



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΔΠΜΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΥΛΙΚΩΝ

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΟΔΗΓΗΣΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΟΥΛΓΑΡΙΔΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΛΟΥΚΑΣ (ΜΕΛΟΣ)
ΠΑΥΛΑΤΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ (ΜΕΛΟΣ)

ΑΘΗΝΑ 2023

Περίληψη

Μια από τις σημαντικότερες ασθένειες μέχρι και σήμερα αναμφισβήτητα είναι ο καρκίνος. Κάθε χρόνο ένας μεγάλος αριθμός ανθρώπων βιάλλεται ή χάνει τη ζωή του από την ασθένεια αυτή. Ανά τα χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορες συμβατικές τεχνικές για την αντιμετώπισή του, τεχνικές που όμως δημιουργούν ανεπιθύμητες ενέργειες στον οργανισμό. Με την εξέλιξη της νανοτεχνολογίας, ωστόσο, δίνεται μια σημαντική ευκαιρία να δημιουργήσουμε τεχνικές που θα μεγιστοποιούν την ωφέλεια στον ασθενή και θα μειώνουν τις ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Στην παρούσα εργασία μελετάται η δυνατότητα ανάπτυξης τεχνικής στοχευμένης μαγνητικής οδήγησης φαρμάκου με τη βοήθεια του μαγνητισμού και των μαγνητικών νανοσωματιδίων. Σκοπός της εργασίας αποτελεί μελέτη του, μέσω μεγάλης διαβάθμισης μαγνητικού πεδίου και κατάλληλης πειραματικής διάταξης, χειρισμού και της μαγνητικής καθοδήγησης των μαγνητικών νανοσωματιδίων ώστε να διαπιστωθεί η δυνατότητα της στοχευμένης μαγνητικής οδήγησης αυτών με σκοπό μετέπειτα να ανοίξει ο δρόμος για τη μαγνητική καθοδήγηση, νοθευμένων με μαγνητικά νανοσωματίδια, κυττάρων φυκών εντός του ανθρώπινου οργανισμού, όπου περιλαμβανομένου και του φαρμάκου, να αποτελέσει καινοτομία στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του καρκίνου σε στοχευμένο και τοπικό επίπεδο ιστών.

Αρχικά περιγράφεται η θεωρία τόσο σε επίπεδο βιολογικής βάσης όσο και σε επίπεδο μαγνητισμού και νανοτεχνολογίας-επιστήμης υλικών. Έπειτα, μελετάται και δοκιμάζεται πειραματική διάταξη με σκοπό την απόπειρα καθοδήγησης και χειρισμού των μαγνητικών νανοσωματιδίων με τη βοήθεια μαγνητικού πεδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι είναι δυνατή η καθοδήγηση των φορέων και έτσι ανοίγει ο δρόμος για την προσπάθεια ενσωμάτωσής τους σε κύτταρα φυκών τα οποία μαζί με το φάρμακο θα χρησιμοποιηθούν για τη στοχευμένη παροχή του φαρμάκου σε ποντίκια του ΙΙΒΕΑΑ.

Abstract

One of the most important diseases to this day is undoubtedly cancer. Every year a large number of people get sick or die from this disease. Over the years, various conventional techniques have been developed to deal with it, but techniques that create unwanted effects in the body. With the development of nanotechnology, however, there is an important opportunity to create techniques that will maximize patient benefit and reduce unwanted side effects.

In this work, the possibility of developing a targeted magnetic drug delivery technique with the help of magnetism and magnetic nanoparticles is studied. The purpose of the work is to study, through a large magnetic field gradient and a suitable experimental setup, the handling and magnetic guidance of magnetic nanoparticles in order to establish the possibility of targeted magnetic guidance of them with the aim of later paving the way for magnetic guidance, adulterated with magnetic nanoparticles, algae cells inside the human body, including the drug, to be an innovation in the context of the treatment of cancer at a targeted and local tissue level.

Initially, the theory is described both at the level of biological basis and at the level of magnetism and nanotechnology-material science. Then, an experimental setup is studied and tested in order to attempt to guide and manipulate the magnetic nanoparticles with the help of a magnetic field. The results showed that it is possible to guide the vectors and thus paves the way for the attempt to integrate them into algae cells which, together with the drug, will be used for the targeted delivery of the drug to BRFAA mice.

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	v
ΜΕΡΟΣ Ι - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΥΤΤΑΡΟΥ: Γενικά στοιχεία για το κύτταρο, γονίδια, τμήματα κυττάρου, ευκαριωτικό κύτταρο,	1
B. ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ ΔΟΜΗ: Διπλοστοιβάδα λιπιδίων, μεμβρανικές πρωτεΐνες.....	7
Γ. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΕ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ: Οργανίδια μεμβρανών, κυστιδική μεταφορά	10
Δ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ: Πολλαπλασιασμός-μετανάστευση καρκινικών κυττάρων, ανάπτυξη καρκίνου, ογκογόνα και ογκοκατασταλτικά γονίδια.....	13
E. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ: Πλάσμα αίματος, κύτταρα αίματος, πρόσθετη ρεολογία	19
Z. ΦΥΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΦΥΚΩΝ: Φύκη, μικροφύκη, συστήματα καλλιέργειας φυκών, παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροφυκών.....	22
H. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ: Μαγνητισμός, μαγνητικά υλικά	26
Θ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΝΑΝΟΪΛΙΚΑ - ΠΑΡΟΧΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: Νανοϋλικά και τρόποι σύνθεσης, νανοϋλικά για drug delivery, νανοσωματίδια σιδήρου, SPIONS για drug delivery, δυνάμεις επί των μαγνητικών νανοσωματιδίων.....	39
I. ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑΤΡΗΣΗ.....	54
ΜΕΡΟΣ ΙΙ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
K. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΞΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Διάταξη αι διεργασία ηλεκτροδιάτρησης, πειραματική διάταξη μαγνητικής οδήγησης.....	56
Λ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	62

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διδάκτορα Γεώργιο Μπάνη ο οποίος μου έδωσε χώρο και βοήθεια στην εκπόνηση των πειραμάτων και τη δημιουργία της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας.



Στοιχεία βιολογίας του κυττάρου

Στη φύση υφίστανται μέχρι και 100 εκατομμύρια διαφορετικά είδη έμβιων όντων. Το ίδιο συμβαίνει και με τα κύτταρα, τα οποία διαφέρουν πολύ σε μορφή αλλά και σε λειτουργία. Έτσι, λόγω χάρη, τα ζωικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυτικά κύτταρα όπως και τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού μπορεί να διαφέρουν σε εμφάνιση και σε λειτουργία μεταξύ τους. Ωστόσο, όλα τα κύτταρα μοιράζονται μια θεμελιώδη χημεία και κάποια κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω.

A.1 Γενικά στοιχεία για το κύτταρο

Παρά το γεγονός πως τα κύτταρα των οργανισμών ποικίλλουν όταν τα βλέπουμε από έξω, είναι θεμελιωδώς παρόμοια στο εσωτερικό σε πολύ μεγάλο βαθμό στις λεπτομέρειες της χημείας τους καθώς αποτελούνται από μόρια ίδια, τα οποία και συμμετέχουν στις ίδιες χημικές αντιδράσεις. Η πορεία είναι η ίδια. Η γενετική πληροφορία ως γονίδια μεταφέρεται στο DNA, οι πληροφορίες είναι γραμμένες με τον ίδιο χημικό κώδικα, κατασκευάζονται από τα ίδια χημικά στοιχεία, ερμηνεύονται με τον ίδιο μηχανισμό και, τέλος, αναπαράγονται με τον ίδιο τρόπο [1]. Σε όλα τα κύτταρα, οι αλυσίδες DNA δημιουργούνται από το ίδιο σύνολο τεσσάρων νουκλεοτιδίων που στοιχίζονται μαζί σε διαφορετικές αλληλουχίες. Οι πληροφορίες εντός αυτών των μορίων διαβάζονται ή μεταγράφονται σε σύνολο πολυνουκλεοτιδίων (RNA) τα περισσότερα από τα οποία μεταφράζονται σε διαφορετικό τύπο πολυμερούς, την πρωτεΐνη. Αυτή η ροή πληροφοριών από το DNA στο RNA και στην πρωτεΐνη καλείται «κεντρικό δόγμα» [1].

Η διαδικασία των κυττάρων περιλαμβάνει την αντιγραφή του γενετικού υλικού, καθώς και άλλων συστατικών και στη συνέχεια τη διαίρεση στα δύο δημιουργώντας ζευγάρι θυγατρικών κυττάρων, ικανά και τα ίδια να υποστούν τον ίδιο ανωτέρω κύκλο. Η κωδικοποίηση από το DNA των πληροφοριών που κατευθύνουν τη συναρμολόγηση των πρωτεϊνών γίνεται ως εξής: η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων στο DNA υπαγορεύει την αλληλουχία των αμινοξέων σε πρωτεΐνη και οι πρωτεΐνες ακολούθως καταλύουν την αντιγραφή του DNA και τη μεταγραφή του RNA και μετέχουν στη μετάφραση του RNA προς πρωτεΐνες [1].

Να σημειωθεί ωστόσο πως αποκλειστικά τα ζωντανά κύτταρα εκτελούν αυτή την αυτο-αντιγραφή καθώς οι ιοί επίσης περιέχουν πληροφορίες με μορφή DNA ή RNA ωστόσο δε μπορούν να αναπαραχθούν αυτοτελώς αλλά παρασιτούν τον αναπαραγωγικό μηχανισμό των κυττάρων με εισβολή σε αυτά για τη δημιουργία αντιγράφων του εαυτού τους. Είναι δηλαδή αδρανείς έξω από τα κύτταρα ξενιστές τους, αλλά ικανοί να ασκήσουν κακόβουλο έλεγχο μόλις εισέλθουν εντός αυτών.

Να σημειωθεί πως η αντιγραφή του DNA δεν είναι πάντα τέλεια κατά την κυτταρική διαίρεση. Αυτό προκαλεί μεταλλάξεις που αλλάζουν την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων στο DNA, και έτσι, τα θυγατρικά κύτταρα δεν είναι απαραίτητα ακριβή αντίγραφα του γονέα τους. Οι μεταλλάξεις μπορούν να δημιουργήσουν κυτταρικούς απογόνους που αλλάζουν είτε προς το χειρότερο, είτε προς το καλύτερο είτε με ουδέτερο τρόπο. Για διάφορους οργανισμούς, η κληρονομικότητα μπορεί να περιπλέκεται από τη σεξουαλική αναπαραγωγή όπου δύο κύτταρα του ίδιου είδους συνενώνουν το DNA τους [1].

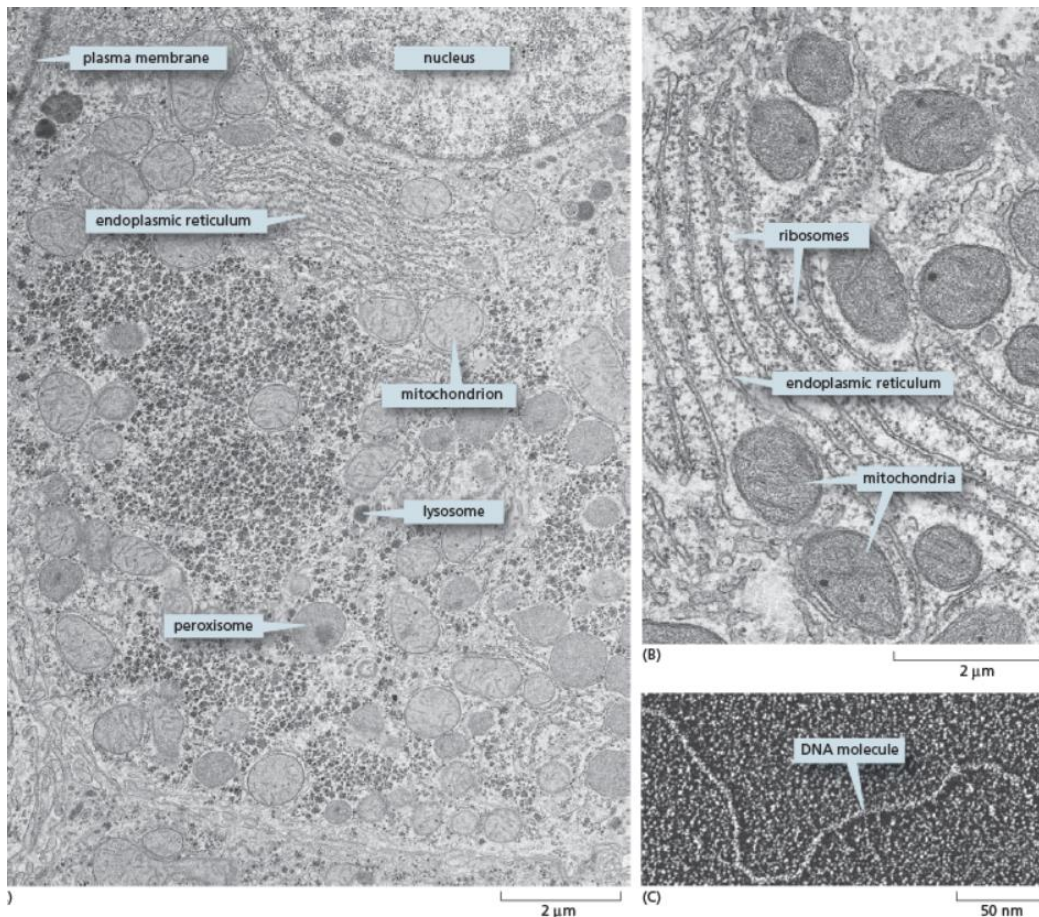
Τα παραπάνω αποτελούν αρχές της γενετικής αλλαγής και επιλογής και αποτελούν τη βάση της εξέλιξης. Η εξέλιξη άλλωστε προσφέρει την εξήγηση γιατί τα σημερινά κύτταρα είναι τόσο παρόμοια στα θεμελιώδη τους στοιχεία αφού όλα έχουν κληρονομήσει τις γενετικές τους οδηγίες από το ίδιο προγονικό κύτταρο το οποίο υπήρχε μεταξύ 3,5 και 3,8 δισεκατομμυρίων χρόνων πριν. Μέσα από μια μεγάλη διαδικασία μετάλλαξης οι απόγονοι αυτού του προγονικού κυττάρου διαφοροποιούνται με σκοπό να γεμίσουν κάθε βιότοπο με οργανισμούς που εκμεταλλεύονται τις δυνατότητες αυτού με μεγάλη ποικιλία τρόπων [1].

A.2 Γονίδια

Το γονιδίωμα ενός κυττάρου (ολόκληρη η αλληλουχία νουκλεοτιδίων στο DNA οργανισμού) παρέχει ένα γενετικό «πρόγραμμα» που καθοδηγεί ένα κύτταρο στο πώς να συμπεριφέρεται και κατευθύνει την ανάπτυξη ενός ενήλικου οργανισμού που περιέχει πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Σε ένα φυτό ή ζώο, τα κύτταρα αυτά μπορούν να ποικίλουν σε εξαιρετικό βαθμό. Τα κύτταρα του δέρματος ή τα νευρικά κύτταρα φαίνονται εξαιρετικά ανόμοια, ωστόσο, αυτοί οι διαφοροποιημένοι κυτταρικοί τύποι δομούνται κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη από ένα γονιμοποιημένο ωάριο και περιέχουν πανομοιότυπα αντίγραφα DNA του δεδομένου είδους [1]. Οι διαφορές τους, όμως, προέρχονται από τον τρόπο όπου τα μεμονωμένα κύτταρα χρησιμοποιούν τις γενετικές τους οδηγίες και, έτσι, διαφορετικά κύτταρα εκφράζουν διαφορετικά γονίδια, χρησιμοποιούν τα γονιδιά για να παραγάγουν συγκεκριμένα RNA και πρωτεΐνες, ανάλογα με την εσωτερική τους κατάσταση και τις οδηγίες που έχουν λάβει αυτά και τα προγονικά τους κύτταρα. Κάθε κύτταρο είναι σε θέση να εκτελεί μια ποικιλία βιολογικών διαδικασιών και χρησιμοποιεί επιλεκτικά τις πληροφορίες από το DNA του για αυτό [1].

A.3 Τμήματα κυττάρου

Ο ιστός διαχωρίζεται σε χιλιάδες μικρά κύτταρα στενώς δομημένα τα οποία χωρίζονται το ένα από το άλλο από μια εξω-κυτταρική μήτρα από πρωτεϊνικές ίνες ενσωματωμένες σε πήκτωμα μακρών αλυσίδων σακχάρων. Κάθε κύτταρο έχει τυπικά διάμετρο 5-20 μm . Τα ζωικά κύτταρα έχουν μια ξεχωριστή ανατομία καθώς έχουν ένα καθορισμένο όριο με την παρουσία μιας περικλείουσας μεμβράνης (πλασματική μεμβράνη). Επιπροσθέτως, υπάρχει μια μεγάλη στρογγυλή δομή, ο πυρήνας στο μέσο ενός κυττάρου. Πέριξ του πυρήνα βρίσκεται το κυτταρόπλασμα το οποίο είναι διαφανής ουσία γεμάτη με αυτό που φαίνεται να είναι σαν συνονθύλευμα από διάφορα αντικείμενα. Με μικροσκόπιο, ωστόσο, μπορεί κανείς να αρχίσει να διακρίνει και να ταξινομήσει ορισμένα από τα συστατικά στο κυτταρόπλασμα. Σε κλίμακα περίπου 20 νανόμετρα συναντούμε το ριβόσωμα, ένα μεγάλο μακρομοριακό σύμπλεγμα στο οποίο τα RNA μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Η πλασματική μεμβράνη χωρίζει το κύτταρο από το εξωτερικό του περιβάλλον, ενώ οι εσωτερικές μεμβράνες περιβάλλουν τα περισσότερα οργανίδια του κυττάρου [1].

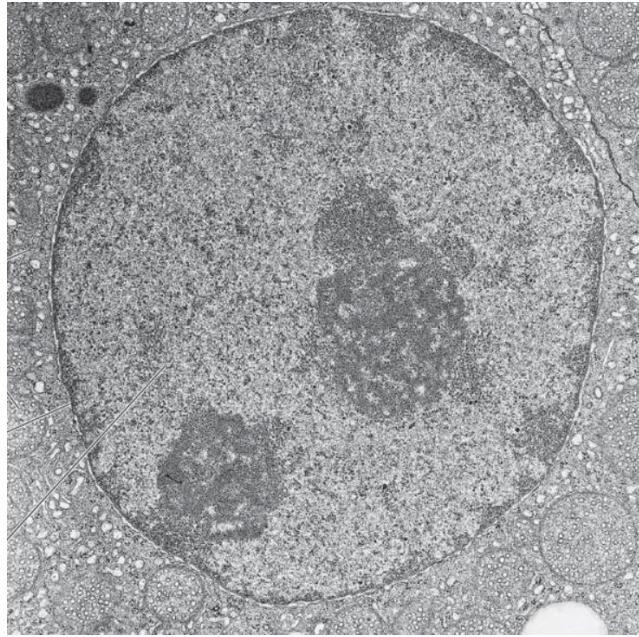


Εικόνα 1 Η λεπτή δομή ενός κυττάρου (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

A.4 Ευκαριωτικό κύτταρο

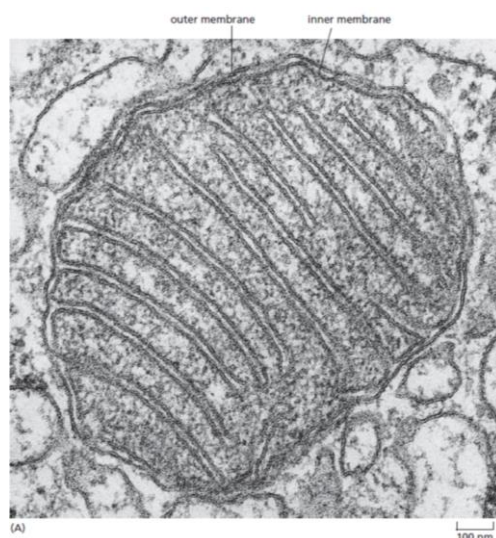
Οι οργανισμοί που έχουν κύτταρα με πυρήνα ονομάζονται ευκαρυώτες, και τα κύτταρα αυτά ευκαρυωτικά. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα είναι μεγαλύτερα και περιπλοκότερα από τα βακτήρια και τα αρχαία. Μερικά ευκαρυωτικά ζουν ανεξάρτητα ως μονοκύτταροι οργανισμοί, όπως αμοιβάδες και ζυμομύκητες ενώ άλλα ζουν σε πολυκύτταρα συγκροτήματα. Όλοι οι περίπλοκοι πολυκύτταροι οργανισμοί σχηματίζονται από ευκαρυωτικά κύτταρα [1].

Όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν πυρήνα βαδίζει παράλληλα με την κατοχή ποικιλίας άλλων οργανιδίων, τα περισσότερα κλειστά στη μεμβράνη και κοινά σε όλους τους ευκαρυώτες. Ο πυρήνας είναι το εμφανέστερο οργανίδιο σε ένα ευκαρυωτικό κύτταρο. Βρίσκεται εντός δύο ομόκεντρων μεμβρανών που δημιουργούν το πυρηνικό περίβλημα και περιέχει μόρια DNA που κωδικοποιούν τις γενετικές πληροφορίες του οργανισμού. Το DNA μεταφέρει τη γενετική πληροφορία και στα προκαρυωτικά κύτταρα όμως αυτά στερούνται ξεχωριστό πυρήνα επειδή δε διατηρούν το DNA τους μέσα σε πυρηνικό περίβλημα, διαχωρισμένο από το υπόλοιπο κυτταρικό περιεχόμενο [1].



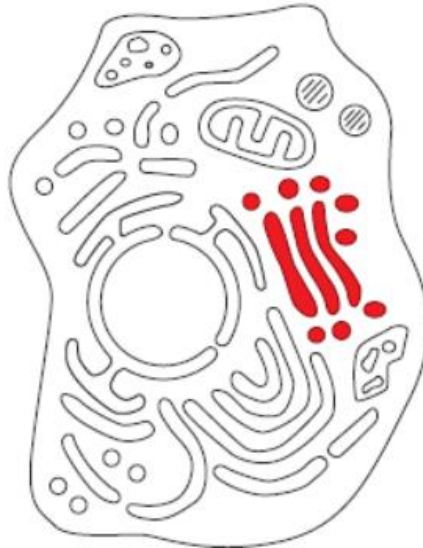
Εικόνα 2 Εικόνα του πυρήνα του ευκαριωτικού κυττάρου (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

Τα μιτοχόνδρια υπάρχουν σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και είναι από τα πιο εμφανή οργανίδια στο κυτταρόπλασμα όπου εμφανίζονται ως δομές σκουληκιού που συχνά σχηματίζουν διακλαδισμένα δίκτυα. Τα μεμονωμένα μιτοχόνδρια βρίσκονται να περικλείονται σε δύο χωριστές μεμβράνες, όπου η εσωτερική μεμβράνη σχηματίζεται σε πτυχές που προεξέχουν στο εσωτερικό του οργανιδίου [1]. Τα μιτοχόνδρια παίζουν τον ρόλο γεννητριών χημικής ενέργειας για το κύτταρο, αφού αξιοποιούν την ενέργεια από την οξείδωση μορίων τροφής (πχ. σάκχαρα) για να παράγουν τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP, το βασικό χημικό καύσιμο που τροφοδοτεί τις περισσότερες από τις δραστηριότητες του κυττάρου). Η διαδικασία τέλος, όπου το μιτοχόνδριο καταναλώνει οξυγόνο και απελευθερώνει CO₂ κατά την ανωτέρω δραστηριότητα, ολόκληρη η διαδικασία αυτή, ονομάζεται κυτταρική αναπνοή. Να σημειωθεί εδώ πως τα μιτοχόνδρια περιέχουν το δικό τους DNA και αναπαράγονται με διαίρεση [1].



Εικόνα 3 Εικόνα Μιτοχονδρίων (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

Οι πυρήνες, τα μιτοχόνδρια και οι χλωροπλάστες, δεν είναι τα μόνα οργανίδια που βρίσκονται στη μεμβράνη στα ευκαρυωτικά κύτταρα, εφόσον, το κυτταρόπλασμα περιέχει μια αφθονία άλλων οργανιδίων που περιβάλλονται από μεμονωμένες μεμβράνες. Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) αποτελεί έναν ακανόνιστο λαβύρινθο διασυνδεδεμένων χώρων περικλειόμενο από μεμβράνη και αποτελεί την τοποθεσία όπου δημιουργούνται τα περισσότερα συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και υλικά που προορίζονται για εξαγωγή από το κύτταρο [1]. Αυτό το οργανίδιο είναι διευρυμένο σε κύτταρα εξειδικευμένα για την έκκριση πρωτεϊνών, ενώ στοίβες από πεπλατυσμένους, κλειστούς σάκους με μεμβράνη αποτελούν το σύστημα Golgi το οποίο



Εικόνα 4 Σύστημα Golgi (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

τροποποιεί μόρια που παράγονται στο ER και που προορίζονται να εκκριθούν από το κύτταρο είτε να μεταφερθούν σε άλλο κυτταρικό διαμέρισμα. Τα λυσοσώματα, επίσης, είναι μικρά οργανίδια στα οποία πραγματοποιείται η ενδοκυτταρική πέψη απελευθερώνοντας θρεπτικά συστατικά από την τροφή στο κυτταρόπλασμα, διασπούν ανεπιθύμητα μόρια είτε για ανακύκλωση εντός του κυττάρου είτε για απέκκριση από το κύτταρο.

Έτσι λοιπόν, να τονιστεί ότι, υπάρχει συνεχής ανταλλαγή υλικών η οποία λαμβάνει χώρα μεταξύ του ενδοπλασματικού δικτύου, του συστήματος Golgi, των λυσοσωμάτων, της πλασματικής μεμβράνης καθώς και του εξωτερικού του κυττάρου. Στην επιφάνεια του κυττάρου, λόγω χάριν, τμήματα της πλασματικής μεμβράνης πιέζονται προς τα μέσα για να σχηματίσουν κυστίδια που μεταφέρουν υλικό που συλλαμβάνεται από το εξωτερικό μέσο στο κύτταρο (ενδοκυττάρωση). Τα ζωικά κύτταρα μπορούν να καταπιούν πολύ μεγάλα σωματίδια, ή και ολόκληρα ξένα κύτταρα, με ενδοκυττάρωση [1]. Στην αντίστροφη διαδικασία (εξωκυττάρωση), κυστίδια από το εσωτερικό του κυττάρου συγχωνεύονται με την πλασματική μεμβράνη και απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο εξωτερικό μέσο. Οι περισσότερες ορμόνες που επιτρέπουν στα κύτταρα να επικοινωνούν μεταξύ τους εκκρίνονται από τα κύτταρα με εξωκυττάρωση [1].

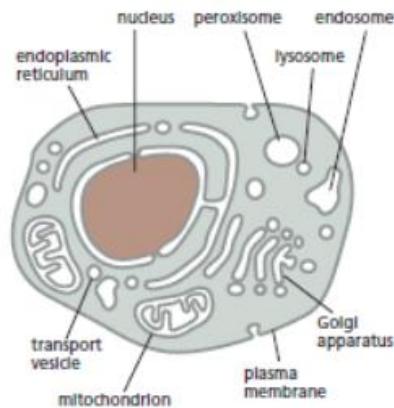
Το κυτοσόλιο είναι το μέρος του κυτταροπλάσματος το οποίο δεν περιέχεται στις ενδοκυτταρικές μεμβράνες. Συνήθως, το κυτοσόλιο είναι το μεγαλύτερο μεμονωμένο διαμέρισμα και περιέχει μια σειρά από μεγάλα και μικρά μόρια, τόσο στενά μεταξύ τους, που συμπεριφέρεται περισσότερο σαν γέλη με βάση το νερό παρά σαν υγρό διάλυμα. Στο κυτοσόλιο συμβαίνουν πολλές χημικές αντιδράσεις θεμελιώδεις. Τα πρώτα βήματα στη διάσπαση των θρεπτικών μορίων συμβαίνουν στο

κυτταρόπλασμα και οι περισσότερες πρωτεΐνες παραγάγονται από τα ριβοσώματα [1]. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα το κυτταρόπλασμα αποτελείται από μακριά και λεπτά νημάτια συχνά αγκυρωμένα στο ένα άκρο στη μεμβράνη πλάσματος ή ακτινοβολούν από μια κεντρική θέση δίπλα στον πυρήνα. Αυτό το σύστημα πρωτεϊνικών νημάτων καλείται κυτταροσκελετός και αποτελείται από τρεις κύριους τύπους νημάτων: Τα λεπτότερα από αυτά (νήματα ακτίνας – τα λιγότερα), τα οποία είναι άφθονα σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα, αλλά εμφανίζονται σε μεγάλους αριθμούς εντός των μυϊκών κυττάρων. Τα παχύτερα νημάτια στο κυτταρόπλασμα έχουν τη μορφή λεπτών σωλήνων, στα διαιρούμενα κύτταρα αναδιοργανώνονται σε μια θεαματική διάταξη που βοηθά στην έλξη των διπλών χρωμοσωμάτων, τα χωρίζουν και τα κατανέμουν ισόποσα στα δύο θυγατρικά κύτταρα. Μεταξύ των νηματίων ακτίνης και των μικροσωληνίσκων είναι τα ενδιάμεσα νημάτια που χρησιμεύουν για την ενίσχυση των περισσότερων ζωικών κυττάρων. Αυτοί οι τρεις τύποι νημάτων, μαζί με άλλες πρωτεΐνες, σχηματίζουν ένα σύστημα που δίνει στο κύτταρο τη μηχανική του αντοχή, ελέγχει το σχήμα του και καθοδηγεί τις κινήσεις του [1].

B. Μεμβρανική δομή

Ένα ζωντανό κύτταρο ουσιαστικά είναι ένα αυτό-αναπαραγόμενο σύστημα μορίων εντός της πλασματικής μεμβράνης. Η μεμβράνη αυτή είναι μια πρωτεϊνική-λιπαρή μεμβράνη, λεπτή, όπου δε φαίνεται απευθείας στο μικροσκόπιο. Όλα τα κύτταρα χρησιμοποιούν αυτή τη μεμβράνη για προστασία των χημικών συστατικών του από το εξωτερικό περιβάλλον του. Η μεμβράνη αποτελείται από δίφυλλο στρώμα λιπιδικών μορίων πάχους 5 nm όπου έχουν εισαχθεί πρωτεΐνες και αποτελεί φράγμα του περιεχομένου του κυττάρου ως προς τη διαφυγή του και ανάμιξή του με μόρια στο περιβάλλον [1]. Τα θρεπτικά συστατικά όμως πρέπει να περάσουν προς τα μέσα και τα απόβλητα πρέπει να βγουν έξω, έτσι, για να γίνει αυτή η ανταλλαγή, η μεμβράνη διεισδύεται από πρωτεΐνες που επιτρέπουν την εισαγωγή και εξαγωγή συγκεκριμένων μορίων και ιόντων. Άλλες πρωτεΐνες στη μεμβράνη λειτουργούν ως αισθητήρες, άλλες ως υποδοχείς επιτρέποντας στο κύτταρο να λάβει πληροφορίες σχετικά με τις αλλαγές στο περιβάλλον του και να δράσει με κατάλληλους τρόπους. Οι μηχανικές ιδιότητες της πλασματικής μεμβράνης είναι επίσης εντυπωσιακές.

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα περιέχουν επίσης εσωτερικές μεμβράνες οι οποίες περιέχουν ενδοκυτταρικά διαμερίσματα και σχηματίζουν οργανίδια, όπως το ενδοπλασματικό δίκτυο, το σύστημα Golgi, τα ενδοσώματα και τα μιτοχόνδρια. Αυτές διαφέρουν όμως ως προς τη σύστασή τους (ως προς τις πρωτεΐνες στο εσωτερικό τους). Όλες οι κυτταρικές μεμβράνες αποτελούνται από λιπίδια και πρωτεΐνες, σε μια γενική δομή. Τα λιπίδια διατάσσονται σε δύο στενώς τοποθετημένα φύλλα, σχηματίζοντας μια λιπιδική διπλοστοιβάδα που χρησιμεύει ως φράγμα διαπερατότητας στα περισσότερα υδατοδιαλυτά μόρια. Από την άλλη, οι πρωτεΐνες που είναι ενσωματωμένες εκτελούν δίνουν σε διαφορετικές μεμβράνες τα χαρακτηριστικά τους [1].

