

DIPLOMAMUNKA

**Orvosbiológiai célú lágyszövetek
szerkezetvizsgálata kisméretű
röntgenszórással**

Milecz-Mitykó Richárd

Témavezető: Dr. Varga Zoltán

MTA TTK

Tanszéki konzulens: Dr. Légrády Dávid

egyetemi docens

BME

Nukleáris Technikai Intézet



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BME 2018

Kiírás

Elvárások: angol nyelvtudás, jó programozási készség, jártasság a számítógép-vezérelt mérés technikában, valamint a mérésiértékelés numerikus és statisztikai módszereiben

Leírás: A foszfolipidekből felépülő membránok, liposzómák, vagy bővebben vezikulák az élő szervezetekben kiemelten fontos feladatokat töltenek be, mint biofizikai/-kémiai határolók, reakciófelületek, valamint szállítórendszerek. Ez utóbbira példák az élő sejtek által nagy mennyiségben termelt és kibocsátott extracelluláris vezikulák, melyek az intercelluláris kommunikáció manapság is aktívan kutatott ágensei. Ezt a mechanizmust használják fel többek közt a liposzómás gyógyszerhordozók, melyeket az adott hatóanyag irányított célbajuttatására optimalizálnak, ezáltal csökkentve a mellékhatásokat, illetve növelve a terápiás hatást. A témára jelentkező hallgató az MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézetének Biológiai Nanokémia Kutatócsoportjában folyó, liposzómás- ill. mikrovezikulás témájú munkába kapcsolódik be, a rendszerek komplex fizikai-kémiai jellemzésével.

A téma keretében a hallgató feladatai:

- liposzómás rendszerek, valamint szerves- és szervetlen nanorészecskék alapvető fiziko-kémiai tulajdonságainak megismerése,
- ezen anyagi rendszerek főbb jellemzési módszereinek (DLS, TEM, SAXS) elsajátítása
- kisszögű szórás kísérletek kidolgozása és elvégzése, valamint
- számítógépes módszerek kifejlesztése az eredmények értelmezésére.

Önállósági nyilatkozat

Alulírott Milecz-Mitykó Richárd a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem fizika MSc szakos hallgatója kijelentem, hogy ezt a szakdolgozatot meg nem engedett segédeszközök nélkül, önállóan, a témavezető irányításával készítettem, és csak a megadott forrásokat használtam fel.

Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból vettem, a forrás megadásával jelöltem.

Budapest 2018. VI. 9.

Tartalomjegyzék

1. Arany nanorészecskék	4
1.1. Vizsgálat	4
1.2. ANR CT kontrasztanyagként	5
2. Üreges szilika gömbök	6
2.1. Áramlásos citometria	6
2.2. Üreges részecske standard	6
3. Kiszögű röntgenszórás (SAXS)	7
3.1. Intenzitás	7
3.2. Guinier-analízis	10
4. Felhasznált anyagok és módszerek	12
4.1. Minták	12
4.2. Szinkrotronos mérés	14
4.3. Mérés az MTA TTK SAXS laborjában	15
5. Modellek	17
5.1. Forma faktorok leírása	17
5.2. Struktúra faktor	23
5.3. A modellparaméterek hatásanalízise	25
6. Eredmények	30
7. Illesztések eredményei a PEGilált arany nanorészecskés rendszer esetében	32
8. Illesztések eredményei üreges szilika nanorészecskék esetén	45
9. Összefoglalás	49
10. Köszönetnyilvánítás	51
11. Hivatkozások	52

1. Arany nanorészecskék

A tumorelleses szerek egyik legnagyobb problémája a megfelelő hordozórendszer megtalálása. A nanotechnológia fejlődése figyelemre méltó előretöréseket hozott magával a hangolható, személyre szabható hordozók terén. A fém alapú hordozók különösen nagy érdeklődésre tartanak számot méretfüggő tulajdonságaik és viselkedésük miatt, ami a gyógyszerbevétel célzásának, leadásának és folytonosságának szabályzását teszi lehetővé. A fémes hordozók potenciális arzenáljából az arany-nanorészecskék (ANR) egyedi optikai, fizikai kémiai és biológiai tulajdonságaik miatt különösen sok figyelmet kapnak. Ezek közül kiemelném:

- A felszíni plazmon rezonancia (SPR) jelensége eredményezi az arany nanorészecskék a tömbös anyagban nem megfigyelhető optikai tulajdonságait, pl. részecskemérettől függő hullámhosszon megnövekedett abszorpciót.
- Az arany részecske felületének kémiai karaktere más részecskék környezetből való felvételét és leadását teszi lehetővé, melyet potenciálisan szabályozni lehet. A felületre különböző molekulák kapcsolhatók amik a részecskét speciális tulajdonságokkal ruházzák fel. Ezt funkcionálásnak nevezzük.
- Az arany nagy rendszáma illetve elektronsűrűsége miatt röntgen- és elektronsugárzás segítségével könnyen detektálható. Emiatt az aranyat röntgen markerként vagy részecskék formájában CT kontrasztanyagként felhasználhatók.[1]

1.1. Vizsgálat

A részecske mérete különösen fontos a gyógyászatban használni kívánt nanorészecskék esetében mivel ez kapcsolatban áll a részecske toxicitásával, bioakkumulációjával és biohasznosulásával. Jelenleg már 10 nm-nél kisebb átmérőjű részecskéket is elő lehet állítani. Ilyen kis méret esetén a részecskéket a szervezet hajlamosabb felvenni, továbbá a sejtemembránon is képesek átjutni. Az arany részecskék több orvosi felhasználás szempontjából hasznos tulajdonsággal is rendelkeznek. Továbbá véralvadás irányítására, vagy épp vírusok imitálásával immunizációra irányuló kísérletek is folynak.[2][3][4]

A méretmeghatározásra tipikusan használt dinamikus fényszórás (DLS) ezeknél a részecskéknél gyakran problémákba ütközik. Az ANR-oldat optikai tulajdonságai (abszorpció) a használható fényforrások halmazát szűkíti. Ez orvosolható az oldat hígításával ami viszont a jel-zaj viszony romlásához vezet. További probléma, hogy ilyen kis méretnél a DLS jel már elkezdi megközelíteni a zajszintet.

A röntgen és elektron alapú módszerek tipikusan megbízhatóbbnak tekinthetők ANR-k vizsgálatára. Transzmissziós elektron mikroszkópos (TEM) méréssel a részecskék mérete és felszíne válik jellemezhetővé. Röntgenszórással a részecskék méretének meghatározása és felépítése vizsgálható. Utóbbi főleg funkcionizált ANR-k esetében lehet releváns. [5]

A kisszögű röntgenszórás (SAXS) alapján nyert adatok és egy megfelelő kiindulási modell segítségével elvben a funkcionizált ANR szerkezete feltérképezhető.

1.2. ANR CT kontrasztanyagként

A CT kontrasztanyagok a hasonló vagy alacsonyabb gyengítési tényezőjű szövetek jel-zaj viszonyát hivatott javítani. A jelenleg használt kontrasztanyagok többnyire alacsony moláris tömegű jódozott aromás vegyületek amelyek alacsony toxicitással és jó vízoldhatósággal rendelkeznek. Ezek viszont hamar kiürülnek a vérkeringésből, ami többszöri injektálást is szükségessé tehet. Nagy mennyiségű jódos kontrasztanyag szervezetbe juttatása akár pajzsmirigy zavarok kialakulásához is vezethet.

Az arany fajlagos kontrasztnövelő képessége nagy elektronsűrűsége miatt jóval nagyobb. Pusztá tömege (sűrűsége) miatt pedig a retenciós ideje is tipikusan nagyobb, mint a hagyományos kontrasztanyagoké.

Az ANR alapú részecskéket/rendszereket úgy kell megtervezni hogy azok a kontrasztanyagokkal szemben támasztott elvárásoknak megfeleljenek.

- Bejuttatás: a részecske szervezetbe juttatása és azon belül a célzott területre való transzportja.
- Nem toxikus: a bejuttatott anyag bejutás, tárolás és tisztulás során se okozzon kárt a szervezetnek.
- Célozottság: az anyag felhalmozódjon és ott is maradjon a célterületen.

- Kontraszt javítás: a részecske jelenléte növelje a régió gyengítési együtthatóját a környezethez képest. Erre az arany alapvetően képes, csupán elég nagy koncentrációban kell jelen lennie.[6]

Ezen tulajdonságok ANR-k esetében javíthatók funkcionizáló részecskékkel amiket az arany szemcsékhez kapcsolhatunk. PEG-láncokkal a részecskék retenciós ideje növelhető, ami növeli a tumorbeli akkumulációját. Az akkumuláció pl. tumor nekrozis faktor (TNF) részecskéhez csatolásával is növelhető.[7]

Von Maltzahn és csoportja 13x47nm-es PEGilált rúd alakú arany nanorészecskéket injektáltak daganatos egerekbe. CT segítségével lokalizálták a tumorban felhalmozódott nanorudakat, és a kapott kép segítségével tervezték meg a lézer besugárzásos kezelést. A kezelés lényege hogy a használt ANR-k – a szövetekhez képest – jelentékeny közel-infravörös elnyelése az akkumuláció helyének felmelegítését teszi lehetővé lézeres besugárzás hatására, így elpusztítva a tumort a hagyományos terápiákra jellemző mellékhatások elkerülése mellett.[8]

2. Üreges szilika gömbök

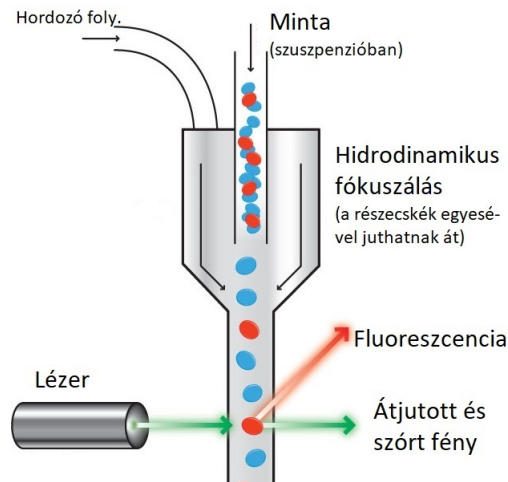
2.1. Áramlásos citometria

Tipikusan biotechnológiában használatos lézer (vagy esetleg impedancia) alapú technika, amit sejtszámlálásra illetve -szelektálásra és biomarker detektálásra használnak. A módszer lényege, hogy egy adott mintát tartalmazó folyadékáramot áramoltatunk keresztül egy elektronikus detektorrendszeren, miközben lézerrel átvilágítjuk (lásd 1. ábra).

A transzmittált, szórt vagy fluoreszcens jel alapján a folyadékáram tartalmát számlálni illetve azonosítani lehet.

2.2. Üreges részecske standard

A fény alapú detektálási módszerek (pl. DLS, áramlásos citometria) esetében a detektálás megbízhatóságának hatásfokának javítása érdekében gyakran használnak kalibrációs standardokat. A liposzómák és az egyéb, a sejtek méretéhez képest apró üreges elemek optikai alapú azonosítása jelenleg megfelelő kalibrációs anyag hiányában nehézkes. A fenti probléma



1. ábra. Áramlásos citometria elve

megoldására Dr. Varga Zoltán és Pálmai Marcell üreges szilika nanorészecskéket állított elő mint lehetséges kalibrációs standard anyag.

3. Kiszögű röntgenszórás (SAXS)

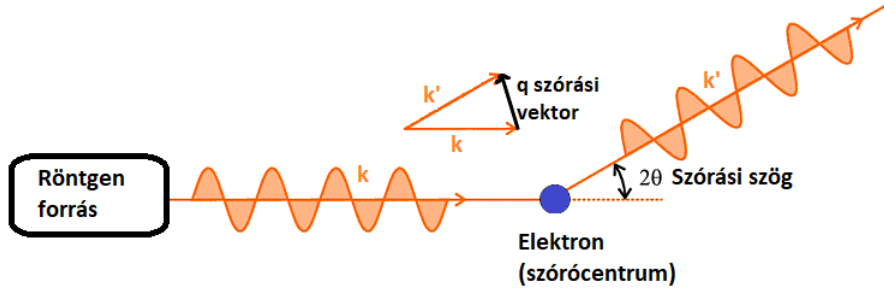
3.1. Intenzitás

A szórás kísérletek során a minta próba-részecskéikkel (leggyakrabban neutronok, fotonok) való kölcsönhatásával próbálunk információt szerezni. Ehhez fontos, hogy a kölcsönhatás mértéke, erőssége a mintán belül valamilyen inhomogenitással (kontraszttal) bírjon. Röntgenszórás esetében a használt elektromágneses sugárzás az elektronokon szóródik, így a kísérlet eredményeképpen kapott szórási kép az anyag elektronsűrűségének térbeli változásairól hordoz információt. A szóródás mértékét tipikusan az ún. szórási vektorral (\vec{q}) jellemezzük, ami definíció szerint a szórt és a beeső sugárzás hullámszámvektorainak vektori különbsége (2. ábra). A szórási vektornak a szórási szöggel való, a szórás kísérlet geometriai viszonyaiból meghatározható kapcsolatát az alábbi összefüggés írja le

$$\vec{k} - \vec{k}' = \Delta\vec{k} = \vec{q}; \quad |\vec{q}| = q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin\left(\frac{2\theta}{2}\right), \quad (1)$$

ahol 2θ a szórási szög, λ a használt sugárzás hullámhossza.

Minél kisebb $|\vec{q}|$ értéke, annál nagyobb mérettartományról szerzünk információt. A kiszögű röntgenszórás (small-angle X-ray scattering – SAXS) az atomi méretskálához képest



2. ábra. Röntgenszórás, szórási szög és szórási vektor

nagyméretű, a körülbelül 1-100 nm-es mérettartományba eső objektumok vizsgálatát teszi lehetővé.

A mintára beeső röntgensugárzás rugalmas (Rayleigh v. Thomson) és – a SAXS esetén elhanyagolható mértékű – rugalmatlan (Compton) szórást szenved. Ha a mintát egy $\rho(\vec{r})$ elektronsűrűség-függvénnyel jellemezzük, akkor a szórási amplitúdó az elektronsűrűség Fourier-transzformáltja: [9, 10, 11, 12]

$$A(\vec{q}) = \iiint \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d^3\vec{r} \quad (2)$$

A megvilágított mintától bizonyos távolságra elhelyezett detektor a beeső sugárzás intenzitását, azaz a fotonok által leadott energiát érzékeli, mely a hullámamplitúdó abszolútérték-négyzetével arányos:

$$I(\vec{q}) \propto |A(\vec{q})|^2 = \left| \iiint \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d^3\vec{r} \right|^2. \quad (3)$$

Belátható, hogy izotrop rendszerek esetén (ahol nincs kitüntetett irány, azaz $\rho(\vec{r}) \equiv \rho(|\vec{r}|)$) a szórt amplitúdó a \vec{q} vektornak szintén csak a nagyságától fog függni.

