D., Zhu, L. (2007) Hydrothermal growth and characterization of magnetite (Fe₃O₄) thin films. *Surface and Coatings Technology* 201: 5870-5874.
- 41 Zhi J., Wang Y., Lu Y., Ma j., Luo G. (2006), *In situ preparation of magnetic chitosan/Fe₃O₄ composite nanoparticles in tiny pools of water-in-oil microemulsion.* *React. Funct. Polym.*, 66, 1552 – 1558.

- 42 Bonacchi D., Caneschi A., Gatteschi D., Sangregorio C., Sessolli R., Falqui A.,(2004), Synthesis and characterisation of metal oxides nanoparticles entrapped in cyclodextrin. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 65: 719-722.
- 43 Pillai V., Kumar P., Hou M. J., Ayyub P., Shah D.O.(1995), Preparation of nanoparticles of silver halides, superconductors and magnetic materials using water-in-oil microemulsions as nano-reactors. *Advences in Colloid and Interface Science*. 55: 241-269.
- 44 Jaroslav Petr, Medical Tribune, 2011. Dostupné na: <http://www.tribune.cz/clanek/22248>
- 45 Kubínek Roman, Stránská Vendula, *Úvod do problematiky nanotechnologií*. 13-14.
Dostupné na : <http://www.upol.cz/>
- 46 Zhao X., Tapeç-Dytioco R., Tan W., *Ultrasensitive DNA Detection Using Highly Fluorescent Bioconjugated Nanoparticles*. J. Am. Chem. Soc. , 125, 2003, str. 11474.
- 47 <http://www.gate2biotech.cz/prirozena-oprava-zubu/>