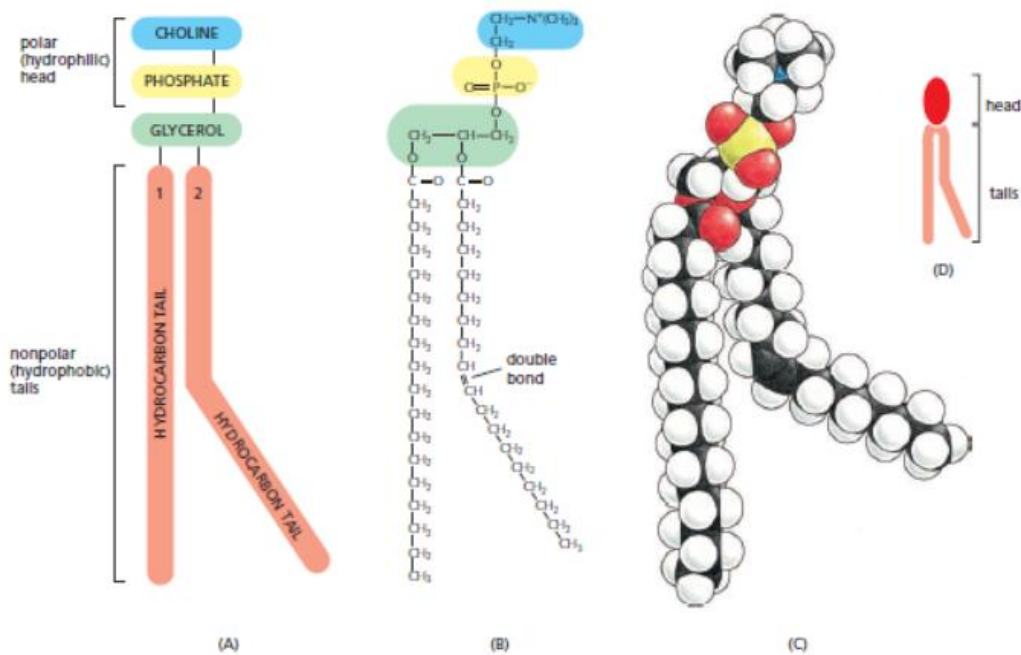


Εικόνα 5 Οι εσωτερικές μεμβράνες σχηματίζουν διαμερίσματα στα ευκαρυωτικά κύτταρα (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

B.1 Διπλοστοιβάδα λιπιδίων

Κάθε λιπίδιο στις κυτταρικές μεμβράνες έχει μια υδρόφιλη κεφαλή και μια υδρόφοβη ουρά. Τα περισσότερα λιπίδια στις μεμβράνες είναι τα φωσφολιπίδια, τα οποία έχουν μια υδρόφιλη κεφαλή με φωσφορικά άλατα σε σύνδεση με ζεύγος υδρόφοβων, υδρογονανθρακικών ουρών. Η ύπαρξη

υδρόφιλων και υδρόφοβων μερών παίζει ρόλο στη συναρμολόγηση των μορίων λιπιδίων σε διπλές στοιβάδες σε ένα υδατικό περιβάλλον [1].



Εικόνα 6 Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι το πιο κοινό φωσφολιπίδιο στις κυτταρικές μεμβράνες. Αναπαρίσταται σχηματικά στο (A), ως χημικός τύπος στο (B), ως μοντέλο πλήρωσης χώρου στο (C) και ως σύμβολο στο (D). Αυτό το συγκεκριμένο φωσφολιπίδιο αποτελείται από πέντε μέρη: την υδρόφιλη κεφαλή, η οποία αποτελείται από χολίνη συνδεδεμένη με μια φωσφορική ομάδα, δύο αλυσίδες υδρογονανθράκων, που σχηματίζουν τις υδρόφοβες ουρές, και ένα μόριο γλυκερίνης, που συνδέει το κεφάλι με τις ουρές. Καθεμία από τις υδρόφοβες ουρές είναι ένα λιπαρό οξύ - μια αλυσίδα υδρογονάνθρακα με μια ομάδα καρβοξυλίου (-COOH) στο ένα άκρο. Η γλυκερόλη προσκολλάται μέσω αυτής της καρβοξυλικής ομάδας, όπως φαίνεται στο (B). Μια συστροφή σε μια από τις αλυσίδες υδρογονάνθρακα εμφανίζεται όπου υπάρχει διπλός δεσμός μεταξύ δύο ατόμων άνθρακα (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»).

Τα αμφιπολικά μόρια (πχ. λιπίδια της μεμβράνης) υπόκεινται σε δύο δυνάμεις όπου η υδρόφιλη κεφαλή έλκεται από το νερό, ενώ οι υδρόφοβες ουρές αποφεύγουν το νερό επιδιώκοντας να συσσωματωθούν με άλλα υδρόφοβα μόρια. Αυτή η σύγκρουση δημιουργεί το σχηματισμό διπλοστοιβάδας λιπιδίων. Οι υδρόφιλες κεφαλές αντιμετωπίζουν νερό και στις δύο επιφάνειες της διπλής στρώσης, ενώ οι υδρόφοβες ουρές προστατεύονται από το νερό μέσα στο εσωτερικό της διπλής στρώσης [1].

Το υδατικό περιβάλλον εντός και εκτός κυττάρου εμποδίζει τα λιπίδια της μεμβράνης να διαφύγουν από τη διπλή στοιβάδα όμως τα μόρια κινούνται και αλλάζουν θέση μεταξύ τους στο επίπεδο της μεμβράνης. Η διπλή στοιβάδα επομένως συμπεριφέρεται ως ένα δισδιάστατο ρευστό και είναι εύκαμπτη, ενώ η ρευστότητα και ευκαμψία είναι σημαντική για τη λειτουργία της μεμβράνης [1].

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, τα φωσφολιπίδια παράγονται από ένζυμα συνδεδεμένα με την κυτταροπλασματική επιφάνεια του ενδοπλασματικού δικτύου (ER). Με ελεύθερα λιπαρά οξέα ως υποστρώματα, αυτά τα ένζυμα εναποθέτουν τα φωσφολιπίδια αποκλειστικά στο μισό κυτοσολικό

της διπλής στιβάδας, ωστόσο, παρά τη μη ισορροπημένη προσθήκη φωσφολιπιδίων, οι κυτταρικές μεμβράνες αναπτύσσονται ομοιόμορφα. Αντιθέτως, οι μεταφορές φωσφολιπιδίων καταλύονται από έναν τύπο πρωτεΐνης που αφαιρεί τυχαία φωσφολιπίδια από το ένα μισό της λιπιδικής διπλοστιβάδας και τα εισαγάγει στην άλλη και, έτσι, τα πρόσφατα φωσφολιπίδια ανακατανέμονται εξίσου μεταξύ κάθε μονοστιβάδας της μεμβράνης ER, ενώ, μέρος αυτής της συναρμολογημένης μεμβράνης θα μείνει στο ER [1].

B.2 Μεμβρανικές πρωτεΐνες

Η λιπιδική διπλοστιβάδα δίνει τη βασική δομή όλων των κυτταρικών μεμβρανών και χρησιμοποιείται ως φράγμα διαπερατότητας στα υδρόφιλα μόρια της. Ωστόσο, οι περισσότερες λειτουργίες της μεμβράνης γίνονται από τις πρωτεΐνες μεμβράνης και επειδή τα μόρια λιπιδίων έχουν μικρότερο αρκετά μέγεθος από τις πρωτεΐνες, μια κυτταρική μεμβράνη περιέχει συνήθως περίπου 50 φορές τον αριθμό των μορίων λιπιδίων συγκριτικά με τα μόρια πρωτεΐνης [1]. Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες εξυπηρετούν πολλές λειτουργίες όπως λόγω χάρη να μεταφέρουν συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά κατά μήκος της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Άλλες αγκυρώνουν τη μεμβράνη σε μακρομόρια ή λειτουργούν ως υποδοχείς που ανιχνεύουν χημικά σήματα στο περιβάλλον του κυττάρου. Κάθε τύπος κυτταρικής μεμβράνης περιέχει διαφορετικές πρωτεΐνες, ανάλογα με τις εξειδικευμένες λειτουργίες της συγκεκριμένης μεμβράνης. Οι πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με μια κυτταρική μεμβράνη με διάφορους τρόπους [1]:

- Πολλές πρωτεΐνες εκτείνονται με μέρος της μάζας τους και στις δύο πλευρές της μεμβράνης. Αυτές οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες είναι αμφιπολικές με τις υδρόφοβες περιοχές τους να βρίσκονται στο εσωτερικό της διπλής στιβάδας, φωλιασμένες απέναντι στις υδρόφοβες ουρές των μορίων λιπιδίου ενώ οι υδρόφιλες περιοχές τους εκτίθενται στο υδατικό περιβάλλον εκατέρωθεν της μεμβράνης.
- Άλλες μεμβρανικές πρωτεΐνες βρίσκονται εξ ολοκλήρου στο κυτταρόπλασμα και συνδέονται με το κυτοσολικό ήμισυ της διπλοστιβάδας των λιπιδίων μέσω αμφιπολικής έλικας που εκτίθεται στην επιφάνεια της πρωτεΐνης.
- Πρωτεΐνες που βρίσκονται εξ ολοκλήρου έξω από τη διπλή στιβάδα, στη μία ή στην άλλη πλευρά, προσαρτημένες στη μεμβράνη.
- Πρωτεΐνες συνδέονται έμμεσα με τη μία πλευρά της μεμβράνης ή την άλλη, συγκερατούνται στη θέση τους μόνο από τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλες πρωτεΐνες της μεμβράνης.

Μια κυτταρική μεμβράνη είναι εξαιρετικά εύθραυστη. Οι περισσότερες κυτταρικές μεμβράνες ενισχύονται και υποστηρίζονται από πρωτεΐνες που συνδέονται με τη μεμβράνη μέσω διαμεμβρανικών πρωτεϊνών. Η πλασματική μεμβράνη των ζωικών κυττάρων σταθεροποιείται από ένα πλέγμα νηματοειδών πρωτεϊνών (κυτταρικός φλοιός) που είναι προσαρτημένο στην κάτω πλευρά της μεμβράνης [1].

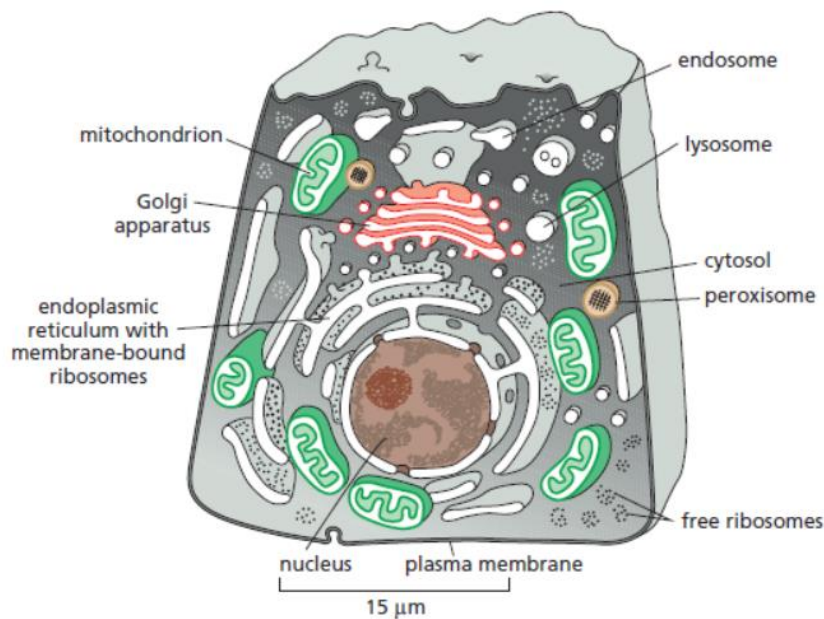
Τα κύτταρα έχουν τρόπους να περιορίζουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες σε εντοπισμένες περιοχές εντός της διπλής στιβάδας, σχηματίζοντας εξειδικευμένες περιοχές στην επιφάνεια του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες της μεμβράνης του πλάσματος μπορούν να συνδεθούν με δομές εκτός κυττάρου, ενώ, τα κύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν περιοριστικούς φραγμούς για συγκεκριμένα συστατικά της μεμβράνης. Δηλαδή, εξειδικευμένες πρωτεΐνες σύνδεσης σχηματίζουν συνεχή ζώνη γύρω από το κύτταρο όταν το κύτταρο έρχεται σε επαφή με τους γείτονές του, δημιουργώντας μια σφράγιση μεταξύ γειτονικών μεμβρανών πλάσματος [1].

Γ. Μεταφορά σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα

Τα κύτταρα έχουν διάφορες στρατηγικές για την απομόνωση και την οργάνωση των χημικών τους αντιδράσεων. Μια στρατηγική που χρησιμοποιείται είναι η άθροιση των διαφορετικών ενζύμων που απαιτούνται για την κατάλυση μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας αντιδράσεων σε σύμπλοκα πολλαπλών συστατικών. Τέτοια σύμπλοκα εμπλέκονται σε πολλές σημαντικές κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης DNA και RNA και της συναρμολόγησης ριβοσωμάτων. Μια δεύτερη στρατηγική, η οποία είναι πιο ανεπτυγμένη στα ευκαρυωτικά κύτταρα, είναι ο περιορισμός διαφορετικών μεταβολικών διεργασιών σε διαφορετικά διαμερίσματα που περικλείονται από τη μεμβράνη. Οι κυτταρικές μεμβράνες παρέχουν επιλεκτικά διαπερατούς φραγμούς από τους οποίους μπορεί να ελεγχθεί η μεταφορά των περισσότερων μορίων.

Γ.1 Οργανίδια μεμβρανών

Τα κύρια οργανίδια ενός ζωικού κυττάρου που περικλείονται από μεμβράνη απεικονίζονται στην εικόνα 7

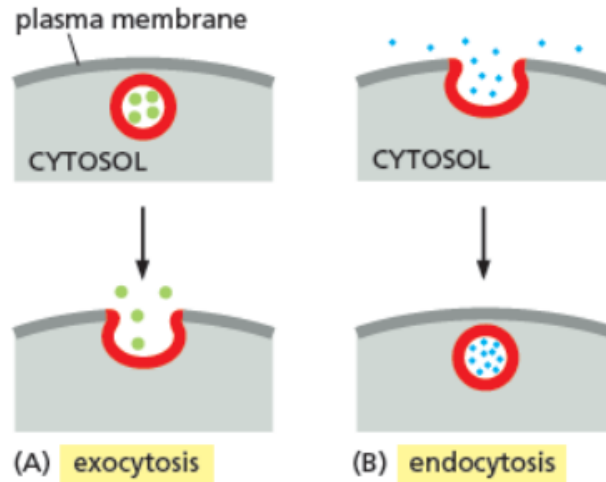


Εικόνα 7 Ένα κύτταρο από την επένδυση του εντέρου περιέχει το βασικό σύνολο οργανιδίων που περικλείονται στη μεμβράνη που βρίσκονται στα περισσότερα ζωικά κύτταρα (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»).

Γ.2 Κυστιδική μεταφορά

Η είσοδος στη μεμβράνη του ER είναι συνήθως το πρώτο βήμα. Ο προορισμός είναι γενικά το σύστημα Golgi όπου εκεί οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια τροποποιούνται και ταξινομούνται για αποστολή σε άλλες τοποθεσίες. Η μεταφορά από το ER στο σύστημα Golgi και από το σύστημα Golgi σε άλλα διαμερίσματα της ενδομεμβράνης πραγματοποιείται με τη συνεχή σύντηξη κυστιδίων μεταφοράς. Αυτή η κυστιδική μεταφορά εκτείνεται προς τα έξω από το ER στη μεμβράνη πλάσματος, όπου επιτρέπει την απελευθέρωση πρωτεϊνών και άλλων μορίων με

εξωκυττάρωση, και φτάνει από την πλασματική μεμβράνη στα λυσοσώματα, επιτρέποντας την εισαγωγή εξωκυτταρικών μορίων μέσω ενδοκυττάρωσης [1].



Εικόνα 8 Η κυστιδική μεταφορά επιτρέπει στα υλικά να εξέλθουν ή να εισέλθουν στο κύτταρο. Παρουσιάζεται η εξωκύτωση και ενδοκύτωση (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»).

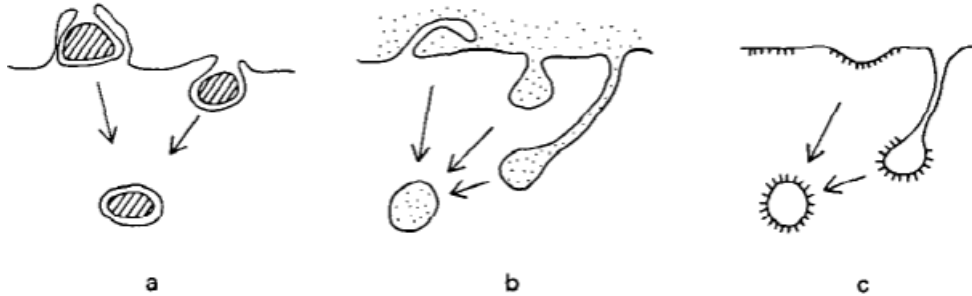
Η κυστιδική μεταφορά μεταξύ των διαμερισμάτων του ενδομεμβρανικού συστήματος είναι εξαιρετικά οργανωμένη. Ξεκινά με μια κύρια οδό εκκρίσεως προς τα έξω εκκρίσεως με τη σύνθεση πρωτεϊνών στη μεμβράνη του ER καθώς και την είσοδό τους στο ER, και μέσω του συστήματος Golgi οδηγεί στην κυτταρική επιφάνεια. Μια κύρια εσωτερική ενδοκυτταρική οδός, η οποία είναι υπεύθυνη για την αποικοδόμηση των εξωκυτταρικών μορίων, μετακινεί υλικά από την πλασματική μεμβράνη στα λυσοσώματα [1].

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα προσλαμβάνουν συνεχώς υγρό μέσω της διαδικασίας της ενδοκυττάρωσης ενώ κάποια εξειδικευμένα κύτταρα είναι επίσης σε θέση να εσωτερικεύουν μεγάλα σωματίδια, ακόμη και κύτταρα. Το υλικό που πρόκειται να καταποθεί περικλείεται από ένα μικρό τμήμα της πλασματικής μεμβράνης. Τα προσλαμβανόμενα υλικά παραδίδονται στα ενδοσώματα από τα οποία μπορούν να ανακυκλωθούν στη μεμβράνη πλάσματος ή να σταλούν στα λυσοσώματα για πέψη. Οι μεταβολίτες που παράγονται μεταφέρονται από το λυσοσώμα στο κυτταρόπλασμα, όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το κύτταρο [1]. Δύο κύριοι τύποι ενδοκυττάρωσης [2] υπάρχουν και διακρίνονται αναφορικά με το μέγεθος των σχηματιζόμενων ενδοκυτταρικών κυστιδίων. Η πινοκύτωση η οποία περιλαμβάνει την κατάποση υγρού και μορίων μέσω μικρών πινοκυτταρικών κυστιδίων χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη κυστιδική πρόσληψη όλων των άλλων, που κυμαίνονται από μικρά σωματίδια (λιποπρωτεΐνες, φερριτίνη, κολλοειδή, ανοσοσύμπλεγμα), έως διαλυτά μακρομόρια (ένζυμα, ορμόνες, αντισώματα, πρωτεΐνες κρόκου, τοξίνες), έως υγρά, και η φαγοκύτωση που περιλαμβάνει την κατάποση μεγάλων σωματιδίων, όπως μικροοργανισμών και κυτταρικών υπολειμμάτων, μέσω μεγάλων κυστιδίων που ονομάζονται φαγοσώματα. Ενώ όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα καταπίνουν συνεχώς υγρό και μόρια μέσω πινοκύτωσης, τα μεγάλα σωματίδια καταπίνονται κυρίως από εξειδικευμένα φαγοκυτταρικά κύτταρα [1], [2].

Η ενδοκυττάρωση είναι μια ευρέως διαδεδομένη κυτταρική λειτουργία η οποία ρυθμίζει την ποσοτική πρόσληψη εξωγενών μορίων μέσω κυστιδίων που προέρχονται από τη μεμβράνη του πλάσματος. Η πρόσληψη λαμβάνει χώρα με στενή τοποθέτηση ενός τμήματος της πλασματικής

μεμβράνης στην επιφάνεια του σωματιδίου, αποκλείοντας το μεγαλύτερο μέρος, αν όχι όλο, από το περιβάλλον υγρό [1].

Τα ενδοκυτταρικά κενοτόπια προσλαμβάνουν μια μεγάλη ποικιλία σχημάτων και μεγεθών σε ηλεκτρονικά μικρογραφήματα (Εικόνα 9).



Εικόνα 9 Τα ενδοκυτταρικά κενοτόπια προσλαμβάνουν πολλά σχήματα και μεγέθη όπως προκύπτουν από την πλασματική μεμβράνη. Στη φαγοκυττάρωση(α), η κυτταρική επιφάνεια εφαρμόζεται στενά στο εισερχόμενο σωματίδιο. Παραδείγματα πινοκυτταρικών κενοτοπίων φαίνονται στα β και γ. Σε λεπτές τομές, η κυτταροπλασματική όψη του κενοτοπίου μπορεί να είναι λεία (β) ή επικαλυμμένη με μικροσκοπικές τρίχες (γ) (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

Το σχηματιζόμενο φαγοκυτταρικό κενοτόπιο απεικονίζεται εύκολα. Η επιφάνεια του κυττάρου εφαρμόζεται στο σωματίδιο ώστε το αρχικό φαγόσωμα συνήθως αντιστοιχεί σε μέγεθος και σχήμα με αυτό του σωματιδίου. Μερικές φορές το κύτταρο "τσιμπάει" τμήματα μεγαλύτερων σωματιδίων συνεχώς ή προσλαμβάνει μικρά σωματίδια σε σφιχτά συσσωματώματα. Τα πινοκυτταρικά κυστίδια πιθανώς προκύπτουν από πολλούς μηχανισμούς, αν και είναι δύσκολο να απεικονιστούν τα αρχικά βήματα με τα οποία σχηματίζονται [1], [2].

Έχει χρησιμοποιηθεί ένας αριθμός σωματιδίων για την παρακολούθηση και τη μέτρηση της φαγοκυτταρικής διαδικασίας. Από αυτά, αρκετά υλικά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά προσροφητικής πρόσληψης in vitro, όπως γ-σφαιρίνη και πρωτεΐνες κρόκου στα ωκύτταρα, ή λυσοσωμικά ένζυμα και λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας σε ανθρώπινους ινοβλάστες, λεκτίνη και ιούς. Μία από τις πιο λεπτομερείς in vitro μελέτες της προσροφητικής πινοκύττωσης σωματιδιακών υλικών είναι των Goldstein & Brown σχετικά με την πρόσληψη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας από τους ανθρώπινους ινοβλάστες. Οι υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας ήταν κορεσμένοι σε υψηλές συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών, δεν εμποδίστηκαν από μη ειδικές πρωτεΐνες και μεσολάβησαν στην πρόσληψη μεγαλύτερου φορτίου λιποπρωτεϊνών από τους δείκτες υγρής φάσης. Οι μεταλλαγμένοι ινοβλάστες που δε διαθέτουν επιφανειακούς υποδοχείς λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας δεν εμφανίζουν προσροφητική ενδοκύττωση αυτών των σωματιδίων [1].



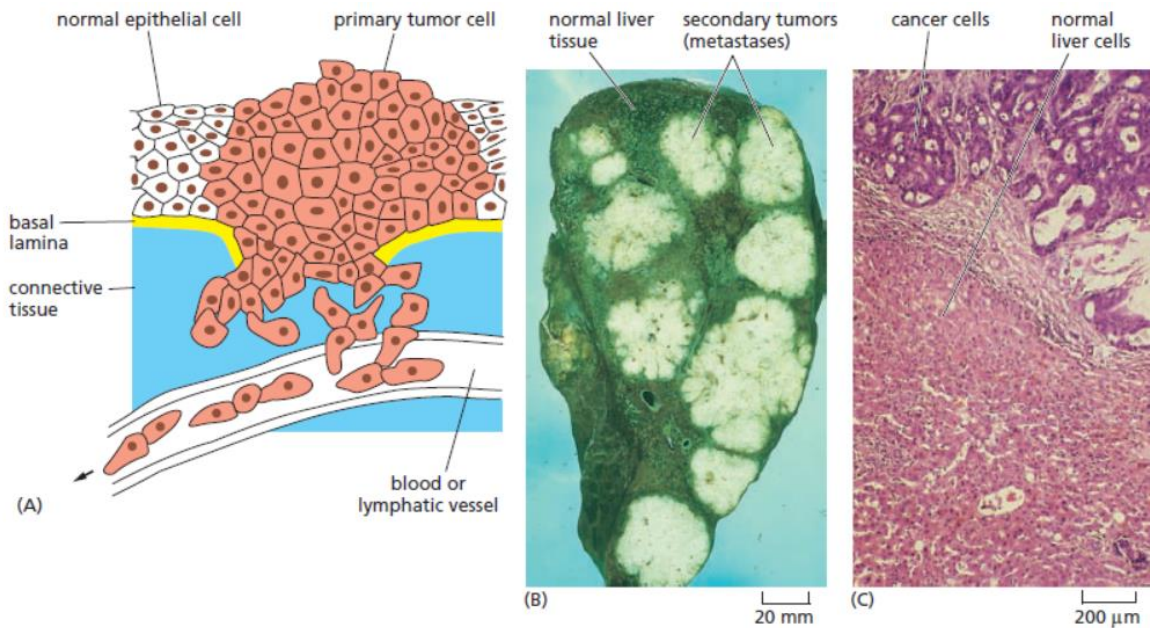
ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Οι ισορροπημένοι μηχανισμοί που ελέγχουν τις διαδικασίες ανανέωσης και επιδιόρθωσης των ιστών υπάρχει πιθανότητα να καταρρεύσουν, οδηγώντας σε καταστροφική διαταραχή των ιστών. Η κυριότερη από τις ασθένειες που προκαλείται από κάτι τέτοιο είναι ο καρκίνος, ο οποίος βρίσκεται αποτελεί από τις κύριες αιτίες θανάτου στους ανθρώπινους πληθυσμούς και προκύπτει από παραβιάσεις των βασικών κανόνων κοινωνικής συμπεριφοράς των κυττάρων.

Δ.1 Πολλαπλασιασμός - μετανάστευση καρκινικών κυττάρων

Κατά την ανάπτυξη και ανανέωση των ιστών κάθε μεμονωμένο κύτταρο προσαρμόζει τη συμπεριφορά του σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού στο σύνολό του. Το κύτταρο διαιρείται μόνο όταν χρειάζονται νέα κύτταρα αυτού του τύπου και δεν διαιρείται όταν δεν χρειάζονται. Επίσης, πρέπει να ζει όσο χρειάζεται και να αφαιρείται όταν δεν χρειάζεται. Σε έναν μεγάλο οργανισμό, δεν προκαλείται σημαντική βλάβη εάν ένα περιστασιακό μεμονωμένο κύτταρο δε συμπεριφέρεται σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού στο σύνολό του. Πρόβλημα ωστόσο παρουσιάζεται όταν ένα μεμονωμένο κύτταρο υφίσταται γενετικές αλλοιώσεις που του επιτρέπουν να επιβιώσει και να διαιρείται όταν δεν θα έπρεπε, παράγοντας θυγατρικά κύτταρα που συμπεριφέρονται αντίστοιχα. Ένας τέτοιος επεκτεινόμενος κλώνος κυττάρων μπορεί να διαταράξει την οργάνωση του ιστού και τελικά όλου του σώματος κάτι που συμβαίνει στον καρκίνο [1].

Τα καρκινικά κύτταρα και οι απόγονοί τους πολλαπλασιάζονται αψηφώντας τους φυσιολογικούς περιορισμούς και εισβάλλουν και αποικίζουν περιοχές που προορίζονται για άλλα κύτταρα. Ο συνδυασμός αυτών των αποκλινόντων χαρακτηριστικών δημιουργεί τον θανατηφόρο κίνδυνο. Τα κύτταρα που έχουν την πρώτη ιδιότητα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά αλλά παραμένουν συγκεντρωμένα σε μια ενιαία μάζα, σχηματίζοντας όγκο. Ένας τέτοιος όγκος λέγεται καλοήθης και συνήθως μπορεί να αφαιρεθεί καθαρά και πλήρως με χειρουργική επέμβαση. Ο όγκος είναι καρκινικός μόνο εάν τα κύτταρά του είναι ικανά να εισβάλλουν στον περιβάλλοντα ιστό, και τότε λέγεται κακοήθης. Τα κακοήθη κύτταρα με αυτή την επιθετική ιδιότητα συχνά αποσπώνται από τον πρωτοπαθή όγκο και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος από όπου σχηματίζουν δευτερογενείς όγκους ή μεταστάσεις σε άλλα σημεία του σώματος. Όσο ευρύτερα εξαπλώνεται ο καρκίνος, τόσο πιο δύσκολα εξαλείφεται [1].



Εικόνα 10 Οι καρκίνοι εισβάλλουν στους περιβάλλοντες ιστούς και συχνά δίνουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα σημεία. (Α) Για να δημιουργήσουν μια αποικία σε μια νέα θέση - που ονομάζεται δευτερογενής όγκος ή μετάσταση - τα κύτταρα ενός πρωτοπαθούς όγκου σε ένα επιθήλιο πρέπει τυπικά να διασχίσουν το προστατευτικό φράγμα που παρέχεται από το βασικό έλασμα (κίτρινο), να μεταναστεύσουν μέσω του συνδετικού ιστού (μπλε), και εισέρχονται είτε στο αίμα είτε στα λεμφικά αγγεία. Στη συνέχεια πρέπει να βγουν από την κυκλοφορία του αίματος ή τη λέμφο και να εγκατασταθούν, να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν σε μια νέα θέση (δεν φαίνεται). (Β) Δευτερογενείς όγκοι σε ανθρώπινο ήπαρ, που προέρχονται από πρωτοπαθή όγκο στο κόλον. (Γ) Όψη υψηλότερης μεγέθυνσης ενός από τους δευτερογενείς όγκους, χρωματισμένο διαφορετικά για να δείξει την αντίθεση μεταξύ των φυσιολογικών ηπατικών κυττάρων και των καρκινικών κυττάρων (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

Δ.2 Ανάπτυξη καρκίνου

Ο καρκίνος είναι ασθένεια γενετική και προκύπτει ως συνέπεια αλλαγών στις πληροφορίες που μεταφέρει το DNA. Διαφέρει από άλλες αντίστοιχες ασθένειες στο ότι οι μεταλλάξεις που υποκρύπτουν τον καρκίνο είναι σωματικές μεταλλάξεις σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής, οι οποίες μεταδίδονται μέσω των γεννητικών κυττάρων από τα οποία ολόκληρος ο πολυκύτταρος οργανισμός αναπτύσσεται [1]. Οι περισσότεροι από τους αναγνωρισμένους παράγοντες που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην πρόκληση καρκίνου είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία ή τα καρκινογόνα χημικά, είναι μεταλλαξιογόνοι: προκαλούν αλλαγές στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA. Αλλά ακόμη και σε ένα περιβάλλον απαλλαγμένο από ραδιενέργεια και όλους τους άλλους εξωτερικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες, οι μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν αυθόρμητα ως αποτέλεσμα των θεμελιωδών περιορισμών στην ακρίβεια της αντιγραφής του DNA και της επιδιόρθωσης του. Παρότι το DNA αντιγράφεται και επιδιορθώνεται με μεγάλη ακρίβεια, κατά μέσο όρο ένα λάθος ξεφεύγει για κάθε 10^9 ή 10^{10} νουκλεοτίδια που αντιγράφονται. Δηλαδή, οι αυθόρμητες μεταλλάξεις συμβαίνουν με εκτιμώμενο ρυθμό περίπου 10^{-6} ή 10^{-7} μεταλλάξεις ανά γονίδιο ανά κυτταρική διαίρεση, ακόμη και χωρίς την

ενθάρρυνση από εξωτερικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Περίπου 10^{16} κυτταρικές διαιρέσεις λαμβάνουν χώρα σε ένα ανθρώπινο σώμα κατά τη διάρκεια μιας μέσης διάρκειας ζωής. Κάθε μεμονωμένο γονίδιο είναι πιθανό να έχει αποκτήσει μια μετάλλαξη σε περισσότερες από 10^9 διαφορετικές περιπτώσεις σε οποιοδήποτε άτομο. Ταυτόχρονα, για εκείνες τις μεταλλάξεις που προάγουν τον καρκίνο, μια μόνο μετάλλαξη δεν αρκεί. Το πόσες ακριβώς από αυτές τις κρίσιμες για τον καρκίνο μεταλλάξεις απαιτούνται θα μπορούσε να είναι τουλάχιστον 10, και, πρέπει να επηρεάσουν τον σωστό τύπο του γονιδίου [1]. Αυτές οι μεταλλάξεις δεν συμβαίνουν όλες ταυτόχρονα, αλλά διαδοχικά, σε μια περίοδο πολλών ετών. Συνεπώς, ο καρκίνος είναι τις περισσότερες φορές μια ασθένεια της τρίτης ηλικίας, επειδή χρειάζεται πολύς χρόνος για έναν μεμονωμένο κλώνο κυττάρων να συσσωρεύσει επαρκή αριθμό μεταλλάξεων κρίσιμων για τον καρκίνο. Πολλά ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα είναι σε θέση να επιταχύνουν αυτή την απόκτηση μεταλλάξεων επειδή είναι επίσης γενετικά ασταθή. Η γενετική αστάθεια αυτή προκύπτει από μεταλλάξεις που παρεμβαίνουν στην ακριβή αντιγραφή και διατήρηση του γονιδιώματος και ως εκ τούτου αυξάνουν τον ρυθμό με τον οποίο συσσωρεύονται οι μεταλλάξεις. Μερικές φορές, ο αυξημένος ρυθμός μετάλλαξης μπορεί να οφείλεται σε ελάττωμα σε μία από τις πολλές πρωτεΐνες που απαιτούνται για την επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA ή για τη διόρθωση σφαλμάτων στην αντιγραφή του [1]. Άλλες φορές μπορεί να υπάρχει ελάττωμα στους μηχανισμούς του σημείου ελέγχου του κυτταρικού κύκλου που εμποδίζουν ένα κύτταρο με κατεστραμμένο DNA να επιχειρήσει να διαιρεθεί πριν αποκατασταθεί πλήρως η βλάβη, άλλες φορές μπορεί να υπάρχει σφάλμα στον μηχανισμό της μίτωσης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε χρωμοσωμική βλάβη. Αυτές οι πιθανές πηγές γενετικής αστάθειας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Η γενετική αστάθεια μπορεί να προκαλέσει θραύσματα χρωμοσωμάτων και ανακατατάξεις. Τέτοιες μεγάλες ανωμαλίες μπορούν συχνά να παρατηρηθούν σε έναν καρύοτυπο του καρκινικού κυττάρου.