A Fourier transzformáció lineáris volta miatt több szórócentrum (atom vagy nagyobb objektum) esetén, azaz ha az elektronsűrűség több részre tagolható, az amplitúdó is tagokra bontható:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_j \rho_j(\vec{r} - \vec{R}_j) \quad (4)$$

$$A(\vec{q}) = \sum_j \iiint \rho_j(\vec{r} - \vec{R}_j) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d^3\vec{r} = \sum_j F_j(\vec{q}) e^{-i\vec{q}\vec{R}_j}, \quad (5)$$

ahol \vec{R}_j a j -edik szórócentrum középpontjának helyvektora. Az így bevezetett $F_j(\vec{q})$

mennyiséget a j -edik objektum szórási tényezőjének vagy formafaktorának nevezzük. Ebben az esetben az intenzitásra az

$$I(\vec{q}) \propto \sum_j |F_j(\vec{q})|^2 + \sum_j \sum_{k \neq j} F_j(\vec{q}) F_k^*(\vec{q}) e^{-i\vec{q}(\vec{R}_j - \vec{R}_k)} \quad (6)$$

alak adódik. Abban az esetben, ha az egyes $\rho_j(\vec{r})$ -ek izotropak – azaz a dolgozatomban tárgyalt részecskék esetében is – az intenzitás tovább egyszerűsödik:

$$I(q) \propto \sum_j |F_j(q)|^2 + \sum_j \sum_{k:k>j} F_j(q) F_k(q) \cos(\vec{q}(\vec{R}_j - \vec{R}_k)) \quad (7)$$

Az interferencia tagot az ún. struktúra faktor segítségével szokás figyelembe venni. Ezzel a struktúra faktoriala kölcsönhatási tagban szereplő forma faktort szokás megszorozni.

A legegyszerűbb, azaz teljesen monodiszperz rendszer esetén:

$$I(q) = |F(q)|^2 \cdot N \left[1 + \frac{1}{N} \sum_j \sum_{k:k>j} \cos(\vec{q}(\vec{R}_j - \vec{R}_k)) \right] = |F(q)|^2 NS(q) \quad (8)$$

ahol N az azonos részecskék száma. Amennyiben enyhe polidiszperzitás jellemzi a rendszert, akkor a struktúra faktor az alábbi módon építhető be:

$$I(q) = \frac{1}{N} \int p(\vec{r}) F^2(\vec{r}, q) d\vec{r} \cdot S(\vec{a}, q) \quad (9)$$

Ahol F a részecske forma faktora, \vec{r} a részecske méretparamétereinek vektora, $p(\vec{r})$ az adott paraméterekkel rendelkező részecskék száma, N az összes részecskék száma, és $S(\vec{a}, q)$ a struktúra faktor.

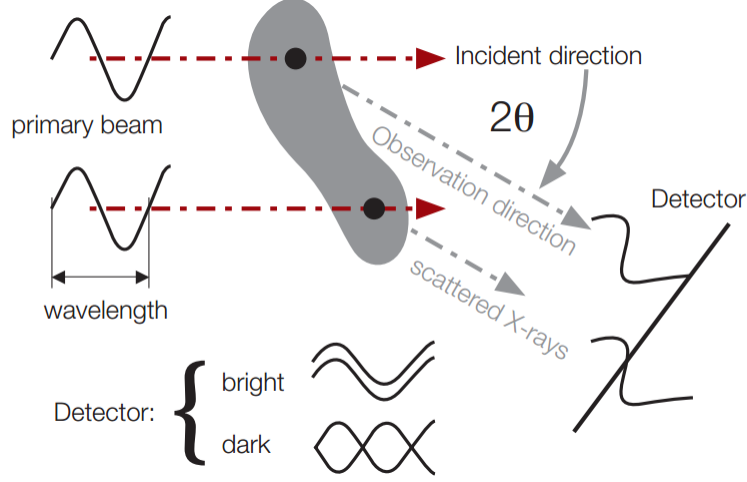
Az irodalomban sokféle kölcsönhatásnak megfelelő struktúra faktor (kemény gömb, ragadós gömb stb.) található, valamint többféle közelítést is kidolgoztak a polidiszperzitás figyelembe vételére. [13]

Az interferenciatag egymással gyengén kölcsönható részecskék híg oldata esetén a részecskék relatív pozícióinak korrelálatlansága miatt elhanyagolható, így az intenzitás az egyedi részecskék intenzitásainak, a forma faktorok abszolútérték-négyzeteinek összege.

Ebben az esetben a polidiszperzitás egzakt módon figyelembe vehető a súlyozott átlaggal:

$$\text{diszkrét: } I(q) \propto \frac{\sum_j I(q, R_j) p(R_j)}{\sum_j p(R_j)} \quad \text{folytonos: } I(q) = \frac{\int I(q, r) p(r) dr}{\int p(r) dr} \quad (10)$$

ahol $I(q, R_j)$ (vagy $I(q, r)$) az adott R_j (vagy r) méretekkel rendelkező részecske intenzitás járuléka, $p(R_j)$ (vagy $p(r)$) pedig a részecske előfordulásának valószínűsége (statisztikai súly).



3. ábra. A detektornál mérhető, interferencia eredményezte intenzitás [14]

3.2. Guinier-analízis

Általános esetben elmondható hogy

$$I(\vec{q}) \propto |F(\vec{q})|^2 = \iint \rho(\vec{r}_1) e^{-i\vec{q}\vec{r}_1} \rho(\vec{r}_2) e^{i\vec{q}\vec{r}_2} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 = \iint \rho(\vec{r} + \vec{r}_2) \rho(\vec{r}_2) e^{-i\vec{q}\vec{r}} = \int \Gamma(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d\vec{r}, \quad (11)$$

ahol \vec{r}_1 és \vec{r}_2 két helyvektor, $r = r_1 - r_2$ a Γ pedig az úgynevezett párkorrelációs függvény. Bevezetve néhány további jelölést:

$$\Gamma(\vec{r}) = \int \rho(\vec{r} + \vec{r}_2) \rho(\vec{r}_2) d\vec{r}_2 \quad (12)$$

$$\Gamma(r) = \frac{1}{4\pi} \int \Gamma(\vec{r}) d\Omega \quad (13)$$

$$\gamma(r) = \frac{\Gamma(r)}{V_{\text{részecke}}} \quad (14)$$

$$I(q) = V_{\text{részecke}} \int_0^{\infty} r^2 \gamma(r) \frac{\sin(qr)}{qr} dr \quad (15)$$

Izotrop esetben, és ha $q \approx 0$ akkor a szinuszos tag sorba fejthető, az intenzitás egyszerűbb alakban írható fel:

$$\begin{aligned} I(q) &= 4\pi \int_0^{\infty} \gamma(r) r^2 \left(\frac{\sin(qr)}{qr} \right) dr \\ &\approx 4\pi \int_0^{\infty} r^2 \gamma(r) \cdot 1 dr - \frac{4\pi}{6} \int_0^{\infty} r^4 q^2 \gamma(r) = I_0 \left(1 - \frac{1}{3} R_g^2 q^2 \right) \end{aligned} \quad (16)$$

alak	R_g
gömb	$R\sqrt{\frac{3}{5}}$
lapos korong	$\frac{R}{\sqrt{2}}$
pálca	$\frac{L}{\sqrt{12}}$
henger	$\sqrt{R^2/2 + L^2/12}$
polimer lánc	$Nl/\sqrt{6}$

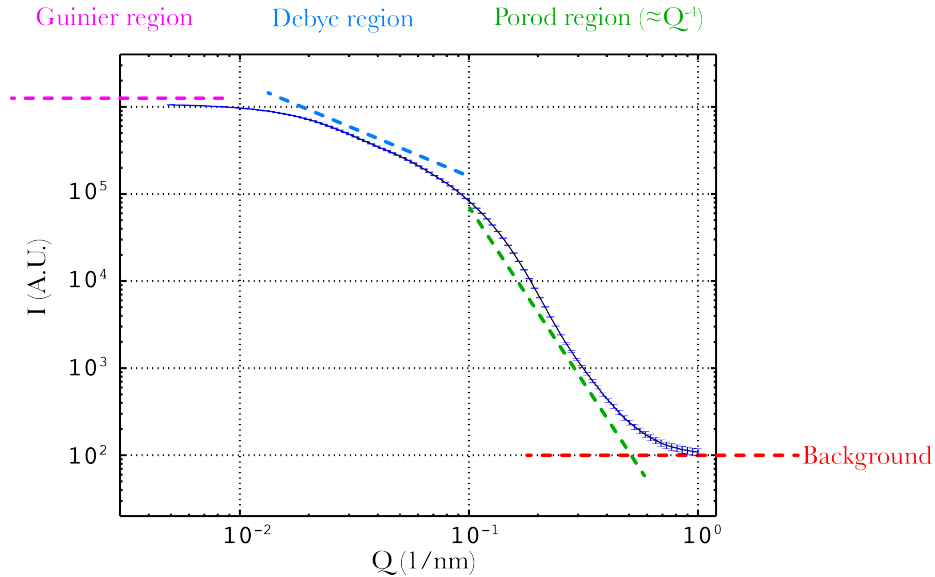
1. táblázat. Girációs sugár és különböző objektumok méretparamétereinek összefüggése, R a sugár, L a hossz ill. magasság, N a monomerek száma, l a monomer hossza

$$I_0 = 4\pi \int_0^\infty r^2 \gamma(r) dr, \quad R_g = \frac{1}{2} \frac{4\pi \int_0^\infty r^4 \gamma(r) dr}{4\pi \int_0^\infty r^2 \gamma(r) dr} = \frac{1}{2} \frac{\int \gamma(r) r^2 dr^3}{\int \gamma(r) dr^3} \quad (17)$$

ahol R_g a részecske girációs sugara I_0 pedig az intenzitás amplitúdója. Ez a girációs sugár a részecske méretével áll a részecske alakjától függő kapcsolatban (1. táblázat). A 16. egyenlet utolsó tagja egy exponenciális függvény sorfejtésének első két tagja. Emiatt kis q értékek esetében az intenzitást

$$I(q) = I_0 e^{\frac{-R_g^2 q^2}{3}} \quad (18)$$

kifejezéssel közelíthetjük. Ez a Guinier-közelítés amit a részecske alakjának ismeretében gyakran méretének meghatározására használnak, azaz ha a mért intenzitásgörbe kezdeti (Guinier) szakaszára (lásd 4. ábra) a fenti exponenciális képletet illesztjük, megadható a R_g és I_0 . A közelítés akkor érvényes ha $R_g q_{max} \ll 1$ Ellenkező esetben ugyanis nem csak a részecske teljes egészéhez, hanem annak belső szerkezetéhez kapcsolható szórást is figyelembe vessük. Az I_0 és R_g paramétereket gyakran az exponenciális képletből logaritmussal és átrendezéssel kapható $\ln I(q) q^2$ görbéjére történő egyenes illesztéssel határozzák meg az egyenesillesztés robusztusabb volta miatt.



4. ábra. A SAXS intenzitásgörbe jellegzetes régiói: Guinier régió ($q < 10^{-2}$, magenta), Debye régió ($10^{-2} < q < 10^{-1}$, világoskék), Porod régió ($q > 10^{-1}$, zöld), háttér (piros). (Kép forrása: <http://www.lookingatnothing.com/index.php/archives/846>)

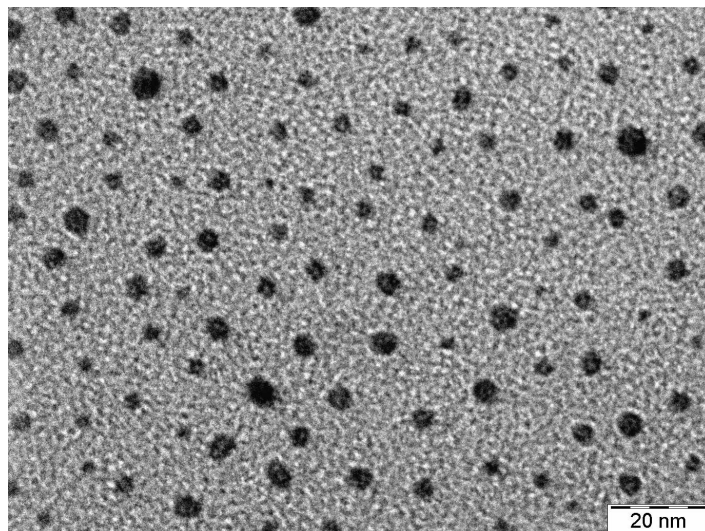
4. Felhasznált anyagok és módszerek

4.1. Minták

A minták eltérő tömegszámú poli-etilén glikollal beborított (PEGilált) arany nanorészecskék voltak, melyeket az MTA TTK AKI Biológiai Nanokémiai Kutatócsapatában Nyamsuren Yeruult preparált.

A TAU4-es minta elkészítése során $15 \mu\text{l}$ szilárd aranyat 5 ml-es üvegcsébe helyezték, majd az arra öntött n-hexánt nitrogénárammal elpárologtatták. 2 ml diklórmetán hozzáadása után a keveréket 5 percre ultrahngos fürdőbe helyezték a szemcsék diszpergálása céljából. Ezt követően 30 ng 5 kDa-os PEG-SH-t adtak, majd 24 órán át szobahőmérsékleten keverték el a diszperzióban. A diklórmetánt nitrogénárammal elpárologtatták és a diklórmetán részecskéket 2 nl vízzel felöntötték, majd 4×45 ml Millipore vízzel dializálták 30 napon keresztül. Mérés előtt a keveréket vízzel 100-szorosára hígították. A TAU5 esetében ugyanezen eljárást alkalmazták azzal a különbséggel hogy a felhasznált PEG 2000 Da-s volt az 5000 Da helyett. A TAU6-minta esetében a 30 mg 800 Da-os PEG-et adtak az arany szuszpenzióhoz de nem por formában, hanem 0.5 ml diklórmetánban elkeverve.

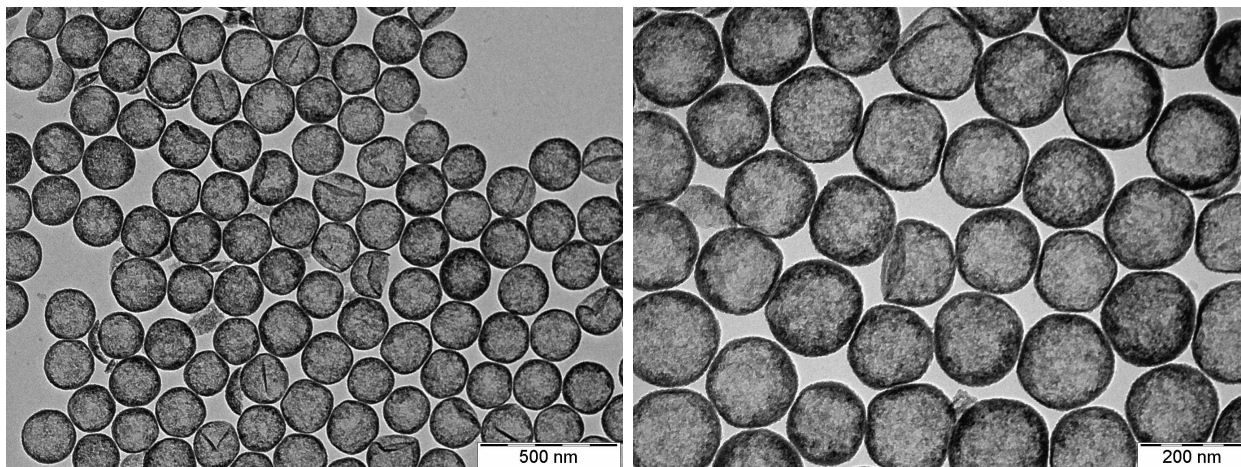
A használt arany szemcsék méretét transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) képek



5. ábra. Az arany hordozó részecskékről készült transzmissziós elektronmikroszkópos képek (Kiss Teréz)

(5. ábra) alapján meg lehet becsülni. Az üreges organoszilika gömböket ugyanebben a kutatócsoportban Pálmai Marcell szintetizálta. Előállításukhoz 1,2-bis(trietoxiszilil)etánt (BTEE, 96%, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ciklohexánt (G.R., 99.99 %, Lach-Ner, Továrni, Cseh Köztársaság), L-arginin (reagent grade, ≥ 98 %, TLC, Sigma-Aldrich) használt. 200 nm [PSI-0.2] és 400 nm-es [PSI-0.4] vízben oldott szilika diszperziókat a Kisker Biotech GmbH & Co. KG-tól (Steinfurt, Németország) szerzett be. A szintézishez nagytisztaságú (18.2 M Ω ·cm) desztillált vizet használt fel.

