

## Разработка химической модели гибридного материала для регенеративной медицины (скаффолда) на основе морского коллагена и полиметилметакрилата

Артеменко Карина

10 класс, лицей № 28 им. акад. Б.А. Королёва Нижнего Новгорода, Научное объединение «Школа юного исследователя» АНО ДО «Академ клуб», ИПФ РАН

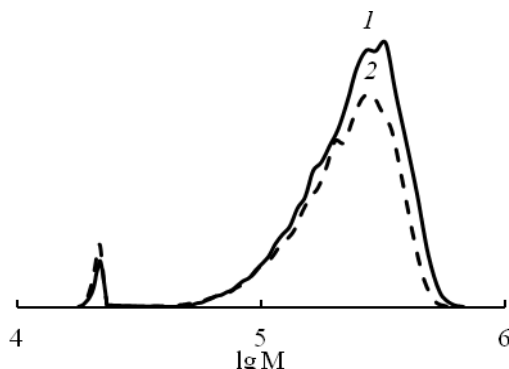
научный руководитель: Кузнецова Юлия Леонидовна, к.х.н., доцент кафедры органической химии химического факультета ННГУ

*Синтезированы графт-сополимеры коллагена и полиметилметакрилата в суспензии уксуснокислой дисперсии морского коллагена и метилметакрилата в присутствии трибутилбора при температуре 60 °С и массовом соотношении метилметакрилат/коллаген равном 1 и 2. Установлено, что в процессе синтеза весь метилметакрилат превращается привитой полиметилметакрилат, гомополимер не образуется. Сополимеры охарактеризованы методами гель-проникающей хроматографии и растровой электронной микроскопии. Образующиеся продукты имеют шитую структуру.*

Исследования роли и возможностей борорганических соединений в радикальной (со)полимеризации широкого круга мономеров, начатые в 50-х годах прошлого века [1], получили новое развитие в последние годы [2]. Иницирующие системы, включающие алкилборан, активны в привитой полимеризации виниловых мономеров на поверхности природных [3-6] и синтетических полимеров [7]. Цель работы – синтез сополимеров коллагена и полиметилметакрилата (ПММА) в присутствии трибутилбора (ТББ), исследование их свойств как химической модели материала для регенеративной медицины.

Предложенная ранее методика синтеза сополимера коллагена и ПММА в присутствии ТББ [6] имеет недостатки - значительные количества непрореагировавшего мономера и гомополимера. Все перечисленное существенно снижает качество получаемого продукта и делает невозможным использование его в биомедицине. Химическая модель должна быть лишена таких недостатков. Для этого была снижена концентрация метилметакрилата (ММА). Синтез сополимера проводили в уксуснокислой дисперсии, содержащей 1% морского коллагена, в токе аргона при постоянном перемешивании. Дисперсию коллагена нагревали до 60 °С, добавляли ТББ, затем ММА. Использовали массовые соотношения ММА/коллаген равные 1 и 2. Через 3 ч были получены бесцветные однородные дисперсии, которые экстрагировали хлороформом. В хлороформенных вытяжках не были обнаружены ММА и ПММА, то есть весь использованный мономер вошел в состав образовавшегося сополимера, а доля привитого ПММА составляла 50 и 67% соответственно.