Πίνακας 2 – Παράγοντες που συνεισφέρουν στη γενετική αστάθεια

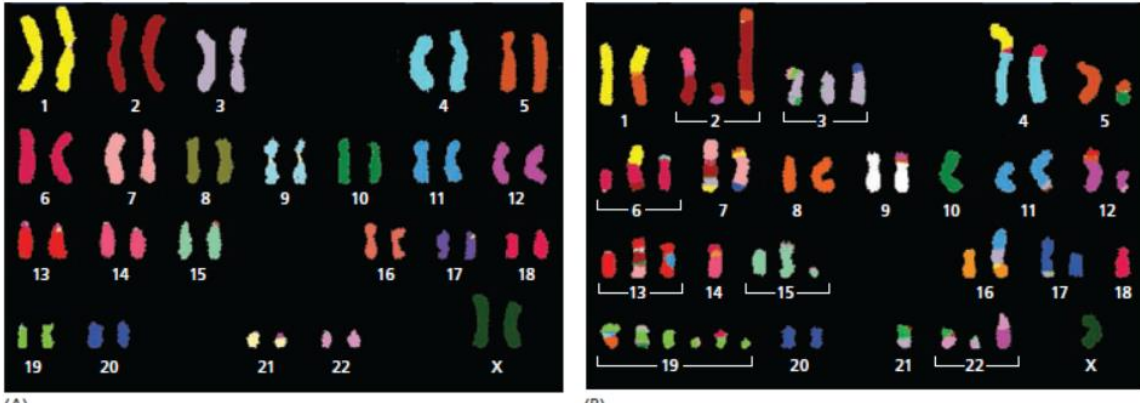
Ελαττώματα στην αντιγραφή του DNA

Ελαττώματα στην επιδιόρθωση του DNA

Βλάβες στους μηχανισμούς σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου

Λάθη στη μίτωση

Μη φυσιολογικοί αριθμοί χρωμοσωμάτων



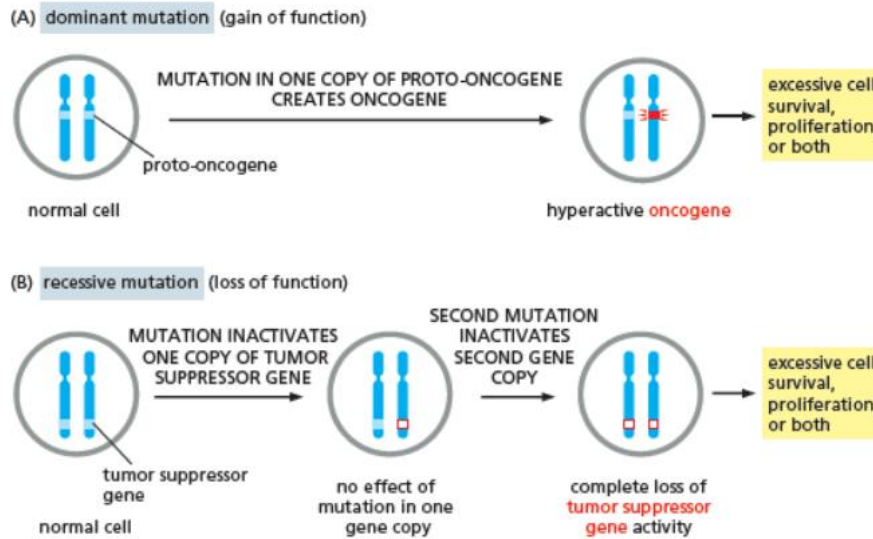
Εικόνα 11 Τα καρκινικά κύτταρα έχουν συχνά εξαιρετικά ανώμαλα χρωμοσώματα, αντανακλώντας τη γενετική αστάθεια. Εδώ φαίνονται καρυότυποι που εμφανίζουν τα χρωμοσώματα (Α) ενός φυσιολογικού ανθρώπινου κυττάρου και (Β) ενός καρκινικού κυττάρου του μαστού. Τα χρωμοσώματα είναι «βαμμένα» με έναν συνδυασμό φθορίζοντων λεκέδων που δίνουν σε κάθε χρωμόσωμα διαφορετικό χρώμα. Ο καρυότυπος του καρκίνου του μαστού εμφανίζει πολλαπλές μετατοπίσεις, συμπεριλαμβανομένων δύο περιπτώσεων μετατόπισης υλικού από το χρωμόσωμα 6 (κόκκινο) στο χρωμόσωμα 4 (ανοιχτό μπλε), ένα από τα οποία περιλαμβάνει επίσης ένα κομμάτι χρωμοσώματος 1 (κίτρινο). Ενώ το φυσιολογικό κύτταρο περιέχει 46 χρωμοσώματα, το καρκινικό κύτταρο του μαστού έχει 51. πολλά από τα χρωμοσώματά του λείπουν και έχει ένα επιπλέον αντίγραφο μιας χούφτας χρωμοσωμάτων—μαζί με 6 αντίγραφα του χρωμοσώματος 19. Τέτοιες ανωμαλίες στον αριθμό των χρωμοσωμάτων μπορεί να προκαλέσουν σφάλματα διαχωρισμού χρωμοσωμάτων όταν το κύτταρο διαιρείται, έτσι ώστε ο βαθμός γενετικής διαταραχής πηγαίνει από το κακό στο χειρότερο με την πάροδο του χρόνου (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»)

Οι μεταλλάξεις που προκαλούν καρκίνο δεν ακρωτηριάζουν τα μεταλλαγμένα κύτταρα αλλά τους δίνουν ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Καθώς ένας πληθυσμός μεταλλαγμένων κυττάρων αυξάνεται, με αργή εξέλιξη, συμβαίνουν νέες τυχαίες μεταλλάξεις που ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση των κυττάρων ή και τα δύο. Αυτή η διαδικασία τυχαίας μετάλλαξης κορυφώνεται με τη γένεση καρκινικών κυττάρων που ξεσηκώνουν τον πληθυσμό των κυττάρων που σχηματίζουν το σώμα, ανατρέποντας την κανονική δομή του [1]. Να τονιστεί ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η παχυσαρκία, μπορεί να ευνοήσουν περαιτέρω την ανάπτυξη καρκίνου. Μια πληθώρα κυκλοφορούντων θρεπτικών συστατικών ή μη φυσιολογικές αυξήσεις σε ορμόνες ή αυξητικούς παράγοντες, μπορεί να βοηθήσουν τα κύτταρα με επικίνδυνες μεταλλάξεις να επιβιώσουν, να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Τελικώς, εμφανίζονται κύτταρα που διαθέτουν όλες τις ανωμαλίες που απαιτούνται για τον πλήρη καρκίνο.

Για να είναι επιτυχημένο ένα καρκινικό κύτταρο πρέπει να αποκτήσει μια ολόκληρη σειρά ανώμαλων ιδιοτήτων. Λόγου χάρη, ένα πολλαπλασιαζόμενο πρόδρομο κύτταρο στην επιθηλιακή επένδυση του εντέρου, χρειάζεται να υποστεί αλλαγές που του επιτρέπουν να συνεχίσει τη διαίρεση όταν κανονικά θα σταματούσε. Αυτό το κύτταρο, όπως και οι απόγονοί του, πρέπει επίσης να είναι σε θέση να αποφύγουν τον κυτταρικό θάνατο, να εκτοπίσουν τους κανονικούς γείτονές τους και να προσελκύσουν μια παροχή αίματος για να θρέψουν τη συνεχή ανάπτυξη του όγκου [1]. Για να μετατραπούν στη συνέχεια διεισδυτικά τα κύτταρα του όγκου, πρέπει να είναι σε θέση να αποκολληθούν από το επιθηλιακό φύλλο. Για να εξαπλωθούν σε άλλα όργανα και να σχηματίσουν μεταστάσεις, πρέπει να μπορούν να εισέλθουν και μετά να βγουν από τα αιμοφόρα αγγεία ή τα λεμφικά αγγεία και να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν σε νέες θέσεις.

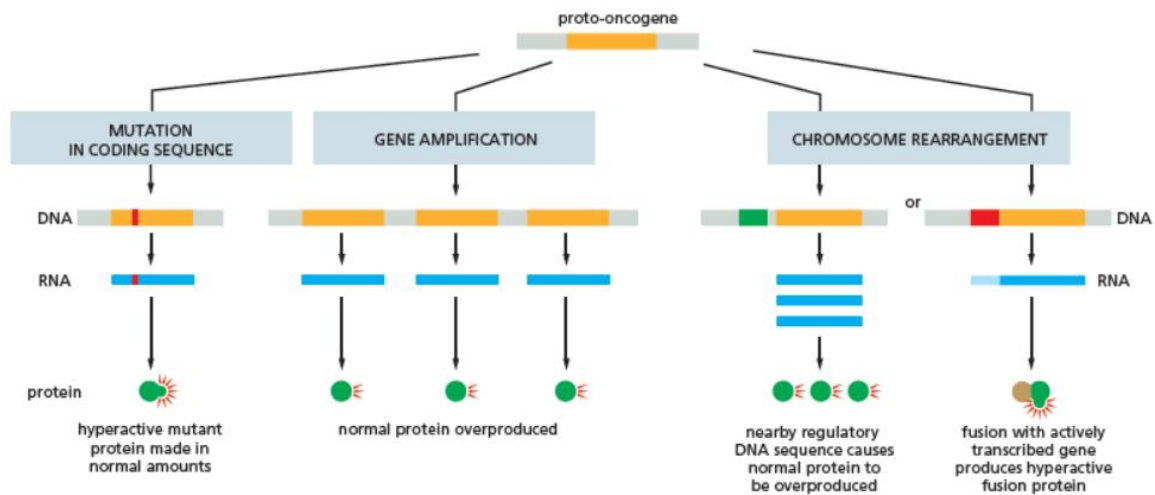
Δ.3 Ογκογόνα και ογκοκατασταλτικά γονίδια

Για πολλά από τα κρίσιμα γονίδια που προκαλούν καρκίνο, οι πιο επικίνδυνες μεταλλάξεις είναι αυτές που καθιστούν την κωδικοποιημένη πρωτεΐνη υπερδραστήρια. Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν ένα κύριο αποτέλεσμα: Μόνο ένα αντίγραφο γονιδίου χρειάζεται να μεταλλαχθεί για να προωθηθεί η ανάπτυξη καρκίνου [1]. Το μεταλλαγμένο γονίδιο που προκύπτει ονομάζεται ογκογονίδιο και η αντίστοιχη φυσιολογική μορφή του γονιδίου ονομάζεται πρωτο-ογκογονίδιο (Εικόνα 12).



Εικόνα 12 Τα γονίδια που είναι κρίσιμα για τον καρκίνο ταξινομούνται ως πρωτοογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια, ανάλογα με το αν οι επικίνδυνες μεταλλάξεις είναι κυρίαρχες ή υπολειπόμενες. (Α) Τα ογκογονίδια δρουν με κυρίαρχο τρόπο: μια μετάλλαξη κέρδους λειτουργίας σε ένα μόνο αντίγραφο του πρωτοογκογονιδίου μπορεί να οδηγήσει ένα κύτταρο προς τον καρκίνο. (Β) Οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας στα ογκοκατασταλτικά γονίδια γενικά ενεργούν με υπολειπόμενο τρόπο: η λειτουργία και των δύο αντιγράφων του γονιδίου πρέπει να χαθεί για να οδηγήσει ένα κύτταρο προς τον καρκίνο. Σε αυτό το διάγραμμα, τα φυσιολογικά γονίδια αντιπροσωπεύονται με ανοιχτό μπλε τετράγωνο, ενεργοποιώντας μεταλλάξεις από κόκκινες ακτίνες και απενεργοποιώντας μεταλλάξεις από κούφια κόκκινα τετράγωνα (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»).

Η εικόνα 13 δείχνει μια ποικιλία τρόπων όπου ένα πρωτο-ογκογονίδιο μπορεί να μετατραπεί στο αντίστοιχο ογκογονίδιο του.



Εικόνα 13 Διάφορα είδη μεταλλάξεων μπορούν να μετατρέψουν ένα πρωτοογκογονίδιο σε ογκογονίδιο. Σε κάθε περίπτωση, η αλλαγή οδηγεί σε αύξηση της λειτουργίας του γονιδίου (Πηγή: Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology»).

Για άλλα κρίσιμα για τον καρκίνο γονίδια, ο κίνδυνος βρίσκεται σε μεταλλάξεις που καταστρέφουν τη δραστηριότητά τους. Αυτές οι μεταλλάξεις καταστροφής της λειτουργίας τους είναι γενικά υπολειπόμενες: και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου πρέπει να χαθούν ή να απενεργοποιηθούν για να αναπτυχθεί καρκίνος. Το φυσιολογικό γονίδιο ονομάζεται ογκοκατασταλτικό γονίδιο [1]. Εκτός από τέτοιες γενετικές αλλοιώσεις, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορούν επίσης να αποσιωπηθούν από επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες αλλάζουν την έκφραση των γονιδίων χωρίς να αλλάζουν τη νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδίου. Το σχήμα υπογραμμίζει μερικούς από τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να χαθεί η δραστηριότητα ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Τα πρωτο-ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες πολλών διαφορετικών τύπων, συμβάλλοντας στα πολλά είδη αποκλίνουσας συμπεριφοράς που εμφανίζουν τα καρκινικά κύτταρα. Μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση, την κυτταρική ανάπτυξη, διαίρεση ή κάποιο συνδυασμό. Άλλοι συμμετέχουν στην επισκευή του DNA, βοηθούν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου ή της απόπτωσης [1].

E. Εμβιορευστομηχανική

Στο παρόν κεφάλαιο εξετάζουμε το αίμα με περισσότερες λεπτομέρειες, τόσο λόγω του κεντρικού του ρόλου στην αιμοδυναμική όσο και ως ενδεικτικό μη νευτώνειο υγρό.

E.1 Πλάσμα αίματος

Το αίμα αποτελεί ένα παχύρρευστο μίγμα στερεού-υγρού που αποτελείται από πλάσμα και κύτταρα. Το πλάσμα αποτελείται από περίπου 90% νερό και περιέχει ανόργανα και οργανικά άλατα αλλά και διάφορες πρωτεΐνες όπως λευκωματίνη, σφαιρίνες και ινωδογόνο. Αυτές οι πρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν περίπου το 7 με 8 % του πλάσματος κατά βάρος. Η λευκωματίνη (η μικρότερη πρωτεΐνη του πλάσματος) υπάρχει στη μεγαλύτερη συγκέντρωση και αντιπροσωπεύει περίπου το μισό της μάζας πρωτεΐνης. Παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του pH. Οι α και β σφαιρίνες είναι αντισώματα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις ενώ το ινωδογόνο παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πήξης ενώ αντιπροσωπεύει μόνο το 5% περίπου της μάζας των πρωτεϊνών του πλάσματος [72]. Ο ορός είναι το υγρό που παραμένει αφού το αίμα πήξει. Το πλάσμα και ο ορός εμφανίζουν μια Νευτώνεια συμπεριφορά.

E.2 Κύτταρα αίματος

Το κυτταρικό τμήμα του αίματος αποτελείται από τρεις τύπους κυττάρων: ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια. Τα πιο άφθονα από αυτά είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs), τα οποία αποτελούν το 95-97% του κυτταρικού συστατικού του αίματος. Αυτή η κατηγορία κυττάρων έχει διάρκεια ζωής κατά μέσο όρο 120 ημέρες. Παράγονται από τον μυελό των οστών και αφαιρούνται κυρίως από τον σπλήνα. Τα ερυθροκύτταρα αποτελούνται από μια λεπτή μεμβράνη με εσωτερικό γεμάτο με διάλυμα αιμοσφαιρίνης ο οποίο μπορεί να θεωρηθεί ως ρευστό με ιξώδες περίπου 6 cP [72].

Ο κύριος ρόλος που διαδραματίζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι η μεταφορά του οξυγόνου που συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη, η οποία αιμοσφαιρίνη αποτελεί περίπου το 95% του ξηρού βάρους τους. Έτσι, η πυκνότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος και σε κατάσταση ηρεμίας τα ερυθρά αιμοσφαίρια τείνουν να καθιζάνουν. Αυτή η καθίζηση χρησιμοποιείται και στο εργαστήριο για τον προσδιορισμό του κλάσματος όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που ονομάζεται αιματοκρίτης [72]. Η τιμή του κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 40 και 50 %. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα που δεν ρέει έχουν σχήμα που περιγράφεται ως ένα αμφίκυρτο δισκοειδές με κύρια διάμετρο περίπου 7,6 μm, με μέγιστο πάχος περίπου 2,8 μm και ελάχιστο πάχος 1,44 μm. Το μέσο ανθρώπινο ερυθρό αιμοσφαίριο έχει όγκο περίπου 98 μm³ και επιφάνεια 130 μm². Όταν υποβάλλονται σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να σχηματίσουν στοιβαγμένες δομές πρόσωπο με πρόσωπο που ονομάζονται rouleaux, οι οποίες συσσωρεύονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν μεγαλύτερες δομές RBC που ονομάζονται συσσωματώματα. Τόσο το rouleaux όσο και τα αδρανή διασπώνται υπό συνθήκες αυξημένης ροής αίματος ή υψηλότερων ρυθμών διάτμησης, γεγονός που συμβάλλει στον ψευδοπλαστικό χαρακτήρα του αίματος [72].

E.3 Πρόσθετη ρεολογία

Παρά τον μη νευτώνειο χαρακτήρα του αίματος που κάνει πιο δύσκολη τη μελέτη από τα νευτώνεια υγρά, η ρεολογική συμπεριφορά του αίματος περιπλέκεται ακόμα παραπάνω από την ετερογενή του σύνθεση. Λόγου χάρη, τα ερυθρά αιμοσφαίρια τείνουν να περνούν μέσα από τριχοειδή αγγεία, με πλάσμα μεταξύ τους, και κατά συνέπεια τέτοιες ροές μελετώνται ως μίγμα στερεού-ρευστού. Ανεξάρτητα από τη διάμετρο του αγγείου μέσω του οποίου ρέει, το αίμα είναι εναίωρημα των κυττάρων του αίματος στο πλάσμα. Συνεπώς, οι ρεολογικές του ιδιότητες εξαρτώνται από τους παράγοντες συγκέντρωση, μηχανικές ιδιότητες και αλληλεπιδράσεις των συστατικών του μερών. Η ρεολογία του αίματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παραμόρφωση μεμονωμένων κυττάρων, ιδιαίτερα των ερυθροκυττάρων [72].

Μεγάλη συσσώρευση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης αντανακλάται από την τάση διαρροής τ_y , η οποία πρέπει να ξεπεραστεί για να μπορεί να ρέει το υλικό. Η παρουσία μιας τάσης διαρροής από μόνη της καθιστά τη συμπεριφορά ενός ρευστού μη νευτώνεια και του δίνει αρχική συμπεριφορά σαν στερεό. Τα υλικά που παρουσιάζουν τάση διαρροής αλλά στη συνέχεια συμπεριφέρονται ως Νευτώνειο ρευστό ονομάζονται πλαστικά Bingham. Ένα άλλο χαρακτηριστικό μιας μη-νευτώνειας συμπεριφοράς είναι ότι η διαφορικότητα του ιξώδους ανάλογα με το ρυθμό διάτμησης [72]. Για μη νευτώνεια ρευστά η τοπική κλίση της καμπύλης τάσης-ρυθμού διάτμησης σε δεδομένη τιμή του ρυθμού διάτμησης ονομάζεται φαινομενικό ιξώδες. Το φαινομενικό ιξώδες του αίματος είναι υψηλό σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης. Σε ρυθμούς διάτμησης πάνω από περίπου $100s^{-1}$ υπάρχουν μόνο μεμονωμένα κύτταρα και το αίμα συμπεριφέρεται μακροσκοπικά σαν να ήταν Νευτώνειο υγρό. Στην πραγματικότητα, η ροή του αίματος σε μεγάλες αρτηρίες και φλέβες είναι Νευτώνεια κοντά στο τοίχωμα του αγγείου, με ρυθμό διάτμησης του τοιχώματος να είναι σημαντικά υψηλότερος από $100s^{-1}$. Καθώς πλησιάζουμε την κεντρική γραμμή του αγγείου, ο ρυθμός διάτμησης μπορεί να πλησιάσει το μηδέν και το αίμα μπορεί να εμφανίσει τον μη νευτώνειο χαρακτήρα του [72].

Ενώ τα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύουν τα κύρια είδη κυττάρων στον προσδιορισμό των ιδιοτήτων ροής του αίματος, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και οι πρωτεΐνες που μεταδίδονται στο αίμα μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο σε μη φυσιολογικές καταστάσεις. Αύξηση του αιματοκρίτη αυξάνει την αντίσταση του αίματος στη ροή, και το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρείται και όταν αυξάνεται η συγκέντρωση ινωδογόνου. Εάν το ινωδογόνο της πρωτεΐνης πήξης αφαιρεθεί, ενώ διατηρείται ο αιματοκρίτης αμετάβλητος, το εναίωρημα RBC συμπεριφέρεται σχεδόν σαν Νευτώνειο υγρό για ρυθμούς διάτμησης περίπου $0,01s^{-1}$. Το ινωδογόνο επομένως παίζει ρόλο στη μη-νευτώνεια συμπεριφορά σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης [72]. Οι άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και οι σφαιρίνες, δεν συμβάλλουν σημαντικά στη μη νευτώνεια συμπεριφορά του αίματος, αν και η συγκέντρωσή τους θα επηρεάσει το ιξώδες του πλάσματος. Τέλος, σημειώνεται ότι η παραμόρφωση από μόνη της των ερυθρών αιμοσφαιρίων παίζει βασικό ρόλο στη ρεολογία του αίματος. Η συμπαγής μεμβράνη RBC είναι ικανή να κινείται γύρω από τα περιεχόμενα του κυττάρου που μοιάζει με υγρό και αυτή η κίνηση της κυτταρικής μεμβράνης φαίνεται να βοηθά τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην προσαρμογή τους σε μια ροή: τα κανονικά ερυθρά αιμοσφαίρια υφίστανται παραμορφώσεις διάτμησης και οι μακροί άξονές τους επιδεικνύουν προτιμώμενη ευθυγράμμιση με τη ροή. Αυτό επηρεάζει τη συνολική ρεολογία του αίματος

[72]. Η σημασία της παραμόρφωσης των RBC φωτίζεται καλά με τη μελέτη αιωρημάτων άκαμπτων σφαιρών. Το φαινομενικό ιξώδες ενός εναιωρήματος υγρής-άκαμπτης σφαίρας αυξάνεται μη γραμμικά με αύξηση του κλάσματος όγκου των σφαιρών κοντά σε συγκέντρωση 50%, όπου παύει να ρέει. Σε άμεση σύγκριση, το αίμα μπορούσε να ρέει με αιματοκρίτη ακόμη και 98% (Fung 1993), συνεπώς, το ιξώδες του αίματος είναι περίπου το μισό από ένα παρόμοιο εναιώρημα σκληρών σφαιρών.

Z. Φύκη και βιολογία φυκών

Τα φύκη χαρακτηρίζονται συλλογικά από πολλές ταξινομικές ομάδες φωτοσυνθετικών οργανισμών που δεν ανήκουν στο αυστηρώς ορισμένο βασίλειο των Φυτών. Τα κύτταρά τους περιέχουν όλα τα είδη χρήσιμων ουσιών όπως πχ. ωμέγα που χρησιμοποιούνται σε συμπληρώματα διατροφής, πρωτεΐνες, αντιοξειδωτικές ιδιότητες για προϊόντα ομορφιάς και οργανικές χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία βιοαποδομησιμων εναλλακτικών ουσιών αντί του πλαστικού. Ωστόσο πρόσφατα στην παρούσα διπλωματική εργασία, ερευνάται η χρήση των κυττάρων φυκών σε βιοιατρικές εφαρμογές και συγκεκριμένα στη στοχοθετημένη χορήγηση φαρμάκου (Targeted Drug Delivery) για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Παρακάτω δίνεται μια εισαγωγή για τα φύκη ως θεωρητικό μέρος στα οποία μετέπειτα θα εφαρμοστεί η μαγνητική οδήγηση έχοντάς τα μετατρέψει σε μαγνητικά «οχήματα» εισάγοντας μέσα σε αυτά μαγνητικά νανοδοματίδια.

Z.1 Φύκη

Τα φύκη είναι ευκαρυωτικοί υδρόβιοι οργανισμοί, ωστόσο μπορούν να ευρεθούν και στο έδαφος, το χιόνι, τους βράχους καθώς και όπου υπάρχει υγρασία [14]. Ως σήμερα, έχουν καταγραφεί περί τα 40.000 είδη φυκών. Τα φύκη ορίζονται ως «θαλάσσια φυτά» ήτοι φυτά χωρίς ρίζες ή βλαστούς, με κύρια φωτοσυνθετική χρωστική τη χλωροφύλλη α, καθώς και χλωροφύλλες c, d & e. Μπορεί να είναι φωτοαυτότροφα αλλά και ετερότροφα. Η φωτοσύνθεση, η απορρόφηση νερού και των θρεπτικών ουσιών γίνονται στον θαλλό.

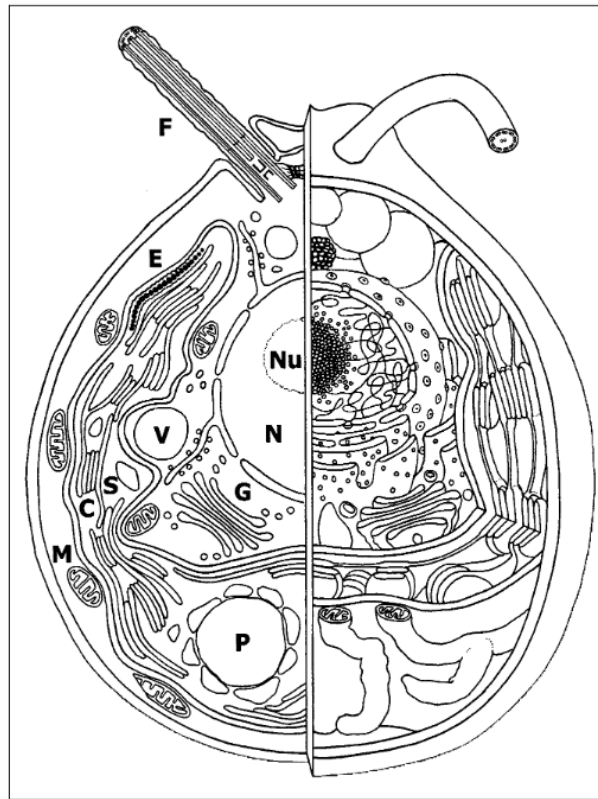
Χωρίζονται σε φυτοπλαγκτό (επιπλέον στο νερό) ή είναι προσκολλημένοι σε επιφάνειες, στον βυθό ή και σε βράχους. Μπορεί να είναι είτε μονοκύτταρα είτε πολυκύτταρα, διακρίνονται δε σχετικά με το μέγεθός τους σε μακροφύκη που μπορούν να φτάσουν ακόμα και στα 70 μέτρα και τα μικροφύκη μήκους από μερικά μικρόμετρα έως και 1-2.000 μm. Επίσης, η μορφολογία τους ποικίλλει αφού διάφορα μονοκύτταρα είδη έχουν τη μορφή μικρών σφαιρών, ενώ, άλλα σχηματίζουν αποικίες έως χιλιάδες κυττάρων (κοινόβια).

Στα μακροφύκη οι θαλλοί δύνανται να έχουν διαφορετική μορφολογία είτε ως κοινοκυτταρικοί, είτε ως παρεγχυματώδεις (τρισδιάστατες σειρές κυττάρων), είτε ως ψευδοπαρεγχυματώδεις (φαινομενικά συντίθενται από ιστό, όμως είναι κατά βάση νηματοειδείς). Τα φύκη αναπαράγονται είτε με μίτωση των βλαστητικών τους κυττάρων από τα οποία προκύπτουν δύο θυγατρικά κύτταρα, ή εγγενώς με σπόρια.

Σχετικά με την κυτταρική δομή των φυκών, το φωτοτροφικό ευκαρυωτικό κύτταρο αποτελείται από τον πυρήνα, τα μιτοχόνδρια, και τους χλωροπλάστες. Το κύτταρο περιβάλλεται από κυτταροπλασματική μεμβράνη απ' όπου εισέρχονται τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζονται και εξέρχονται άλλες ουσίες που το κύτταρο δε χρειάζεται. Εξωτερικά της μεμβράνης βρίσκεται ένα κυτταρικό τοίχωμα που προστατεύει το κύτταρο. Αποτελείται από ένα ινώδες μέρος από μικροϊνίδια κυτταρίνης αλλά και άλλες ουσίες όπως ημικυτταρίνη, πηκτίνη και αλγινικό οξύ, σε ορισμένα είδη, και ένα άμορφο συστατικό μέσα στο οποίο εκτείνεται το ινώδες μέρος.

Ο Πυρήνας βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου, μπορεί δε να είναι σφαιρικός ή ελλειπτικός, ενώ περιβάλλεται από την πυρηνική μεμβράνη, η οποία αποτελείται από δύο στρώματα και ελέγχει την επικοινωνία του πυρήνα με το κυτταρόπλασμα. Στο εσωτερικό κάθε πυρήνα υπάρχουν ένας ή

περισσότεροι πυρηνίσκοι, ανάλογα με την ομάδα φυκών, ενώ ποικίλει και ο αριθμός των χρωμοσωμάτων που διαθέτει. Τα μιτοχόνδρια έχουν επίμηκες σχήμα, σφαιρικό ή ωοειδές και περιβάλλονται από διπλή μεμβράνη ενώ υπάρχουν σε όλες τις ομάδες φυκών εκτός των κυανοφυκών και ο αριθμός τους ποικίλει αναλόγως των ειδών. Στο εσωτερικό των κυττάρων, επίσης, βρίσκεται ο πρωτοπλάστης όπου στα ευκαρυωτικά φύκη έχει την κυτταρική μεμβράνη (λιποπρωτεϊνικό τοίχωμα γύρω από τον πρωτοπλάστη). Όλο το εσωτερικό του κυττάρου περιέχει το κυτταρόπλασμα το οποίο συγκρατεί τα διάφορα οργανίδια που υπάρχουν μέσα στο κύτταρο, τα προστατεύει και αναπληρώνει τον κενό χώρο. Στο εσωτερικό των κυττάρων υπάρχουν το ενδοπλασματικό δίκτυο (μεγάλο δίκτυο μεμβρανών από σωληνάρια και δεξαμενές), το σύμπλεγμα Golgi (λειτουργεί ως ενδιάμεσος πλασματικής μεμβράνης και ενδοπλασματικού δικτύου, υπάρχει σε όλα τα φύκη πλην των κυανοφυκών, ενώ διαθέτει πολύ μικρό σε μέγεθος. Το σύνολο των δικτυοσωμάτων αποτελεί το σύστημα Golgi (μέσω του οποίου γίνεται η μεταφορά διαφόρων ουσιών), τα στίγματα, οι χλωροπλάστες (οργανίδια του κυττάρου χαρακτηριστικά σε φωτοσυνθετικούς οργανισμούς), το πυρηνοειδές σωματίο (πρωτεϊνούχα μέρη των χλωροπλάστων), και οι ελασματοειδείς μεμβράνες οι οποίες βοηθούν στη δέσμευση ενέργειας και τη μεταγωγή της. Ένα κύτταρο μικροφύκου δίνεται την παρακάτω εικόνα



Εικόνα 14 Κυτταρική δομή του *Chlamydomonas reinhardtii*. Η δισδιάστατη και τρισδιάστατη όψη του κυττάρου δείχνει τον κεντρικό πυρήνα (N) με τον πυρήνα (Nu), τα δύο ισόμορφα μαστίγια (F), τον κυπελλοειδές χλωροπλάστη (C) με την κηλίδα (E) και το άμυλο που περιέχει πυρηνοειδή (P) και μιτοχόνδρια (M). Επιπλέον, μπορεί κανείς να διακρίνει το κυστιδίο golgi (G), τους κόκκους αμύλου (S) και τα κενοτόπια (V) (Πηγή: Nickelsen, J. and Kück, U., “The unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii* as an experimental system to study chloroplast RNA metabolism.”)

Η κατηγοριοποίηση των φυκών είναι δύσκολη λόγω της μεγάλης ποικιλίας, κατηγοριοποιούνται δε λόγω των μεταξύ τους διαφορών στη μορφολογία, στον τρόπο αναπαραγωγής τους ή στις

χρωστικές που έχουν. Έτσι, διακρίνουμε στα μακροφύκη τα χλωροφύκη, τα ροδοφύκη [35] και τα φαιοφύκη, ενώ στα μικροφύκη τα κυανοβακτήρια, τα χλωροφύκη, τα χρυσοφύκη, τα διάτομα, τα ευστιγματοφύκη, τα ραφιδοφύκη, τα απόφυτα, τα κρυπτοφύκη και τα δινοφύκη [5].

Z.2 Μικροφύκη

Τα μικροφύκη είναι μονοκύτταροι μικροοργανισμοί οι οποίοι αναπτύσσονται είτε μεμονωμένα, είτε σε αλυσίδες ή ακόμα και σε ομάδες. Το μέγεθος τους κυμαίνεται μεταξύ 1-200 μm, διαθέτουν κοκκοειδείς, μαστιγωτές ή παλμελοειδείς μορφές, και μεγάλους αποικιακούς σχηματισμούς με νήματα, μικροθαλλούς ή περιπλοκότερες δομές. Η απλή δομή τους επιτρέπει τον γρήγορο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξή τους, ο χρόνος διπλασιασμού, δε, ενός κυττάρου είναι περίπου 1 ως 4 ημέρες, και χρειάζονται δύο με πέντε μέρες για να διπλασιάσουν τη βιομάζα τους, ενώ περιέχουν 30% λιπίδια σε κάθε κύτταρο τους.