A szilika gömbhéjakat bázikus aminosav katalízis útján szintetizálta kemény sablon módszerrel (hard template approach) 4 ml-es csavaros nyakú fiolában [15], Röviden összefoglalva 300 μ l szilika diszperziót (50 mg/ml töménységben) és 2.4 mg L-arginint adott 1.7 ml vízhez. Ezt követően 130 μ l ciklohexánnal fedte le a vizes közeget és 134 μ l BTEE-t (az organoszilika héj prekursora) injektált az apoláris fázisba. Hagyta, hogy az elegy erőteljes keverés (500 rpm) mellett 60 °C-on reagáljon 24 órán keresztül. Ezt követően a ciklohexánt eltávolította, a pH-t 11.75 ± 0.05 -re állította be 150 μ l 1M NaOH oldat hozzáadásával, majd a diszperziót 24 órán át kevertette szobahőmérsékleten. Ezalatt az eredeti SiO₂ mag a NaOH hatására feloldódott, míg az organoszilika lúgos körülmények között mutatott rosszabb vízoldhatósága miatt nagyjából érintetlen maradt. Végül a mintát 2 ml-es Slide-A-LyzerTM MINI dializáló készülékkel (20K MWCO, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) segítségével, 42.5 ml vízzel 2 nap alatt összesen négyszer dializálta, hogy megszabaduljon a



6. ábra. Az üreges-szilika nanorészecskékről 8000-szeres (bal) és 16000-szeres (jobb) nagyítással készült transzmissziós elektronmikroszkópos képek. A várt gömb alaktól való eltérés a minta-előkészítés (szárítás) következménye. A képeket Kiss Teréz (Biológiai Nanokémia Kutatócsoport — MTA TTK) készítette.

felesleges NaOH-tól és egyéb melléktermékektől.

Az üreges szilika részecskékről TEM-képek készültek (6. ábra), amiket a későbbiekben egy közelítőleges méretmeghatározás használtam fel.

4.2. Szinkrotronos mérés

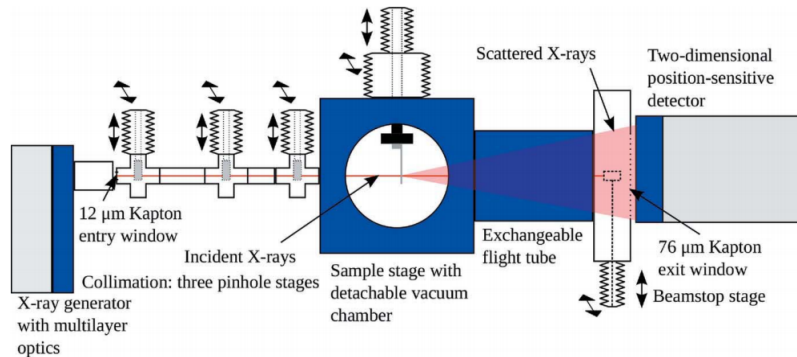
Az első üreges szilika szórési kísérletek a Helmholtz-Zentrum Berlin SAXS berendezésén [16] a PTB (Physikalisch-Technische Bundesanstalt) négy kristály monokromátoros a nyálábujában történtek [17] a BESSY II (Helmholtz-Zentrum Berlin, Németország) szinkrotron sugárforrással, $6000.0 (\pm 0.6)$ eV-os fotonokkal. A mérés során több minta szórési intenzitását is lemérték. A mintákat vákuumbiztos üveg kapillárisokba töltötték és nagyvákuum kamrába helyezték. A szórt fotonokat vákuum-kompatibilis $172.1 (\pm 0.2)$ μm -es pixelméretű Pilatus 1M hibrid pixel CMOS detektor (Dectris Ltd, Baden, Svájc) [18] gyűjtötte 20 percen keresztül, az éppen vizsgált kapillárisoktól $4544 (\pm 1)$ mm-re. A szórési görbéket az expozíciós idővel, az egyes pixelek által lefedett térszög nagyságával, a minta transzmissziójával és a nyáláb fluxusával normálták. Az arany részecskék mérése ugyanitt történt 3300 (hosszó geometriás) és 1100 mm-es (rövid geometriás) minta detektor távolságokkal.

4.3. Mérés az MTA TTK SAXS laborjában

A méréseimhez használt CREDO berendezés fő elemei egy 6095 mm hosszú X95 típusú optikai sínen vannak elhelyezve [19]. Ez az egységek relatív pozícióinak egyszerű változtatását teszi lehetővé. A párhuzamos és közel monokromatikus röntgennyalábot egy 30 W teljesítményű, réz anódú, mikrofókuszos röntgensóvel felszerelt GeniX^{3D} Cu ULD típusú integrált röntgengenerátor szolgáltatja (Xenocs SA, Sassenage, Franciaország). A röntgensugár elsődleges párhuzamosítását és monokromatizálását röntgensóhoz szervesen csatolt FOX^{3D} parabolikus multiréteges röntgentükör végzi. Ennek segítségével viszonylag erős fluxusú (kb. 10^8 foton/sec 1.1×1.5 mm² keresztmetszetben) és alacsony divergenciájú (< 0.4 mrad HW20%M) sugárzást nyerünk. A nyaláb keresztmetszetét és divergenciáját a közvetlenül a röntgengenerátor után elhelyezett, három darab változtatható pozíciójú, kör keresztmetszetű apertúrával (pinhole-lal) vágjuk a kívánt méretűre [20]. Az apertúrák távolságát az optikai tengely mentén különböző hosszúságú, alumíniumból készült, ISO-KF DN25-ös csatlakozókkal ellátott távtartó csövek behelyezésével lehet változtatni. A lyukátmérők változtatása úgy történik, hogy mindhárom pozícióban egy-egy, egyenként öt pinhole-t tartalmazó lineáris tár van elhelyezve, melynek a függőleges tengely mentén való motorikus mozgatásával a kívánt apertúra kiválasztható.

A mintatér egy $21 \times 29 \times 29$ cm³-es belső terű vákuumkamra, felülről belógatott platformmal, melyre a mintatartók szerelhetőek. A mintatartók vízszintesen 35, függőlegesen 74 mm úton léptetőmotorral mozgathatóak, így lehetőség van több minta egy sorozatban való mérésére automatikus mintaváltással.

A szórt sugárzást egy Pilatus-300k típusú kétdimenziós, CMOS hibrid pixel detektor méri (Dectris Ltd., Baden, Svájc). A detektor maga léghűtéses, elektromos áramon kívül csak nitrogén gázra vagy szintetikus levegőre van szükség az $83,8 \times 106,5$ mm² méretű érzékelő felület páramentesítéséhez. A detektort alacsony háttér, kis elektronikus zaj, nagyfokú linearitás, széles dinamikai tartomány (20 bit) és elhanyagolhatóan kis pontszórás (szomszédos pixelek közötti áthallás) jellemzi. A forrástól a detektorig a sugárzás jellemzően 0.06 mbar-os vákuumban halad. A detektor ugyanakkor nem helyezhető vákuumba, így a terjedési út végét egy 76 μ m vastag Kapton® fólia zárja, melynek abszorpciója elhanyagolható. A berendezés mérésvezérlő, adatgyűjtő és -feldolgozó szoftverrendszere, a cct szintén házi fej-



7. ábra. A használt CREDO mérőberendezés sematikus ábrája

lesztés, Python programozási nyelven, Linux operációs rendszer alá íródott. Grafikus felhasználói felülete a berendezés minden egységének beállítását, helyzetének, állapotának folyamatos kontrollját biztosítja [19]. A műszerrel a szinkrotronnal is mért mintákat vizsgáltam. Az arany részecskéknél minél szélesebb szögtartomány vizsgálata érdekében a mérést két különböző – 416.23 mm (rövid) és 2789.41 mm-es (hosszú) – detektor-minta távolságnál is elvégeztem. Hosszú geometriás mérés előtt, a rövid geometriás mérésnél megfigyelt anomáliás eredmények miatt a mintákat kb 2-percre ultrahangos fürdőbe helyeztük az ülepedés és az esetleges részecskeaggregációból származó szisztematikus hiba elkerülésére. A mintákat az eredeti Eppendorf-csővekből kapilláris fecskendő segítségével a méréshez használt kb. 0.01 mm falvastagságú, átlagosan 1.5 mm külső átmérőjű bórszilikát kapilláris csövekbe töltöttem. A kapillárisokat lezártam egy üvegdugó kétkomponensű ragasztóval való odaragasztásával. A lezárt kapillárisokat a műszer mintatartó blokkjába helyeztem. A mintatartó mozgatása közben való intenzitásméréssel meghatároztam a minták pontos helyét. A minták transzmisszióját és vastagságát a mérőprogram segítségével szintén megmértem.

Az optimális mérési geometria motorokkal történő beállítása után a berendezést kalibráltam. Ennek során ismert periódusú ezüst-behenát minta mérése által az abszcissa tengelyt detektor pixel értékekből a q szórási változóba skáláztam. Az intenzitásadatok műszerfüggetlen, abszolút egységekbe (differenciális szórási hatáskeresztmetszet, $\text{cm}^{-1}\cdot\text{sr}^{-1}$ dimenzió) való transzformálása egy 1 mm vastagságú üveges szerkezetű széndarab (glassy carbon) a mintával azonos körülmények között történő mérésével volt lehetséges. A minták teljes expozíciós ideje a 2. táblázatban látható. A szükséges kalibrációkat, korrekciókat és transzformációkat a mérőprogram a szórási kép rögzítését követően egy standard algoritmus

minta	$t_{\text{rövid}}$ (h)	$t_{\text{hosszú}}$ (h)
TAu6	1.25	8.25
TAu5	1.41666	8.25
TAu4	1.5	8.25

2. táblázat. A minták expozíciós ideje a CREDO mérőberendezésen rövid és hosszú geometria mellett

szerint azonnal elvégezte.

5. Modellek

5.1. Forma faktorok leírása

A minta jó közelítéssel izotrop gömbszimmetrikus részecskék oldata, így a szórási amplitúdóban (5. egyenlet) szereplő forma faktor (F_j) egyszerűbben is kifejezhető. A Descartes koordináta-rendszerből (amelynek z tengelye az általánosság megszorítása nélkül \vec{q} -val párhuzamosnak vehető) gömbi koordináta-rendszerre (aminek origója a gömb közepe) való áttéréssel, majd $u = \cos(\theta)$ helyettesítéssel:

$$\begin{aligned}
A(\vec{q}) &= \int_0^\infty \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \rho(r)r^2 \sin(\theta) e^{-iqr \cos(\theta)} d\phi d\theta dr = 2\pi \int_0^\infty \int_1^{-1} \rho(r)r^2 e^{-iqr u} (-1) du dr \\
&= 2\pi \int_0^\infty \rho(r)r^2 \left(\frac{e^{-iqr} - e^{iqr}}{iqr} \right) dr = 2\pi \int_0^\infty \rho(r)r^2 \left(\frac{\sin(qr)}{qr} \right) dr \quad (19)
\end{aligned}$$

Ezt az követően a formafaktorok egyszerűbb elektronsűrűség függvények esetén analitikusan meghatározhatók, azok összegzésével az amplitúdó és az amplitúdó négyzetre emelésével a szórási intenzitás kiszámítható lesz.

A legalapvetőbb modell a homogén konstans c elektronsűrűséggel rendelkező R sugarú gömb. Ebben az esetben a szórási amplitúdó:

$$\begin{aligned}
A(q) = F_{\text{gömb}}(q) &= K4\pi \int_0^R cr^2 \frac{\sin qr}{qr} = K4c\pi \left[\frac{\sin qr - qr \cos qr}{q^3} \right]_0^R = \\
&= Kc(\Phi_{\text{gömb}}(R, q) - \Phi_{\text{gömb}}(0, q)) \quad (20)
\end{aligned}$$

ahol K egy részecskeszámtól, detektor érzékenységtől, normálásoktól és egyéb paraméterektől függő arányossági/skálázási faktor, q a szórási vektor nagysága, $\Phi_{\text{gömb}}(R, q)$ pedig a gömböt jellemző primitívforma faktor, lényegében az amplitúdó primitív függvénye. Gyakorlatban $\Phi(0, q)$ kiírása nem szükséges mivel ennek értéke 0.

