

Mikrokapsler af alginat - innovative anvendelser

Kapslerne kan eksempelvis indeholde insulinproducerende celler, som tænkes placeret i bughulen på diabetespatienter. De kan også indeholde nanomagneter og bringes til at rotere, så de fungerer som bløde minirobotter, der kan styres over centimeterafstande.

Af Frank Hues Hedlund

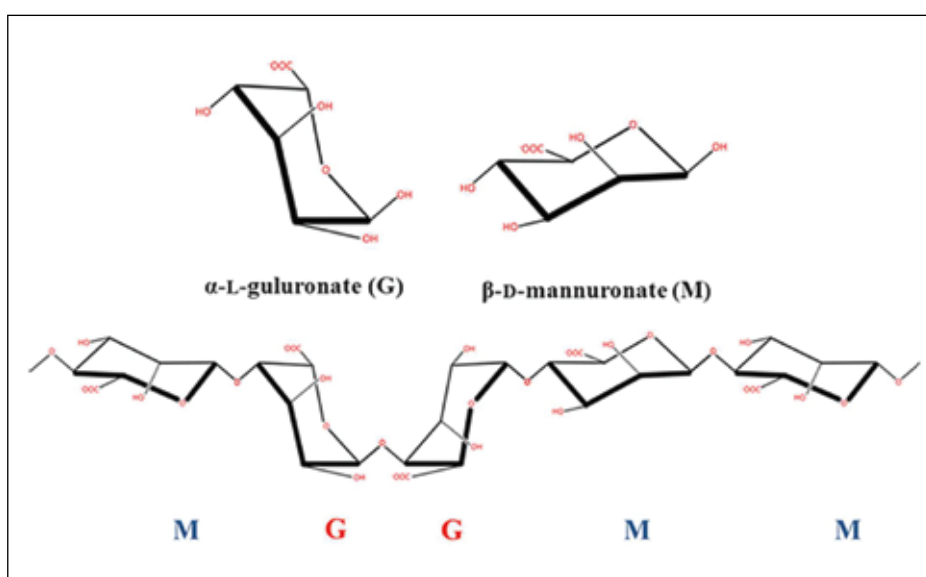
Alginat er en ligekædet binær blok-polymer af 1-4 linket β -D-mannuronat (M) og α -L-guluronat (G), som udvindes af brunalger. Sekvensen af monomererne kan i princippet beskrives som repeterende blokke af for eksempel rene G-G blokke, rene M-M blokke, eller skiftevis G-M blokke. Mængdeforholdet af blok-kene varierer dels med algearten og dels i de forskellige plantedele af den enkelte alge, hvilket har indflydelse på alginat-typens fysiske og kemiske egenskaber.

Protoniseret alginatsyre er uopløselig i vand, mens salte af monovalente kationer er opløselige. Salte af divalente kationer får alginatet til at krydsbinde og folde, hvorfor det er tungtopløseligt.

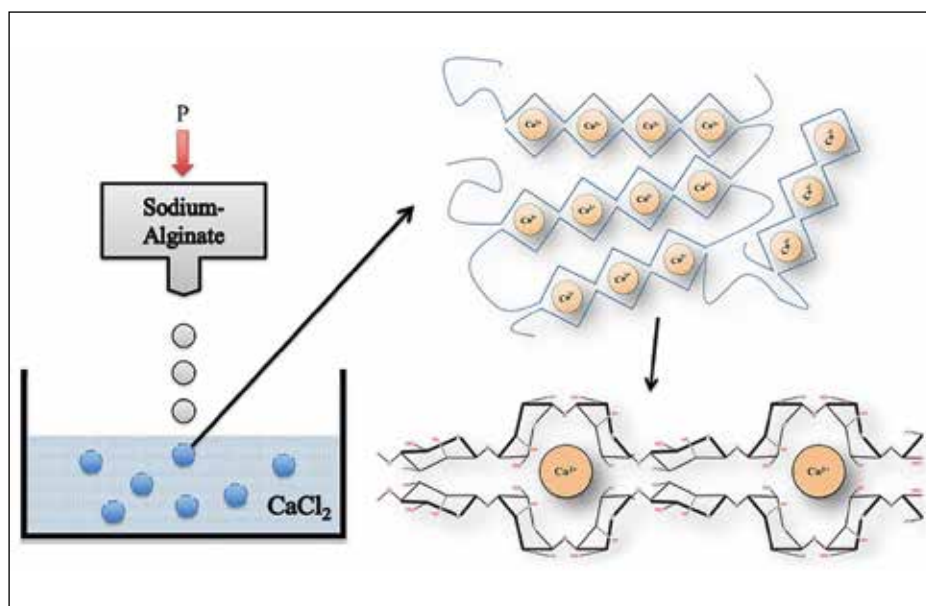
Figur 1 viser alginats to byggeblokke, samt hvordan en M-G-G-M sekvens kan danne en skålformet struktur, der rumligt giver plads til en ion. Ved at tilføre dråber af natriumalginat til en CaCl_2 -opløsning, kan de skålformede strukturer og de divalente ioner få alginatet til at ordne sig i en æggebakke-lignende struktur og danne en mikrokapsel, som skitseret i figur 2. Barium- og strontiumioner giver samme type foldning og kapseldannelse, men bindingen af disse ioner favoriseres af en lidt anden blok-sammensætning. Det er derved muligt at styre forskellige egenskaber som stivhed og styrke af mikrokapslerne. Størrelsen af mikrokapslen kan styres ved passende systemer til dråbe- eller aerosoldannelse, fra titals af nanometer til millimeter. Størrelsen er omkring $500\text{ }\mu\text{m}$ for de to anvendelser, som skitseres herunder.