Z.3 Συστήματα καλλιέργειας φυκών

Έναν πολύ σημαντικό παράγοντα επηρεασμού στην καλλιέργεια των φυκών αποτελεί ο μηχανισμός του μεταβολισμού των φυκών. Οι μεταβολικοί τύποι διακρίνονται ως ακολούθως:

- Φωτοαυτότροφος: Τα φύκη αναπτύσσονται αξιοποιώντας το ηλιακό φως και το διοξείδιο του άνθρακα.
- Ετερότροφος: Η πρόσληψη ενέργειας εδώ γίνεται από τα ζώα ενώ ο άνθρακας από διάφορες οργανικές ουσίες όπως πχ. γλυκόζη.
- Μιξότροφο: Συνδυασμός των προηγούμενων περιπτώσεων.
- Φωτοετερότροφο: Πηγή ενέργειας των μικροφυκών είναι η φωτεινή ενέργεια ενώ πηγή άνθρακα οι οργανικές ενώσεις.

Οι δύο ενδιάμεσοι μεταβολικοί τύποι ευνοούν την καλλιέργεια. Επιπλέον, στον μιξότροφο μεταβολισμό έχουμε μεγαλύτερους ρυθμούς ανάπτυξης και τελική παραγωγή σε βιομάζα και έτσι οι καλλιέργειες υπό αυτές τις συνθήκες έχουν μεγάλη απήχηση.

Z.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροφυκών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροφυκών. Οι παράγοντες αυτοί είναι:

- Φως
- Θερμοκρασία
- pH
- Αλατότητα
- Θρεπτικά συστατικά

Το φως αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο παράγοντα στην ανάπτυξη των μικροφυκών όντας ζωτικής σημασίας για τη διαδικασία της φωτοσύνθεσης. Έτσι, η διάρκεια και η ένταση της φωτεινής δέσμης που φτάνει στο σύστημα καλλιέργειας αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες. Στις ανοικτού τύπου καλλιέργειες (πηγή φως ο ήλιος) τα ανωτέρω δεν μπορούν να ελεγχθούν με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ανάπτυξη των μικροφυκών αντίστοιχα. Επίσης, τα διάφορα είδη μικροφυκών αξιοποιούν για τη φωτοσύνθεσή τους διαφορετικά διαφορετικά μήκη κύματος του

φωτός με το φάσμα που αξιοποιούν να κυμαίνεται από 400 έως 700 nm [36,37]. Υπάρχουν διάφορες πηγές φωτός, είτε φυσικές (ήλιος) είτε τεχνητές (πχ. λαμπτήρες) [37,38,63]. Να σημειωθεί ωστόσο πως μετά από ένα όριο η περαιτέρω αύξηση του φωτισμού δεν βοηθά στην αύξηση της καλλιέργειας αλλά μπορεί να προκαλέσει και βλάβη στα κύτταρα λόγω φωτοοξειδωσης.

Αναφορικά με τη θερμοκρασία, τα μικροφύκη αναπτύσσονται μεταξύ θερμοκρασιών από 20 έως 30°C παρότι είδη όπως τα θερμοφιλά αναπτύσσονται ακόμα και σε θερμοκρασίες ως και τους 40°C. Η ιδανική θερμοκρασία για κάθε είδος μικροφύκους και η διατήρησή της είναι σημαντική. Για το λόγο άλλωστε αυτό στα κλειστά συστήματα καλλιέργειας υπάρχει σύστημα ψύξης εφαρμοζόμενο κατά περίπτωση ανάγκης. Σε χαμηλές θερμοκρασίες ο ρυθμός ανάπτυξης των μικροφυκών μειώνεται λόγω επιβράδυνσης κάποιων κυτταρικών διεργασιών [64], [65], [66], [67].

Αναφορικά με το pH και την αλατότητα, τα μικροφύκη αναπτύσσονται καλύτερα είτε σε αλμυρά είτε σε γλυκά νερά, είτε σε ακραίες συνθήκες αλατότητας (εξαρτάται από το είδος). Κάθε είδος μικροφύκους διαθέτει συγκεκριμένη ιδανική τιμή συγκέντρωσης αλάτων που ευνοεί την ανάπτυξή τους. Το εύρος του pH ανάπτυξης των φυκών κυμαίνεται από 7 μέχρι 9 παρότι υπάρχουν οξεόφιλα και αλκαλόφιλα μικροφύκη που αναπτύσσονται σε ακραίες τιμές pH [34]. Απότομες αλλαγές στο pH μπορεί να προκαλέσουν βλάβες σε μια καλλιέργεια και έτσι γίνεται χρήση ρυθμιστικών διαλυμάτων προς αποφυγή.

Τέλος, αναφορικά με τα θρεπτικά συστατικά, τα μικροφύκη χρειάζονται θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Τα κυριότερα συστατικά είναι ο άνθρακας, το άζωτο, το κάλιο και ο φώσφορος, και λιγότερο πυρίτιο, θείο, σίδηρο, μαγνήσιο και αλλά ακόμα μέταλλα. Ανάλογα το είδος του μικροφύκους προς καλλιέργεια απαιτούνται διαφορετικές ποσότητες και αναλογίες θρεπτικών συστατικών προς επίτευξη του ιδανικού ρυθμού ανάπτυξης [68].

Η. Στοιχεία μαγνητισμού

Στο παρόν κεφάλαιο θα εξετάσουμε τις βασικές αρχές του μαγνητισμού και των μαγνητικών υλικών, καθώς, τα κύτταρα μέσω της ηλεκτροδιάτρησης θα νοθευτούν με μαγνητικά νανοσωματίδια και θα γίνουν «οχήματα» για τη μαγνητική οδήγηση. Συνεπώς η εξέταση του μαγνητισμού και των μαγνητικών υλικών είναι κρίσιμης σημασίας.

Η.1 Μαγνητισμός

Θα ξεκινήσουμε την ενότητα αυτή με τις εξισώσεις του Maxwell, δηλαδή τις θεμελιώδεις εξισώσεις του ηλεκτρομαγνητισμού, οι οποίες δίνονται ως [73], [74]

$$\oint_S D dS = \int_V \rho_V dV \quad (\text{Νόμος του Gauss})$$

$$\oint_S B dS = 0 \quad (\text{Νόμος του Gauss για τον μαγνητισμό})$$

$$\oint_L E dl = -\frac{\partial}{\partial t} \int_S B dS \quad (\text{Νόμος του Faraday})$$

$$\oint_L H dl = \int_S (J + \frac{\partial D}{\partial t}) dS \quad (\text{Νόμος του Ampere})$$

, όπου E το ηλεκτρικό πεδίο, B η μαγνητική επαγωγή (μαγνητική πυκνότητα ροής), J η πυκνότητα ρεύματος, ρ_V η ολική πυκνότητα φορτίου, ϵ_0 η διηλεκτρική σταθερά, μ_0 η μαγνητική διαπερατότητα, D ηλεκτρική πυκνότητα ροής, H η ένταση μαγνητικού πεδίου, σ η ηλεκτρική αγωγιμότητα, και [73], [74]

$$B = \mu H$$

$$D = \epsilon E$$

$$J = \sigma E$$

Οι εξισώσεις του Maxwell είναι σημαντικές καθώς συνοψίζουν όλους τους νόμους του ηλεκτρομαγνητισμού. Επίσης, για να πούμε ότι ένα πεδίο είναι ηλεκτρομαγνητικό θα πρέπει να ικανοποιεί όλες τις παραπάνω εξισώσεις. Όπως γνωρίζουμε, **μαγνητικό πεδίο** δύναται να παραχθεί όταν υπάρχει ηλεκτρικό φορτίο σε κίνηση, λόγω χάριν ροή ηλεκτρικού φορτίου σε αγωγό [74]. Στην περίπτωση μόνιμου μαγνήτη, δε, ο μαγνητισμός έρχεται από

I. Τροχιακών κινήσεων

II. Τις ιδιοπεριστροφές (spins) των ηλεκτρονίων

Ο υπολογισμός του μαγνητικού πεδίου H που παραγάγεται από το ηλεκτρικό ρεύμα δίνεται από την εξίσωση

$$\delta H = \frac{1}{4\pi r^2} i \delta L \times u$$

, όπου i το ρεύμα που διαρρέει το στοιχειακό μήκος δL αγωγού, r η ακτινική απόσταση, u το μοναδιαίο διάνυσμα κατά την ακτινική διεύθυνση, δH η συνεισφορά στο μαγνητικό πεδίο σε r εξαιτίας του στοιχειώδους ρεύματος $i \delta L$ [74]. Ωστόσο, το μαγνητικό πεδίο από ηλεκτρικό κύκλωμα εξαρτάται τόσο από το σχήμα του κυκλώματος όσο και από το ρεύμα και δίνεται από

$$N_j = \int_{CP} H dL$$

, με N_j τον αριθμό των αγωγών. Το παραπάνω ολοκλήρωμα λέγεται **νόμος του Ampere**. Μόλις ένα μαγνητικό πεδίο H δημιουργηθεί από ρεύμα σε ένα μέσο η απόκριση του μέσου είναι η δημιουργία ενός πεδίου B , το οποίο καλείται **μαγνητική επαγωγή** (πυκνότητα ροής) [29]. Η μαγνητική επαγωγή δίνεται από την εξίσωση [74]

$$B = \frac{\varphi}{A}$$

, με φ τη μαγνητική ροή και A το εμβαδό διατομής. Η μαγνητική ροή αποτελεί τον συσχετισμό της ενέργειας του ρεύματος που περνά από τον αγωγό με το ρεύμα, το οποίο γεννά το μαγνητικό πεδίο. Η μαγνητική ενέργεια είναι

$$E = \frac{1}{2} i \varphi$$

Η σχέση μαγνητικής επαγωγής με έντασης μαγνητικού πεδίου δίνεται από την εξίσωση

$$B = \mu_0 H$$

, στο κενό, ή

$$B = \mu H$$

, σε οποιοδήποτε μέσο, με μ τη διαπερατότητα του μέσου. Σχετικά με τις γραμμές της μαγνητικής ροής, αυτές σχηματίζουν πάντα κλειστό μονοπάτι διότι στη φύση δεν υπάρχει μονόπολο (ή απομονωμένος μαγνητικός πόλος). Σε κλειστή επιφάνεια το ποσό της φ που μπαίνει είναι ίσο με το ποσό ροής που φεύγει, άρα το B είναι ίσο με το μηδέν και

$$\int_{CS} B dA = 0$$

, όπου CS είναι κλειστή επιφάνεια.

Η πιο στοιχειώδης μονάδα του μαγνητισμού είναι το **μαγνητικό δίπολο**. Δημιουργείται από τη **μαγνητική ροπή m** , η οποία είναι $m = i \cdot A$ απ' όπου λόγω αυτής δημιουργείται μαγνητισμός αφού από την κίνηση των ηλεκτρονίων γύρω από το άτομο δημιουργείται μαγνητική ροπή [73], [74]. Επιπροσθέτως, το εκάστοτε ηλεκτρόνιο αποτελεί το ίδιο μαγνητικό δίπολο εξαιτίας του spin που κατέχει. Η μαγνητική ροπή, λοιπόν, δημιουργεί μαγνητικό δίπολο, και η ροπή που ασκείται το δίπολο δίνεται από την εξίσωση

$$\tau = m \times B$$

, και στο κενό

$$\tau = \mu_0 m \times B$$

Συνεπώς, η μαγνητική επαγωγή δημιουργεί ροπή στο δίπολο μέχρι το δίπολο να προσανατολιστεί με αυτή. Η ενέργεια του διπόλου, παρουσία της μαγνητικής επαγωγής, είναι

$$E = -mB$$

Το μαγνητικό δίπολο είναι η βασική μονάδα μαγνητισμού. Η δύναμη των πόλων καθορίζεται με βάση τη μαγνητική ροή που παραγάγει ο μαγνήτης και είναι

$$p = \frac{\varphi}{\mu_0}$$

, και απεικονίζει τη δύναμη που ασκείται από τον ένα πόλο του μαγνήτη στον άλλον. Σε δίπολο με δύο αντίθετους πόλους με δύναμη P ο καθένας, και χωρισμένοι από μήκος l , η διπολική μαγνητική ροπή είναι

$$m = P \cdot l$$

Σε δίπολο εντός ομογενούς μαγνητικού πεδίου, με πόλους P_N και P_S (δυνάμεις πόλων), σε απόσταση l , η δύναμη δίνεται από

$$F_N = \mu_0 P_N H$$

$$F_S = \mu_0 P_S H$$

Αν οι δυνάμεις πόλων είναι ίσες και αντίθετες τότε

$$\tau = (F_S + F_N) \frac{l}{2} \sin\theta \hat{t}$$

, και αν η μία δύναμη είναι αντίθετη της άλλης τότε

$$\tau = \mu_0 P^* l \times H$$

, με $P^* = P_N = -P_S$. Το μαγνητικό πεδίο υπολογίζεται από τους πόλους ως

$$\partial H_{(r)} = \frac{1}{4\pi r^2} \hat{r}$$

, με $\partial H_{(r)}$ τη συνεισφορά στο μαγνητικό πεδίο σε σημείο r από δίπολο ∂P . Ένα άλλο, σημαντικό μέγεθος, είναι η **μαγνήτιση** [74]. Η μαγνήτιση είναι ο λόγος της μαγνητικής ροπής ανά μοναδιαίο όγκο στερεού, δηλαδή

$$M = \frac{m}{V}$$

Με άλλα λόγια, η μαγνήτιση μας αποκαλύπτει εάν υπάρχει μαγνητική ροπή και πόση υπάρχει σε δεδομένο όγκο. Από τη μαγνητική ροή μπορούμε να γράψουμε

$$\frac{\varphi}{\mu_0 A} = M = \frac{B}{\mu_0}$$

, ή

$$B = M \mu_0$$

Ισχύει η σχέση

$$B = (M + H) \mu_0$$

, και άρα η μαγνητική επαγωγή B αποτελείται από δύο συνεισφορές, μια από το μαγνητικό πεδίο και μια από τη μαγνήτιση [74]. Αν το υλικό έχει στοιχειώδη ατομικά μαγνητικά δίπολα ανά μονάδα όγκου με μαγνητική ροπή διπόλου m , η μαγνητική ροπή ανά μονάδα όγκου υλικού όταν όλες οι ροπές στοιχίζονται εν παραλλήλω καλείται **μαγνήτιση κορεσμού**. Σχετικά με τον κορεσμό διακρίνουμε

- I. Τεχνητό κορεσμό, ο οποίος επιτυγχάνεται όταν το υλικό μετατρέπεται σε μονή μαγνητική περιοχή αλλά για υψηλότερα πεδία η μαγνήτιση αυξάνει πολύ αργά.
- II. Ολικό κορεσμό

Δύο άλλα μεγέθη που παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο είναι η **διαπερατότητα** και η **επιδεκτικότητα**. Η διαπερατότητα δίνεται από την εξίσωση

$$\mu = \frac{\partial B}{\partial H}$$

, ενώ η επιδεκτικότητα από την εξίσωση

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H}$$

Ωστόσο, η μαγνητική επαγωγή B και η μαγνήτιση M μπορεί να μην είναι γραμμικές συναρτήσεις του πεδίου H και συνεπώς η διαπερατότητα και η επιδεκτικότητα ενδέχεται να μην είναι σταθερά. Για τον λόγο αυτό υπάρχει η **σχετική διαπερατότητα** του μέσου [74], [74]

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0}$$

, όπου μ_0 η διαπερατότητα του κενού. Η σχετική διαπερατότητα συνδέεται με την επιδεκτικότητα ως [25]

$$\mu_r = 1 + \chi$$

Προχωρώντας, θα αναφερθούμε σύντομα στη **μαγνητική αντίσταση** καθώς χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της μαγνητικής ροής σε μαγνητικά κυκλώματα. Αν το υλικό έχει πεπερασμένο μήκος γεννώνται πόλοι μαγνητικοί στα άκρα του και δημιουργείται μαγνητικό πεδίο το οποίο αντιτίθεται στο εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Η δύναμη του πεδίου αυτού εξαρτάται από

I. Τη γεωμετρία

II. Τη μαγνήτιση M του υλικού

Με άλλα λόγια, η είσοδος μαγνητικού υλικού σε μαγνητικό πεδίο έχει ως αποτέλεσμα μια μαγνητική ροή στο υλικό και άρα τον εξαναγκασμό των μαγνητικών περιοχών να ευθυγραμμιστούν με το νέο πεδίο. Το πεδίο αντίστασης αυτό καλείται **πεδίο απομαγνήτισης** (H_d), και εντοπίζεται με μέτρηση της υστέρησης σε δείγματα πεπερασμένου μήκους. Το πεδίο απομαγνήτισης εξαρτάται από

I. Τη μαγνήτιση του υλικού

II. Το σχήμα του δείγματος

, και δίνεται από την εξίσωση

$$H_d = N_d M$$

, όπου N_d ο παράγοντας απομαγνήτισης ο οποίος υπολογίζεται από τη γεωμετρία του δείγματος. Ωστόσο, όταν ασχολούμαστε με δείγματα πεπερασμένων διαστάσεων σε εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο H_{app} , τότε πρέπει να κάνουμε διορθώσεις πεδίου απομαγνήτισης με σκοπό τον καθορισμό του ακριβούς εσωτερικού πεδίου στο στερεό H_{in}

$$H_{in} = H_{app} - N_d M$$

Στα μαγνητικά υλικά υπάρχει σχέση μεταξύ M και H η οποία είναι χαρακτηριστική κάθε υλικού. Ωστόσο, όταν ένα πεπερασμένου μήκους δείγμα χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό η μετρούμενη επιδεκτικότητα θα μειωθεί. Αν από δεδομένου μήκους δείγμα κοπούν μικρότερα ακόμα δείγματα, η επιδεκτικότητα θα μειωθεί επίσης καθώς το μήκος μικραίνει. Συνεπώς, εισάγεται σφάλμα το οποίο αυξάνει με τη μείωση μήκους. Η επίδραση αυτή στην καμπύλη μαγνήτισης καλείται **διάτμηση της καμπύλης μαγνήτισης**. Η μαγνητική ροή δίνεται από την εξίσωση

$$\varphi = \frac{n}{R_m}$$

, όπου n η μαγνητεγερτική δύναμη και R_m η μαγνητική αντίσταση, η οποία δίνεται από την εξίσωση

$$R_m = \frac{L_i}{\mu_i A_i} + \frac{L_\alpha}{\mu_\alpha A_\alpha}$$

, με L_i το μήκος του μονοπατιού στο υλικό, L_α το μήκος του μονοπατιού στον αέρα, και αντίστοιχα για τις διαπερατότητες μ_i και μ_α . Αναφορικά, τώρα, με τη διείσδυση εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου σε υλικό, στο στατικό εξωτερικό πεδίο, όπως είδαμε, δημιουργείται μέσα στο υλικό εσωτερικό πεδίο απομαγνήτισης που καθορίζεται από α) το επίπεδο μαγνήτισης και β) τη γεωμετρία του υλικού. Στην περίπτωση εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου, μια χρονοεξαρτώμενη μαγνητική ροή θα δημιουργήσει μια αντιτιθέμενη ηλεκτρεγερτική δύναμη η οποία σε αγωγίμο υλικό παραγάγει δινορεύματα. Τα δινορεύματα αντιτίθενται στη διείσδυση του εφαρμοζόμενου πεδίου. Συνεπώς, η γέννηση δινορευμάτων σημαίνει απώλεια ισχύος. Η απώλεια δινορευμάτων υπολογίζεται με λύση της εξίσωσης Maxwell σε ομογενές μαγνητικό υλικό σταθερής διαπερατότητας

$$\nabla \times E = \frac{1}{A} \oint E dt = -\frac{\partial B}{\partial t}$$

Η μείωση του μαγνητικού υλικού που τα δινορεύματα προκαλούν στο υλικό εξαρτάται από τον αριθμό αλλαγής του πεδίου, τη διαπερατότητα, και την ηλεκτρική αγωγιμότητα.

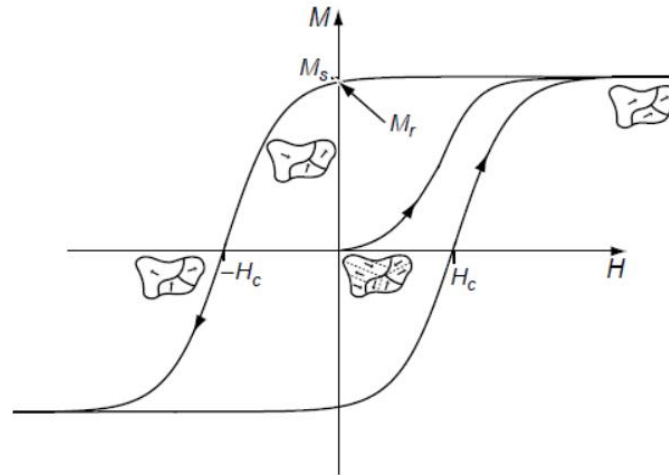
Η.2 Μαγνητικά υλικά

Όπως γνωρίζουμε, τα μαγνητικά υλικά ταξινομούνται, σύμφωνα με τη μαγνητική επιδεκτικότητά τους, ως

- I. Διαμαγνητικά
- II. Παραμαγνητικά
- III. Σιδηρομαγνητικά

Τα πρώτα διαθέτουν μαγνητική επιδεκτικότητα μικρή και αρνητική, περίπου ίση με -10^{-5} . Τα δεύτερα διαθέτουν μαγνητική επιδεκτικότητα μικρή αλλά θετική, και περίπου ίση με 10^{-3} έως 10^{-5} . Τέλος, τα σιδηρομαγνητικά διαθέτουν μεγάλη μαγνητική επιδεκτικότητα και θετική, και ίση περίπου με 50 έως 10000. Να τονιστεί ότι υπάρχουν και περαιτέρω κατηγορίες, ήτοι **φερριμαγνητικά**, **αντιφερριμαγνητικά** και **υπερπαραμαγνητικά**, ανάλογα με τις μαγνητικές ιδιότητες και του είδους των ιδιοπεριστροφών στις μαγνητικές περιοχές που διαθέτουν.

Σχετικά με τις μαγνητικές ιδιότητες των φερρομαγνητικών υλικών (Fe, Co, Ni, Λανθανίδες), εμφανίζουν υψηλή διαπερατότητα ενώ αυτή δεν είναι σταθερή ως συνάρτηση του μαγνητικού πεδίου. Για να χαρακτηρίσουμε τις ιδιότητες σε ένα φερρομαγνητικό υλικό λαμβάνουμε μετρήσεις της μαγνητικής επαγωγής ως συνάρτηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου, σε συνεχές εύρος μαγνητικού πεδίου, απ' όπου λαμβάνουμε την **καμπύλη υστέρησης** [73], [74]



Εικόνα 15 Καμπύλη υστέρησης φερρομαγνητικού υλικού με M_s τη μαγνήτιση κορεσμού και M_r την παραμένουσα μαγνήτιση (Πηγή: J. M. D. Coey, «Magnetism and Magnetic Materials»).

Στην καμπύλη υστέρησης μπορούμε να διακρίνουμε τη **μόνιμη μαγνήτιση** η οποία δίνει τη διατήρηση της μαγνήτισης ενός υλικού όταν το μαγνητικό πεδίο απομακρύνεται (κατακράτηση). Ανάλογα με τη χρήση των μαγνητικών υλικών επιθυμούμε ανάλογα και η υστέρηση να είναι μικρή ή μεγάλη. Εφαρμογή πεδίου έντασης H προκαλεί στο υλικό μαγνητική επαγωγή B με αύξηση του στη διεύθυνση του πεδίου H . Αν το H αυξηθεί απεριόριστα τότε η μαγνήτιση M αυξάνει και φθάνει σε κορεσμό σε τιμή M_B . Εδώ, όλα τα μαγνητικά δίπολα στο υλικό στοιχίζονται στη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου H . Η M_B εξαρτάται μόνο από το μέγεθος των ατομικών μαγνητικών ροπών και από τον αριθμό ατόμων ανά μονάδα όγκου. Συνεπώς, είναι εξαρτώμενο από το είδος του υλικού του δείγματος και όχι από τη γεωμετρία του.

Ένα άλλο μέγεθος που μας ενδιαφέρει είναι η **παραμένουσα μαγνήτιση** M_r . Όταν το εξωτερικό πεδίο γίνεται μηδενικό μετά τη μαγνήτιση το μαγνητικό υλικό έχει μια παραμένουσα μαγνητική επαγωγή και η μαγνήτιση καλείται παραμένουσα μαγνήτιση M_r

$$B_0 = \mu_0 M_r$$

Επιπροσθέτως, κάνουμε λόγο για **παραμένουσα μαγνήτιση κορεσμού**, η οποία μετρά την τιμή είτε της παραμένουσας μαγνήτισης είτε της παραμένουσας επαγωγής, όταν αφαιρείται το πεδίο H και το μαγνητικό υλικό έχει φτάσει στη μαγνήτιση κορεσμού. Διακρίνουμε επίσης το **συνεκτικό πεδίο** H_c , το οποίο είναι το αντίστροφο μαγνητικό πεδίο το οποίο εφαρμόζεται στο υλικό και μηδενίζει τη μαγνητική επαγωγή του ή τη μαγνήτισή του. Η δράση του στο δείγμα εξαρτάται από την κατάσταση του δείγματος, τις θερμικές κατεργασίες και την παραμόρφωση. Επίσης, διακρίνουμε την **εσωτερική συνεκτικότητα** H_{ci} , που καλείται η δύναμη πεδίου όπου η μαγνήτιση γίνεται μηδενική. Να τονιστεί ότι στα μαλακά μαγνητικά υλικά ισχύει $H_c = H_{ci}$ και συνεπώς δε γίνεται διαχωρισμός, ενώ, στα σκληρά μαγνητικά υλικά ισχύει $H_c \ll H_{ci}$ [74].

Συνεχίζοντας, η **θερμοκρασία Curie** είναι σημαντική και ορίζεται ως η θερμοκρασία κορεσμού και μετάβασης από φερρομαγνητικά σε παραμαγνητικά υλικά. Εδώ η διαπερατότητα πέφτει απότομα, και η συνεκτικότητα και η παραμένουσα μαγνήτιση κορεσμού καθίστανται μηδενικές. Ο διαχωρισμός των μαγνητικών υλικών καθίσταται με βάση τη συνεκτικότητα σε [74]

- I. **Σκληρά μαγνητικά υλικά**, τα οποία εμφανίζουν μεγάλη συνεκτικότητα ($> 10 \frac{kA}{m}$)
- II. **Μαλακά μαγνητικά υλικά**, τα οποία εμφανίζουν μικρή συνεκτικότητα ($< 1 \frac{kA}{m}$)

Για τον χαρακτηρισμό ενός μαγνητικού υλικού χρησιμοποιούμε τους κάτωθι παράγοντες

- I. Συνεκτικότητα
- II. Παραμένουσα μαγνήτιση
- III. Απώλεια υστέρησης
- IV. Διαπερατότητα
- V. Μαγνήτιση κορεσμού

Οι αιτίες εμφάνισης της υστέρησης είναι τρεις, ήτοι,

- I. Κρυσταλλικές ατέλειες
- II. Κραματικές προσθήκες
- III. Μαγνητοκρυσταλλική ανισοτροπία, καθώς συγκεκριμένοι κρυσταλλογραφικοί άξονες ευνοούνται από τις μαγνητικές ροπές οι οποίες προτιμούν να προσανατολίζονται κατά μήκος αυτών των διευθύνσεων για ελαχιστοποίηση της ενέργειας. Οι μαγνητικές ροπές δύναται να απομακρύνονται από τη διεύθυνση που καταλαμβάνουν με εφαρμογή μαγνητικού πεδίου αλλά μεταπηδούν σε κρυσταλλογραφικά ισοδύναμους άξονες οι οποίοι είναι κοντύτερα στη διεύθυνση πεδίου και συνεπώς μειώνεται η ενέργεια, κάτι που οδηγεί στη μη αντιστρεπτή περιστροφή των μαγνητικών ροπών.

Αν απουσιάζουν οι αιτίες μαγνήτισης τότε η μαγνητική επαγωγή θα είναι μονότιμη συνάρτηση του πεδίου H και η καμπύλη μαγνήτισης θα είναι αντιστρεπτή. Η έκφραση της ανυστερητικής μαγνήτισης εκφράζεται από την εξίσωση *Fröhlich - Kennelly* ως

$$F: \quad M = \frac{\alpha H}{1 + \beta H}$$

$$K: \quad a + bH = \frac{1}{\mu - \mu_0}$$

, όπου οι F και K είναι ισότιμες. Στην περιοχή χαμηλού πεδίου της καμπύλης αρχικής μαγνήτισης, η διαπερατότητα είναι

$$\mu_H = \mu_{(0)} + vH$$

, η οποία οδηγεί στην παραβολική εξίσωση

$$B_H = \mu_{(0)}H + vH^2$$

, η οποία καλείται **εξίσωση Rayleigh**, με $\mu_{(0)}$ την αντιστρεπτή μεταβολή στη μαγνητική επαγωγή και vH^2 τη μη αντιστρεπτή μεταβολή στη μαγνητική επαγωγή [74]. Έτσι, η απώλεια υστέρησης είναι

$$W_{loss} = \int HdB$$

Κάτι τέτοιο ισχύει όταν λόγω χάριν ένα χαμηλό πεδίο σταθερού ρεύματος αρχικά εφαρμόζεται σε έναν απομαγνητισμένο φερρομαγνήτη. Στη συμπεριφορά υψηλού πεδίου (περιοχή υψηλών πεδίων) η μαγνήτιση προσεγγίζει τον κορεσμό. Εδώ γίνεται χρήση του νόμου *Becker-Doring-Bozorth*

$$M = M_S \left(1 - \frac{a}{H} - \frac{b}{H^2} - \dots \right) + kH$$

, όπου kH η εξαναγκασμένη μαγνήτιση η οποία είναι η επαγόμενη από το πεδίο αύξηση της μαγνήτισης κορεσμού. Σε υψηλά πεδία, η καμπύλη αρχικής μαγνήτισης, οι άνω και κάτω βρόχοι του υστερητικού loop και η ανυστερητική μαγνήτιση, πλησιάζουν η μια την άλλη ασυμπτωματικά.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στις **μαγνητικές περιοχές** και τη θεωρία των **περιοχών Weiss**, καθώς και στα **τοιχώματα των μαγνητικών περιοχών**. Στα υλικά υπάρχουν τοπικές περιοχές με ομαδικά προσανατολισμένα spin, που όμως οι περιοχές μεταξύ τους έχουν διαφορετικούς προσανατολισμούς. Το άθροισμα όλων των περιοχών μαζί του υλικού, ωστόσο, γίνεται ίσο με το μηδέν σε μακροσκοπική κλίμακα. Η κατάσταση όπου οι μαγνητικές ροπές είναι μεταξύ τους ευθυγραμμισμένα κατά περιοχές παρότι μεταξύ τους οι περιοχές είναι μη στοιχισμένες, καλείται **μαγνητική τάξη**. Για τις μαγνητικές περιοχές χρησιμοποιείται η **θεωρία Weiss**. Η θεωρία αυτή υιοθετεί τις μαγνητικές περιοχές και θεωρεί ότι σε αυτές τις περιοχές μεγάλος αριθμός ατομικών ροπών είναι παράλληλα στοιχισμένα ώστε η μαγνήτιση εντός των περιοχών είναι σχεδόν κορεσμένα. Ωστόσο, η διεύθυνση της στοιχίσις ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή με αυθαίρετο τρόπο παρότι συγκεκριμένοι κρυσταλλογραφικοί άξονες προτιμώνται από τις μαγνητικές ροπές όπου απουσία μαγνητικού πεδίου θα στοιχηθεί κατά μήκος κατά μήκος ενός από τους ισοδύναμους άξονες εύκολης μαγνήτισης.

Κατά τον Weiss, το μέσο πεδίο είναι ανάλογο στη μαγνήτιση M

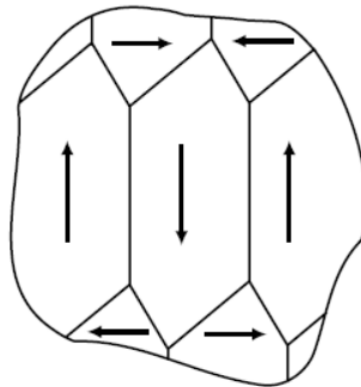
$$H = \alpha M$$

, όπου α είναι η σταθερά μέσου πεδίου. Το πεδίο αλληλεπίδρασης υπεύθυνο για την τάξη των ροπών μέσα στις περιοχές είναι

$$H_e = \alpha M_S$$

, όπου αν οι αλληλεπιδράσεις όλων των ροπών είναι ίσες τότε όλα τα α_{ij} είναι ίσα και το διανυσματικό άθροισμα σε όλες τις ροπές στην περιοχή μοναδιαίου όγκου δίνει τη μαγνήτιση κορεσμού M_S [74]. Έτσι

I. Σε χαμηλά πεδία, η πρώτη διαδικασία που συμβαίνει είναι η αύξηση του μεγέθους των περιοχών οι οποίες είναι στοιχισμένες ευνοϊκότερα σε σχέση με το εφαρμοζόμενο πεδίο



Εικόνα 16 Μαγνητικές περιοχές εντός του υλικού με τους προσανατολισμούς των μαγνητικών ροπών (Πηγή: J. M. D. Coey, «Magnetism and Magnetic Materials»).

σύμφωνα με την ελαχιστοποίηση της ενέργειας

$$E = -\mu_0 M_S H$$

, και κατ' επέκταση μείωση των περιοχών που έχουν στοιχίση που αντιστέκεται στο πεδίο

II. Σε μέσα πεδία έχουμε πλέον περιστροφή περιοχών, όπου οι ροπές σε μη ευνοϊκές περιοχές ξεπερνούν την ενέργεια ανισοτροπίας και περιστρέφονται παράλληλα σε κάποιον από τους άξονες εύκολης μαγνήτισης ο οποίος είναι κοντότερα στη διεύθυνση πεδίου

III. Σε υψηλά πεδία έχουμε τη συνεκτική περιστροφή. Εδώ, οι μαγνητικές ροπές οι οποίες είναι στοιχισμένες κατά τον προτιμώμενο άξονα εύκολης μαγνήτισης που βρίσκεται κοντά στη διεύθυνση του πεδίου., σταδιακά περιστρέφονται στη διεύθυνση του πεδίου καθώς το μέγεθος του πεδίου αυξάνεται. Έτσι, καταλήγουμε σε δείγμα *μονής περιοχής*.