Az elektronsűrűség a gömb belsejében nem feltétlenül konstans. Az általam megírt, majd illesztett modellek mindegyike valamilyen egyszerű analitikus függvénnyel leírható elektronsűrűség profilt feltételez. Ezek az analitikus függvények a konstans, a lineárisan és exponenciálisan változó gömb. Ezek szórási amplitúdója a konstans elektronsűrűséghez hasonlóan primitív forma faktorokból előállítható forma faktoriall jellemezhető. Maguk a primitív forma faktorok lineáris ($m \cdot r$):

$$\Phi_{\text{lingömb}}(r, q, m) = m \frac{2 \cos qr + 2qr \sin qr - q^2 r^2 \cos qr}{q^4} \quad (21)$$

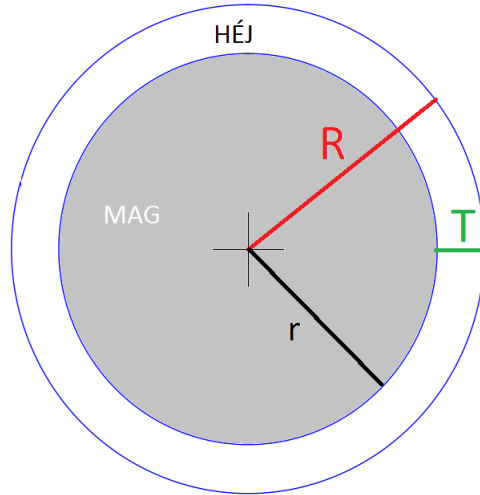
és exponenciális (Ae^{ar}) esetben:

$$\begin{aligned} F_{\text{expgömb}}(r, q, y_0, A, a) &= A4\pi e^{ar} \left(\cos(qr) \left[\frac{2aq^2}{q^6 + q^2a^4 + 2q^4a^2} + \frac{q^2r}{q^4 + a^2q^2} \right] + \right. \\ &\quad \left. + \sin(qr) \left[\frac{q^3 - a^2q}{q^6 + q^2a^4 + 2q^4a^2} + \frac{qar}{q^4 + a^2q^2} \right] \right) \end{aligned} \quad (22)$$

A különböző primitív függvények kombinálhatók is. Ha a például az R sugarú gömb részecske belsejében az elektronsűrűség $mr + a$ alakú:

$$F(q) = K[\Phi_{\text{lingömb}}(R, q, m) - \Phi_{\text{lingömb}}(0, q, m) + a\Phi_{\text{gömb}}(R, q) - a\Phi_{\text{gömb}}(0, q)] \quad (23)$$

A fenti forma faktorok felhasználásával a konstans, lineáris és exponenciális függvényekből sokféle modell építhető. A dolgozatban vizsgált részecskék felépítése miatt a modellek mindegyike gömb alakú izotrop objektumnak tekinti a részecskét, és két régióra: a magra és héjra osztja őket. Az ilyen részecskék 3 paraméterrel jellemezhetők amiből legalább kettő szükséges a részecske leírására: részecske teljes sugara (R , a mag régió sugara (r) és a héj régió vastagsága (T) (lásd 8. ábra). Az első modell a részecske sugarat (R) és héjvastagságot (T) bemeneti paraméterként használó héj-mag (H-M) modell. Ez azonban – mint az később az eredményeken látszani fog – nem hozott elfogadható eredményt a ANR rendszer esetében. Így azonos elektronprofil de a magsugarat (r) és héjvastagságot (T) paraméterként használó mag-héj (M-H) modellt kidolgoztam.



8. ábra. A modellekben feltételezett részecske felépítés (keresztmetszeti kép) és a releváns méretparaméterek

Ezeknél a modelleknél is a primitív forma faktoros módszer segítségével számítottam az intenzitáshoz szükséges forma faktort. A H-M modellt esetében a részecske forma faktora:

$$\begin{aligned}
 F(q) &= K[\Phi_{\text{gömb}}(R, q) - \Phi_{\text{gömb}}(0, q) - c\Phi_{\text{gömb}}(R - T, q) + c\Phi_{\text{gömb}}(0, q)] = \\
 &= \Phi_{\text{gömb}}(R, q) - (1 - c)\Phi_{\text{gömb}}(R - T, q)
 \end{aligned}
 \tag{24}$$

A szilika részecskék első közelítésben üres gömbhéjak. Ekkor $c = 0$ ami a fentiek alapján a $F(q) = \Phi_{\text{gömb}}(R, q) - \Phi_{\text{gömb}}(R - T, q)$ forma faktort eredményezi, tehát a külső gömb elvi amplitúdójából kivonjuk az üres belső gömbhöz (maghoz) tartozó amplitúdót így megkapva a gömbhéjét.

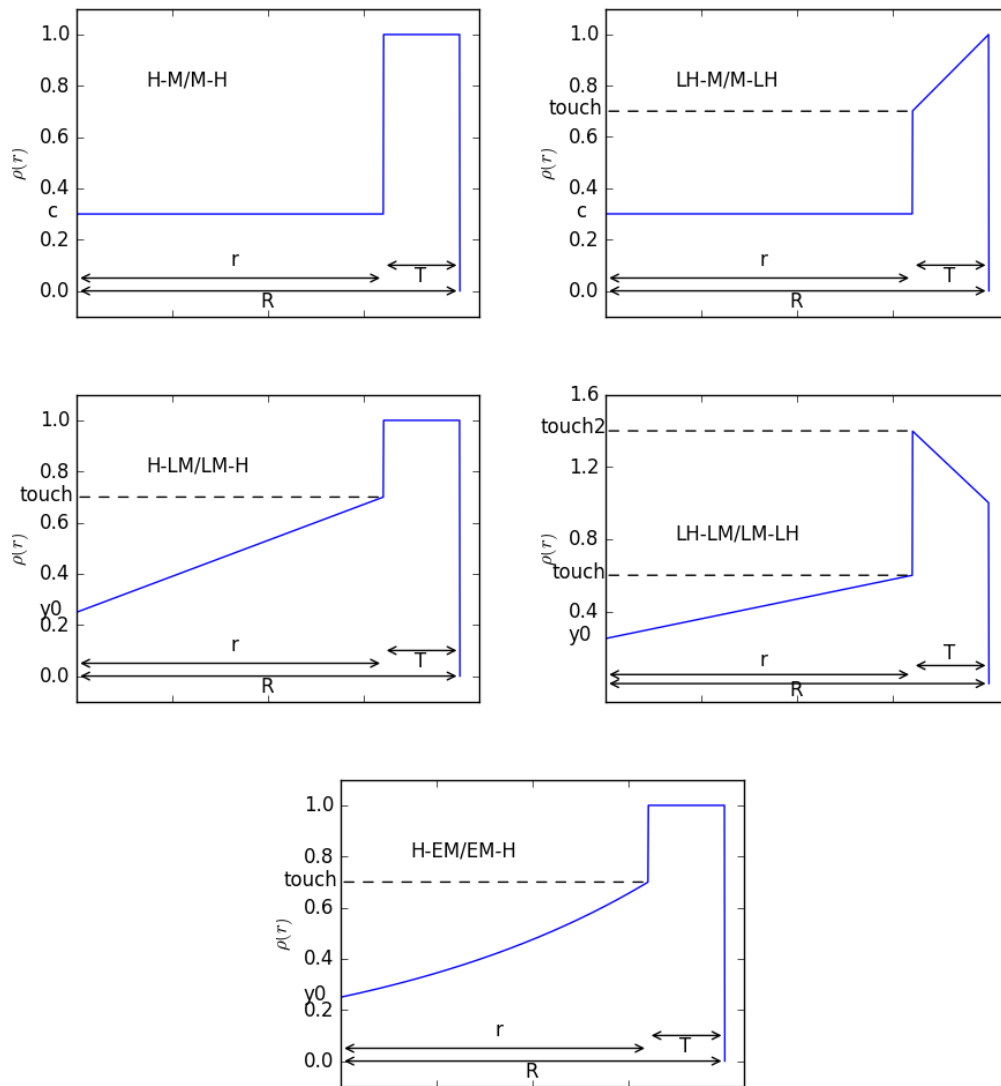
Az ANR rendszerek esetében a mag régió természetesen nem üres és a szilika gömbhéjak esetében is lehetnek szennyezések pl. a tökéletlen maratás vagy tisztulás miatt. Ezek leírására a H-M ill. M-H modellek speciális változatait is használtam, az azokkal való illesztés nagy időigénye miatt. Ezen modellek lényege hogy vagy a mag vagy a héj régiót monodiszperznek tekintem így a fenti paraméterezésű H-M-T0, H-M-R0, M-H-T0 és M-H-R0 modelleket kapva. Itt a T0 a héjvastagságot tekinti monodiszperznek (azaz annak eloszlásparaméterét (δT) nullának veszi). Az R0 pedig H-M modellek esetében a részecske teljes sugarát (R), míg M-H esetében a magsugarat (r) tekinti monodiszperznek.

A lineáris és exponenciális függvények használatával a különböző régiókban megjelenő esetleges elektron – és azzal arányos anyag – sűrűség változások közelíthetők. Ezen tren-

dek vizsgálatára a lineárisan változó héjat és konstans magot feltételező linhéj-mag (LH-M), továbbá ugyanezen elnevezési konvenció alapján elnevezett héj-linmag (H-LM), linhéj-linmag (LH-LM) és héj-expmag (H-EM) modelleket. Ezek M-H modellel megegyező parametrizálású változatait is kidolgoztam (M-LH, LM-H, LM-LH, EM-H). Bizonyos modelleknél a folytonosságot (kontinuitást) is megköveteltem az adott régiók között. Ekkor a modell nevében a 'kont' szórészlet, míg rövidítésében a K betű jelenik meg.

A gyakorlati megvalósítás során nem a meredekséget és az exponens kitevőt használtam mint paramétert. Az elektronsűrűséget a *scale* paraméterrel való szorzás után a részecske határán 1-nek tekintettem. A részecske belsejének jellemzésére a y_0 , *touch* és *touch2* paramétereket használtam. Az y_0 a részecske középpontjában lévő elektronsűrűség, *touch* pedig a balról közelített elektronsűrűség a héj és a mag határán ($r = R - T$). Ahol szükséges volt, ott az elektronsűrűség jobboldali értékét jellemző paramétert a *touch2*-t is bevezettem. Ezekből a meredekség (pl. héj-lincore $m = (touch - y_0)/(R - T)$, $a = y_0$) és exponenciális kitevők (pl. héj-expmag $a = \ln(touch/y_0)/(R - T)$, $A = y_0$) származtathatók. Ezek bevezetése a meredekség és exponenciális kitevő helyett azért történt mert ezt intuitívabbnak gondoltam. A *scale* paraméter a normálások, detektor hatáskeresztmetszet stb. figyelembevételére lett bevezetve. Ezek mellett bevezettem még a *backg* paramétert a víz szóródási járulékának kivonása után annak esetleg megmarat részének és egyéb zajok kezelésére.

A fenti modellek alapján kapható elektronprofilok és az azokat jellemző paraméterek a 9. ábrán, a különböző modellek felépítése pedig a 3. táblázatban láthatók.



9. ábra. A használt modellek elektronsűrűség profilja: héj-mag/mag-héj (bal felső), linhéj-mag/mag-linhéj (jobb felső), héj-linmag/linmag-héj (bal középső) linhéj-linmag/linmag-linhéj (jobb középső), héj-expmag/expmag-héj (alsó középen)

Modell	sugárparaméter	Monodiszperz héj	Monodiszperz	Mag függvényalak	Héj függvényalak	Mag-héj folytonosság
H-M	teljes	✗	✗	konstans	konstans	✗
M-H	mag	✗	✗	konstans	konstans	✗
H-M-T0	teljes	✓	✗	konstans	konstans	✗
H-M-R0	teljes	✗	✓	konstans	konstans	✗
M-H-T0	mag	✓	✗	konstans	konstans	✗
M-H-R0	mag	✗	✓	konstans	konstans	✗
LH-M	teljes	✗	✗	konstans	lineáris	✗
H-LM	teljes	✗	✗	lineáris	konstans	✗
LH-LM	teljes	✗	✗	lineáris	lineáris	✗
H-EM	teljes	✗	✗	exponenciális	konstans	✗
M-LH	mag	✗	✗	konstans	lineáris	✗
LM-H	mag	✗	✗	lineáris	konstans	✗
LM-LH	mag	✗	✗	lineáris	lineáris	✗
EM-H	mag	✗	✗	exponenciális	konstans	✗
KEM-H	mag	✗	✗	exponenciális	konstans	✓
H-KEM	teljes	✗	✗	exponenciális	konstans	✓
KLM-LH	mag	✗	✗	lineáris	lineáris	✓
LH-KLM	teljes	✗	✗	lineáris	lineáris	✓

3. táblázat. A modellek felépítése

5.2. Struktúra faktor

Maga a struktúra faktor önmagában nehezen meghatározható, tipikusan különböző modellekkel közelítik. A részecskék szerkezetének ismeretében a használható modellek közül az egyik legkézenfekvőbb az izotrop kemény gömb modell. Ebben a modellben a részecskék kölcsönhatását a

$$U(r) = \begin{cases} \infty & \text{ha } 0 \leq r \leq R_{hs} \\ 0 & \text{egyébként} \end{cases} \quad (25)$$

potenciál írja ahol R_{hs} a kemény gömb sugara, esetünkben a részecske becsült teljes sugara. [13] Ekkor a struktúra faktor

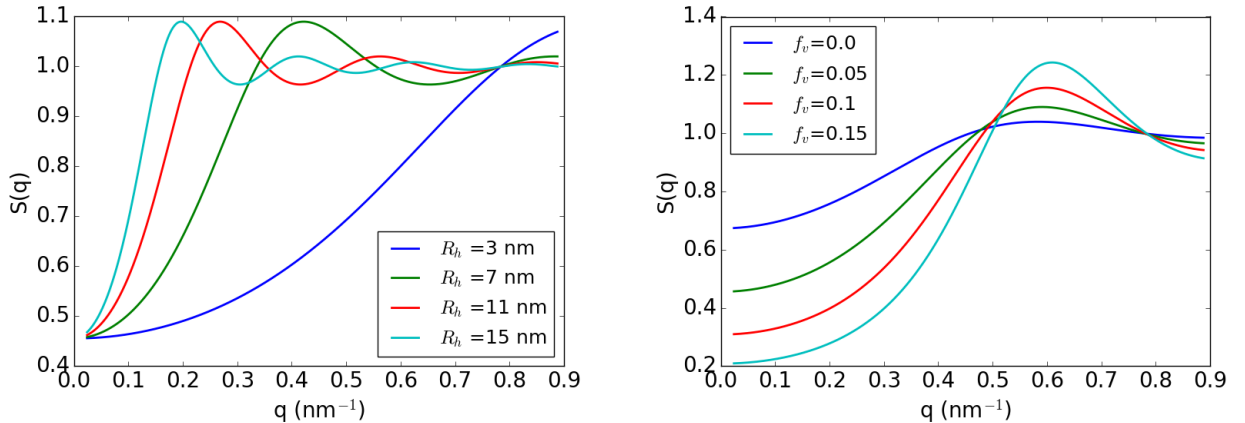
$$S(q, R_{hs}, f_V) = \frac{1}{1 + 24f_V \frac{G(q, R_{hs}, f_V)}{R_{hs}q}} \quad (26)$$

ahol f_V a részecskék térfogataránya és

$$G(q, R_{hs}, f_V) = \alpha \frac{\sin A - A \cos A}{A^2} + \beta \frac{2A \sin A - (2 - A^2) \cos A - 2}{A^3} + \gamma \frac{-A^4 \cos A + 4[(3A^2 - 6) \cos A] + (A^3 - 6A) \sin A + 6}{A^5} \quad (27)$$