Insulin

Insulin produceres af betaceller i de Langerhanske øer i bugspytkirtlen. Cellerne er spredt som små øer i bugspytkirtlens endokrine væv. Ved at tilføre disse celleøer til en alginatopløsning kan



Figur 1. Alginat er en blok-polymer af 1-4 linket β -D-mannuronat (M) og α -L-guluronat (G). Sekvensen M-G-G-M kan danne en skålformet struktur, der rumligt giver plads til en kation. Kilde: [1].



Figur 2. Ved at dryppe natriumalginat ned i en CaCl_2 -opløsning kan de divalente kationer få alginatet til at ordne sig i en æggebakke-lignende struktur og danne en mikrokapsel. Kilde: [1].

cellerne indkapsles i alginatet. Mikro-kapslerne kan derefter implanteres i bughulen på diabetes-1 patienter, hvor perspektivet er, at celleøerne løbende reagerer på kroppens aktuelle behov for insulinproduktion.

Der er dog en række udfordringer med immunologiske reaktioner, som først skal løses. Selv ultrarent alginat indeholder algebestanddele eller urenheder fra oprensningen, som aktiverer immunforsvaret. Der er også problemer med nedbrydningsprodukter fra celleøerne. Når en betacelle går til grunde, frigives cytoplasmaet i kapslen, som derefter diffunderer ud i bughulen, hvilket også aktiverer immunforsvaret mod mikrokapslen. Cytoplasmaet indeholder eksempelvis high-mobility group box 1 protein (HMGB1), som i en levende celledes kerne spiller en rolle i snoningen af DNA og i syntesen af proteiner, men uden for cellen er et alarmmolekyle, som udløser en immunologisk kaskadereaktion [1].

Minirobot, eventuelt med nyttelast

En anden anvendelse har fokuseret på at tilføre magnetiske partikler i nanostørrelse til en natriumalginatopløsning. Ved at lade alginatdråberne passere et kraftigt magnetfelt inden de rammer CaCl_2 -opløsningen, bliver de magnetiske partikler orienterede, så partiklen får et magnetisk dipolmoment og mikrokapslen bliver også svagt deformeret til en ellipsoide.

Ved at anbringe mikrokapslen i et roterende magnetfelt kan den bringes til at rotere og flytte sig, så den bliver en minirobot. Forskerne var i stand til at styre en mikrokapsel over en glasoverflade eller over biologisk væv (en rottetarm) over centimeterafstande. Minirobotten kan også manipulere og flytte enkeltceller.

Andre mulige anvendelser er at lade mikrokapslen indeholde en nyttelast, som kan styres frem mod et bestemt mål, hvorefter nyttelasten frigives ved diffusion.

Forskerne har nok haft tungen i kinden, da de fandt på akronymet til deres minirobotter: Magnetically Aligned Nanorods in Alginate Capsules (MANiACs) [2].

E-mail:

Frank Huess Hedlund: fhhe@cowi.com

Referencer

1. G.A. Paredes Juárez, M. Spasojevic, M.M. Faas, P. de Vos, Immunological and Technical Considerations in Application of Alginate-Based Microencapsulation Systems, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2 (2014). doi:10.3389/fbioe.2014.00026.
2. L.O. Mair, S. Chowdhury, G.A. Paredes-Juarez, M. Guix, C. Bi, B. Johnson, B.W. English, S. Jafari, J. Baker-McKee, J. Watson-Daniels, O. Hale, P. Stepanov, D. Sun, Z. Baker, C. Ropp, S.B. Raval, D.R. Arifin, J.W.M. Bulte, I.N. Weinberg, B.A. Evans, D.J. Cappelleri, Magnetically aligned nanorods in alginate capsules (MANiACs): Soft matter tumbling robots for manipulation and drug delivery, *Micromachines*. 10 (2019). doi:10.3390/mi10040230.

Konfigureret efter jeres behov

-Biostorage you can depend on

NYHED



ExGuard



BioUltra



BioPlus



BioMidi



BioCompact II



BioCompact



Udviklet og produceret i Danmark

Se mere på gram-bioline.com

bioline

GRAM

Biostorage you can depend on

Gram Commercial | Aage Grams Vej 1 | DK-6500 Vojens | Tlf. 73 20 13 00 | info@gram-bioline.com | www.gram-bioline.com
Gram Commercial filial af Hoshizaki Europe BV, Holland