Η περιστροφή των περιοχών μπορεί να θεωρηθεί ως ανταγωνισμός μεταξύ της E_a (ενέργεια ανισοτροπίας) και E_H (ενέργεια πεδίου).

Παρακάτω θα γίνει μια σύντομη αναφορά στα *τοιχώματα των μαγνητικών περιοχών*. Υπάρχουν μεταβατικές στρώσεις μεταξύ των περιοχών στις οποίες οι μαγνητικές ροπές υπόκεινται σε αναπροσανατολισμό. Τα μεταβατικά στρώματα αυτά αναφέρονται ως τοιχώματα περιοχών ή *τοιχώματα Bloch*. Η ολική γωνιακή μετατόπιση κατά μήκος ενός τοιχώματος περιοχής είναι 180° ή 90° , και η αλλαγή στη διεύθυνση των ροπών λαμβάνει χώρα βαθμιαία πάνω σε πολλά ατομικά επίπεδα [74]. Η ενέργεια τοιχώματος περιοχής καθορίζεται ως η διαφορά ενέργειας μεταξύ των μαγνητικών ροπών όταν είναι μέρος του τοιχώματος και όταν είναι εντός του κύριου σώματος ου τοιχώματος. Ευρίσκεται θεωρώντας τις αλλαγές στην ενέργεια των ροπών στο τοίχωμα της περιοχής που προκαλείται από την αλληλεπίδραση τύπου Weiss μεταξύ των ατομικών μαγνητικών ροπών και της ανισοτροπίας. Η *ανισοτροπία* δημιουργεί τοιχώματα λεπτότερα εξαιτίας της ενέργειας ανισοτροπίας εφόσον είναι χαμηλότερη με όλες τις ροπές στοιχισμένες κατά κρυσταλλογραφικά ισότιμους άξονες [74]. Από την άλλη μεριά, η *ενέργεια ανταλλαγής* (ενέργεια από αλληλεπιδράσεις μαγνητικών ροπών) κάνει τα τοιχώματα παχύτερα διότι η ενέργεια ανταλλαγής σε φερρομαγνήτη ελαχιστοποιείται όταν γειτονικές ροπές στοιχίζονται παράλληλα.

Εάν το δείγμα είναι στη μορφή λεπτού φιλμ τότε οι φερρομαγνητικές περιοχές εκτείνονται κατά το σύνολο του μήκους του δείγματος. Σε αυτή την περίπτωση τα τοιχώματα Bloch, τα οποία και έχουν τη μαγνήτισή τους κάθετα στο επίπεδο του υλικού, δημιουργούν μεγάλη ενέργεια απομαγνήτισης [74]. Τα *τοιχώματα Neel* όμως, στα οποία οι ροπές περιστρέφονται πάνω στο επίπεδο του δείγματος, καταλήγει σε λιγότερη ενέργεια.

Σχετικά με την κίνηση των τοιχωμάτων, αυτή ενσωματώνει δύο διαφορετικές επιδράσεις

I. Την καμπύλωση των τοιχωμάτων

II. Τη μετατόπιση των τοιχωμάτων

Τέλος, στην κίνηση των τοιχωμάτων, σημαντική επίδραση έχει η μικροδομή. Οι διαταραχές έχουν σπειζόμενο τασικό πεδίο το οποίο «φρενάρει» την κίνηση των τοιχωμάτων. Η συνεκτικότητα εξαρτάται από την τετραγωνική ρίζα της πυκνότητας διαταραχών που στο κυβικό εδροκεντρωμένο σύστημα (fcc) είναι ανάλογο της εφαρμοζόμενης τάσης. Συνεπώς, υψηλές συνεκτικότητες λαμβάνονται από *αγκύρωση τοιχωμάτων* στις ατέλειες καθώς και από εξάρτηση τοιχωμάτων με χρήση σωματιδίων μονής περιοχής. Εδώ να τονιστεί ότι τα μαγνητικά νανοσωματίδια εμφανίζουν λόγω μικρού μεγέθους μονές μαγνητικές περιοχές [74].

Περαιτέρω, σε περιοχές χαμηλών τάσεων, η συνεκτικότητα και η αρχική διαπερατότητα είναι σχεδόν ανεξάρτητες των τάσεων. Ωστόσο, σε υψηλές τάσεις, το συνεκτικό πεδίο αυξάνεται γρήγορα ενώ η επιδεκτικότητα επηρεάζεται λιγότερο. Η επίδραση του μεγέθους των κόκκων στις μαγνητικές ιδιότητες είναι σημαντική, όπου, η αρχική επιδεκτικότητα είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος των κόκκων, ωστόσο, ο συντελεστής Rayleigh είναι ανάλογος της διαμέτρου των κόκκων [74]

$$\frac{v}{d} = \text{σταθερό}$$

Ωστόσο, σε υλικά με λίγες ατέλειες, η αρχική επιδεκτικότητα εξαρτάται γραμμικά από τη διάμετρο των κόκκων.

Η.3 Υπερπαραμαγνητισμός

Ένα μαγνητικό σωματίδιο με ενέργεια ανισοτροπίας KV διαθέτει δύο ενεργειακά ελάχιστα χωριζόμενα από φράγμα ύψους $EB = KV$. Η μετάβαση από το ένα ελάχιστο στο άλλο ενεργοποιείται θερμικά για $T = 0$ K, η πιθανότητα μετάβασης είναι πολύ μεγάλη εάν η θερμική ενέργεια $k_B T$ είναι συγκρίσιμη ή μεγαλύτερη από το KV [69].

Εάν λάβουμε ένα σύνολο μαγνητισμένων σωματιδίων στο $T = 0$ K και ορίσουμε $H = 0$ τη στιγμή $t = 0$, η μαγνήτιση εξελίσσεται χρονικά αφού θα υπάρχουν θερμικά ενεργοποιημένες μεταβάσεις μεταξύ των δύο ελαχιστών [69]. Η μαγνήτιση μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου ως

$$\frac{dM}{dt} = -\frac{1}{\tau_0} M e^{-\frac{KV}{k_B T}} = -\frac{M}{\tau}$$

όπου τ είναι ο χρόνος χαλάρωσης. Δηλαδή, υπό την επίδραση της θερμικής ενέργειας, το σύστημα κάνει $1/\tau_0$ προσπάθειες ανά δευτερόλεπτο για να ξεπεράσει το ενεργειακό φράγμα. Ο χρόνος χαλάρωσης είναι [69], [71]

$$\tau = \tau_0^{-1} e^{-\frac{KV}{k_B T}}$$

Η παρατηρούμενη μαγνητική συμπεριφορά μαγνητικού σωματιδίου εξαρτάται από τη χρονική κλίμακα μέτρησης. Για μικροσκοπική μέτρηση το χρονικό παράθυρο είναι πολύ μικρότερο, στην περιοχή 10^{-9} έως 10^{-7} s. Με χρόνο χαλάρωσης τ μικρότερο από t_m , ο μέσος όρος της μετρούμενης αυθόρμητης μαγνήτισης υπολογίζεται στο μηδέν και το σωματίδιο βρίσκεται στην υπερπαραμαγνητική κατάσταση [69]. Με το αντίθετο ($\tau > t_m$), το σωματίδιο βρίσκεται σε κατάσταση αποκλεισμού με μη μηδενική μαγνήτιση. Όσο ο όγκος V του μαγνητικού σωματιδίου μεταβάλλεται, το $EB = KV$ μεταβάλλεται και για δεδομένη θερμοκρασία, το σωματίδιο μπορεί να αλλάξει από τη μια κατάσταση στην άλλη. Από την

$$\ln \tau = \ln \tau_0 + \frac{KV}{k_B T}$$

, και με $\tau = t_m = 100$ s και $\tau_0 = 10^{-9}$

$$V_{cr}^{spm} \approx \frac{25k_B T}{K}$$

, και η υπερπαραμαγνητική κρίσιμη διάμετρος για ένα σφαιρικό σωματίδιο είναι [69]

$$D_{cr}^{spm} = \left(\frac{6}{\pi} V_{cr}^{spm} \right)^{1/3}$$

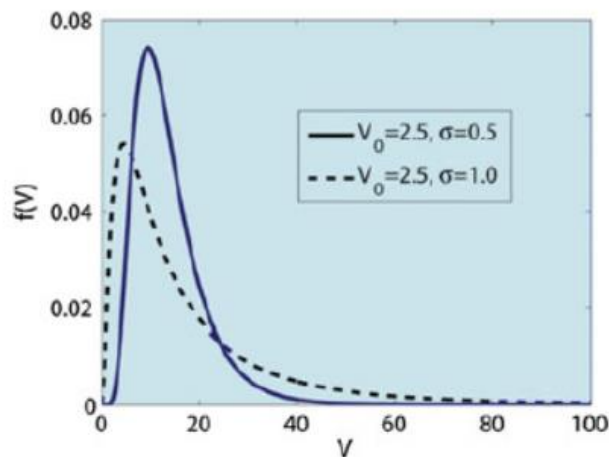
Ο κρίσιμος όγκος V_{cr} είναι ο μέγιστος όγκος υπό από τον οποίο, σε δεδομένη θερμοκρασία ανιχνεύεται το δείγμα στην υπερπαραμαγνητική κατάσταση. Ένα νανοσωματίδιο Fe_3O_4

παρουσιάζει υπερπαραμαγνητική συμπεριφορά κάτω από μια διάμετρο ≈ 17 nm σε μέτρηση μαγνητικής επιδεκτικότητας ≈ 9 nm σε πείραμα με φασματοσκοπία Mössbauer. Ο κρίσιμος υπερπαραμαγνητικός όγκος V_{cr}^{spm} ποικίλλει με το σχήμα του μαγνητικού σωματιδίου. Λεπτότερο σωματίδιο Fe, μικρότερος ο υπερπαραμαγνητικός κρίσιμος όγκος.

Σε δείγματα πολυδιασποράς, μπορεί να υπάρχουν, σε δεδομένη θερμοκρασία, σωματίδια που είναι αποκλεισμένα και σωματίδια που βρίσκονται στην υπερπαραμαγνητική κατάσταση [69]. Μια κατανομή μεγεθών σωματιδίων που εμφανίζεται συχνά είναι η λογαριθμική κανονική κατανομή

$$f(V) = \frac{1}{\sigma V \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{[\ln(V)-V_0]^2}{2\sigma^2}}$$

όπου σ είναι η τυπική απόκλιση του V και V_0 ο μέσος όγκος. Η κατανομή των όγκων των σωματιδίων εμφανίζεται στην εικόνα 17, για δύο τιμές του μέσου όρου και τυπικής απόκλισης σ .



Εικόνα 17 Λογαριθμική κατανομή $f(V)$ σωματιδιακών όγκων συναρτήσει του όγκου, για δύο τιμές του μέσου όρου όγκου V_0 και τυπικής απόκλισης σ (Πηγή: Alberto P. Guimarães, «Principles of Nanomagnetism»)

Αν πάρουμε σύνολο σωματιδίων μαγνητισμένων σε κορεσμό και εφαρμόσουμε μαγνητικό πεδίο αντίθετης κατεύθυνσης, η πιθανότητα $P(t)$ ότι ένα δεδομένο σωματίδιο δεν έχει αντιστρέψει τη μαγνήτιση, είναι [69]

$$P(t) = e^{-\frac{t}{\tau}}$$

, και μετράται πειραματικά αυξάνοντας το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο σε τιμή κοντά στο πεδίο αντιστροφής και καθορίζοντας τον χρόνο που απαιτείται για το σωματίδιο να αντιστρέψει τη μαγνήτισή του.

Αναφορικά με τη θερμοκρασία, η εξάρτηση της μαγνήτισης από τη θερμοκρασία ενός συνόλου σωματιδίων στην υπερπαραμαγνητική κατάσταση περιγράφεται από την εξίσωση Langevin. Οι συνολικές μαγνητικές ροπές σχηματίζουν οποιαδήποτε γωνία με την κατεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B , στο κλασικό όριο αυτό. Η προβολή της μαγνητικής ροπής μ κατά μήκος της διεύθυνσης z στην κλασική περίπτωση δίνεται από [69]

$$\mu^z = \mu \cdot \mathbf{k} = \mu \cos \theta$$

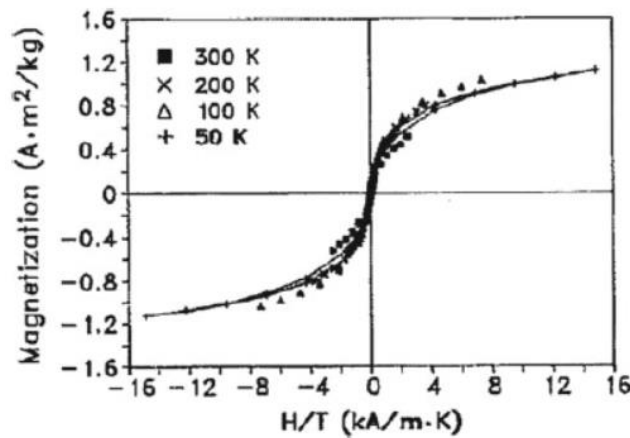
ή

$$\langle \mu^z \rangle_T = \mu L(x)$$

, με

$$L(x) = \coth x - \frac{1}{x}$$

, την εξίσωση Langevin. Η εξίσωση Langevin περιγράφει τη μαγνήτιση μικρών σωματιδίων που σχηματίζονται από συστάδες ατόμων, τα οποία αποτελούν υπερπαραμαγνητικά συστήματα. Αυτό φαίνεται στην εικόνα 18, όπου η μαγνήτιση των υπερπαραμαγνητικών νανοσωματιδίων γ -Fe₂O₃ δίνεται έναντι του λόγου H/T



Εικόνα 17 καμπύλες μαγνήτισης γ -Fe₂O₃ νανοσωματίδια σε θερμοκρασίες πάνω από 50 K, που δείχνει την υπέρθεση των καμπυλών που λαμβάνονται σε διαφορετικά θερμοκρασίες, όταν σχεδιάζονται ως προς H/T (Πηγή: Alberto P. Guimaraes, «Principles of Nanomagnetism»).

Η.3.1 Μοντέλο Stoner-Wohlfarth

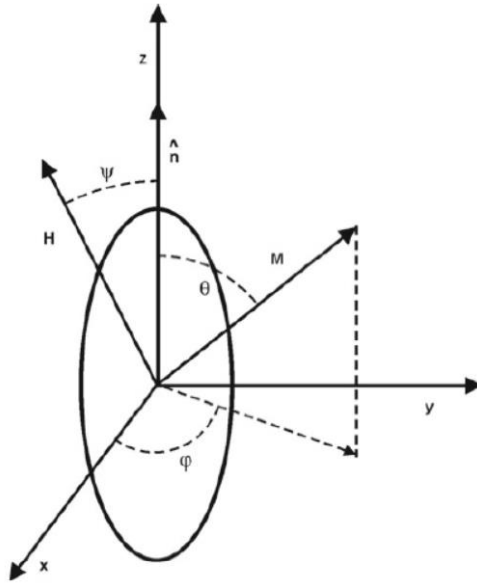
Το πρώτο μοντέλο που προτάθηκε προς περιγραφή του μαγνητισμού των μικρών σωματιδίων αναπτύχθηκε από τους E.C. Stoner και E.P. Wohlfarth το 1948 και χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα. Αυτό θεωρεί τα μαγνητικά σωματίδια ομοιογενείς απλές περιοχές με σχήμα επιμήκων ελλειψοειδών [69].

Το μοντέλο Stoner–Wohlfarth είναι η απλούστερη μικρομαγνητική προσέγγιση. Εξετάζουμε ένα σωματίδιο μιας περιοχής σε σχήμα επιμήκους συμμετρικού ελλειψοειδούς, με ομοιογενή μαγνήτιση και άξονα μαγνήτισης κατά την κατεύθυνση z. Οι όροι της μαγνητοστατικής ενέργειας κατά μήκος του κύριου άξονα και κάθετα σε αυτόν θα είναι [69]

$$E_{ms}^{\parallel} = -\frac{1}{2} N_{\parallel} \mu_0 M_s^2 V \cos^2 \theta$$

$$E_{ms}^{\perp} = -\frac{1}{2} N_{\perp} \mu_0 M_s^2 V \sin^2 \theta$$

, όπου η γωνία θ είναι η γωνία μεταξύ της μαγνήτισης και του άξονα ανισοτροπίας και τα N_{\perp} και N_{\parallel} είναι οι παράγοντες απομαγνήτισης στις κάθετες και παράλληλες διευθύνσεις. Το ελλειψοειδές δίνεται στην παρακάτω εικόνα



Εικόνα 18 Ελλειψοειδές σωματίδιο μονής περιοχής σε μαγνητικό πεδίο H , που δείχνει τις σχετικές γωνίες μεταξύ αυτού του πεδίου, του άξονα της ανισοτροπίας z και της μαγνήτισης M (Πηγή: Alberto P. Guimarães, «Principles of Nanomagnetism»)

Η συνολική ενέργεια του ελλειψοειδούς σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο H , με γωνία ψ με την κατεύθυνση εύκολης μαγνήτισής του και του οποίου η μαγνήτιση σχηματίζει γωνία θ με αυτή τη διεύθυνση είναι

$$\begin{aligned} \frac{E}{V} &= K_1 \sin^2 \theta + K_2 \sin^4 \theta - \frac{1}{2} \mu_0 N_{\perp} M_s^2 \sin^2 \theta - \frac{1}{2} \mu_0 N_{\parallel} M_s^2 \cos^2 \theta \\ &\quad - \mu_0 M_s H (\cos \theta \cos \psi + \sin \theta \sin \psi \cos \varphi) \\ &= e_{anis} + e_{mag} + e_{Zee} \end{aligned}$$

, με K_1 και K_2 είναι η πρώτη και η δεύτερη σταθερά μονοαξονικής ανισοτροπίας, V είναι ο όγκος του σωματιδίου, και M_s είναι η μαγνήτιση κορεσμού.



Θεραπευτικά νανοϋλικά: Παροχή φαρμάκων

Η νανοτεχνολογία είναι ένας διεπιστημονικός τομέας που συνδυάζει διάφορους κλάδους αφιερωμένοι στην κατασκευή δομών σε κλίμακα νανομέτρων με ποικίλες φυσικές και χημικές ιδιότητες. Το 2004, η έννοια της νανοϊατρικής παρουσιάστηκε από το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Επιστημών ως νέα περιοχή στον τομέα της έρευνας για τη χορήγηση φαρμάκων. Έκτοτε, έχει επικεντρωθεί σημαντική προσοχή στις δυνατότητες της νανοεπιστήμης και της νανοτεχνολογίας στην παροχή φαρμάκων, επειδή προσφέρουν τη δυνατότητα στοχευμένης χορήγησης και δράσης, χρονοελεγχόμενη παράδοση φαρμάκων διαφορετικού μοριακού βάρους και άλλων βιοδραστικών μορίων. Η έννοια της χορήγησης φαρμάκων με μη επεμβατικό τρόπο έχει πρόσφατα εμφανιστεί ως μια ανταγωνιστική και ταχέως αναπτυσσόμενη τεχνολογία για τη θεραπεία ιατρικών λοιμώξεων και ασθενειών. Σε αυτό το πλαίσιο, τα με χρήση νανοϋλικών συστήματα χορήγησης φαρμάκων, όπως νανοσωματίδια, νανοσωλήνες άνθρακα, κβαντικές κουκκίδες κ.α, θεωρείται ότι έχουν μεγάλες δυνατότητες να συντελέσουν στην ανάπτυξη διάφορων συστημάτων φορέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση νέων αλλά και παλαιών ασθενειών.

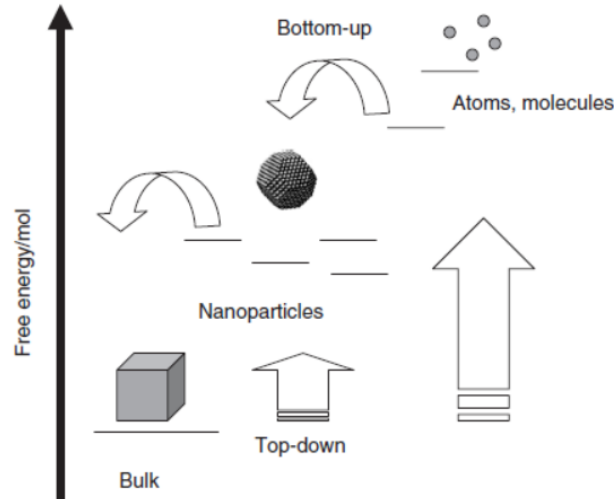
Μία από τις κύριες προκλήσεις στην παροχή φαρμάκου είναι η παροχή του φαρμάκου στη θέση-στόχο στο σώμα για την αποφυγή πιθανών παρενεργειών στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό. Τα νανοϋλικά στην περίπτωση αυτή μπορούν να τροποποιηθούν για καλύτερη αποτελεσματικότητα για τη διευκόλυνση μεγάλης ποσότητας φαρμάκων μέσω νανοφορέων, οι οποίοι μπορούν τελικά να φτάσουν σε απρόσιτες περιοχές, όπως εγκεφαλικούς ιστούς, καρκινικά κύτταρα και άλλους μολυσμένους ιστούς. Σύμφωνα με μια Έκθεση Έρευνας του BCC (www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/advanced-drug-delivery-markets-rhm006j.html), η παγκόσμια αγορά για προηγμένα συστήματα χορήγησης φαρμάκων αποτιμήθηκε στα 151,3 δισεκατομμύρια δολάρια το 2013. Η πρόβλεψη ήταν ότι αυτή η αγοραία αξία θα αυξηθεί και θα φτάσει σχεδόν τα 173,8 δισεκατομμύρια δολάρια το 2018 με σύνθετο ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης 2,8% για 5 χρόνια.

Θ.1 Νανοϋλικά και τρόποι σύνθεσης

Δύο τύποι προσεγγίσεων εφαρμόζονται γενικά για την κατασκευή διαφορετικών τύπων νανοϋλικών [70],

1. η προσέγγιση από πάνω προς τα κάτω, μια διαδικασία σταθερής διαίρεσης του χύδην υλικού σε νανοσωματίδια και
2. η προσέγγιση από κάτω προς τα πάνω, στην οποία τα νανοσωματίδια δημιουργούνται από το ατομικό επίπεδο στο νανοεπίπεδο μέσω συστάδων.

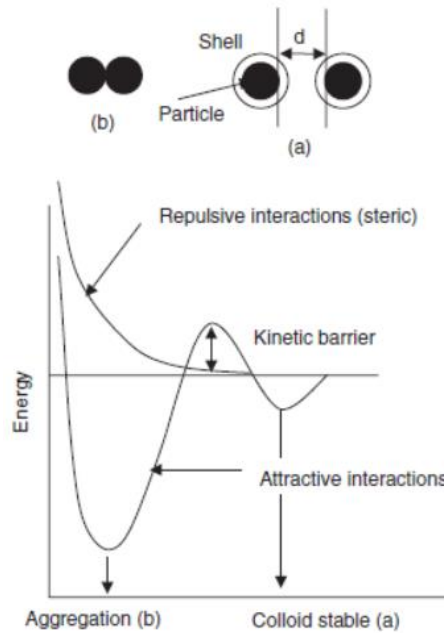
Ο σχηματισμός νανοδομών από συστατικά άτομα καλείται μέθοδος *από κάτω προς τα πάνω*



Εικόνα 20 Νανοσωματίδια σε μετασταθή κατάσταση, με ενέργεια ενδιάμεση των ατόμων, μορίων και του συμπαγούς υλικού, καθώς και η δυνατότητα μετατροπής σε συμπαγές υλικό (Πηγή: S. K. Das, S. U. Choi, W. Yu, T. Pradeep, «Nanofluids: Science and technology»).

(Bottom to top), ενώ η σύνθεση νανοδομών από συμπαγές υλικό αναφέρεται ως μέθοδος *από πάνω προς τα κάτω* (Top to bottom). Επειδή τα νανοσωματίδια είναι μετασταθή, σε απεριόριστο χρονικό διάστημα θα επανέλθουν στη μορφή συμπαγούς υλικού για να μειώσουν την ενέργειά τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο χρόνος δεν έχει πρακτική συνέπεια ωστόσο. Αν και το συμπαγές μέταλλο είναι πιο σταθερό, είναι ανάλογο της σταθερότητας του γραφίτη σε σύγκριση με το διαμάντι [70]. Επίσης, το διαμάντι, αν και μετασταθές, δεν γίνεται γραφίτης σε κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης ακόμη και αν διατηρηθεί για μια πολλά χρόνια καθώς η κινητική του μετασχηματισμού διαμαντιών σε γραφίτη είναι πολύ αργή και ως εκ τούτου, είναι ασήμαντη υπό κανονικές συνθήκες. Η περίπτωση των νανοσωματιδίων είναι ανάλογη και αναφέρεται ως *κινητική σταθερότητα*. Με απόκτηση κοντινής μεταξύ τους απόστασης, τα νανοσωματίδια θα οδηγήσουν σε αλληλεπίδραση μεταξύ τους και αυτό θα προκαλέσει *συσσωμάτωση* (agglomeration). Κατά τη συσσωμάτωση, τα σωματίδια διατηρούν την ατομικότητά τους, αλλά μέρος της επιφάνειάς τους χάνεται λόγω της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν επειδή η επιφάνεια των νανοσωματιδίων περιέχει ομάδες ή μόρια που βοηθούν στη συσσωμάτωση [70].

Τα νανοσωματίδια γενικά περιέχουν μια επικάλυψη σταθεροποιητικών μορίων. Όταν βρίσκονται σε πεπερασμένη απόσταση, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ σωματιδίων θα έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της ενέργειας. Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να είναι ηλεκτροστατικές ή van der Waals. Τις περισσότερες φορές, αυτοί οι δύο τύποι αλληλεπιδράσεων κυριαρχούν. Ενώ οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις προσπαθούν να κρατήσουν τα σωματίδια μακριά το ένα από το άλλο, οι αλληλεπιδράσεις van der Waals μεταξύ των πυρήνων των σωματιδίων τείνουν να τα ενώσουν. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη ελάχιστης ενέργειας, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις van der Waals είναι ισχυρές σε μικρές αποστάσεις και τα σωματίδια συνενώνονται απουσία *κελύφους* που δίνει απωστικές δυνάμεις [70]. Η φύση των απωστικών αλληλεπιδράσεων αλλάζει ανάλογα με τον τύπο του κελύφους. Για να είναι αποτελεσματικές οι δυνάμεις του van der Waals, η απόσταση πρέπει να είναι μικρή και υπάρχει



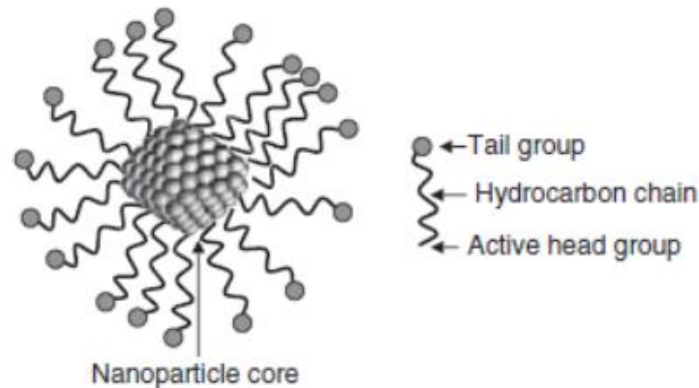
Εικόνα 21 κινητική σταθερότητα συστήματος νανοσωματιδίων. Φαίνεται πως, όταν ο φραγμός για τις δυνάμεις Van der Waals είναι μεγαλύτερος από τη θερμική ενέργεια τα νανοσωματίδια είναι σταθερά. Επίσης, όταν οι ελκτικές αλληλεπιδράσεις χαμηλώνουν την ενέργεια, οι απωστικές την αυξάνουν. Συνεπώς, απουσία κελύφους στο νανοσωματίδιο έχουμε απουσία κινητικής σταθερότητας και συσσωμάτωση (Πηγή: S. K. Das, S. U. Choi, W. Yu, T. Pradeep, «Nanofluids: Science and technology»).

ένα φράγμα που αποτρέπει την κυριαρχία αυτής της αλληλεπίδρασης. Εάν το ύψος αυτού του φράγματος είναι μεγαλύτερο από τη θερμική ενέργεια, το σύστημα είναι κινητικά σταθερό. Όπως φαίνεται, τα σωματίδια διαθέτουν μεγαλύτερη ενέργεια ώστε να ξεπεράσουν αυτό το φράγμα σε υψηλότερες θερμοκρασίες και, έτσι, το κolloειδές σύστημα συσσωματώνεται πέρα από μια κρίσιμη τιμή η οποία ονομάζεται *κρίσιμη θερμοκρασία συσσωμάτωσης*. Να τονιστεί ότι η σταθερότητα του κελύφους πάνω από τα νανοσωματίδια επίσης εξαρτάται από τη θερμοκρασία [70].

Σε ομοιοπολικώς δεσμευμένο κέλυφος σε επιφάνεια νανοσωματιδίου, το κέλυφος αυτό είναι σταθερό υπό κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και πίεσης που συναντώνται σε εφαρμογή νανορευστού. Συνεπώς, το σύστημα μπορεί να είναι απείρως σταθερό, ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο πυρήνας νανοσωματιδίων μπορεί να υποστεί μη αναστρέψιμες αλλαγές με τον θερμοκρασιακό κύκλο. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι μεταβάσεις δομικής, ηλεκτρικής ή μαγνητικής φάσης. Η δομή του κελύφους μπορεί επίσης να υποστεί μετασχηματισμό σε μοριακό επίπεδο, όπως αλλαγές στον σχετικό προσανατολισμό των δεσμών στο μόριο. Στις περισσότερες γενικώς περιπτώσεις, η σταθερότητα σχετίζεται με την κινητική σταθερότητα. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης θερμοδυναμικά σταθερά νανοσωματίδια, σωματίδια συγκεκριμένων σχημάτων και δομών, όπως στην περίπτωση των μοριακών νανοσωματιδίων. Εδώ μια δεδομένη δομή είναι *θερμοδυναμικά σταθερή* υπό τις συνθήκες θερμοκρασίας, πίεσης και συγκέντρωσης των εν λόγω ειδών, ενώ, οι ποικίλες συνθήκες μπορεί να οδηγήσουν σε κατάρρευση της δομής [70]. Αυτό μπορεί να ειπωθεί για σωματίδια συγκεκριμένων σχημάτων, όπως νανοσωματίδια, τα οποία θα μετατραπούν σε άλλα σχήματα υπό κατάλληλες συνθήκες.

Ας συζητήσουμε τώρα την *ικανότητα διασποράς σε διαφορετικά μέσα*. Ένα νανοσωματίδιο αποτελείται από δύο μέρη: τον *πυρήνα*, συχνά κεραμικό, μεταλλικό ή πολυμερικό, και ένα λεπτό

κέλυφος (επίστρωση – coating), το οποίο μπορεί να είναι μοριακό, κεραμικό, πολυμερικό, ή μεταλλικό. Στις περισσότερες περιπτώσεις συναντάμε έναν κεραμικό ή μεταλλικό πυρήνα [10] και ένα μοριακό κέλυφος, όπως δείχνεται στην παρακάτω εικόνα [70]



Εικόνα 22 Νανοσωματίδιο στο οποίο φαίνεται ο πυρήνας και το κέλυφος. Ο πυρήνας μπορεί να μην αποτελείται από κρυσταλλικό σύνολο αλλά και από μείγμα διαφορετικού τύπου ατόμων, ενώ, το κέλυφος διαθέτει τρεις διακριτές περιοχές (Πηγή: S. K. Das, S. U. Choi, W. Yu, T. Pradeep, «Nanofluids: Science and technology»).

Οι ιδιότητες ενός νανοσωματιδίου οφείλονται στον πυρήνα ενώ το κέλυφος χρησιμοποιείται ως επίστρωση παροχής προστατευτικού στρώματος. Ωστόσο, η φύση του κελύφους είναι εξαιρετικά σημαντική σε πολλές εφαρμογές. Το κέλυφος και ο πυρήνας μπορεί να έχουν υποκείμενες δομές και μπορεί να αποτελούνται από περισσότερες από ένα ή περισσότερα μέρη. Η διασπορικότητα ενός νανοσωματιδίου καθορίζεται από τη χημική φύση του κελύφους. Ένα μοριακό κέλυφος έχει μια χαρακτηριστική χημική συγγένεια με τον πυρήνα των νανοσωματιδίων, λόγω των συγκεκριμένων ατόμων ή ομάδων του. Έτσι λόγω χάριν, σε νανοσωματίδιο οξειδίου, το μέταλλο στην επιφάνεια μπορεί να συνδεθεί με ένα αλκοξείδιο (–OR, όπου το R είναι αλκύλιο). Ένας τέτοιος σύνδεσμος, ο οποίος υπάρχει σε όλη την επιφάνεια του νανοσωματιδίου, καλείται προστατευτική μονοστιβάδα ή κέλυφος. Ένα νανοσωματίδιο που παράγεται έτσι ονομάζεται προστατευμένο ή κεκαλυμμένο νανοσωματίδιο [70].