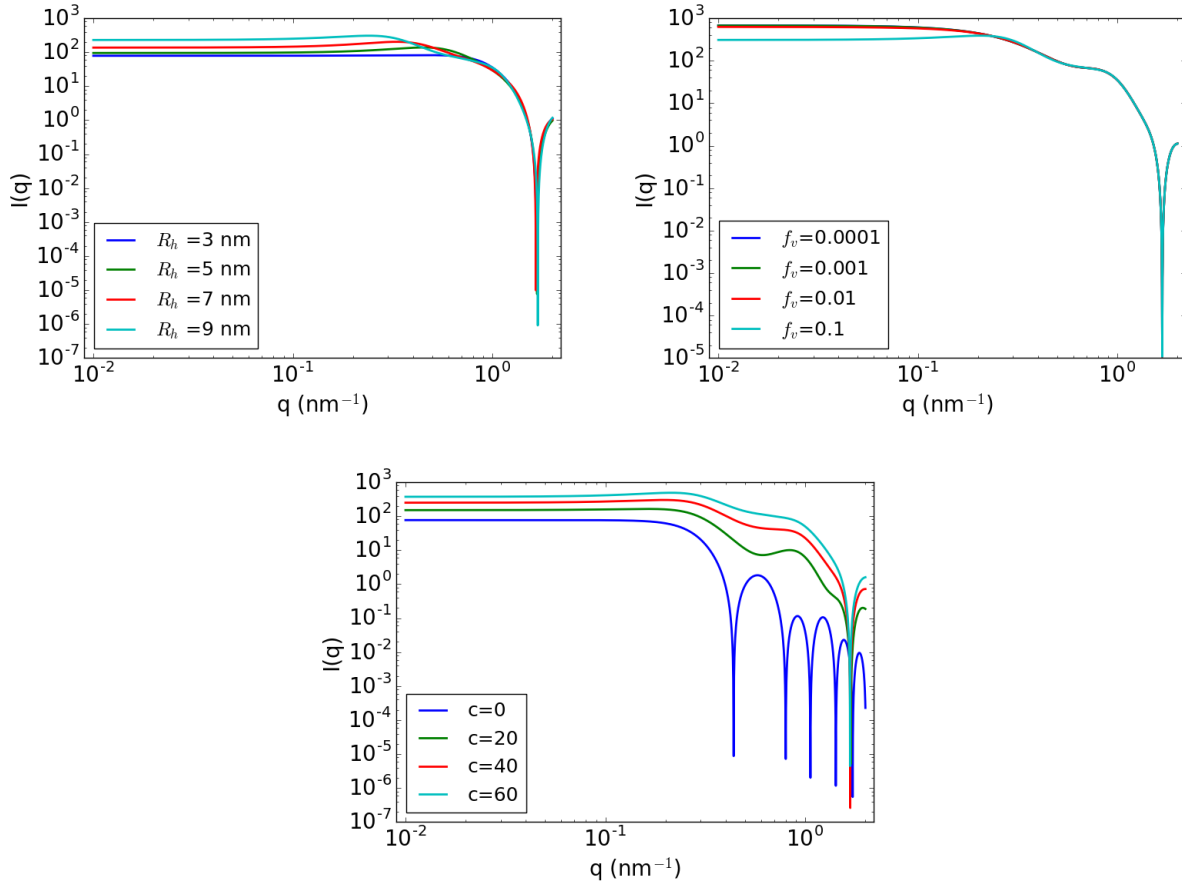
$$A = 2R_{hs} \quad \alpha = \frac{(1 + 2f_V)^2}{(1 - f_V)^4} \quad \beta = -6f_V \frac{((1 + f_V/2)^2}{(1 - f_V)^4} \quad \gamma = \frac{f_V \alpha}{2} \quad (28)$$

A két, csak mintától függő paraméter hatása a 10. ábrán látható.



10. ábra. A kemény gömb sugár (R_{hs} , bal), térfogati hányad (középen) és mag elektron sűrűség (f_V , jobb) hatása magos kemény gömb modellel számolt intenzitásra

Magát a szórt intenzitást a 8. egyenlet alapján lehet számítani. Egy használható közelítésben a forma faktor a gömb forma faktora (20. egyenlet) ahol a gömb sugara az



11. ábra. A kemény gömb sugár (R_{hs} , bal), térfogati hányad (középen) és mag elektron sűrűség (f_v , jobb) hatása magos kemény gömb modellel számolt intenzitásra

arany mag sugara (r). Ezt szorozzuk meg egy struktúra faktoral aminek kemény gömb sugara a PEGilált részecske teljes sugarát (R) hivatott reprezentálni.

A kemény gömb modellt ugyanakkor jobban az anyagra lehet szabni. Ezt az ún. kemény gömb mag modellel oldottam meg. Ennek lényege, hogy a szórt intenzitást mag-héj modell alapján számítom, és azt szorzom meg a struktúra faktoral:

$$\begin{aligned}
 F(q) &= F_{gömb}(R_g, q) - ((1 - c) * F_{gömb}(r, q)) \\
 I(q) &= S(R, q) * |F(q)|^2 * scale + backg
 \end{aligned}
 \tag{29}$$

ahol $F_{gömb}$ a korábban említett gömb forma faktora, r a(z arany) mag sugara, R a teljes részecske továbbá a kemény mag potenciál sugara, $scale$ egy skálázási faktor, $backg$ pedig egy konstans háttér. Az arany elektronsűrűség többletét a forma faktoroknál is használt c paraméterrel veszem figyelembe. A paraméterek hatása a modellre a 11. ábrán látható.

5.3. A modellparaméterek hatásanalízise

Ahhoz, hogy a korábbiakban leírt nem lineáris modelleket sikeresen illeszteni lehessen a mért adatokra, valamint fizikailag értelmes eredményeket kapjunk, fontos, hogy alaposabban megértsük a modellek viselkedését különböző paramétereik függvényében. A szórás kísérletek egyik legalapvetőbb tulajdonsága a méretek szétválása, azaz a q szórás változó minden intervallumának megfeleltethető egy valós térbeli mérettartomány.

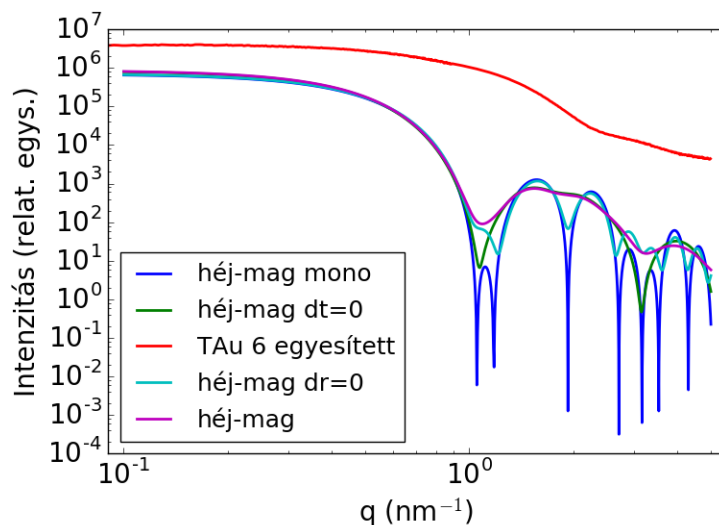
Ezért ebben a részben megvizsgálom, hogy a modellparaméterek változtatása a számított szórás görbére hogyan „reagál”. Ez segítséget ahhoz is, hogy a megfelelő q tartományt kiválaszthassam, ahol a vizsgált szerkezeti tulajdonságok hatása legjobban megjelennek.

A legelső megfigyelésem, hogy a méretparaméterek várható értéke az abszolút intenzitást és az oszcilláló szakasz (lokális) szélsőértékhelyeit módosítja (13. ábra)

Pontosabban a méretparaméterek növekedése – nem meglepő módon – növeli a szórt intenzitást és balra (kisebb szórás szög felé) tolja a lokális minimumokat. A sugár becsléséhez tehát kisebb q -tartományhoz kapcsolódó adatokra van szükség. A héjvastagság változtatásának hatására a mért görbe nagyobb q értékű régiójában a lefutás meredekségének változása figyelhető meg. Ez arra enged következtetni, hogy az ezen régióban megfelelően meredek görbe T paramétere a valós T értékének jó becslését adja. Azaz elmondható hogy a részecskék paramétereinek meghatározásához minél szélesebb szórás szög, azaz q tartományon való mérést érdemes végezni. A 12. ábrán látható hogy (a monodiszperz) 24. egyenlet alapján számolt görbe és az adatok között drasztikus különbség van: a modell alapján számolt intenzitás éles csúcsokat tartalmaz. Polidiszperz minta esetében az intenzitás több monodiszperz görbe összege lesz, melyek éles minimumhelyei eltérő pozíciókban lesznek (13. ábra). Így a kapott összegintenzitásban a minimumhelyek várhatóan elkentek, azaz kevésbé élesek lesznek, ami jobban hasonlít a mért görbéhez. Így tehát a részecskéket érdemes polidiszperzként kezelni.

Erre a legkézenfekvőbb módszert, hogy a részecskék méretparamétereiről feltételezzük, hogy valamilyen eloszlást követnek. Én a méretparamétereket a modellekben normális eloszlásúnak tekintettem. Az így kiegészített modellek alapján számított görbék a 12. látható módon a simaságuk okán jobban hasonlítanak az adatokhoz.

A normális eloszlás folytonos volta miatt a súlyozott átlag (10. egyenlet) számításához



12. ábra. Monodiszperz hég mag (H-M-T0R0), hég-mag $\delta T = 0$ megkötéssel (H-M-T0), hég-mag $\delta R = 0$ megkötéssel (H-M-R0) és polidiszperz hég mag (H-M) modellek összehasonlítása egy mért adatsorral

integrálás kell. Ez a modellek bonyolultsága miatt analitikusan nem kivitelezhető, így a folytonos függvényt diszkrét pontok sokaságával helyettesítettem és diszkrét súlyozott összeggel számoltam. A fentiek miatt a korábban bemutatott modellek r , r és T paraméterei a részecsquesugár, mag sugár é hégvastagság várható értékek lesznek, továbbá kiegészülnek ΔR , δr és ΔT) eloszlás szórás paraméterekkel, kivéve ha külön kiemelem ezek hiányát (pl. a H-M-T0 modell esetében $\delta T = 0$). Itt fontosnak érzem megemlíteni, hogy minden a továbbiakban a teljes részecske sugáról (R) tett állítás a mag sugárra (r) is igaz.

Azonban a programommal nyert kezdeti tapasztalataim alapján célszerűbbnek láttam az abszolút helyett relatív szórást ($\delta R = \Delta R/R$, $\delta T = \Delta T/T$) felhasználni, mint illesztési paramétereket.

A δR paraméter növelése (13. ábra) elkeni a minimumokat, ezzel módosítva görbe lefutását, ugyanakkor nem változtatja meg R -hez kapcsolható minimumhelyeket. Az oszcilláció várt csökkentésén túl a szórt intenzitást növekedése is megfigyelhető. A δT szintén az oszcillációt csökkenti, de a paraméter változása csak viszonylag magasabb q értékeknél okoz eltérést és ott is csak kis mértékűt. Így elég kis maximális q (azaz hosszú geometria) esetén ez a paraméter elhanyagolható.

A mag és a hég elektronsűrűség-arányának növekedése növeli az intenzitást és relative

alacsony kontraszt esetén befolyásolja a lefutást is.

Az ANR-s minta esetében problémát jelent, hogy a vizsgált részecskéket az erős kontrasztú arany mag és jóval kisebb kontrasztú, de várhatóan a sugárnak jóval nagyobb hányadát kitevő PEG héj alkotja. Ez a paraméterek bizonytalanságához, és emiatt megbízhatatlan továbbá irreális eredményekhez vezet. Ez a részecske helyett a mag sugarának (megszorítható) paraméterként való használatával kezelhető. Ugyanakkor a mért görbe ezen nagy q -jú szakaszában az oldószer is szerepet játszik. A víz szórása a kisszögű tartományban 293 K hőmérsékleten $I_{\text{víz}} = \rho^2 k_B T \chi_T \approx 1.632 \cdot 10^{-2} \text{cm}^{-1}$, ahol $\rho \approx 333$ elektron/nm³ a víz átlagos elektronsűrűsége, $\chi_T \approx 4.58 \cdot 10^{-10} \text{Pa}^{-1}$ az izoterm kompresszibilitás [21, 22]. A nanorészecske szuszpenzió szórása $q \approx 0$ esetében az elektronsűrűség négyzetével és a koncentrációval arányos, és több nagyságrenddel nagyobb, mint a víz járuléka. Nagyobb q értékek felé azonban a részecskék intenzitásjáruléka a hatványfüggvény-lefutás miatt a víz szórásával összemérhető lesz, majd alulmúlja azt.

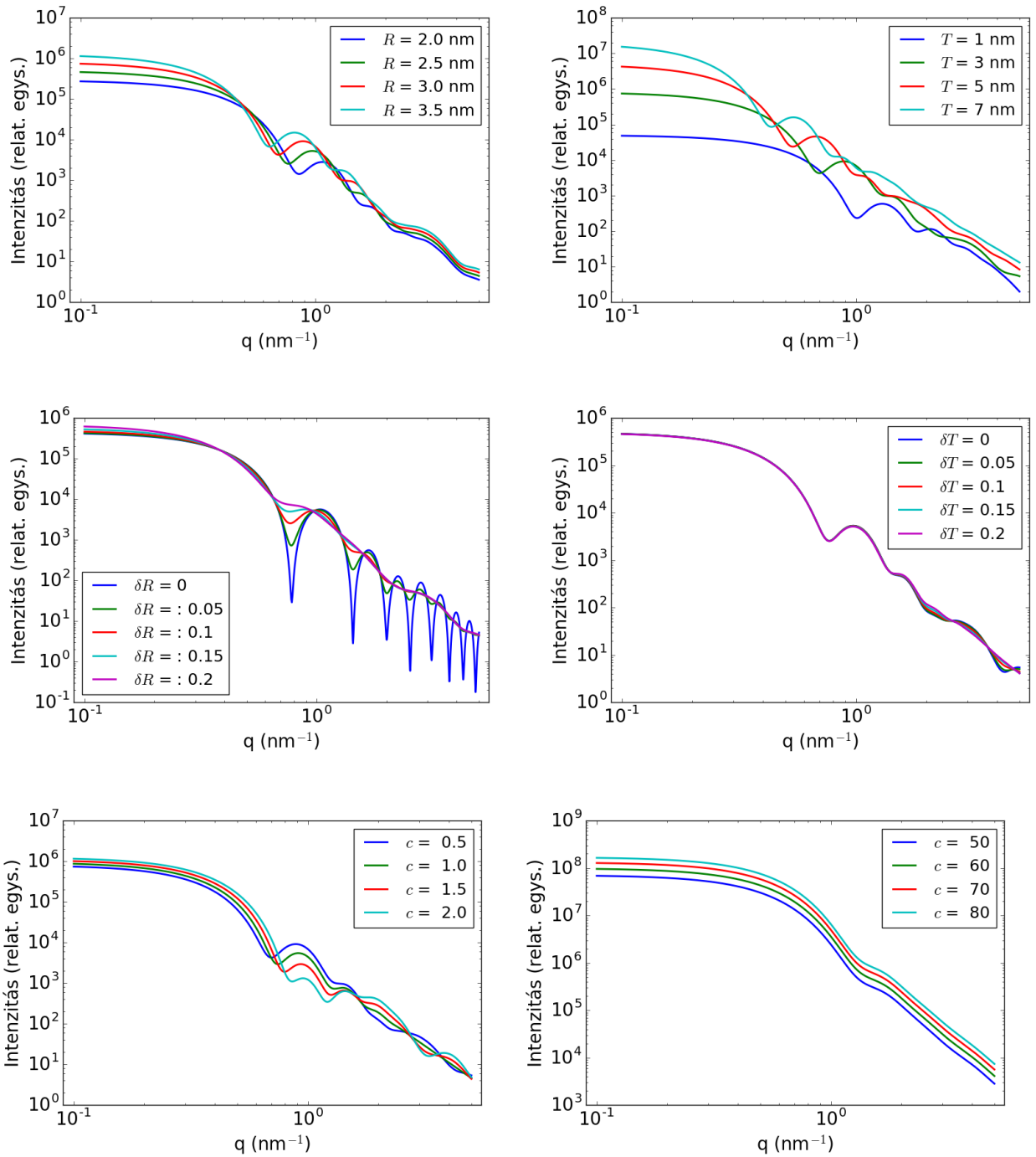
Én egyszerűen kihagytam ezt az intervallumot modellillesztéskor. Az MTA műszerével mért görbe esetében a görbe ezen szakasza egyébként is zajos, és ezért elhanyagolandó.