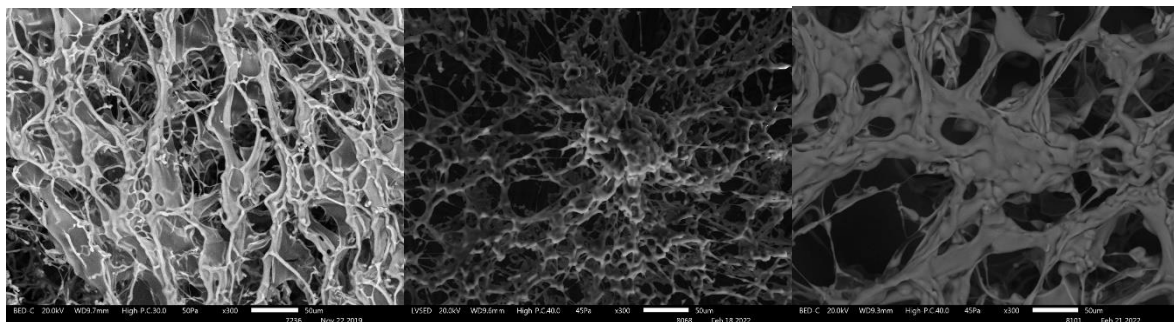
Молекулярно-массовое распределение (ММР) сополимера ПММА и коллагена (рис. 1, кр. 1), синтезированного при массовом соотношении ММА/коллаген равном 1, имеет две моды, характерные для ММР коллагена (рис. 1, кр. 2). Однако, интенсивность высокомолекулярной моды уменьшается при неизменной интенсивности низкомолекулярной. Мы полагаем, что полученный сополимер имеет шитую структуру, что не позволяет корректно определить его молекулярно-массовые характеристики методом гель-проникающей хроматографии.



**Рис. 1.** ММР коллагена (1) и сополимера коллагена и ПММА, синтезированного при  $m(\text{ММА})/m(\text{коллаген}) = 1$  (2)

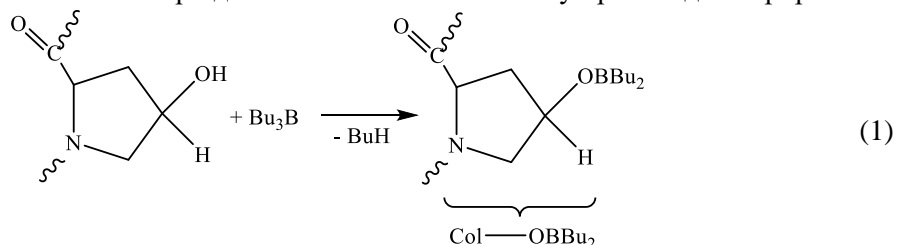
Лиофильно высушенные образцы коллагена и сополимеров были исследованы методом растровой электронной микроскопии (РЭМ). На микрофотографии коллагена с 300-кратным увеличением (рис. 2а) хорошо видны параллельно упакованные коллагеновые волокна. Морфология сополимеров (рис. 2б, 2в) значительно отличается от морфологии коллагена, что

свидетельствует о разрушении структуры коллагена при температуре синтеза 60°C. При соотношении  $m(\text{MMA})/m(\text{коллаген}) = 2$  (рис. 2в) величина пор полученного продукта значительно больше.

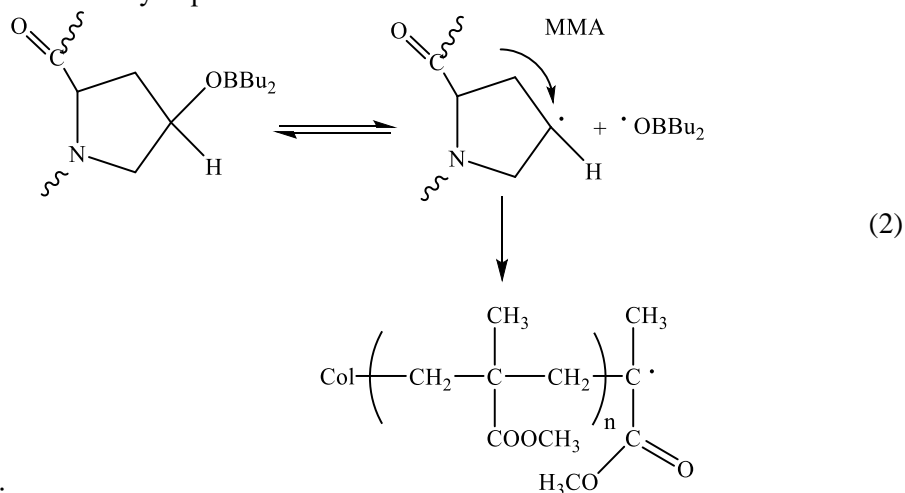


**Рис. 2.** РЭМ-микрофотографии структуры коллагена (а), сополимеров ПММА и коллагена, синтезированных при  $m(\text{MMA})/m(\text{коллаген}) = 1$  (б),  $m(\text{MMA})/m(\text{коллаген}) = 2$  (в). Увеличение в 300 раз