Σε περιπτώσεις μεγάλων νανοσωματιδίων ο πυρήνας περιέχει αρκετές χιλιάδες άτομα. Λόγου χάριν, ένα σωματίδιο χρυσού 3 nm έχει περίπου 1100 άτομα, θεωρώντας σφαιρικό σχήμα νανοσωματιδίου. Τα νανοσωματίδια είναι εδρικά με εξωτερικές επιφάνειες να καταλήγουν σε συγκεκριμένα κρυσταλλογραφικά επίπεδα. Σε αυτά τα επίπεδα οι ομάδες κεφαλής των προστατευτικών μορίων καταλαμβάνουν συγκεκριμένες θέσεις, εξαρτώμενες από τον διαθέσιμο χώρο, τη διάμετρο Van der Waals των μορίων καθώς και την πυκνότητα στοίβαξης. Εάν υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός μονοστιβάδων σε κάθε κρυσταλλογραφικό επίπεδο, οι αλυσίδες των μορίων μονοστιβάδας είναι διατεταγμένες κοντά και η αλληλεπίδραση μεταξύ αλυσίδων Van der Waals καθίσταται σημαντική κάτι που προσδίδει επιπλέον σταθερότητα στο σύστημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αλληλεπίδραση μεταξύ αλυσίδων είναι γενικά ασθενέστερη από την αλληλεπίδραση ομάδας κεφαλής–νανοσωματιδίων [70]. Καθώς η μονοστιβάδα οργανώνεται, όπως στην περίπτωση των μονών στρώσεων, ο πυρήνας γίνεται απρόσιτος για ιόντα και μόρια στο μέσο και αυτό οδηγεί σε αυξημένη χημική σταθερότητα για τον πυρήνα. Η ισχύς της αλληλεπίδρασης Van der Waals αυξάνεται, δε, με το αυξημένο μήκος της αλυσίδας. Στην περιοριστική περίπτωση πολυμερούς ή κεραμικού κελύφους, οι χημικοί δεσμοί στο κέλυφος είναι συγκρίσιμοι ή ισχυρότεροι από αυτούς στον πυρήνα νανοσωματιδίων. Η ουρά του μορίου είναι το μέρος που αλληλεπιδρά με το μέσο διασποράς. Έτσι, ως αποτέλεσμα ευνοϊκής αλληλεπίδρασης,

το νανοσωματίδιο διασπείρεται στο μέσο. Για να διασκορπιστεί το νανοσωματίδιο στο νερό, λοιπόν, απαιτείται ένα υδρόφιλο κάλυμμα, ενώ ένα υδρόφοβο κάλυμμα τείνει να απομακρύνει το νανοσωματίδιο από το νερό. Έτσι, μεταβάλλοντας την πολικότητα της ομάδας ουράς, είναι δυνατόν να διασκορπιστεί το σύστημα σε διαλύτες διαφόρων διηλεκτρικών σταθερών. Έτσι, λόγω χάριν, στην περίπτωση υδρόφιλης μονοστοιβάδας, το κέλυφος μπορεί να έχει ομάδες $-COOH$ ή $-NH_2$, οι οποίες μπορούν να ιονιστούν και να αποδώσουν $-COO^-$ ή NH_3^+ , οι οποίες θα δώσουν καθαρό αρνητικό ή θετικό φορτίο ανά μονοστοιβάδα αλυσίδας στη νανοσωματιδιακή επιφάνεια. Καθώς το νανοσωματίδιο περιέχει πολλές τέτοιες μονοστοιβάδες, το σωματίδιο μπορεί να έχει πολλά φορτία, να υπάρχουν τόσο αρνητικά όσο και θετικά φορτία στο ίδιο σωματίδιο, το καθαρό αποτέλεσμα των οποίων αντικατοπτρίζει το φορτίο του συστήματος. Σε συγκεκριμένο pH, το καθαρό φορτίο στο σωματίδιο θα είναι μηδενικό [70].

Όπως αναφέρθηκε, το κέλυφος που υπάρχει σε μια νανοεπιφάνεια δεν χρειάζεται να είναι μόριο. Σε πολλές περιπτώσεις, το ίδιο το κέλυφος είναι εγγενές μέρος του πυρήνα, λόγω χάριν, στην περίπτωση των νανοσωματιδίων διοξειδίου του πυριτίου, η επιφάνεια είναι συχνά ένα στρώμα υδροξυλομάδων και τα σωματίδια μπορούν εύκολα να αιωρηθούν σε νερό. Αντιθέτως, μια μονοστοιβάδα υδρογονανθράκων θα κάνει τα σωματίδια να διασκορπίζονται στα οργανικά μέσα διασποράς. Επιπροσθέτως, η ουρά μπορεί να αλλάξει τον χαρακτήρα της ανάλογα με το μέσο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν η ομάδα είναι $-COOH$, $-NH_2$ ή $-OH$, όπου το pH του μέσου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη φύση της ομάδας [70]. Στην περίπτωση μιας μονοστοιβάδας $-COOH$, για παράδειγμα, σε όξινα μέσα λαμβάνουμε $-COOH$ ενώ στα αλκαλικά μέσα λαμβάνουμε $-COO^-$. Οι τιμές pH μιας διασποράς νανοσωματιδίων εξαρτώνται από την τιμή pKa ενός δεδομένου οξέος και η αλλαγή κάνει μεγάλη διαφορά στο φορτίο στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων. Ως συνέπεια αυτό αλλάζει το *δυναμικό ζήτα* του σωματιδίου και μπορεί να επηρεάσει τις ιδιότητες. Επιπροσθέτως, κατά τη διάρκεια αλλαγών σε συνθήκες όπως λόγω χάριν το pH, είναι πιθανό να επηρεαστεί και ο πυρήνας. Να σημειωθεί ότι, η δομή πυρήνα-κέλυφος ενός συστήματος νανοσωματιδίων δεν περιορίζεται σε σφαιρικά σωματίδια [70]. Η ίδια γενική δομή μπορεί να ληφθεί υπόψη τόσο για νανοσωματίδια όσο και για νανοσωλήνες ή και νανοκύτταρα, όπου ένα χημικά συμβατό κέλυφος τοποθετείται γύρω από το νανοςύστημα για να το μεταφέρει στο διάλυμα, το βιολογικό περιβάλλον κ.α.

Σχετικά με το μέγεθος, το σχήμα και οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων (*χημική συμβατότητα*), είναι σημαντικά εάν το ίδιο μέγεθος πυρήνα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικές εφαρμογές. Ένα δεδομένο νανοσωματίδιο παγιδεύεται κινητικά σε ένα τοπικό ελάχιστο ελεύθερης ενέργειας και οι διάφορες παράμετροι είναι κρίσιμες για το τελικό αποτέλεσμα. Έτσι, για να διατηρηθεί το μέγεθος του πυρήνα, είναι σημαντικό να ακολουθηθεί η ίδια μεθοδολογία, κάτι που συχνά προκαλεί περιορισμούς στην προσαρμοστικότητα του συστήματος σε διάφορες συνθήκες. Λόγου χάριν, για σύστημα ευαίσθητο σε δεδομένη χημική ουσία λόγω του πυρήνα ή του κελύφους του, το κέλυφος μπορεί κατάλληλα να τροποποιηθεί ώστε η χημική ουσία να μην έχει πρόσβαση στο κέλυφος και το κέλυφος εξίσου να μην αντιδρά με τη χημική ουσία. Αυτό σημαίνει ότι το κέλυφος πρέπει να υποβληθεί σε επεξεργασία μετά τη σύνθεση νανοσωματιδίων [70]. Η συμβατότητα με διαλύτες μπορεί να επιτευχθεί αλλάζοντας ολόκληρη τη μονοστοιβάδα με μια λειτουργία που αναφέρεται ως *ανταλλαγή συμπλόκου*, στην οποία τα μόρια συμπλόκου μονοστοιβάδας ανταλλάσσονται με ένα άλλο στο μέσο. Η ανωτέρω διαδικασία οδηγεί σε ισορροπία μεταξύ μορίων στις προσροφημένες και ελεύθερες καταστάσεις και, επαναλαμβάνοντάς την, μπορεί να επιτευχθεί πλήρης ανταλλαγή σε πολλές περιπτώσεις

Το μέγεθος, η μορφολογία, η σταθερότητα και άλλες ιδιότητες των νανοϋλικών επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τις πειραματικές συνθήκες. Ως εκ τούτου, η επιλογή και ο σχεδιασμός μιας διαδρομής σύνθεσης παίζει βασικό ρόλο για τον προσδιορισμό των ιδιοτήτων, της σταθερότητας και των εφαρμογών των νανοϋλικών. Έτσι, οι διαθέσιμες τεχνικές για την παραγωγή νανοϋλικών εμπίπτουν ουσιαστικά σε τρεις κατηγορίες, ήτοι, φυσικές, χημικές και βιολογικές μέθοδοι [70], [19], [33], [47], [58].

Αναφορικά με τις φυσικές μεθόδους, ένα ευρύ φάσμα νανοσωματιδίων μπορεί να παραχθεί με διαφορετικά μέταλλα χρησιμοποιώντας φυσικές μεθόδους με μικρές τροποποιήσεις. Διάφορες φυσικές μέθοδοι, όπως η χρήση λέιζερ, η εναπόθεση δέσμης συστάδων, η μηχανική άλεση και η παλμική εκκένωση σύρματος (PWD) χρησιμοποιούνται για την κατασκευή νανοϋλικών. Η άλεση με σφαιρίδια είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την παρασκευή νανοσωματιδίων με χρήση διαφορετικών ειδών διαλυτών [70]. Ωστόσο, ένας κύριος περιορισμός είναι η δυσκολία παραγωγής εξαιρετικά λεπτών σωματιδίων με αυτή τη μέθοδο.

Επιπλέον, οι μέθοδοι φυσικής σύνθεσης περιλαμβάνουν δαπανηρούς εξοπλισμούς ή συστήματα κενού. Στην περίπτωση της μηχανικής άλεσης, τα κύρια πλεονεκτήματα είναι η απλή λειτουργία, το χαμηλό κόστος παραγωγής και η δυνατότητα μεταφοράς της διαδικασίας σε βιομηχανική κλίμακα για παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων. Επιπλέον, σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα των νανοσωματιδίων είναι ο τύπος του μύλου, η ταχύτητα άλεσης, η θερμοκρασία, ο χρόνος, η ατμόσφαιρα, το σχήμα και την κατανομή μεγέθους του μέσου άλεσης. Η συνόλωση είναι επίσης μια αποτελεσματική μέθοδος για τη σύνθεση νανοϋλικών. Έτσι, τα νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου μπορούν να συντεθούν με αποσύνθεση (θερμόλυση ή ηχόλυση) οργανομεταλλικών προδρόμων [70]. Τα θερμά σημεία πολύ υψηλής θερμοκρασίας λόγω ταχείας αποσύνθεσης των ηχητικών κοιλοτήτων επιτρέπουν τη μετατροπή των αλάτων σιδήρου σε μαγνητικά νανοσωματίδια. Στα πλεονεκτήματα των φυσικών μεθόδων ανήκουν η χρήση μη τοξικών χημικών, η ταχύτητα των μεθόδων, η έλλειψη μόλυνσης με διαλύτες και η ομοιομορφία κατανομής νανοϋλικών. Ωστόσο, κύριο μειονέκτημα αυτών των μεθόδων αποτελεί η μικρότερη ποσότητα και η κακή ποιότητα των νανοϋλικών που παράγονται σε σύγκριση με τις χημικές μεθόδους [70].

Αναφορικά με τις χημικές μεθόδους, διάφορες προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή μεγάλων ποσοτήτων νανοϋλικών σε μικρότερο χρονικό διάστημα με καλό έλεγχο στην κατανομή μεγέθους. Χρησιμοποιώντας χημικές διεργασίες, επιτυγχάνονται διαφορετικά σχήματα νανοϋλικών ρυθμίζοντας τη συγκέντρωση των χημικών που αντιδρούν και ελέγχοντας το περιβάλλον αντίδρασης. Για τη σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων, η πιο κοινή προσέγγιση είναι η μέθοδος χημικής αναγωγής, η οποία περιλαμβάνει την αναγωγή ιοντικού άλατος μετάλλου σε κατάλληλο μέσο παρουσία αναγωγικών παραγόντων. Διαφορετικοί οργανικοί και ανόργανοι αναγωγικοί παράγοντες, λόγω χάρη το κιτρικό νάτριο, χρησιμοποιούνται για την αναγωγή μεταλλικών ιόντων σε υδατικά ή μη υδατικά διαλύματα [70]. Κατά τη διάρκεια της σύνθεσης, οι παράγοντες επικάλυψης παίζουν βασικό ρόλο στη σταθεροποίηση των νανοϋλικών. Διάφορα πολυμερή, όπως πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) ή πολυ(γαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ) συμπολυμερές (PLGA) και τα παράγωγά του χρησιμοποιούνται για τη χημική σύνθεση πολυμερικών νανοϋλικών. Η νανοκαταβύθιση και το γαλάκτωμα ελαίου/νερού είναι μερικές από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή λειτουργικών πολυμερικών νανοσωματιδίων χρησιμοποιώντας πολυμερή διαφορετικών μοριακών βαρών (10–45 kDa). Τα δένδριμερή είναι διακλαδισμένες τρισδιάστατες νανοδομές που βρίσκουν ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών εφαρμογών. Η σύνθεσή τους γίνεται με μεθόδους μοριακής χημείας και χημείας πολυμερών. Η κατασκευή των δένδριμερών περιλαμβάνει ελεγχόμενη σύνθεση ενώ τα δένδριμερή

σχετίζονται με τη χημεία των πολυμερών λόγω της επαναλαμβανόμενης δομής τους που αποτελείται από μονομερή. Κατά τη διαδικασία σύνθεσης, το δενδριμερές αναπτύσσεται προς τα έξω από ένα πολυλειτουργικό μόριο πυρήνα. Το μόριο αυτό αντιδρά με μονομερή που περιέχουν ένα αντιδρών και δύο αδρανή μόρια, με αποτέλεσμα το δενδριμερές πρώτης γενιάς. Έπειτα, το νέο όριο του μορίου ενεργοποιείται για αντιδράσεις με περαιτέρω μονομερή. Κάποια εκ των σημαντικότερων μειονεκτημάτων που παρατηρούνται με τις χημικές μεθόδους είναι το κόστος, η ενεργοβόρα διεργασία και οι τοξικές χημικές αναγωγικές ουσίες, καθώς και οι οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία επικίνδυνων αποβλήτων [70].

Αναφορικά με τις βιολογικές μεθόδους, η σύνθεση νανοϋλικών με τη χρήση αυτών έχει διαδραματίσει μεγάλη σημασία από ιατρικής και τεχνολογικής άποψης. Εμπνευσμένα από τη φύση, οδηγηθήκαμε στην ανάπτυξη βιομιμητικών μεθόδων και προηγμένων νανοϋλικών. Ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα είναι ο σχηματισμός μαγνητικών νανοσωματιδίων από μαγνητοτακτικά βακτήρια. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα προκαρυωτικά μέλη ήταν οι μόνοι υποψήφιοι που αξιοποιήθηκαν για την αναγωγή αδιάλυτων τοξικών μεταλλικών ιόντων σε διαλυτά μη τοξικά μεταλλικά άλατα λόγω των αλλαγών σθένους τους [70]. Ωστόσο, στο πρόσφατο παρελθόν, παρατηρήθηκε ότι οι εξελιγμένοι οργανισμοί, όπως τα φυτά, τα φύκια ή τα διάτομα εμφάνιζαν το αναγωγικό δυναμικό να μετατρέψουν τα μεταλλικά ιόντα σε μεταλλικά νανοσωματίδια. Τα κύρια πλεονεκτήματα της σύνθεσης νανοϋλικών μέσω βιολογικών διεργασιών περιλαμβάνουν την ταχεία σύνθεσή τους σε θερμοκρασίες περιβάλλοντος, το ουδέτερο pH, το ελεγχόμενο μέγεθος και μορφολογία και τη βελτιωμένη βιοσυμβατότητα. Η βιολογική σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων έχει κερδίσει την προσοχή, η οποία χρησιμοποιεί διαφορετικά βιοϋλικά όπως ένζυμα, φυτοχημικά ή άλλους μεταβολίτες με αναγωγικές ιδιότητες που προέρχονται από διάφορες φυσικές πηγές, όπως φυτά, μύκητες και βακτήρια ως αναγωγικούς και σταθεροποιητικούς παράγοντες [70].

Τα φυτά είναι μια από τις πλουσιότερες πηγές φυσικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των θεραπευτικά χρήσιμων ενώσεων. Τα προϊόντα φυτικής προέλευσης αντιπροσωπεύουν μια από τις πιο σημαντικές προσεγγίσεις για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η παρουσία διαφορετικών δευτερογενών μεταβολιτών, λόγω χάρη ενζύμων, πρωτεϊνών και/ή άλλων αναγωγικών παραγόντων με ενώσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, χρησιμοποιείται στην κατασκευή νανοσωματιδίων από φυτικούς μεταβολίτες. Ο ρόλος των φυτικών μεταβολιτών για τη σύνθεση νανοϋλικών σχετίζεται με τους μηχανισμούς της νανοτεχνολογίας. Αρκετοί ερευνητές ανέφεραν ότι η χρήση αποξηραμένων φύλλων ή άλλων φυτικών μερών που κόπηκαν και εκχυλίστηκαν με διαφορετικούς οργανικούς διαλύτες οδήγησε σε διαφορετικά κλάσματα εκχυλίσματος φυτών. Αυτά τα εκχυλίσματα επώαστηκαν με τα μεταλλικά άλατα σε καθορισμένες πειραματικές συνθήκες. Οι φυτικοί μεταβολίτες που υπάρχουν σε αυτά τα εκχυλίσματα χρησίμευαν τόσο ως αναγωγικοί όσο και ως σταθεροποιητικοί παράγοντες. Τα συντιθέμενα νανοϋλικά αναφέρθηκαν ότι έχουν διαφορετικά μορφολογικά σχήματα τα οποία εξαρτώνται κυρίως από τη χημική σύνθεση του εκχυλίσματος, τη συγκέντρωση και το pH του μέσου. Η βιολογική σύνθεση νανοϋλικών από ζωντανούς οργανισμούς, όπως βακτήρια, μύκητες και φυτά, έχει τεράστιες δυνατότητες λόγω της ευκολίας στην ταχεία σύνθεση, της ελεγχόμενης τοξικότητας και του ελέγχου των χαρακτηριστικών μεγέθους. Τα μικρόβια μπορούν να συνθέσουν νανοϋλικά συλλαμβάνοντας ιόντα από το περιβάλλον τους και στη συνέχεια μετατρέπουν τα μεταλλικά ιόντα στο στοιχειακό μέταλλο μέσω κυτταρικών ενζύμων ή μεταβολιτών. Ανάλογα με τη περιοχή σχηματισμού των νανοσωματιδίων ταξινομούνται σε ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική σύνθεση. Τα μικροβιακά συστήματα που λειτουργούν ως νανο-εργοστάσια έχουν ερευνηθεί για την κατασκευή διαφορετικών νανοϋλικών χρησιμοποιώντας μέταλλα, όπως χρυσό, ασήμι, ζιρκόνιο, ψευδάργυρο,

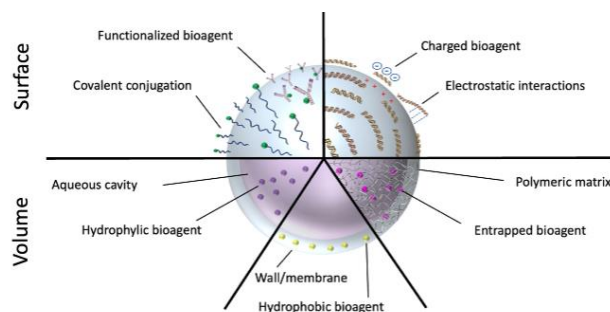
και σίδηρο (μαγνητίτης), τα οποία είναι διαθέσιμα ως οξείδια ή μεταλλικές μορφές. Η σύνθεση νανοϋλικών βασίζεται στην αλλαγή της κατάστασης οξειδωσης των στοιχείων (είτε οξείδωση είτε αναγωγή των ατόμων μετάλλου). Η διαδικασία σύνθεσης περιλαμβάνει την ανάμειξη προδρόμων μετάλλων με τα αντιδρώντα που υπάρχουν σε ακατέργαστα ή μερικώς καθαρισμένα εκχυλίσματα σε δεδομένες πειραματικές συνθήκες. Επιπλέον, οι συνθήκες σύνθεσης, όπως το pH, η θερμοκρασία, η συγκέντρωση και ο χρόνος αντίδρασης πρέπει να βελτιστοποιηθούν για να ελεγχθεί η σύνθεση νανοϋλικού για να ληφθεί το επιθυμητό μέγεθος και μορφολογία. Τα βιομόρια μπορούν επίσης να αξιοποιηθούν για τη σύνθεση μεταλλικών νανοσωματιδίων. Η σύνθεση υβριδικών νανοϋλικών μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μοριακές πρόδρομες ουσίες παρουσία βιολογικών μορίων (π.χ. DNA, πρωτεΐνες). Τα πιο συχνά εμπλεκόμενα βιομόρια είναι πρωτεΐνες, πεπτίδια και ένζυμα. Τα βιομόρια, ειδικά, με τρισδιάστατες δομές και τεράστια ποικιλομορφία έχουν πολλά πλεονεκτήματα και με τη χρήση αυτών των πρόδρομων ουσιών, η σύνθεση νανοϋλικών μπορεί να έχει πολλά διαφορετικά χαρακτηριστικά και ιδιότητες.

Θ.2 Νανοϋλικά για drug delivery

Υπάρχουν διάφορες εφαρμογές των μαγνητικών νανοσωματιδίων στη βιοιατρική [11], [12], [17], [33], όπως

- Μαγνητική οδήγηση και χορήγηση φαρμάκου
- Υπερθερμία
- Ενίσχυση αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας

Οι νανοφορείς [20], [42] μπορούν να αποθηκεύουν μεγάλα ωφέλιμα φορτία φαρμάκων και να τα προστατεύουν κατά τη διάρκεια της οδήγησης. Αυτοί οι φορείς μπορούν να έχουν μια πληθώρα διαφορετικών μορφολογιών στις οποίες τα φάρμακα παγιδεύονται στη μήτρα, εγκλωβίζονται σε εσωτερικές κοιλότητες ή προσκολλώνται στη δομή του φορέα. Οι κοίλες αρχιτεκτονικές προσφέρουν εσωτερικά διαμερίσματα όπου μπορούν να αποθηκευτούν βιοπαράγοντες. Αυτά τα συστήματα περιλαμβάνουν μικροσφαίρες ή νανοκυστίδια κατασκευασμένα από λιπίδια [28], δενδριμερή, πολυμερή, πρωτεΐνες, πεπτίδια [9], ή άλλες δομές βιολογικής προέλευσης [7], [6], [15]. Τα στερεά σωματίδια συνήθως αποτελούνται από ανόργανα υλικά, πολυμερή, πρωτεΐνες, και μπορούν να εγκλωβίσουν φάρμακα εντός της μήτρας ή να τα μεταφέρουν προσκολλημένα στην επιφάνεια [13], [43], [44], [45], [46].



Εικόνα 23 Οι βιοπαράγοντες μπορούν να συζευχθούν ομοιοπολικά ή μη στην επιφάνεια ή να παγιδευτούν στις εσωτερικές κοιλότητες ή στα συστατικά υλικά των σωματιδίων (Πηγή: Francesca Garello, Yulia Svenskaya, Bogdan Parakhonskiy and Miriam Filippi, «Micro/Nanosystems for Magnetic Targeted Delivery of Bioagents»)

Το νανομέγεθος εγγυάται τη βέλτιστη αλληλεπίδραση με διάφορες βιολογικές οντότητες που υπάρχουν στα βιοσυστήματα, οι οποίες κυμαίνονται από μικρά μόρια έως οργανίδια και κύτταρα.

Όντας πολύ μικρότερα από τα ανθρώπινα κύτταρα, τα νανοσυστήματα μπορούν να διεισδύσουν στον βλεννογόνο, να κυκλοφορήσουν με ασφάλεια στην κυκλοφορία του αίματος και να αλληλεπιδράσουν με κυτταρικούς και υποκυτταρικούς στόχους. Ως εκ τούτου, τα νανοϋλικά εφαρμόζονται στην ενδοκυτταρική παροχή φαρμάκου.

Οι νανοφορείς φαρμάκων μπορούν να παρέχονται μέσω όλων των οδών χορήγησης, ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί για τη συστηματική χορήγηση μικροφορέων που εξαρτώνται από το μέγεθος. Όταν οι φορείς φαρμάκων απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος, κινούνται στο σώμα ακολουθώντας μοτίβα κατανομής που εξαρτώνται κυρίως από τις συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες του φορέα. Ωστόσο, οι νανοφορείς μπορούν επίσης να μεταφέρουν και να παραδίδουν με ακρίβεια το περιεχόμενό τους στους επιθυμητούς προορισμούς. Τέτοια τμήματα στόχευσης έχουν την ικανότητα να εντοπίζουν ακριβείς περιοχές του σώματος, οδηγώντας σε βελτιωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και μείωση της τοξικότητας εκτός στόχου [10]. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν υλικά που ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα ή βιοαποικοδομήσιμα για να υπάρχει χωροχρονικός έλεγχος επί της παροχής των βιοδραστικών παραγόντων. Ωστόσο, τα συστήματα πρέπει να σχεδιαστούν με κριτήρια που εξαρτώνται από τη μοναδική δομή του ιστού και των οργάνων-στόχων προς θεραπεία.

Η λειτουργικότητα των νανο-φορέων μπορεί να αναβαθμιστεί με δυνατότητα τηλεχειρισμού, προσδίδοντας μαγνητική απόκριση στη δομή του φορέα. Οι φορείς μπορούν να μαγνητιστούν χρησιμοποιώντας μαγνητικά υλικά ως δομικά ή πρόσθετα συστατικά. Η μαγνητική στόχευση βασίζεται στη γενική υπόθεση ότι οι μαγνητικοί φορείς μπορούν να ελεγχθούν χωρικά μέσα σε ζωντανά όντα μέσω μαγνητικών πεδίων. Ειδικότερα, όταν οι μαγνητικοί φορείς χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορούν να συσσωρευτούν εντός της περιοχής στην οποία εφαρμόζεται το βαθμωτό μαγνητικό πεδίο [7]. Επιπλέον, η τοπική μαγνητική συσσωμάτωση μπορεί να παρέχει ανιχνεύσιμα σήματα για την παρακολούθηση της τοπικής παροχής φαρμάκου. Τα δομικά χαρακτηριστικά των φορέων, οι παράμετροι του περιβάλλοντος και οι τεχνικές παράμετροι της πειραματικής ρύθμισης καθορίζουν πόσο αποτελεσματικά συσσωρεύονται οι μαγνητικοί φορείς. Το μέγεθος των σωματιδίων, τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας, η ισχύς πεδίου και τα χαρακτηριστικά του συστήματος κυκλοφορίας (πχ. ο ρυθμός ροής του αίματος) μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή των μαγνητικών φορέων.

Μεταξύ των μαγνητικών υλικών, οι φερρίτες μαγνητικού σπινελίου $MxFe_3-xO_4$ ($M = Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn$) έχουν χρησιμοποιούνται έντονα για την παραγωγή συστημάτων χορήγησης. Ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και ο μαγκεμίτης ($\gamma-Fe_2O_3$) είναι βιοσυμβατές μορφές οξειδίου του σιδήρου που έχουν χρησιμοποιηθεί εντατικά [21], [10]. Αυτά τα νανοσωματίδια αποτελούνται από έναν μαγνητικό πυρήνα που περιβάλλεται από εξωτερικές επικαλύψεις που καλύπτουν την επιφάνεια του νανοσωματιδίου για να αυξήσουν τη βιοσυμβατότητά του ή για παροχή κατάλληλων θέσεων λειτουργικότητας [7]. Οι επικαλύψεις αποτελούνται από ανόργανα υλικά, φωσφολιπίδια ή βιοσυμβατά πολυμερή [6], [47]. Ο μαγνητικός πυρήνας έχει παραμαγνητικές ή υπερπαραμαγνητικές ιδιότητες ενώ, επιπλέον, το οξείδιο του σιδήρου θεωρείται ως βιοσυμβατό υλικό κατάλληλο για πειράματα κυττάρων και ασφαλή χρήση σε ζωντανά όντα. Στην πραγματικότητα, ο σίδηρος είναι απαραίτητο στοιχείο στο σώμα των ανθρώπων. Ως εκ τούτου, εντός σχετικά μεγάλου εύρους δοσολογίας και έκθεσης, το οξείδιο του σιδήρου μπορεί να υποστεί επεξεργασία μέσω των βιοχημικών δραστηριοτήτων των κυττάρων και να εισέλθει στον υγρή μεταβολισμό των οργανισμών. Η σταθερότητα των IONP ποικίλλει ανάλογα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του συστήματος και τις συνθήκες του βιολογικού περιβάλλοντος στο οποίο χρησιμοποιείται το νανοςύστημα. Ωστόσο, τα IONPs θεωρούνται σταθερά σωματίδια που μπορούν να παραμείνουν μέσα στα κύτταρα για μεγάλα χρονικά διαστήματα (ακόμη και μήνες), και έτσι, αφού χορηγηθούν σε κύτταρα και ζωντανά όντα, μπορούν να αποσυντεθούν με ασφάλεια

μέσω κινητικής αργής αποδόμησης. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, πειραματικά στοιχεία έχουν δημιουργήσει αμφιβολίες σχετικά με την τοξικότητα αφού παρατηρήθηκε παρατηρήθηκε κυτταρική βλάβη ως απόκριση στην επαφή με IONPs [7].

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια είναι μαγνητικά υλικά σε νανοκλίμακα που έχουν αξιοσημείωτες ιδιότητες. Έχουν αναδειχθεί ως διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία καθώς οι θεμελιώδεις ιδιότητές τους ως νανομαγνήτες σε νανοκλίμακα, μπορούν να είναι εξαιρετικά χρήσιμοι σε βιολογικές εφαρμογές [18]. Τα IONPs αποτελούνται από μαγνητίτη ή την οξειδωμένη μορφή του μαγκεμίτη και έχουν διαμέτρους που κυμαίνονται μεταξύ περίπου 1 και 100 nm. Σύμφωνα με τις φυσικές τους ιδιότητες, τα IONPs παρουσιάζουν διαφορετικές μαγνητικές φύσεις [7]. Τα σιδηρομαγνητικά σωματίδια χαρακτηρίζονται από μια μόνιμη μέση μαγνητική ροπή. Ο υπερπαραμαγνητισμός, από την άλλη, βρίσκεται σε νανοσωματίδια με μέγεθος μικρότερο από ένα ορισμένο κρίσιμο μέγεθος (συνήθως διάμετρος σωματιδίων μικρότερη από 30 nm). Κάτω από αυτό το όριο μεγέθους, τα IONP αποτελούνται από ένα μόνο μαγνητικό πεδίο. Σε μια τέτοια κατάσταση, η συνολική μαγνήτιση των μαγνητικών νανοσωματιδίων δρα ως μια ενιαία γιγαντιαία μαγνητική ροπή που προκύπτει από το άθροισμα του συνόλου των μεμονωμένων μαγνητικών ρομών που μεταφέρονται από τα άτομα νανοσωματιδίων. Τα εξωτερικά μαγνητικά πεδία μπορούν να μαγνητίσουν τα νανοσωματίδια παρόμοια με έναν παραμαγνήτη, αλλά με μεγαλύτερη μαγνητική επιδεκτικότητα. Μόλις αφαιρεθεί το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τα SPION χάνουν τη μαγνήτισή τους [7].

Ο υπερπαραμαγνητισμός είναι από τις πιο ελκυστικές ιδιότητες στη χρήση των μαγνητικών νανοσωματιδίων. Η αναστρέψιμη ικανότητα μαγνήτισης των SPION αποτελεί πολύ χρήσιμη για την καθοδήγηση και τον χειρισμό τους από απόσταση μέσω μαγνητικών πεδίων [7]. Ενώ τα μαγνητικά νανοσωματίδια που κατασκευάζονται από εξαιρετικά μαγνητικά υλικά, όπως το Co και το Ni, περιορίζονται στη βιολογική τους εφαρμογή λόγω τοξικότητας και εύκολης οξείδωσης, τα IONPs βρήκαν αντ' αυτού εκτεταμένη εφαρμογή στη διανομή γονιδίων και φαρμάκων, και στη βιοαπεικόνιση (MRI) [48]. Επιπλέον, τα IONP χρησιμοποιούνται και στην παραγωγή μαγνητικών συσκευών αποθήκευσης, καθώς και για κατάλυση, διαχωρισμό κυττάρων και βιομορίων [7].

Σχετικά με την επίστρωση των IONP, αυτή στοχεύει κυρίως στην προστασία του πυρήνα από την οξείδωση, έτσι ώστε ο μαγνητισμός να μπορεί να διατηρηθεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, το νανοσωματίδιο προστατεύεται επίσης από συσσωμάτωση, βιοαποδόμηση και δομική αλλοίωση. Τα SPION είναι συνήθως επικαλυμμένα με βιοσυμβατά πολυμερή [51] που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων δεξτράνη, άμυλο, πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), πολυβινυλική αλκοόλη (PVA) και πολυ(L-λυσίνη) (PLL) [7], πολυ(γαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ), πολυ(βινυλοπυρρολιδόνη) και λιπίδια [50]. Αυτά τα πολυμερή προσφέρουν θέσεις χημικής δέσμωσης για τη σύνδεση φαρμάκων ή υποδοχέων που τους επιτρέπουν να αναγνωρίζουν μόρια που εκτίθενται στη μεμβράνη συγκεκριμένων τύπων κυττάρων. Επιπλέον, ορισμένες επικαλύψεις επιτρέπουν την αποφυγή της επιταχυνόμενης κάθαρσης από το αίμα των ενέσιμων νανοϋλικών και την επέκταση του χρόνου κυκλοφορίας τους, και άρα βελτιωμένες επιδόσεις τόσο στην απεικόνιση της νόσου όσο και στη θεραπεία.

Παρόλο που τα SPION γενικά θεωρούνται ασφαλή βιοϋλικά, στο παρελθόν πολλά σκευάσματα που είχαν εγκριθεί για κλινική χρήση αποσύρθηκαν. Να αναφερθεί εδώ ότι η κυτταρική απόκριση στην έκθεση σε αυτά τα σωματίδια μπορεί να ρυθμίσει τη συμπεριφορά των κυττάρων με πολύπλοκους τρόπους, και η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών εξακολουθεί να απαιτείται, συγκεκριμένα σχετικά με τις βιοεπιδράσεις που εξαρτώνται σε κοινά συστατικά[7].

Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με τη μαγνητική οδήγηση και τα νανοσωματίδια καθώς η εργασία ερευνά τη μαγνητική οδήγηση μαγνητικών κυττάρων φυκών προς αντιμετώπιση της

ασθένειας του καρκίνου. Η χορήγηση φαρμάκου είναι μια διαδικασία χορήγησης μιας φαρμακευτικής ένωσης ή ενός φαρμάκου για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος σε ανθρώπους ή ζώα. Ο απώτερος στόχος των συστημάτων χορήγησης φαρμάκων είναι να προσαρμόσουν το σκεύασμα του φαρμάκου ώστε να ανταποκρίνεται στις ατομικές απαιτήσεις υπό τον έλεγχο παθοφυσιολογικών ή in vivo καταστάσεων και όχι των in vitro χαρακτηριστικών. Τέτοια συστήματα χορήγησης προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα όπως βελτιωμένη αποτελεσματικότητα, μειωμένη τοξικότητα και βελτιωμένη συμμόρφωση και ευκολία του ασθενούς σε σύγκριση με τις συμβατικές μορφές δοσολογίας [22]. Διάφορα συστήματα απελευθέρωσης φαρμάκων έχουν διαμορφωθεί και διερευνηθεί για τη χορήγηση φαρμάκου μέσω διαφορετικών οδών χορήγησης.

Σήμερα, η παροχή φαρμάκων επιτυγχάνεται πιο συχνά μέσω μιας σειράς κλινικών μέσων, τα οποία περιλαμβάνουν

1. από του στόματος χορήγηση (Choonara et al., 2014)
2. συσκευή εισπνοής (Casettari and Illum, 2014; Illum, 2012; Kozlovskaya et al., 2014)
3. ένεση (Prausnitz and Langer, 2008)
4. διαδερμική απορρόφηση (Escobar-Chávez et al., 2011)

και επέτρεψαν τη θεραπεία ενός πραγματικά εκτεταμένου φάσματος καταστάσεων. Οι μέθοδοι παροχής παρουσιάζουν τους δικούς τους περιορισμούς ο καθένας, μεταξύ των οποίων ο χρόνος απόκρισης, η υποβάθμιση της δόσης και η επεμβατικότητα, μεταξύ των πιο εμφανών. Παρότι έχουν σημειωθεί πολλές πρόοδοι, η αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία χρόνιων ασθενειών που εξαρτώνται από τη δόση και απαιτούν συχνές, ακριβείς και στοχευμένες αγωγές χορήγησης αμφισβητείται. Οι σχετιζόμενες επιπλοκές μπορεί να συνίστανται σε ελλιπή δοσολογία, και ως εκ τούτου δημιουργούν ασάφειες ως προς τη συγκέντρωση της δόσης.

Οι συμβατικές στρατηγικές απελευθέρωσης, ιδιαίτερα τα συστήματα χορήγησης από το στόμα, έχουν εξεταστεί εκτενώς. Οι πιο συνηθισμένες προσεγγίσεις για τη χορήγηση φαρμάκου είναι οι επικαλύψεις βραδείας απελευθέρωσης που διαλύονται σταδιακά και έτσι απελευθερώνουν το θεραπευτικό συστατικό. Αυτά μπορούν να προσφέρουν χρονικό έλεγχο στο προφίλ απελευθέρωσης, αλλά μπορούν επίσης να προσαρμοστούν ώστε να χρησιμοποιούν εντερικές επικαλύψεις οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για να διέρχονται από τις όξινες συνθήκες του στομάχου και στη συνέχεια να απελευθερώνουν αργά το θεραπευτικό ωφέλιμο φορτίο στα πιο νευρικά/αλκαλικά έντερα. Η από του στόματος χορήγηση έχει διάφορα θετικά χαρακτηριστικά, όπως η ευκολία χρήσης και ελέγχου της δόσης, και σαφώς είναι ελκυστική λόγω κόστους. Αυτή η προσέγγιση όμως δεν είναι πάντα η καταλληλότερη, ειδικά όταν υπάρχει ανάγκη για ταχεία απορρόφηση ή όπου ο θεραπευτικός παράγοντας θα μπορούσε να αποικοδομηθεί ουσιαστικά ως συνέπεια της δράσης των γαστρεντερικών ενζύμων και έτσι να λειτουργήσει ως φραγμός στις πρωτεΐνες και απορρόφηση πεπτιδίων.

Η χορήγηση του φαρμάκου μέσω βελόνας μπορεί να ανακουφίσει ορισμένα από τα ζητήματα που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα του στόματος, αλλά μπορεί επίσης να έχει μια σειρά από μειονεκτήματα, ειδικά τον βαθμό επεμβατικότητας, που μπορεί να προκαλέσει μια αναπόφευκτη απροθυμία από την πλευρά του ασθενούς να αυτοχορηγηθεί.

Σε αντίθεση, λοιπόν, με τις παραδοσιακές μορφές δοσολογίας, τα νέα συστήματα χορήγησης φαρμάκων στοχεύουν στην παροχή του φαρμάκου με ρυθμό που καθορίζεται από τις ανάγκες του σώματος κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και διοχετεύουν τη βιοδραστική ουσία στο σημείο δράσης, μειώνοντας έτσι τις παρενέργειες σε άλλες θέσεις [3]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το παράδειγμα των παρενεργειών των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε

ασθενείς με χρόνια αρθρίτιδα που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε διακοπή της θεραπείας. Αντίθετα, με στοχευμένη παροχή του φαρμάκου η θεραπεία καθίσταται πιο αποτελεσματική, χωρίς παρενέργειες και κίνδυνο ενδοαρθρικής έγχυσης.

Η εφαρμογή νανοϋλικών στη χορήγηση φαρμάκων έχει ανανεωθεί τα τελευταία χρόνια λόγω των μοναδικών ιδιοτήτων τους, όπως η μεγάλη αναλογία επιφάνειας προς όγκο, η οποία βοηθά στην επίτευξη ελεγχόμενης και στοχευμένης παροχής φαρμάκου με ενθυλάκωση, παγίδευση ή σύζευξη του φαρμάκου. Η χρήση νανοϋλικών ως φορείς φαρμάκων έχει πολλά οφέλη, όπως το μέγεθός τους, το οποίο μπορεί να επιτρέψει τη διείσδυση στις κυτταρικές μεμβράνες και τη λυσοσωμική διαφυγή μετά την ενδοκυττάρωση. Εκτός από το μέγεθος, οι επιφανειακές χημικές ιδιότητες των νανοϋλικών είναι ζωτικής σημασίας για την πρόσληψη σωματιδίων, τη δέσμευση και τη σταθεροποίηση των πρωτεϊνών και την κατανομή τους.

Στη μαγνητικώς στοχευμένη θεραπεία υπάρχει δέσμευση του φαρμάκου με το φορέα, ο οποίος αποτελεί βιοσυμβατό μαγνητικό νανοσωματίδιο. Εν συνεχεία, ο φάρμακο-μαγνητικός φορέας αυτός παρέχεται στον οργανισμό ενδοφλέβια στη ροή του αίματος και εφαρμόζεται εξωτερικό μαγνητικό πεδίο μεγάλης βάρθρωσης, με σκοπό τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο στόχο που πραγματοποιείται απελευθέρωση του φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της ανωτέρω θεραπείας εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους (πχ. δύναμη και βάρθρωση του πεδίου) καθώς και από υδροδυναμικές παραμέτρους, όπως η ροή του αίματος και το μέγεθος των αρτηριών.

Η επιφανειακή τροποποίηση των νανοϋλικών προσφέρει πολλές δυνατότητες βελτίωσης της αποτελεσματικότητας χορήγησης φαρμάκου όσον αφορά την κυτταρική πρόσληψη, την ενδοκυτταρική μεταφορά και την κυτταρική δέσμευση. Ως μαγνητικοί φορείς για την οδήγηση χρησιμοποιούνται νανοσωματίδια επικαλυπτόμενα με κάποιο βιοσυμβατό πολυμερές [39] ή κεραμικό. Επιπλέον, οι επικαλύψεις μπορούν να επενδυθούν με μόρια, τα οποία χρησιμοποιούνται ως σημεία πρόσδεσης με τα κύτταρα στόχους ή αλλιώς με αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη δέσμευση με τα κύτταρα στόχους. Έτσι, οι φορείς δύναται είτε να είναι ένα μαγνητικό σωματίδιο από μαγνητίτη ή μαγκεμίτη επικαλυμμένο με το βιοσυμβατό πολυμερές είτε ένα πορώδες πολυμερές, στους πόρους του οποίου τοποθετείται το μαγνητικό υλικό.

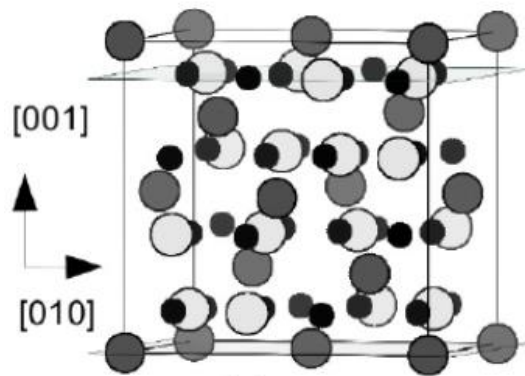
Σήμερα, διάφοροι τύποι συστημάτων νανοσωματιδίων, συμπεριλαμβανομένων φορέων φαρμάκων με βάση πολυμερή, δένδριμερών, νανοσωματιδίων, νανοσωλήνων άνθρακα και κβαντικών κουκκίδων χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων. Υπάρχουν διάφορα νανοϋλικά τα οποία χρησιμοποιούνται όπως πολυμερικά νανοϋλικά, πολυμερικά μικύλλια, δένδριμερή κ.α, ωστόσο, η εργασία αυτή θα επικεντρωθεί στα νανοσωματίδια, και πιο συγκεκριμένα στα φερριτικά νανοσωματίδια όπως και παραπάνω αναφέρθηκε. Γενικά, τα μεταλλικά νανοσωματίδια διαφορετικών σχημάτων και μεγεθών έχουν εξεταστεί ως συστήματα διάγνωσης και χορήγησης φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια αυτά είναι εξαιρετικά πλεονεκτικά λόγω του μικρού τους μεγέθους, της μεγάλης ειδικής επιφάνειας και του υψηλού κλάσματος των επιφανειακών ατόμων, των *in vivo* χαρακτηριστικών χορήγησης φαρμάκων και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, όπως η καταλυτική δραστηριότητα ή οι μαγνητικές ιδιότητες, που τα καθιστούν ελκυστικά υλικά για θεραπευτικούς σκοπούς.

Θ.2.1 Νανοσωματίδια σιδήρου

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs), όπως το οξείδιο του σιδήρου (III) (Fe_2O_3), είναι υπερπαραμαγνητικής φύσης και ένα από τα τρία κύρια οξείδια του σιδήρου (τα άλλα δύο είναι το FeO και το Fe_3O_4). Το Fe_3O_4 εμφανίζεται φυσικά ως ορυκτό μαγνητίτης και είναι επίσης υπερπαραμαγνητικό στη φύση, ενώ ανήκει στην ομάδα του Σπινέλιου η δομή της οποίας έχει ως

γενικό τύπο τον AB_2X_4 με Α ένα δισθενές μέταλλο, Β ένα τρισθενές μέταλλο και Χ στοιχείο της βης ομάδας του περιοδικού πίνακα, με τις περισσότερες φορές να είναι το οξυγόνο. Η δομή του πλέγματος της ομάδας αυτής είναι δομή εδροκεντρωμένου κυβικού συστήματος (fcc) στην οποία, τα ανιόντα Χ καταλαμβάνουν τις θέσεις του χωροκεντρωμένου, το ιόν Α καταλαμβάνει μια από τις οκτώ τετραεδρικές θέσεις, ενώ τέλος, τα ιόντα Β τοποθετούνται σε δύο από τις τέσσερις οκταεδρικές θέσεις.

Επιπλέον, υπάρχει ως εναλλακτική διάταξη η δομή *ανάστροφου Σπινέλιου* η οποία έχει το κατιόν A^{2+} και ένα εκ των κατιόντων B^{3+} στις οκταεδρικές θέσεις, και το δεύτερο από τα κατιόντα B^{3+} στην τετραεδρική θέση. Σε αυτή τη δομή το κατιόν που ευρίσκεται στην τετραεδρική θέση μοιράζεται ένα σύμπλοκο οξυγόνου με ένα από τα δύο οκταεδρικά κατιόντα. Τα άτομα οξυγόνου σχηματίζουν ένα κυβικό πλέγμα fcc με το Fe^{3+} να καταλαμβάνει τόσο τους οκταεδρικούς όσο και τους τετραεδρικούς χώρους, και το Fe^{2+} να καταλαμβάνει μόνο τετραεδρικές θέσεις. Το άτομο του οξυγόνου μοιράζεται ένα ηλεκτρόνιο με ένα άτομο Fe^{3+} και το άλλο με ένα παρακείμενο άτομο Fe^{3+} (δομή fcc $Fd\bar{3}m$). Δεδομένου ότι η διάταξη περιστροφής του Fe^{3+} είναι $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ το πρόσθετο ηλεκτρόνιο δεν μπορεί να εισέλθει με διάταξη \uparrow χωρίς να παραβιάζει την αρχή του Pauli, οπότε εισέρχεται ως $\uparrow\uparrow\uparrow\downarrow$. Ωστόσο, το άλλο ηλεκτρόνιο από το άτομο οξυγόνου είναι \uparrow , οπότε εισέρχεται στο άλλο άτομο Fe^{3+} ως $\downarrow\uparrow\uparrow\uparrow$. Έτσι, οι μαγνητικές ροπές των ιόντων Fe^{3+} ακυρώνονται, αφήνοντας μόνο τα ηλεκτρόνια του Fe^{2+} να συνεισφέρουν στη μόνιμη μαγνητική ροπή [62].



Εικόνα 24 Πλεγματική δομή Μαγνητίτη. Οι σκούρες γκρι μεγάλες κουκίδες απεικονίζουν τον τετραεδρικό Fe, οι ανοικτές γκρι μεγάλες κουκίδες απεικονίζουν τον οκταεδρικό Fe, ενώ οι μικρές μαύρες κουκίδες απεικονίζουν τα οξυγόνα (Πηγή: M. Forti, P. R. Alonso, P. H. Gargano, G. Rubiolo, «Adhesion Energy of the Fe(BCC)/Magnetite Interface within the DFT Approach»).

Αυτό είναι ένα δομικό χαρακτηριστικό το οποίο ευθύνεται για τις μαγνητικές ιδιότητες που παρουσιάζουν οι *φερρίτες* (κεραμικοί μαγνήτες), με χαρακτηριστικό τον *Μαγνητίτη*.

Τα νανοσωματίδια σιδήρου (INP) διαθέτουν και άλλα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά, όπως εξαιρετικά λεπτό μέγεθος και βιοσυμβατότητα. Η επιφανειακή λειτουργικότητα τους παρέχει την ευκαιρία για σύζευξη διαφορετικών βιομορίων, όπως φάρμακα. Αναφορικά με τις επικαλύψεις αυτών, μερικά από τα βιοϋλικά, όπως το πολυ(l-γλουταμινικό) ή το υαλουρονικό οξύ έχουν αποδειχθεί ότι είναι ιδανικό υλικό επικάλυψης λόγω της χαμηλής τους τοξικότητας, βιοσυμβατότητας και σταθερότητας. Τα MNPs χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) για περισσότερα από 20 χρόνια. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναδειχθεί ως πιθανοί υποψήφιοι για διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων [25], [26], [32], [39], στοχευμένη χορήγηση με αυξημένη διαπερατότητα και συγκράτηση (EPR Effect) [55], για απεικόνιση [46], υπερθερμία (θεραπεία όγκων με θερμότητα)

[16], [52], γονιδιακή θεραπεία, αντιμετώπιση ασθενειών του κεντρικού νευρικού συστήματος [57], παρακολούθηση βλαστοκυττάρων, έγκαιρη ανίχνευση φλεγμονωδών, καρκίνου [8], [13], [27], [46], [49], [56], [24], [40], [41], [53], [54], [59], [71], διαβήτη και αθηροσκλήρωση. Τα MNP που συντίθενται ως φορείς φαρμάκων διατηρούν την ικανότητα να παρακολουθείται η κίνησή τους σε όλο το σώμα [31]. Κάτι τέτοιο είναι σημαντικό καθώς επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να εξετάσουν την επίδραση των ενέσιμων θεραπευτικών σκευασμάτων για να φτάσουν στα σημεία-στόχους τους. Αξίζει να τονιστεί η χρήση των INP συζευγμένων με αντισώματα και άλλα μόρια για MRI απεικόνιση όγκων [31].

Θ.2.2 SPIONS για παροχή αντικαρκινικών φαρμάκων

Η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού ωφέλιμου φορτίου του συστήματος χορήγησης φαρμάκων με νανοσωματίδια εξαρτάται από την ομοιόμορφη διείσδυση των στον προς αντιμετώπιση όγκο, που όμως υπάρχει εξάρτηση μεταξύ του μεγέθους και διείσδυσης στον ιστό. Ένας τρόπος για να ξεπεραστεί η μειωμένη ικανότητα χορήγησης φαρμάκων είναι η χρήση διαφορετικών σχημάτων ή εφαρμογή πολυβάθμιων πλατφορμών χορήγησης, όπου μικρά νανοσωματίδια ενσωματώνονται σε μεγάλα σωματίδια, ενώ τα μεγάλου μεγέθους σωματίδια βελτιώνουν τη φαρμακοκινητική και τα νανοσωματίδια μικρού μεγέθους τη διάχυση σε όλο τον όγκο (Li et al. 2016; Xu et al. 2016). Η κυκλοφορία του αίματος είναι ιεπίσης καθοριστικός παράγοντας για την αποδοτικότητα των νανοπαραγόντων [60]. Τα SPION δικαίως χαρακτηρίζονται ως συνώνυμο του κατάλληλου εργαλείου για τη στόχευση όγκων μέσω ενεργής στόχευσης [40], στόχευσης με βάση αντισώματα, στόχευσης με βάση νουκλεϊκό οξύ, παθητικής στόχευσης και μαγνητικής στόχευσης με τη χρήση εφαρμοσμένου μαγνητικού πεδίου [30].

Έτσι, η κυτταρική πρόσληψη, και συνεπώς η επιτυχής αντιμετώπιση, θα μπορούσε να βελτιωθεί με ενεργό στόχευση. Η ενεργός στόχευση αφορά την πρόσδεση στα νανοσωματίδια συμπλόκων στόχευσης που αναγνωρίζουν συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου (Shi et al. 2011; Zhu et al. 2016). Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι βιοπαράγοντες στόχευσης για το σκοπό αυτό είναι τα αντισώματα, τα πεπτίδια και βιταμίνες (Farokhzad and Langer 2009). Βελτιωμένη θεραπεία του καρκίνου έχει παρατηρηθεί όταν κύτταρα όγκου του παγκρέατος που εκφράζουν τον υποδοχέα αντι-χημειοκίνης 4 (CXCR4) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με SPION συνδεδεμένα με υποδοχείς αντισώματος CXCR4 (Landmark et al. 2008). Συνεπώς, η στόχευση αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση της ευαισθησίας και της επιλεκτικότητας των SPION.

Θ.2.3 Δυνάμεις επί των μαγνητικών νανοσωματιδίων

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια, όπως παραπάνω αναφέρθηκε εκτενώς, χρησιμοποιούνται για την οδήγηση και στοχευμένη παροχή φαρμάκου. Αυτό μπορεί να συμβαίνει εξαιτίας της ύπαρξης ενός έντονης βάρθρωσης μαγνητικού πεδίου το οποίο δρα με δυνάμεις επάνω στο σωματίδιο. Έτσι, το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για την οδήγηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων δε μπορεί να είναι ομοιόμορφο, γιατί παρότι δημιουργεί ροπή, δε μπορεί να προκαλέσει κίνηση. Συνεπώς, χρειάζεται βάρθρωση ώστε να επιτευχθεί η κίνηση.

Όπως είναι γνωστό, το πεδίο ασκεί μαγνητική δύναμη σε ένα σημείο του η οποία δίνεται ως [23]

$$\vec{F}^m = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{B}$$

Ωστόσο, η μαγνητική ροπή του νανοσωματιδίου εντός διαμαγνητικού μέσου δίνεται ως

$$\vec{m} = \vec{M} \cdot V^m$$

, όπου V^m ο όγκος του νανοσωματιδίου και \vec{M} η μαγνήτιση. Η μαγνήτιση, δε, δίνεται από την παρακάτω σχέση

$$\vec{M} = \vec{H} \cdot \chi^H$$

, όπου χ^H η ενεργός επιδεκτικότητα του σωματιδίου σε σχέση με το αίμα. Για τα διαλυμένα στο νερό νανοσωματίδια ισχύει

$$\vec{B} = \vec{H} \cdot \mu_0$$

Η δύναμη τελικώς γράφεται ως

$$\vec{F}^m = (V^m / \mu_0) \chi^H \nabla (B^2 / 2\mu_0)$$

, ή με τον νόμο του Gauss

$$\vec{F}^m = V^m \chi^H \nabla (\vec{B} \vec{H} / 2)$$

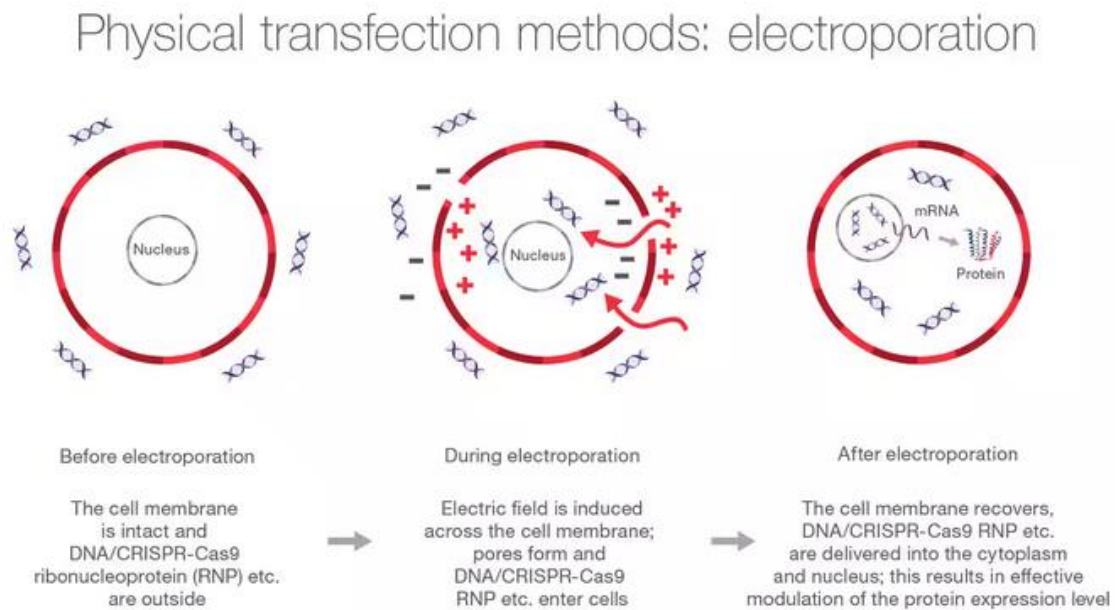
Μπορούμε άρα να δούμε ότι η μαγνητική δύναμη είναι ανάλογη της πυκνότητας ενέργειας του μαγνητοστατικού πεδίου. Έτσι, εάν η χ^H είναι θετική τότε η μαγνητική δύναμη θα ασκηθεί προς την κατεύθυνση αύξησης του βαθμωτού πεδίου.

I. Ηλεκτροδιάτρηση

Κάθε κύτταρο του ανθρώπινου σώματος διαθέτει πλασματική μεμβράνη η οποία αποτελείται από ένα διπλό στρώμα λιπιδίων, πάχους περίπου 5nm. Ο ρόλος της είναι να απομονώνει και να παρέχει προστασία στο εσωτερικό του κυττάρου από τον περιβάλλοντα χώρο. Στο εσωτερικό του στρώματος των λιπιδίων βρίσκονται ενσωματωμένες πρωτεΐνες οι οποίες επιτρέπουν την είσοδο συγκεκριμένων μορίων εντός της μεμβράνης, όπως έχει αναφερθεί και στα αρχικά κεφάλαια. Ωστόσο, η κυτταρική μεμβράνη μπορεί να θεωρηθεί ως λεπτό μονωτικό φύλλο, εντός υδατικού διαλύματος ηλεκτρολυτών. Με έκθεση σε ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο, η μεμβράνη υφίσταται ηλεκτρική κατάρρευση και γίνεται διαπερατή από μόρια που βρίσκονται στον περιβάλλοντα χώρο. Η διαδικασία αυτή καλείται ηλεκτροδιάτρηση.

Για τον προσδιορισμό της τάσης κατάρρευσης του τοιχώματος των λιπιδίων (εμφάνιση υδάτινων πόρων στη μεμβράνη) γίνεται στην επιφάνεια της μεμβράνης εφαρμογή γραμμικά αυξανόμενων σημάτων ρεύματος ή τάσης, μέχρι την επίτευξη της διαπερατότητας της μεμβράνης. Να σημειωθεί πως, εάν η έκθεση στο ηλεκτρικό πεδίο είναι αρκετά ταχεία όπως και η επαναφορά στην προηγούμενη κατάσταση, η ηλεκτροδιάτρηση ονομάζεται αντιστρεπτή, σε αντίθεση με τη μη-αντιστρεπτή η οποία και αποτυγχάνει να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Τα βήματα της ηλεκτροδιάτρησης δίνονται παρακάτω [61]



Εικόνα 25 Επισκόπηση της ηλεκτροδιάτρησης. Η ηλεκτροδιάτρηση βασίζεται σε μια διαδικασία όπου ένας ηλεκτρικός παλμός δημιουργεί προσωρινούς πόρους στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω των οποίων μπορούν να περάσουν ωφέλιμα φορτία - ουσίες. Μετά την ηλεκτροδιάτρηση, η κυτταρική μεμβράνη ανακτάται και μπορεί να συμβεί έκφραση του φορτίου νόθευσης το οποίο έχει εισέλθει εντός (εδώ νουκλεϊκό οξύ). (Πηγή: ThermoFisher Scientific web page, « Electroporation »)

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



K. Πειραματική διάταξη εργασίας

Το πειραματικό μέρος αφορά δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αφορά τη μελέτη-προσομοίωση της μαγνητικής οδήγησης ενώ το δεύτερο αφορά τη διάταξη και πειραματική διαδικασία της μαγνητικής οδήγησης νανοσωματιδίου μαγνητίτη με φωσφατιδυλοχολίνη. Το όλο πειραματικό μέρος αποτελεί απόπειρα μαγνητικής καθοδήγησης μετέπειτα νοθευμένων με ηλεκτροδιάτρηση κυττάρων φυκών τα οποία θα μπορούν να οδηγηθούν σε κύτταρα στόχους εντός του σώματος και να παραδώσουν βιολογικούς παράγοντες.

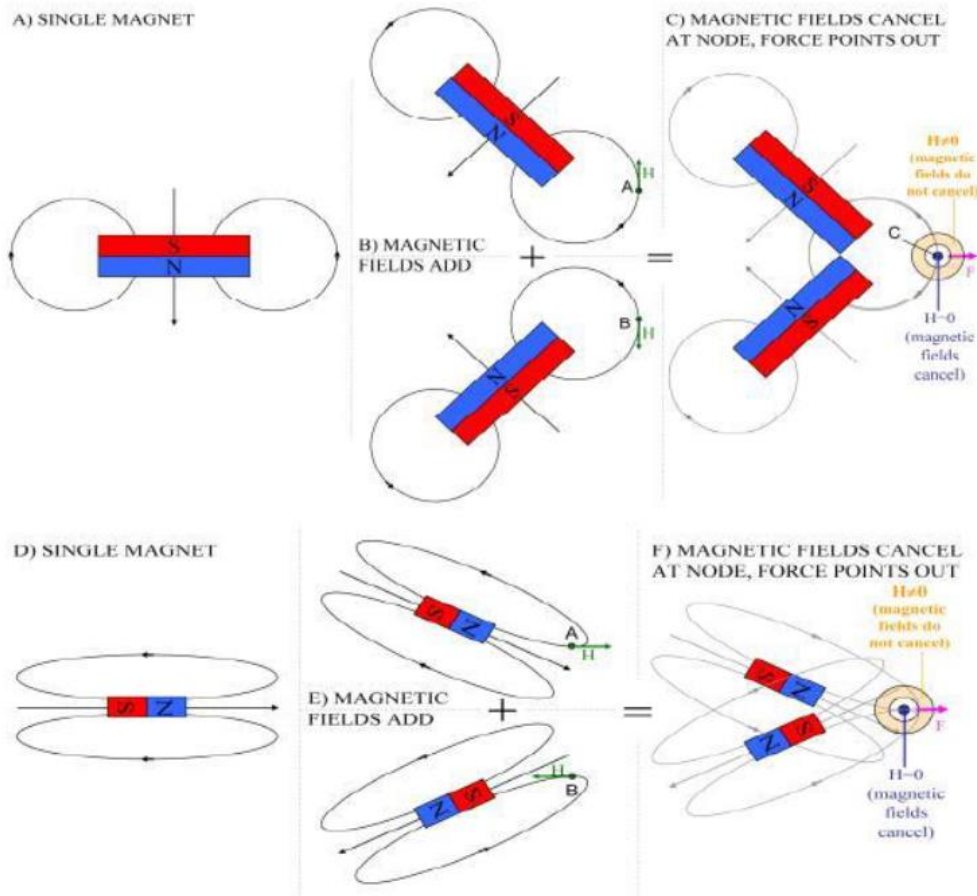
K.1 Πειραματική διάταξη μαγνητικής οδήγησης

Οι Sarwar et al, χρησιμοποιώντας μόνιμους μαγνήτες με συγκεκριμένη διαμόρφωση, κατάφεραν να ωθήσουν τα μαγνητικά σωματίδια στο εσωτερικό των αυτιών ποντικών, διατηρώντας τη συσκευή σε απόσταση εργασίας. Η λειτουργική απόσταση μεταξύ διάταξης του μαγνητικού πεδίου – σωματιδίων που πρόκειται να καθοδηγηθούν είναι ο βασικότερος παράγοντας γιατί με αυτή δημιουργείται δύναμη ώθησης στα παραμαγνητικά νανοσωματίδια (ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται με την αύξηση της απόστασης από τους μαγνήτες). Για την επίτευξη αυτού είναι απαραίτητη η δημιουργία τοπικού ελαχίστου του μαγνητικού πεδίου σε δεδομένη απόσταση. Πράγματι, βλέπουμε στην εικόνα 25 ότι με συγκεκριμένη διάταξη μαγνητών, τα μαγνητικά πεδία προστίθενται με υπέρθεση και σε συγκεκριμένο σημείο, λόγω της γραμμικότητας των εξισώσεων Maxwell, αλληλοακυρώνονται δημιουργώντας ένα τοπικό ελάχιστο. Η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται απέναντι από τους μαγνήτες, μετά από αυτό το ελάχιστο, όπου και δημιουργεί απωθητικές δυνάμεις.

Οι μαγνητικές γραμμές σε αυτό το σημείο ελαχίστου του πεδίου συναντώνται μεταξύ τους με αντίθετες κατευθύνσεις των διανυσμάτων, αλλά με ίδιες τιμές απόλυτης έντασης πεδίου. Οι δυνάμεις κατευθύνονται από χαμηλές σε υψηλές διαβαθμίσεις έντασης μαγνητικού πεδίου, και έτσι, στην περιοχή πέρα από το σημείο ακύρωσης (τοπικό ελάχιστο) θα ωθούν τα σωματίδια μακριά από το μαγνητικό σύστημα. Οι μαγνήτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μαγνητική οδήγηση είναι είτε μόνιμοι μαγνήτες ή ηλεκτρομαγνήτες. Πλεονέκτημα των μόνιμων μαγνητών είναι η παραγωγή μαγνητικά πεδία υψηλής διαβάθμισης μεν που συγκρατούν μαγνητικά σωματίδια σε σχετικά μικρές αποστάσεις περίπου ως 5 εκατοστά, ωστόσο, η ένταση του πεδίου που διαδίδουν δε μπορεί να ρυθμιστεί και έτσι οι εφαρμογές τους περιορίζονται μόνο σε περιπτώσεις μικρών αποστάσεων.