Miután az összes, minket közvetlenül érdeklő paraméter (R , T , ΔR , ΔT , c) kimutatható hatást gyakorol a rendelkezésemre álló szögtartományban az intenzitásra, így a görbeillesztéssel való paramétermeghatározás reális lehetőségnek tekinthető. Az illesztés során a paraméterek értékeit korlátoztam, hogy azok a reálisnak tekinthető korlátok között maradjanak.

A 6. képen látható transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) képek alapján a szilika méretparamétereire tehetünk becsléseket. A részecskék átlagos mérete 90 nm körüli, ugyanakkor – nem nagy tartományt felölelően – polidiszperz. A héjvastagságokat nehezebb megbecsülni a képek alapján, de az kijelenthető, hogy az 5-20 nm-es tartományba esnek.

ANR esetén a határparamétereket szintén TEM képekből (5. ábra), továbbá a felhasznált polimerek méretére vonatkozó, azok kémiai és fizikai tulajdonságain alapuló tipikus becslésekből származtatom. A TEM képek alapján a az arany magok átlagos sugara kb 2-3 nm jelentékeny polidiszperzitással.

A héjvastagság becslésnél a monomerek hosszát 0.35 nm-nek vettem [23]. A közelítésben az egyes monomerek mint kis rudacsok jelennek meg. Ennek és a részecske tömegének



13. ábra. A héj-mag modell releváns paramétereinek hatása: sugár (bal fent), héjvastagság (jobb fent), sugár szórása (bal közepén), héjvastagság szórása (jobb közepén), gyenge kontrasztú mag (bal lent), erős kontrasztú mag (jobb lent)

mintá	PEG (Da)	N (db)	$R_{Flory} \beta = 3/5$ (nm)	$R_{Flory} \beta = 1/2$ (nm)	L_{max} (nm)
Tau 6	800	18.182	1.995	0.920	6.364
Tau 5	2000	45.455	3.456	1.249	15.909
Tau 4	5000	113.636	5.989	1.695	39.773

4. táblázat. A PEG héj vastagságára vonatkozó becslések

(44 Da) ismeretében a PEG lánc teljesen nyújtott konformációval maximális hossza, azaz a maximális héjvastagság könnyen meghatározható:

$$L_{max} = 0.35 * N \quad N = \frac{m}{M} \quad (30)$$

ahol N a monomerek száma, m a részecske tömege (a nem monomer elemek levonását követően) és M az egyes monomer tömege. A minimális hossz meghatározása viszont már jóval nehezebb. A PEG láncok oldatokban tipikusan feltekerednek, az ún. Flory sugár (R_{Flory}) ezt az oldatbeli hosszat hivatott megadni az alábbi képlettel

$$R_{Flory} = 0.35 * N^\beta \quad (31)$$

ahol β az oldat minőségétől függő szám. Jó oldatok esetében $\beta = 3/5$ míg rossz oldatok esetében $\beta = 1/2$. A héj vastagsága a Flory sugarat meghaladhatja, pl. ha elég sűrűn helyezkednek el a láncok a felszínen de a minimum héjvastagság becslésére megfelelő.[24] Az eredmények a 4. táblázatban láthatók. A modell másik kiemelten fontos paramétere a mag elektronsűrűsége. Ehhez szüksége az anyagok elektronsűrűsége:

$$\rho_e = \frac{\rho \cdot N_A \cdot Z}{M} \quad (32)$$

ahol ρ az anyag sűrűsége, M az anyag moláris tömege, Z a rendszáma, N_A pedig az Avogadro-szám. A PEG esetében eltérő számítást használtam (Z a polimer végeken lévő csoportok nélkül vett tömegből számolható monomerszám és a monomer elektronjainak szorzata, plusz a végcsoportok elektronjainak száma. Érdeemes megjegyezni, hogy a kDa-ban megadott PEG-tömegek átlagos értékek, így a tény, hogy pl. a monomerszám nem egész, nem jelent ellentmondást.

A szórás képen az elektronsűrűség kontraszt jelenik meg, így az arany és a különböző PEG-ek elektronsűrűségéből a vizét ki kell vonni mielőtt azokat paraméterbecslésre

anyag	Z	ρ (g/cm ³)	M (g/mol)	ρ_{e^-} (e ⁻ /nm ³)	$\Delta\rho_{e^-}$ (e ⁻ /nm ³)	c
H ₂ O	10	0.997	18.015	333.274	0	-
Au	79	19.3	196.97	4661.493	4328.219	-
PEG 800	446.364	1.13	797.059	394.244	60.970	70.990
PEG 2000	1100.91	1.2	1992.647	413.038	79.764	54.263
PEG 5000	2737.273	1.2	4981.617	410.787	77.513	55.839

5. táblázat. A TAU mintákban meglévő anyagok elektron sűrűségének becsült értékei, a becsléshez felhasznált adatok, a víztől (médiuntól) vett elektronsűrűség különbség és az azokból származtatható elektronsűrűség kontraszt a mag és a héj között (c)

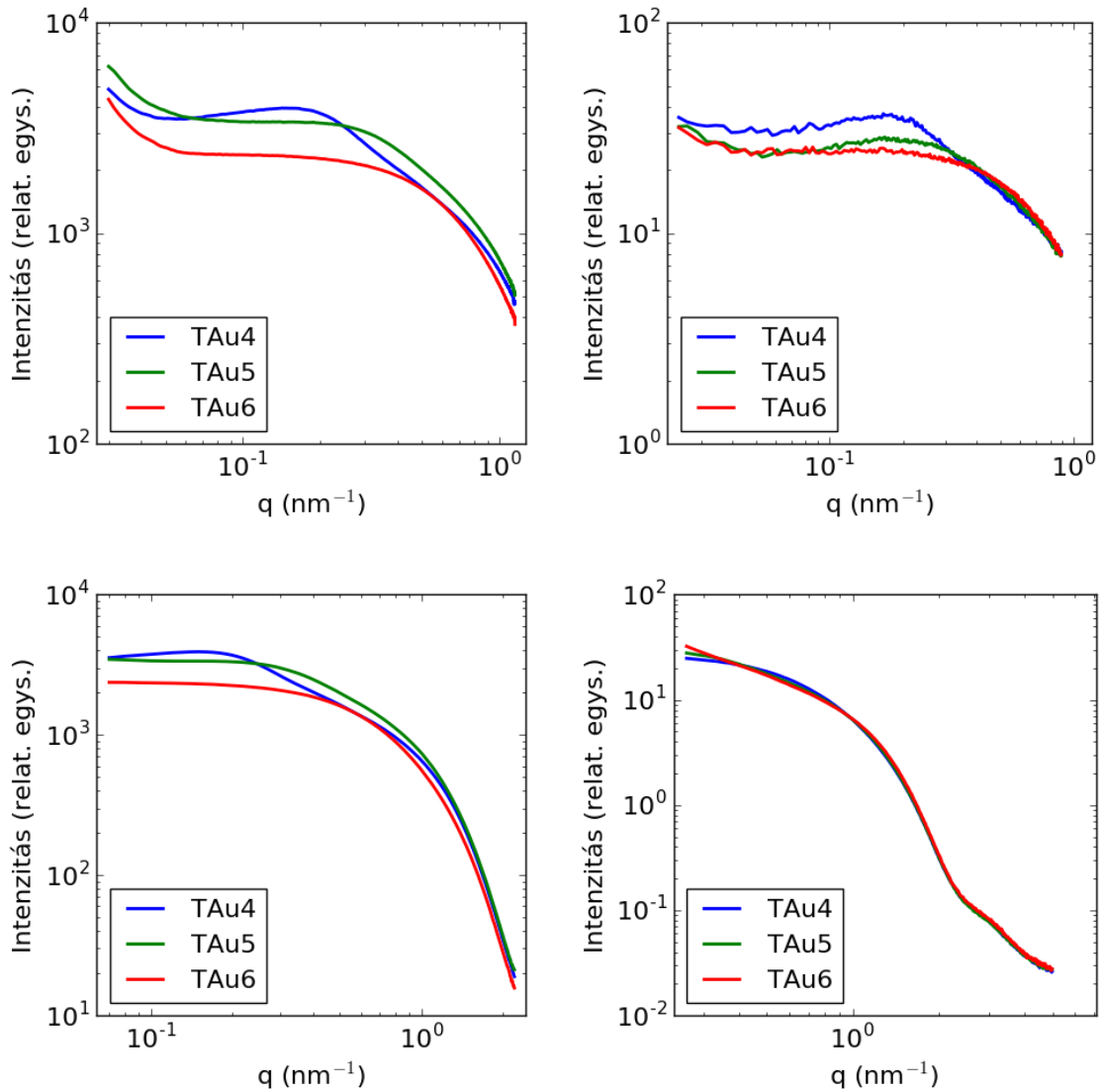
használnánk. Az elektronsűrűség különbségek hányadosát kell venni az egyes minták mag-héj elektronsűrűség arányát jellemző konstans (c) meghatározásához. A becslés eredményei az 5. táblázatban láthatók. A PEG tömegsűrűségét irodalmi adatok alapján 1.13 ill. 1.2 g/cm³-nek vettem [25]. Ezekből az adatokból egy elfogadható minimum értéknek az 50-szeres kontraszt adódott. Ezzel szemben Ali Eliassi és munkatársai a PEG/víz oldatok sűrűségét vizsgálták [26]. Munkájuk alapján a minimális sűrűséget 1.08 g/cm³-nek tekintetem a minimális sűrűséget (PEG 400, 300.15 K, 0.5 m/m%) ami kb 200-szoros kontrasztarányt eredményezne. Ezen feltételezések alapján c az 50-200-as intervallumba esik.

6. Eredmények

A TAU 4, 5, és 6-os mintákról készült szinkrotronos és a hazai laboratóriumi mérés eredményei a 14. ábrán láthatók. A görbék nagyon hasonlítanak egymásra. A két mérés eredményi között a legfontosabb különbség, hogy a BESSY mérési eredmények görbéinek kezdeti szakasza felfelé fut. Ezt vélhetően a rendszerben lévő ún. „parazita szórások” okozzák mivel a CREDO berendezéssel mért görbéken nem jelenik meg. Egy másik lehetőség, hogy a berlini mérés során a minta aggregált(abb) volt, hisz a budapesti mérés előtt közvetlenül került az ultrahangos fürdőbe.

A TAU4-es minta gömböknél megfigyelhető platós intenzitásgörbétől drasztikusan eltérő képet mutat mivel egy széles lokális maximum jelenik meg. Ez a szerkezeti eltérésre utaló csúcs kisebb mértékben de a TAU 5-ös mintánál is megfigyelhető a CREDO mérési

eredményeinél. A TAU 6-os minta a szokásos gömbre utaló intenzitásképet mutatja. Mivel az előbbieket a legnagyobb tömegű (5 kDa) illetve második legnagyobb mól tömegű (2 kDa)



14. ábra. BESSY II-nél (bal) és MTA TTK CREDO berendezésén mért (jobb) kisszögű röntgenszórás adatok hosszú (fent) és rövid (lent) geometria mellett

PEG-gel borított aranyzemcséket tartalmazó minták, és az elkészítésben és a feltételezhető szerkezetben ezen kívül semmi eltérésre okot adó dolog nincs, így az eltérés oka a PEG láncokban keresendő. A legelső feltételezés hogy a hosszú láncok már kölcsönhatásba lépnek a különböző részecskék között.

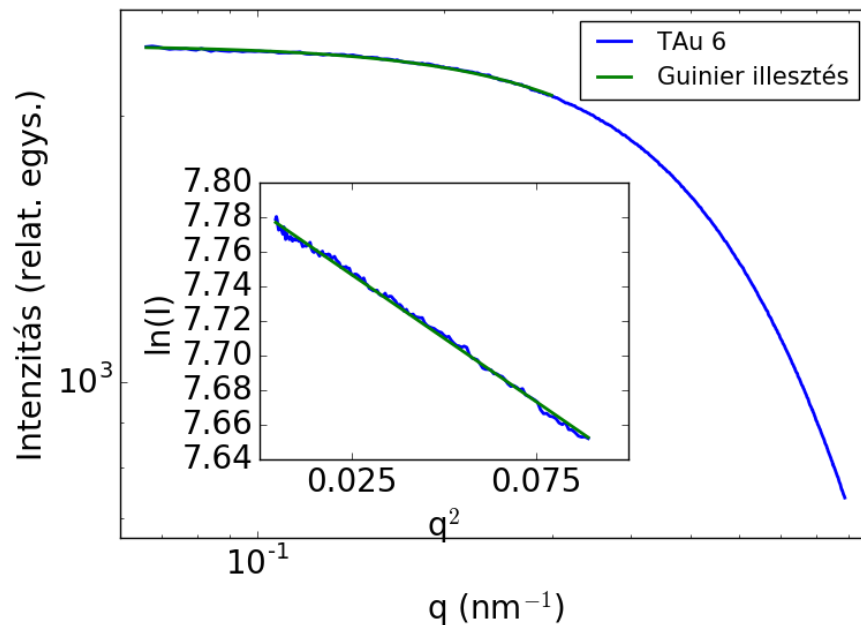
A formafaktoros megközelítés lényege, hogy a részecskék közötti kölcsönhatástól eltekintünk, azonban az eredmények ezen megközelítés elégtelenségére utalnak. Emiatt az inten-

zítás vizsgálatánál érdemes lehet a struktúrafaktort is vizsgálni.

7. Illesztések eredményei a PEGilált arany nanorészecskés rendszer esetében

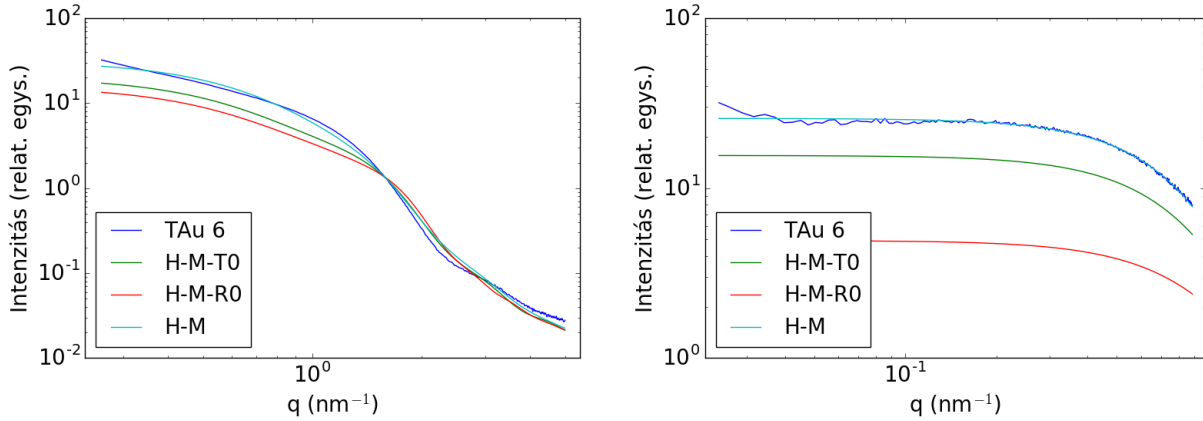
A rendelkezésre álló adatokra meghatároztam a Guinier-közelítés segítségével a részecskék átlagos girációs sugarát, amiből a részecske sugara meghatározható. Az így kapott sugár valójában inkább az arany szemcse méretét jellemzi a PEG feltételezhetően alacsony szórási kontrasztja miatt.