Совокупность полученных результатов позволяет предположить следующий механизм прививки ПММА на коллаген. При добавлении ТББ к коллагену происходит борирование (1):

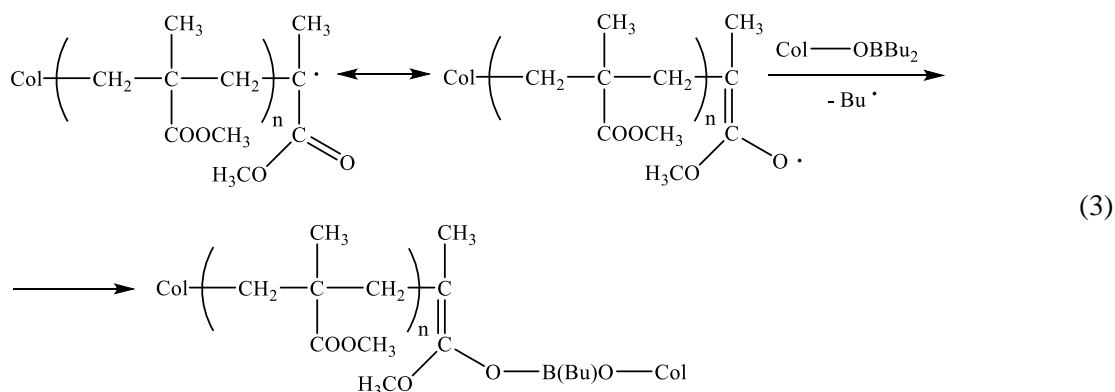


Образующиеся при этом боросильные фрагменты инициируют полимеризацию по механизму обратимого



ингибирования(2):

Полимерные цепи могут необратимо обрываться за счет фрагментов борированного коллагена (3):



Полимерная цепь привитого ПММА начинается на одном борированном фрагменте, а обрывается на другом, что приводит к связыванию двух молекул коллагена. Учитывая, что коллаген содержит примерно 12% звеньев оксипролина, на которых могут идти подобные реакции, то число сшивок будет определяться числом звеньев оксипролина. Полученный продукт можно считать химической моделью материала для регенеративной медицины.

#### Заключение

Были синтезированы сополимеры коллагена и ПММА в присутствии ТББ при 60°C и массовых соотношениях компонентов ММА/коллаген/ТББ равном 1 : 1 : 0.2 и 2 : 1 : 0.2. Установлено, что в предложенных условиях весь ММА входит в состав привитого ПММА. Образцы сополимеров исследованы методом гель-проникающей хроматографии и растровой электронной микроскопии. Предполагается, что образуется сшитый сополимер ПММА и коллагена, целостность коллагенового волокна нарушается.

#### Список литературы

1. J. Furukawa, T. Tsuruta, S. Inoue, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 1967, **26**, 234.
2. Ch. Lv, Yu. Du, X. Pan, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2020, **58**, 14.
3. S. Fujisawa, Y. Kadoma, *Polymers*, 2010, **2**, 575.
4. Ю.Л. Кузнецова, Е.А. Морозова, А.С. Вавилова, А.В. Маркин, О.Н. Смирнова, Н.С. Захарычева, Д.В. Лякаев, Л.Л. Семенычева, *Все материалы. Энциклопедический справочник*, 2020, **1**, 22.
5. Yu.L. Kuznetsova, K.S. Sustaeва, A.S. Vavilova, A.V. Markin, D.V. Lyakaev, A.V. Mitin, L.L. Semenycheva, *J. Organomet. Chem.*, 2020. Article Number: 121431.
6. Ю.Л. Кузнецова, Е.А. Морозова, К.С. Сустаева, А.В. Маркин, А.В. Митин, М.А. Батенькин, Е.В. Саломатина, М.П. Шурыгина, К.С. Гущина, М.И. Пряжникова, Л.Л. Семенычева, *Известия АН. Сер. хим.*, 2022, **2**, 389.
7. H. Okamura, A. Sudo, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2009, **47**, 6163.