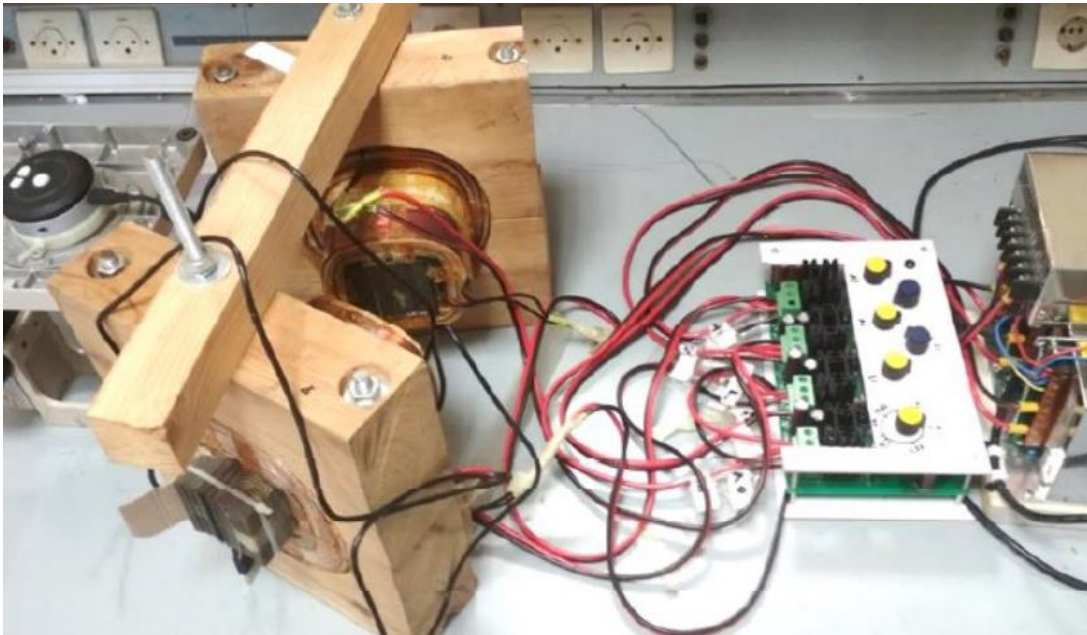
Ο δεύτερος τρόπος μαγνητικού χειρισμού είναι η χρήση ηλεκτρομαγνητών. Το πλεονέκτημα εδώ είναι ότι επιτρέπει τη δυνατότητα ρύθμισης του παραγόμενου μαγνητικού πεδίου. Τα συστήματα αυτά μπορούν μόνο να προσελκύουν μαγνητικά σωματίδια εξαιτίας της παραμαγνητικής τους φύσης όμως. Ωστόσο, προκειμένου να προσεγγιστούν βαθείς στόχοι είναι απαραίτητη η μαγνητική απώθηση αυτών βαθιά μέσα στο ανθρώπινο σώμα, του οποίου το μέγεθος μπορεί άλλοτε και να αποτελεί και εμπόδιο στην οδήγηση. Αυτό, θεωρητικά, μπορεί να γίνει με τη χρήση διαμαγνητικών υλικών όμως έχουν πολύ χαμηλή μαγνητική επιδεκτικότητά και είναι σχεδόν αδύνατη η χρήση τους. Εναλλακτικά, απαιτείται κατάλληλη διάταξη που να δημιουργεί ώθηση αντί έλξης.

Στην παρακάτω εικόνα φαίνονται διάφορες διατάξεις μαγνητών στις οποίες παρουσιάζεται η ακύρωση του μαγνητικών πεδίων



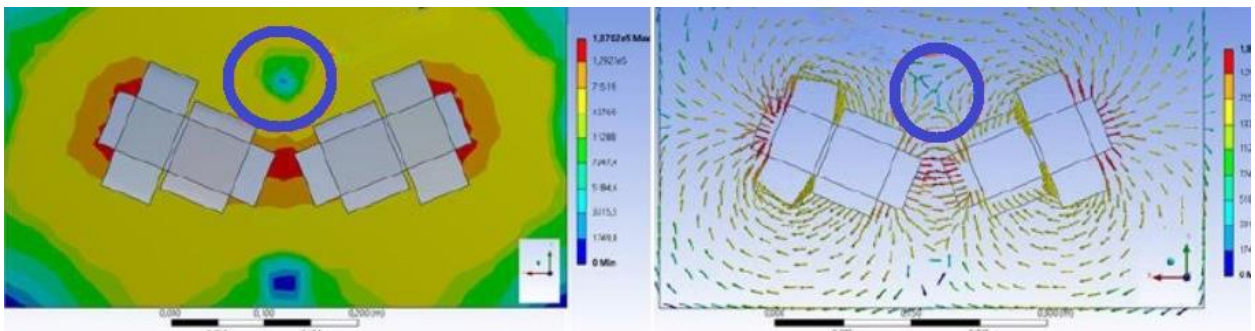
Εικόνα 25 Ακύρωση μαγνητικών πεδίων σε διαφορετικές μαγνητικές διατάξεις (Πηγή: Banis G., « *Development of techniques for the transformation, characterization, driving and cultivation of magnetic cells* »)

Για να λάβουμε την αυξανόμενη βάρθρωση του μαγνητικού πεδίου που χρειαζόμαστε και που ωθεί τα μαγνητικά σωματίδια αντί να τα έλκει, οι μαγνητικές γραμμές πρέπει να ακυρώνονται, δηλαδή να συναντώνται σε 180° , σε συγκεκριμένο σημείο και ύστερα από αυτό οι γραμμές να συναντηθούν ξανά με μη συμμετρικό τρόπο. Για να μπορέσει να βρεθεί λύση σε αυτό χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ANSYS για την προσομοίωση του φαινομένου και την εύρεση διάφορων διατάξεων ηλεκτρομαγνητών σε διάφορες γωνίες με σκοπό να βελτιστοποιηθούν οι ανωτέρω παράμετροι. Για την προσομοίωση αλλά και την πραγματική πειραματική διάταξη, οι διαστάσεις του μαγνητικού πυρήνα είναι $60 \times 60 \times 170 \text{ mm}$ από ηλεκτρικό χάλυβα SA1008 ενώ τα εσωτερικά και τα εξωτερικά πηνία περιελίσσονται σε 350 και 540 στροφές με χάλκινο σύρμα διαμέτρου 2 mm . Σε κάθε πυρήνα, έχουμε δύο πηνία τυλιγμένα, ενώ οι μαγνητικοί πυρήνες περιβάλλονται από ξύλινες θήκες και συνδέονται με ρυθμιζόμενης γωνίας ξύλινη ράβδο.



Εικόνα 26 Διάταξη των ηλεκτρομαγνητών με τους ηλεκτρομαγνήτες ενσωματωμένους στις ξύλινες βάσεις, το σύστημα ελέγχου (αμέσως δεξιότερα) και την τροφοδοσία (αμέσως δεξιότερα του συστήματος ελέγχου).

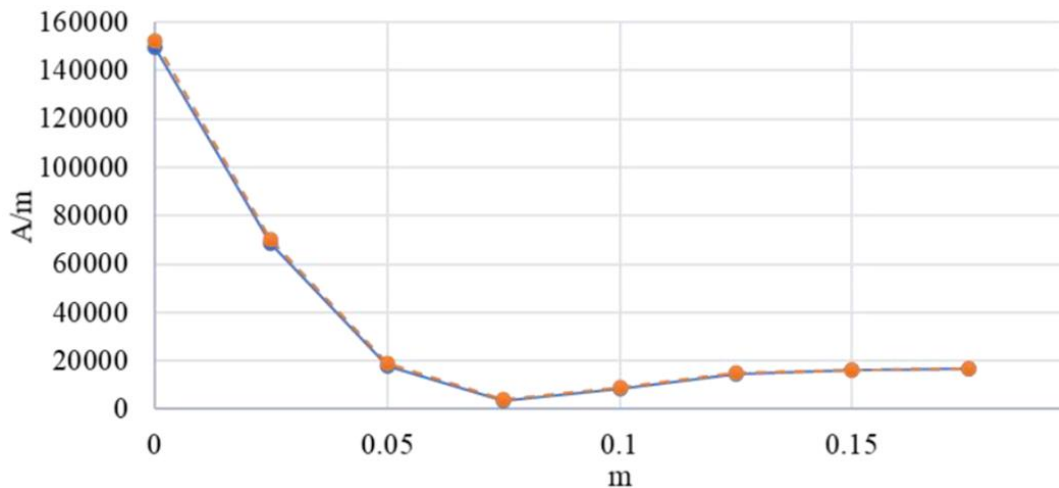
Η ανάλυση του ANSYS έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα



Εικόνα 27 Ανάλυση του Ansys που φαίνεται το πεδίο και το σημείο ακύρωσης.

Ο μπλε κύκλος δείχνει που βρίσκεται το σημείο ακύρωσης των μαγνητικών πεδίων από τους δύο ηλεκτρομαγνήτες. Οι προσομοιώσεις έγιναν για 18A στα εξωτερικά πηνία και 6A στα εσωτερικά πηνία.

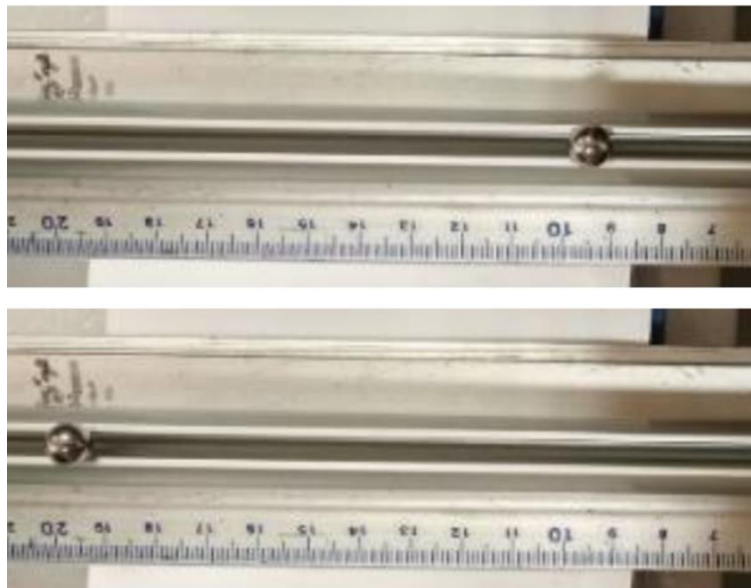
Ακολούθως επιχειρήθηκε επιβεβαίωση του σχεδιασμού με χρήση αισθητήρα Hall προκειμένου να συγκριθεί το πεδίο προκειμένου να συγκριθεί το πεδίο που δημιουργήθηκε με τις τιμές από τις προσομοιώσεις. Ελήφθησαν μετρήσεις για 18A στα εξωτερικά πηνία και 6A στα εσωτερικά πηνία. Στο γράφημα στην εικόνα 28 παρουσιάζεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου μετρημένη από αισθητήρα Hall με πορτοκαλί γραμμή σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της προσομοίωσης στο ANSYS που είναι η μπλε γραμμή.



Εικόνα 28 Η ένταση του μαγνητικού πεδίου μετρημένη από αισθητήρα Hall ως πορτοκαλί γραμμή, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της προσομοίωσης στο ANSYS με τη μπλε γραμμή.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι σε απόσταση 7.5 cm από τους πυρήνες, για τις συγκεκριμένες τιμές ρεύματος στα πηνία, η ένταση του μαγνητικού πεδίου ελαχιστοποιείται λόγω της αντίθετης κατεύθυνσης των διανυσμάτων σε αυτό το σημείο (τοπικό ελάχιστο-σημείο ακύρωσης).

Πριν ξεκινήσουμε με τα νανοσωματίδια, επαληθεύουμε την αποτελεσματικότητα του συστήματος με τη δοκιμή μιας παραμαγνητικής σφαίρας ακτίνας 4mm την οποία τοποθετούμε σε ράγα αλουμινίου στα 9cm. Η σφαίρα αυτή, με την τροφοδοσία των πηνίων στα 18^A στα εξωτερικά πηνία και 6^A στα εσωτερικά πηνία, κινήθηκε περίπου 10cm απ' το σημείο ακύρωσης δεχόμενη μαγνητική ώθηση.

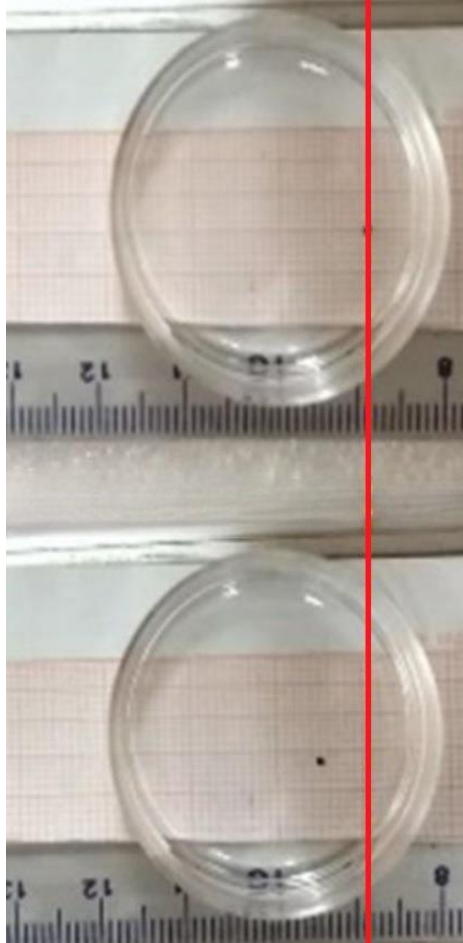


Εικόνα 29 Παραμαγνητική σφαίρα κινούμενη με δυνάμεις ώθησης

Αναφορικά με τα νανοσωματίδια, χρησιμοποιήθηκαν μικροσταγονίδια υπερπαραμαγνητικών νανοσωματιδίων LiquidMAG-Lipid, κωδικός: 419-5, από την Chemicell GmbH με πυρήνα μαγνητίτη επικαλυμμένο με το τασιενεγό φωσφατιδυλοχολίνη

(υδροδυναμική διάμετρο 100 nm).. Κατόπιν, χρησιμοποιήθηκε ένα μικροσταγονίδιο 10μl μαγνητικού ναορευστού με τασιενεργό και τοποθετήθηκε σε ελαϊκό οξύ. Το δισκίο που περιείχε τη μικροσταγόνα ναοσωματιδίων και ελαϊκού οξέος τοποθετήθηκε στην από τη μοντελοποίηση συγκεκριμένη απόσταση από τους πυρήνες προκειμένου να ευθυγραμμιστεί το μικροσταγονίδιο με το σημείο ακύρωσης (9cm), και οι ηλεκτρομαγνήτες ενεργοποιήθηκαν.

Επειδή το ολεϊκό οξύ έχει υψηλό ιξώδες αλλά και το δείγμα είναι μικρό, η μικροσταγόνα μετακινείται μόνο λίγα χιλιοστά (περίπου 4mm) όπως φαίνεται και παρακάτω



Εικόνα 15 Παρατήρηση της κίνησης-ώθησης του ναοσωματιδίου λόγω του πεδίου.

Λ Συμπεράσματα

Το αποτέλεσμα που λήφθηκε παραπάνω είναι πολύ σημαντικό. Η μαγνητική ώθηση που εφαρμόστηκε στο μικροσταγονίδιο επιβεβαιώνει τη δυνατότητα του απομακρυσμένου ελέγχου του νανοσωματιδιακού υλικού απομακρυσμένα. Καταλήγουμε λοιπόν πως ένας τέτοιος σχεδιασμός δίνει σοβαρές προοπτικές για τη μετάβαση στο επόμενο βήμα, δηλαδή τη νόθευση και χρήση κυττάρων φυκών, τη μετατροπή τους σε μαγνητικά κύτταρα, όπου με ενσωμάτωση του κατάλληλου φαρμακευτικού παράγοντα θα μπορεί να μελετηθεί πλέον η καθοδήγηση μαγνητικώς του κυττάρου φύκους με τους φαρμακευτικούς παραγόντες στο σώμα ποντικών του ΙΙΒΕΑΑ ώστε σε τελευταίο στάδιο να δοκιμαστεί πλέον στο ανθρώπινο σώμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Bruce Alberts, Karen Hopkin, Alexander Johnson, «Essential Cell Biology», Εκδόσεις W. W. Norton & Company, 2019, ISBN 978-0393680379.
- [2] Samuel C. Silverstein, Ralph M. Steinman, Zanvil A. Cohn «ENDOCYTOSIS», Annual Reviews Biochemistry, 1977, doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.003321.
- [3] Chityal Ganesh Kumar, Yedla Poornachandra, Sujitha Pombala, « THERAPEUTIC NANOMATERIALS: FROM A DRUG DELIVERY PERSPECTIVE », σε Nanostructures for Drug Delivery, Εκδόσεις Elsevier, 2017, ISBN 978-0-323-46143-6.
- [4] Nickelsen, J. and Kück, U., “The unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii* as an experimental system to study chloroplast RNA metabolism.”, σε Die Naturwissenschaften Vol. 87 No. 3 (2000): pp. 97–107. DOI 10.1007/s001140050686.
- [5] Heimann K. and Huerlimann R., “Microalgal Classification.”: pp. 25–41. DOI 10.1016/B978-0-12-800776-1.00003-0.
- [6] Rajeev Sharma, Nishi Mody, Surabhi Dubey, Suresh P. Vyas, « NANOPARTICULATE CARRIER(S): AN EMERGING PARADIGM IN NEW GENERATION VACCINE DEVELOPMENT », στο «Procedia Materials Science, vol.8 », Elsevier, 2015, pp. 1066-1072.
- [7] Francesca Garello, Yulia Svenskaya, Bogdan Parakhonskiy and Miriam Filippi, «Micro/Nanosystems for Magnetic Targeted Delivery of Bioagents», σε Pharmaceutics, Εκδόσεις MDPI, 2022, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061132>.
- [8] Shen, J.-M.; Gao, F.-Y.; Yin, T.; Zhang, H.-X.; Ma, M.; Yang, Y.-J.; Yue, F, «Functionalized Polymeric Magnetic Nanoparticles as a Dual-Drug Delivery System for Safe Targeted Cancer Therapy», σε Pharmacol, 2013, 70, 102–115.
- [9] Zhao, X.; Kim, J.; Cezar, C.A.; Huebsch, N.; Lee, K.; Bouhadir, K.; Mooney, D.J., «Active Scaffolds for On-Demand Drug and Cell Delivery.», σε Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 67–72.
- [10] Filippi, M.; Born, G.; Felder-Flesch, D.; Scherberich, A., «Use of Nanoparticles in Skeletal Tissue Regeneration and Engineering», σε Histol. Histopathol, 2020, 35, 331–350.
- [11] Cardoso, V.F.; Francesko, A.; Ribeiro, C.; Bañobre-López, M.; Martins, P.; Lanceros-Mendez, S., «Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications», σε Adv. Healthc. Mater, 2018, 7, 1700845.
- [12] Bramhill, J.; Ross, S.; Ross, G., «Bioactive Nanocomposites for Tissue Repair and Regeneration: A Review», σε Int. J. Environ. Res. Public. Health, 2017, 14, 66.
- [13] Zhao, X.; Ye, Y.; Ge, S.; Sun, P.; Yu, P., «Cellular and Molecular Targeted Drug Delivery in Central Nervous System Cancers: Advances in Targeting Strategies», σε Curr. Top. Med. Chem, 2020, 20, 2762–2776.

- [14] Milano J., Ong H. C., Masjuki H. H., Chong, W. T., Lam M. K., Loh P. K., and Vellayan, V., "Microalgae biofuels as an alternative to fossil fuel for power generation." *Renewable and Sustainable Energy Reviews* Vol. 58 (2016): pp. 180–197. DOI 10.1016/j.rser.2015.12.150.
- [15] Villanueva-Flores, F.; Castro-Lugo, A.; Ramírez, O.T.; Palomares, L.A., «Understanding Cellular Interactions with Nanomaterials: Towards a Rational Design of Medical Nanodevices.», σε *Nanotechnology*, 2020, 31, 132002.
- [16] Filippi, M.; Garello, F.; Yasa, O.; Kasamkattil, J.; Scherberich, A.; Katschmann, R.K., «Engineered Magnetic Nanocomposites to Modulate Cellular Function», σε *Small Weinh. Bergstr. Ger.*, 2021, 18, e2104079
- [17] Baki, A.; Wiekhorst, F.; Bleul, R., «Advances in Magnetic Nanoparticles Engineering for Biomedical Applications-A Review», σε *Bioeng. Basel Switz*, 2021, 8, 134
- [18] Li, S.; Wei, C.; Lv, Y., «Preparation and Application of Magnetic Responsive Materials in Bone Tissue Engineering», σε *Curr. Stem Cell Res. Ther.*, 2020, 15, 428–440
- [19] Fan, D.; Wang, Q.; Zhu, T.; Wang, H.; Liu, B.; Wang, Y.; Liu, Z.; Liu, X.; Fan, D.; Wang, X., «Recent Advances of Magnetic Nanomaterials in Bone Tissue Repair», σε *Front. Chem.*, 2020, 8, 745
- [20] Chorny, M.; Fishbein, I.; Forbes, S.; Alferiev, I., «Magnetic Nanoparticles for Targeted Vascular Delivery», σε *IUBMB Life*, 2011, 63, 613–620
- [21] Silva, L.H.A.; Cruz, F.F.; Morales, M.M.; Weiss, D.J.; Rocco, P.R.M., «Magnetic Targeting as a Strategy to Enhance Therapeutic Effects of Mesenchymal Stromal Cells.», σε *Stem Cell Res. Ther.*, 2017, 2017, 8, 58
- [22] Connell, J.J.; Patrick, P.S.; Yu, Y.; Lythgoe, M.F.; Kalber, T.L., «Advanced Cell Therapies: Targeting, Tracking and Actuation of Cells with Magnetic Particles», σε *Regen. Med.*, 2015, 10, 757–772
- [23] Lee, K.; Go, G.; Yoo, A.; Kang, B.; Choi, E.; Park, J.-O.; Kim, C.-S., «Wearable Fixation Device for a Magnetically Controllable Therapeutic Agent Carrier: Application to Cartilage Repair», σε *Pharmaceutics*, 2020, 12, 593
- [24] Wang, Y.; Wei, G.; Zhang, X.; Huang, X.; Zhao, J.; Guo, X.; Zhou, S., «Multistage Targeting Strategy Using Magnetic Composite Nanoparticles for Synergism of Photothermal Therapy and Chemotherapy», σε *Small*, 2018, 14, 1702994
- [25] Hoshidar, A.K.; Le, T.-A.; Amin, F.U.; Kim, M.O.; Yoon, J., «Studies of Aggregated Nanoparticles Steering during Magnetic-Guided Drug Delivery in the Blood Vessels», σε *J. Magn. Magn. Mater.*, 2017, 427, 181–187
- [26] Shaw, S.; Sutradhar, A.; Murthy, P., «Permeability and Stress-Jump Effects on Magnetic Drug Targeting in a Permeable Microvessel Using Darcy Model.», σε *J. Magn. Magn. Mater.*, 2017, 429, 227–235
- [27] Shamsi, M.; Sedaghatkish, A.; Dejam, M.; Saghafian, M.; Mohammadi, M.; Sanati-Nezhad, A., «Magnetically Assisted Intraperitoneal Drug Delivery for Cancer Chemotherapy», σε *Drug Deliv.*, 2018, 25, 846–861

- [28] Iacobazzi, R.M.; Vischio, F.; Arduino, I.; Canepa, F.; Laquintana, V.; Notarnicola, M.; Scavo, M.P.; Bianco, G.; Fanizza, E.; Lopodota, A.A.; et al., «Magnetic Implants in Vivo Guiding Sorafenib Liver Delivery by Superparamagnetic Solid Lipid Nanoparticles», σε *J. Colloid Interface Sci.*, 2021, 608, 239–254
- [29] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection Guidelines on Limits of Exposure to Static Magnetic Fields. *Health Phys.* 2009, 96, 504–514
- [30] Al-Jamal, K.T.; Bai, J.; Wang, J.T.-W.; Protti, A.; Southern, P.; Bogart, L.; Heidari, H.; Li, X.; Cakebread, A.; Asker, D.; et al., «Magnetic Drug Targeting: Preclinical in Vivo Studies, Mathematical Modeling, and Extrapolation to Humans», σε *Nano Lett.* 2016, 16, 5652–5660
- [31] Shapiro, B.; Kulkarni, S.; Nacev, A.; Muro, S.; Stepanov, P.Y.; Weinberg, I.N., « Open Challenges in Magnetic Drug Targeting», σε *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology* 2015, 7, 446–457
- [32] Saatchi, K.; Tod, S.E.; Leung, D.; Nicholson, K.E.; Andreu, I.; Buchwalder, C.; Schmitt, V.; Häfeli, U.O.; Gray, S.L., « Characterization of Alendronic- and Undecylenic Acid Coated Magnetic Nanoparticles for the Targeted Delivery of Rosiglitazone to Subcutaneous Adipose Tissue.», σε *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 2017, 13, 559–568
- [33] Kush, P.; Kumar, P.; Singh, R.; Kaushik A., « Aspects of High-Performance and Bio-Acceptable Magnetic Nanoparticles for Biomedical Application.», σε *Asian J. Pharm. Sci.*, 2021, 16, 704–737
- [34] Wehr J. D. “Algae: Anatomy, Biochemistry, and Biotechnology by Barsanti, L. & Gualtieri, P.” *Journal of phycology* Vol. 43 No. 2 (2007): pp. 412–414. DOI 10.1111/j.1529-8817.2007.00335.x.
- [35] Darley W., Ed. *Algal Biology: A Physiological Approach: (Basic microbiology)*. Blackwell Science Inc (1982)
- [36] Suh I.S. and Lee C-G. “Photobioreactor engineering: Design and performance.” *Biotechnology and Bioprocess Engineering* Vol. 8 No. 6 (2003): pp. 313–321. DOI 10.1007/BF02949274
- [37] Janssen, M., “Cultivation of microalgae: effect of light/dark cycles on biomass yield.” (2002).” (2002)
- [38] Ación F. F. G., García C. F., and Yusuf. C., “Photobioreactors: light regime, mass transfer, and scaleup.” Vol. 35: pp. 231–247. DOI 10.1016/S0079-6352(99)80118-0
- [39] Aslam, H.; Shukrullah, S.; Naz, M.Y.; Fatima, H.; Hussain, H.; Ullah, S.; Assiri, M.A, « Current and Future Perspectives of Multifunctional Magnetic Nanoparticles Based Controlled Drug Delivery Systems», σε *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2022, 67, 102946

- [40] Li, X.; Li, W.; Wang, M.; Liao, Z., « Magnetic Nanoparticles for Cancer Theranostics: Advances and Prospects», σε *J. Controlled Release*, 2021, 335, 437-448
- [41] Gholami, A.; Mousavi, S.M.; Hashemi, S.A.; Ghasemi, Y.; Chiang, W.-H.; Parvin, N., « Current Trends in Chemical Modifications of Magnetic Nanoparticles for Targeted Drug Delivery in Cancer Chemotherapy», σε *Drug Metab. Rev.*, 2020, 52, 205-224
- [42] Liu, Y.; Cao, F.; Sun, B.; Bellanti, J.A.; Zheng, S.G., « Magnetic Nanoparticles: A New Diagnostic and Treatment Platform for Rheumatoid Arthritis», σε *J. Leukoc. Biol.* 2021, 109, 415-424
- [43] Fisher, J.D.; Acharya, A.P.; Little, S.R., « Micro and Nanoparticle Drug Delivery Systems for Preventing Allotransplant Rejection», σε *Clin. Immunol. Orlando Fla* 2015, 160, 24-35
- [44] Rodrigues, G.R.; López-Abarrategui, C.; de la Serna Gómez, I.; Dias, S.C.; Otero-González, A.J.; Franco, O.L., « Antimicrobial Magnetic Nanoparticles Based-Therapies for Controlling Infectious Diseases», σε *Int. J. Pharm.*, 2019, 555, 356-367
- [45] Xu, C.; Akakuru, O.U.; Zheng, J.; Wu, A., « Applications of Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Bacterial Infections», σε *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019, 7, 141
- [46] Jat, S.K.; Gandhi, H.A.; Bhattacharya, J.; Sharma, M.K., « Magnetic Nanoparticles: An Emerging Nano-Based Tool to Fight against Viral Infections», σε *Mater. Adv.* 2021, 2, 4479-4496
- [47] Arias, L.S.; Pessan, J.P.; Vieira, A.P.M.; de Lima, T.M.T.; Delbem, A.C.B.; Monteiro, D.R., « Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity», σε *Antibiot. Basel Switz.* 2018, 7, 46
- [48] Derfus, A.M.; von Maltzahn, G.; Harris, T.J.; Duza, T.; Vecchio, K.S.; Ruoslahti, E.; Bhatia, S.N., «Remotely Triggered Release from Magnetic Nanoparticles», σε *Adv. Mater.* 2007, 19, 3932-3936
- [49] Lim, E.-K.; Huh, Y.-M.; Yang, J.; Lee, K.; Suh, J.-S.; Haam, S., «PH-Triggered Drug-Releasing Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy Guided by Molecular Imaging by MRI», σε *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla* 2011, 23, 2436-2442

- [50] Albinali, K.E.; Zagho, M.M.; Deng, Y.; Elzatahry, A.A., «A Perspective on Magnetic Core-Shell Carriers for Responsive and Targeted Drug Delivery Systems», σε *Int. J. Nanomedicine* 2019, 14, 1707-1723
- [51] Mai, B.T.; Fernandes, S.; Balakrishnan, P.B.; Pellegrino, T., «Nanosystems Based on Magnetic Nanoparticles and Thermo- or PH-Responsive Polymers: An Update and Future Perspectives », σε *Acc. Chem. Res.* 2018, 51, 999-1013
- [52] Moros, M.; Idiago-López, J.; Asín, L.; Moreno-Antolín, E.; Beola, L.; Grazú, V.; Fratila, R.M.; Gutiérrez, L.; de la Fuente, J.M., «Triggering Antitumoural Drug Release and Gene Expression by Magnetic Hyperthermia», σε *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2019, 138, 326-343
- [53] Matsumoto, Y.; Nichols, J.W.; Toh, K.; Nomoto, T.; Cabral, H.; Miura, Y.; Christie, R.J.; Yamada, N.; Ogura, T.; Kano, M.R.; et al., «Vascular Bursts Enhance Permeability of Tumour Blood Vessels and Improve Nanoparticle Delivery», σε *Nat. Nanotechnol.* 2016, 11, 533-538
- [54] Subhan, M.A.; Yalamarty, S.S.K.; Filipczak, N.; Parveen, F.; Torchilin, V.P., «Recent Advances in Tumor Targeting via EPR Effect for Cancer Treatment », σε *J. Pers. Med.* 2021, 11, 571
- [55] Torchilin, V. Tumor Delivery of Macromolecular Drugs Based on the EPR Effect. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011, 63, 131-135
- [56] Zhi, D.; Yang, T.; Yang, J.; Fu, S.; Zhang, S., «Targeting Strategies for Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy», σε *Acta Biomater.* 2020, 102, 13-34
- [57] Tomitaka, A.; Kaushik, A.; Kevadiya, B.D.; Mukadam, I.; Gendelman, H.E.; Khalili, K.; Liu, G.; Nair, M., «Surface-Engineered Multimodal Magnetic Nanoparticles to Manage CNS Diseases.», σε *Drug Discov. Today* 2019, 24, 873-882
- [58] Abd Elrahman, A.A.; Mansour, F.R., «Targeted Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Preparation, Functionalization and Biomedical Application.», σε *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019, 52, 702-712
- [59] Nikitin, M.P.; Zelepukin, I.V.; Shipunova, V.O.; Sokolov, I.L.; Deyev, S.M.; Nikitin, P.I., «Enhancement of the Blood-Circulation Time and Performance of Nanomedicines via the Forced Clearance of Erythrocytes», σε *Nat. Biomed. Eng.* 2020, 4, 717-731

- [60] Zelepukin, I.V.; Yaremenko, A.V.; Yuryev, M.V.; Mirkasymov, A.B.; Sokolov, I.L.; Deyev, S.M.; Nikitin, P.I.; Nikitin, M.P, « Fast Processes of Nanoparticle Blood Clearance: Comprehensive Study.», σε J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc. 2020, 326, 181–191
- [61] ThermoFisher Scientific web page, « Electroporation », <https://www.thermofisher.com/us/en/home/references/gibco-cell-culture-basics/transfection-basics/methods/electroporation.html>
- [62] M. Forti, P. R. Alonso, P. H. Gargano, G. Rubiolo, «Adhesion Energy of the Fe(BCC)/Magnetite Interface within the DFT Approach», 2015, DOI:[10.1016/j.mspro.2015.04.169](https://doi.org/10.1016/j.mspro.2015.04.169)
- [63] Wang C-Y, Fu C-C, and Liu Y-C., “Effects of using light-emitting diodes on the cultivation of *Spirulina platensis*.” *Biochemical Engineering Journal* Vol. 37 No. 1 (2007): pp. 21–25. DOI [10.1016/j.bej.2007.03.004](https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.03.004).
- [64] Richmond, A. “Physiological principles and modes of cultivation in mass production of photoautotrophic microalgae.” *Chemicals from Microalgae* (1999): pp. 353–386
- [65] Carvalho A. P., Monteiro C. M., and Malcata F. X., “Simultaneous effect of irradiance and temperature on biochemical composition of the microalga *Pavlova lutheri*.” *Journal of Applied Phycology* Vol. 21 No. 5 (2009): pp. 543–552. DOI [10.1007/s10811-009-9415-z](https://doi.org/10.1007/s10811-009-9415-z)
- [66] Jensen S. and Knutsen G., “Influence of light and temperature on photoinhibition of photosynthesis in *Spirulina platensis*.” *Journal of Applied Phycology* Vol. 5 No. 5 (1993): pp. 495–504. DOI [10.1007/BF02182508](https://doi.org/10.1007/BF02182508)
- [67] Lukavsky, J. “Vonshak, A. (Ed.): *Spirulina platensis* (Arthrospira). Physiology, Cell Biology and Biotechnology.” *Photosynthetica* Vol. 38 No. 4 (2000): p. 552. DOI [10.1023/A:1012498515734](https://doi.org/10.1023/A:1012498515734)
- [68] Richmond A. *Handbook of Microalgal Culture: Biotechnology and Applied Phycology*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK (2003)
- [69] Alberto P. Guimarães, «Principles of Nanomagnetism», Springer, 2017, ISBN 978-3-319-86618-5
- [70] S. K. Das, S. U. Choi, W. Yu, T. Pradeep, «Nanofluids: Science and technology», wiley, 2007, ISBN 978-0-470-07473-2

- [71] Costica Caizer, Mahendra Rai, «Magnetic Nanoparticles in Human Health and Medicine: Current Medical Applications and Alternative Therapy of Cancer», wiley, 2021, ISBN 978-1-119-75474-9
- [72] Jay D. Humphrey, Sherry L. O'Rourke, « An Introduction to Biomechanics: Solids and Fluids, Analysis and Design», Springer, 2015, ISBN 978-1493926220
- [73] J. M. D. Coey, «Magnetism and Magnetic Materials», Εκδόσεις Cambridge University Press, 2009, ISBN 978-0-521-81614-4
- [74] D. Jiles, « Introduction to Magnetism and Magnetic Materials, 3rd Edition», Εκδόσεις CRC Press, 2015, ISBN 9781482238877