Egy példa a Guinier-illesztésekre a 15. ábrán látható.

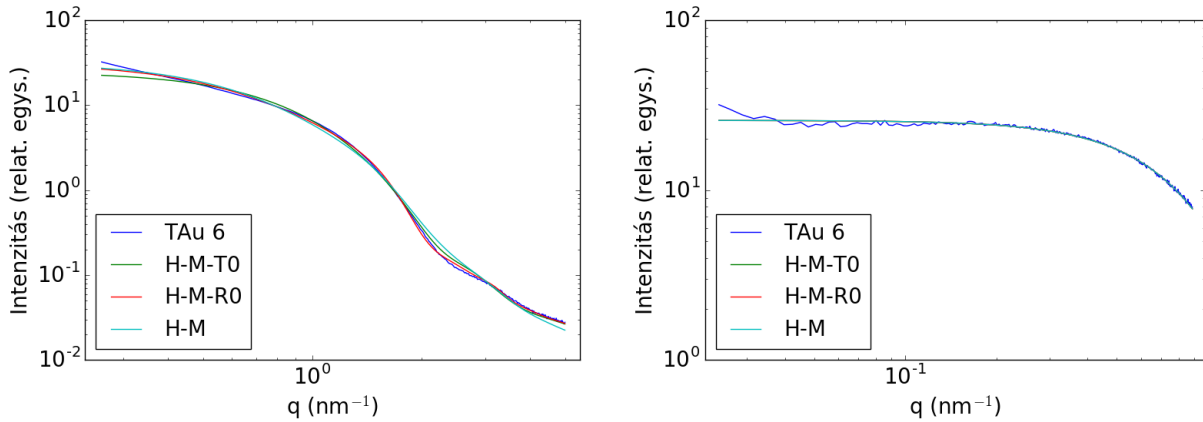


15. ábra. Egy példa a Guinier-illesztésre

A mért görbék többségénél a görbe kezdeti szakaszán megjelenő, ún. korrelációs csúcs miatt az illesztést nem lehetett kielégítően elvégezni így csak a TAU6-os mintáról van megbízható eredmény (6. táblázat). Ezek alapján a mag sugara 2.5-2.7 nm közt várható (felhasználva a homogén gömb geometriai és girációs sugara között fennálló $R = \sqrt{5/3}R_g$ összefüggést).



16. ábra. A TAU 6-os minta CREDO műszerrel rövid (bal) és hosszú (jobb) geometrián mért intenzitásának modellezése héj-mag (H-M) modellel, valamint ennek utólagos és részleges monodiszperzé tétele

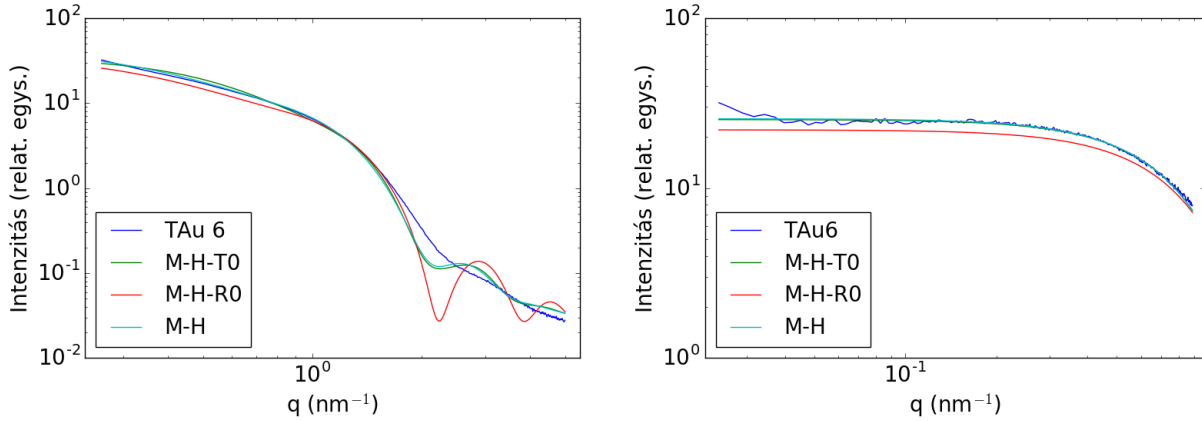


17. ábra. A TAU 6-os minta CREDO műszerrel rövid (bal) és hosszú (jobb) geometrián mért görbék illesztése a héj-mag (H-M)), valamint ennek monodiszperzebb változataival

adat	R_g (nm)	R (nm)
CREDO	1.999 ± 0.661	2.5811 ± 0.853
BESSY	2.098 ± 0.138	2.708 ± 0.179

6. táblázat. TAU 6-os minta girációs (R_g) és teljes részecske sugara (R) Guinier-illesztés alapján

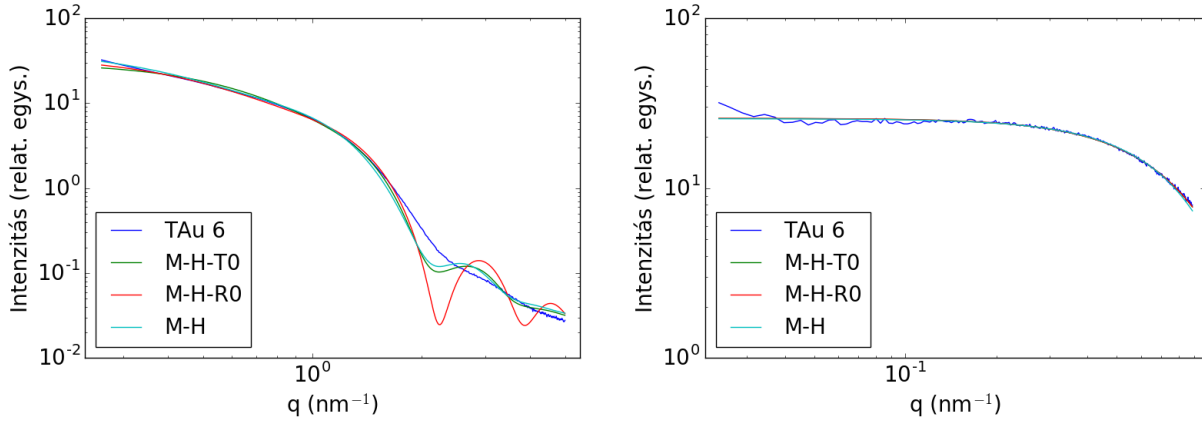
A mért adatsorokra ezután H-M és M-H modellek és ezek T0 és R0 változatait próbáltam illeszteni. A δR és δT paraméterek elhagyásának hatását a CREDO berendezés egy-egy rövid és hosszú geometriás méréseire történt illesztések (17. és 19. ábra) alapján próbáltam meg megítélni. A hosszú geometriás illesztéseknél a H-M modell esetében egymást fedve illeszkedtek a polidiszperzitás változtatása ellenére. A M-H modellnél a görbék a mérési tartomány



18. ábra. A TAU 6-os minta CREDO műszerrel rövid (bal) és hosszú (jobb) geometrián mért intenzitásának modellezése mag-héj (H-M) modellel, valamint ennek utólagos és részleges monodiszperzé tétele

végén kissé eltérnek. Rövid geometrián már megjelennek jobban látható különbségek. Ezek a H-M modell esetében nem annyira feltűntek, kisebb paramétereltérésekből származnak. Ezzel szemben M-H modellnél a sugár polidiszperzitásának elhagyása jelentős diszkrepanciát okoz a mért és számított adatok között $q \geq 1 \text{ nm}^{-1}$ környékén. A δT elhagyása ennél jóval kisebb eltérést okoz. Valamennyire a teljesen polidiszperz modell is eltér, vélhetően a δ paraméterek alábecslése miatt. Mint az utólag kiderült a jobb illeszkedést a H-M modellek úgy érik el, hogy az erős kontrasztú mag méretét az M-H modellben megengedett, és reálisnak tekintett, minimális határ alá viszi.

Érdekességképpen jegyezném meg, hogy különbség van aközött, hogy az illesztés után változtattam nullára a δR és δT paramétereket, vagy az illesztés során eleve nullára rögzítettem értéküket (16. és 17. ábra). A paraméterek elhagyása tehát befolyásolja az illesztést. Kis q értékeknél mag-héj esetében ez eléggé kismértékű, ugyanakkor elhagyásuk jelentősen gyorsítja a függvények lefutási idejét (lásd 7. táblázat). Ha tehát nem áll rendelkezésre elég nagy számítási kapacitás akkor, legalábbis ezen elsődleges becslés alapján el lehet hagyni a polidiszperzitásokat. A modelleket a CREDO berendezés rövid és hosszú geometrián mért adatsoraira illesztettem külön-külön. A 8. táblázatban a TAU 6-os minta CREDO berendezés hosszú geometriáján történt méréséből származó adatsorra történt illesztések eredményei láthatók. Elsőre nagyon szembeötlő, hogy a paramétereknek nagy a bizonytalansága. Ez arra enged következtetni, hogy a kis q tartományon lévő adatok nem elégségesek



19. ábra. A TAU 6-os minta CREDO műszerrel rövid (bal) és hosszú (jobb) geometrián mért görbék illesztése a mag-héj (M-H), valamint ennek polidiszperz változataival

	H-M-T0	H-M-R0	H-M	M-H-T0	M-H-R0	M-H
t_{illeszt} (s)	31.94	28.08	6878.76	13.35	5.75	2947.13
t_{fut} (s)	0.01	0.01	2.88	0.01	0.01	3.04

7. táblázat. A polidiszperzitást különböző mértékben figyelembe vevő modellek illesztéséhez (t_{illeszt}) és lefutásához (t_{fut}) szükséges idők az illesztésre használt számítógépen, nagyságrendi összehasonlítás céljából

a paraméterek meghatározására. Rövid geometria esetén jóval kisebb bizonytalanságokat kaptam (lásd 9. táblázat) így csak ezzel a régióval dolgozni jóval megbízhatóbb mint csak kis q tartománnyal. Ugyanakkor ebben az esetbenegy potenciálisan sok információt (pl. Guinier-régió) tartalmazó szakasz hiányzik. Ezért a rendelkezésre álló adatsorokat egyesítettem, és azokon is elvégeztem az illesztéseket (20. és 21. ábra). A CREDO adatsorok esetében az M-H modellek a magasabb q tartományban enyhén fluktuálnak ami az eloszlásparaméterek, valószínűleg δT alulbecsülésére utal. Ugyanezen a tartományon a BESSY adatokra történt illesztések jóval élesebben vágnak le mint az adatsor, ami a becsült sugár hibájára, vagy a δ paraméterek alábecsülésére utal. Mindkét adatsornál és mind a H-M mind az M-H modellek esetében szépen illeszkednek a modellek a 6-os minta görbéjére. A TAU 5-ös (és főképp a 4-es) minta esetében a korábban említett korrelációs csúcs miatt az illeszkedés nem lehetséges.

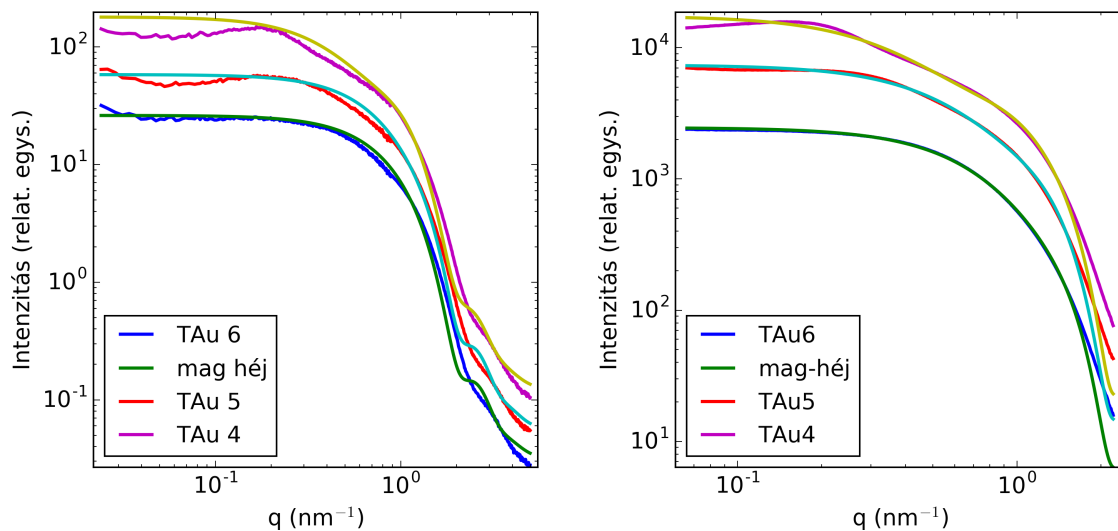
Az is látható a képeken, hogy a héj-mag modell összességében rosszabbul illeszkedik, viszont a nagy q értékeknél megjelenő problémák kisebbek, mint mag-héj modell esetében. A látszólagos illeszkedés azonban semmit se jelent, ha a paraméterek (10. táblázat) nem

Tau 6 C l	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	2.90 ± 2350	0.33 ± 637	2.30 ± 178		68.73 ± 102883	1.54
H-M-R0	4.18 ± 637		3.80 ± 3265	0.27 ± 155	62.72 ± 91690	1.54
H-M	3.59 ± 6892	0.19 ± 1104	2.66 ± 3802	0.16 ± 570	69.21 ± 258	1.55
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	2.00 ± 1224	0.20 ± 420	2.61 ± 45		67.91 ± 14991	1.56
M-H-R0	2.29 ± 187		2.50 ± 374	0.1000 ± 115	50.00 ± 29732	1.57
M-H	2.46 ± 222	0.11 ± 10	1.49 ± 703	0.49 ± 505	71.89 ± 6	2.01

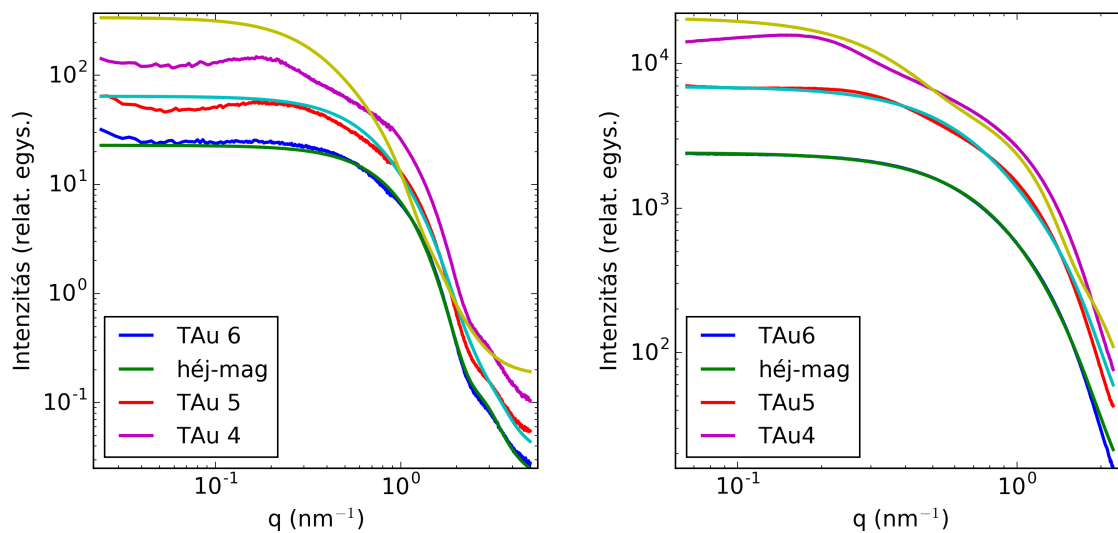
8. táblázat. TAU 6-os minta CREDO berendezés hosszú geometriáján történt méréséből származó adatsorra történt illesztések eredményei

Tau 6 C s	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	4.22 ± 0.01	0.100 ± 0.001	2.54 ± 0.01		59.00 ± 0.68	347.37
H-M-R0	5.89 ± 0.01		4.17 ± 0.01	0.1004 ± 0.0002	94.25 ± 0.34	114.22
H-M	5.37 ± 0.01	0.100 ± 0.002	4.15 ± 0.01	0.102 ± 0.002	95.40 ± 0.53	426.76
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	2	0.127 ± 0.001	3.88 ± 0.01		86.42 ± 0.32	447.34
M-H-R0	2		3.36 ± 0.02	0.449 ± 0.006	50.00 ± 0.30	863.11
M-H	2.01	0.1404 ± 0.0004	4.15 ± 0.03	0.44 ± 0.01	72.54 ± 0.65	455.65

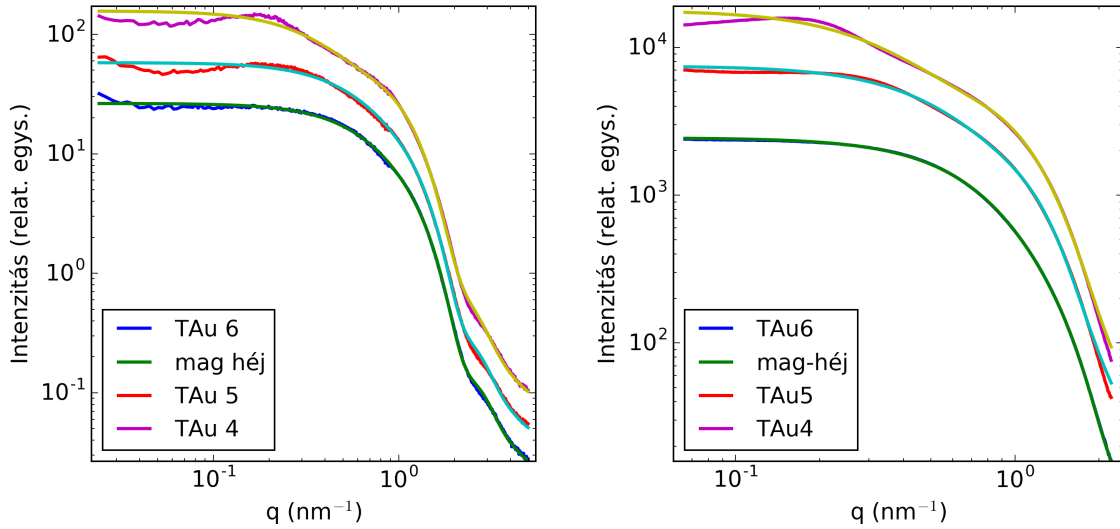
9. táblázat. TAU 6-os minta CREDO berendezés rövid geometriáján történt méréséből származó adatsorra történt illesztések eredményei (ahol a 0.1%-nál kisebb bizonytalanságokat nem tüntetem fel)



20. ábra. A CREDO (bal) és BESSY (jobb) berendezéseken történt mérések egyesített adataira történt M-H illesztések görbéi



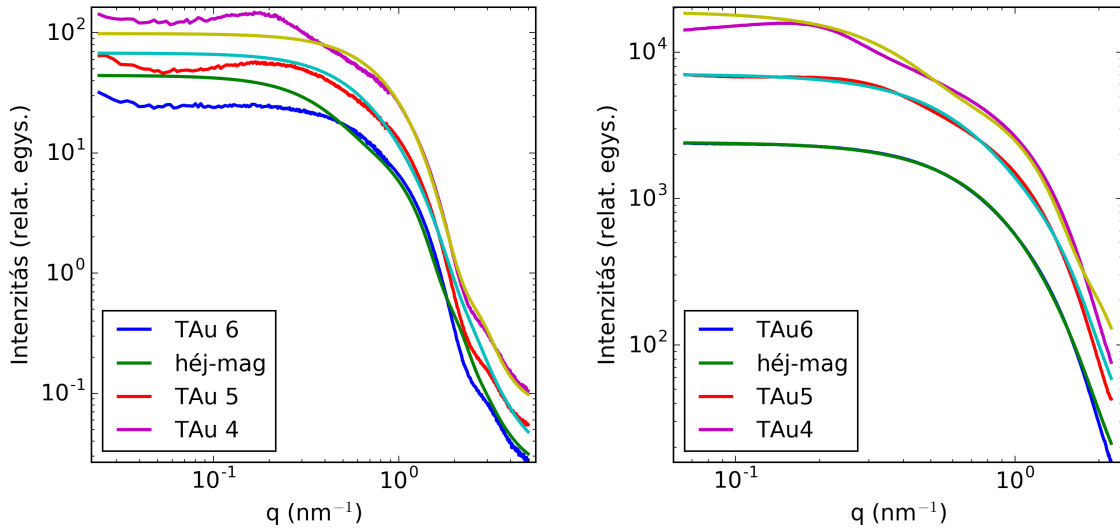
21. ábra. A CREDO (bal) és BESSY (jobb) berendezéseken történt mérések egyesített adataira történt H-M illesztések görbéi



22. ábra. A CREDO (bal) és BESSY (jobb) berendezéseken történt mérések egyesített adataira, határok lazítása mellett történt M-H illesztések görbéi

reálisak. A H-M modell – és alváltozatai – a mag régió méretét irreálisan kicsire, esetenként egyenesen nullára becsli. Így az aranyrészecskék vizsgálatára a modell nem megbízható hiába jobb az illeszkedés ránézésre és χ^2 alapján is. Az M-H modelleknél r értéke 2 @nm körüli, azaz nagyon megközelítik, vagy el is éri a paraméter TEM képek (5. ábra) alapján meghatározott alsó határát.

Miután lazítottam a magsugár megszorításain a 22. és 23. ábrán látható görbéket kaptam. Az illeszkedések a teljes q tartományon kielégítőek, de cserébe alábecsüljük a mag sugarát (11. táblázat). Itt továbbá látható hogy a δR (δr) paraméter elhagyása az r (r) értékének nagyobbra becsléséhez vezet. Ez az intenzitás térfogattól való hatványfüggése ($I \propto r^6$) miatt nem meglepő. Mint az látható volt és említettem is, a TAU 4-es és 5-ös mintára azok szórási görbéje alapján feltételezett jelentős térbeli korrelációja miatt a fenti, pusztán forma faktoros módszer nem állja meg a helyét. A korreláció figyelembe vételére dolgoztam ki és illesztettem a kemény gömb mag (KGM) modellt (24. ábra). Ez nem hozott kielégítő eredményt, ugyanis magas q tartományon erős eltérések figyelhetők meg. A CREDO adatok esetében a fluktuáció nyilvánvalóan a monodiszperz közelítés miatt jelenik meg, – ami mivel az illesztési algoritmus az egész görbét vesz figyelembe – az egész görbére torzító hatással van. Ennek a torzításnak tudható be az illesztett görbe $q \approx 1 \text{ nm}^{-1}$ értéknél látható furcsa, lokálisan szórási görbe alá való bukása.



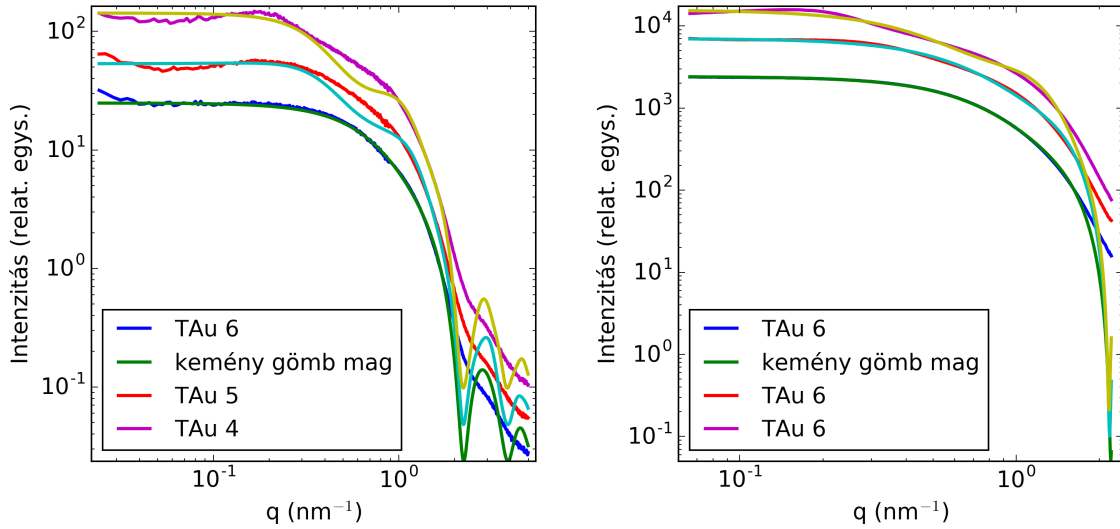
23. ábra. A CREDO (bal) és BESSY (jobb) berendezéseken történt mérések egyesített adataira, határok lazítása mellett történt H-M illesztések görbéi

Tau 6 C	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	3.88 ± 0.01	0.1000 ± 0.0004	2.17 ± 0.01		50.00 ± 0.63	29.02
H-M-R0	5.54 ± 0.01		3.81 ± 0.02	0.1089 ± 0.0003	142.94 ± 1.29	7.78
H-M	3.70 ± 0.02	0.100 ± 0.003	2.04 ± 0.02	0.10 ± 0.01	50.57 ± 1.04	38.02
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	2.02 ± 0.001	0.171 ± 0.001	1.58 ± 0.02		87.27 ± 2.10	388.41
M-H-R0	2		2.95 ± 0.01	0.100 ± 0.003	52.34 ± 0.20	370.21
M-H	2.02 ± 0.001	0.1674 ± 0.001	1.95 ± 0.08	0.4999 ± 0.05	86.32 ± 4.63	325.11
Tau 6 B	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	4.48 ± 0.003	0.100 ± 0.001	2.80 ± 0.004		58.81 ± 0.36	115.82
H-M-R0	4.99 ± 0.002		3.25 ± 0.01	0.1279 ± 0.0004	73.99 ± 0.37	53.37
H-M	4.56 ± 0.07	0.10 ± 0.01	3.05 ± 0.07	0.10 ± 0.01	76.52 ± 4.59	320.12
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	2.00 ± 0.03	0.205 ± 0.001	0.90 ± 0.91		85.81 ± 315.49	16181.6
M-H-R0	2.04		2.91 ± 0.003	0.100 ± 0.002	50.00 ± 0.13	1816.04
M-H	2.00 ± 0.003	0.112 ± 0.002	3.07 ± 0.01	0.10 ± 0.01	64.76 ± 0.81	1410.31

10. táblázat. A forma faktoros illesztések eredményei a TAU 6-es minta egyesített adatsorain (ahol a 0.11%-nál kisebb bizonytalanságokat nem tüntetem fel)

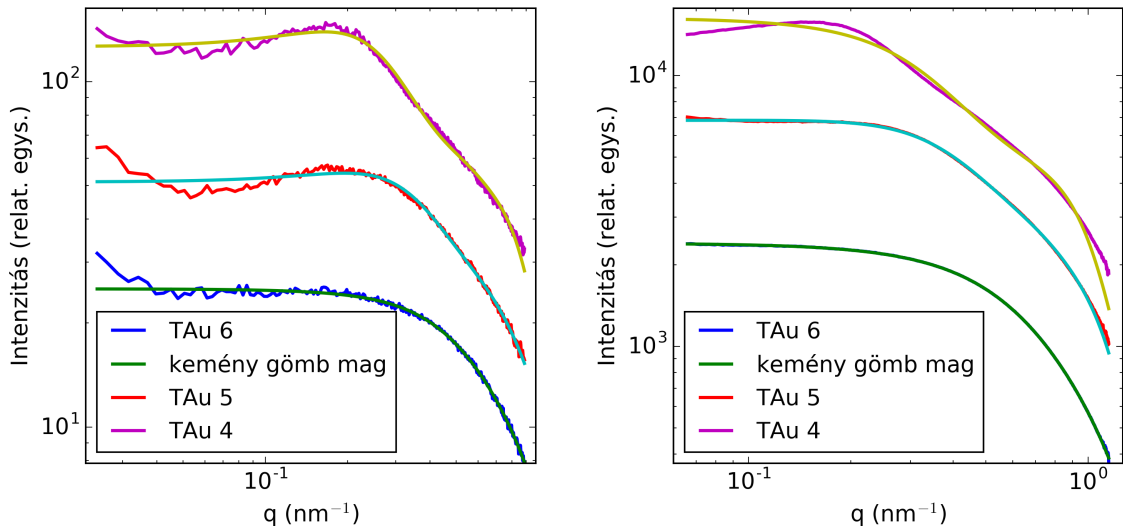
Tau 6 C f	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	8.05 ± 0.02	0.1777 ± 0.0004	8.05 ± 0.01		71.65 ± 0.89	4333.45
H-M-R0	7.77 ± 0.02		7.77 ± 0.013	0.1674 ± 0.0003	76.63 ± 1.10	2240.04
H-M	6.28 ± 0.01	0.113 ± 0.002	6.28 ± 0.01	0.134 ± 0.002	71.99 ± 1.34	609.97
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	1.75 ± 0.002	0.235 ± 0.001	3.66 ± 0.01		127.06 ± 1.14	5.1
M-H-R0	1.95		2.83 ± 0.01	0.100 ± 0.003	50.00 ± 0.19	347.92
M-H	1.74 ± 0.002	0.223 ± 0.001	2.47 ± 0.08	0.50 ± 0.03	62.65 ± 2.48	5.29
Tau 6 B f	R (nm)	δR	T (nm)	δT	c	χ^2
H-M-T0	4.45 ± 0.003	0.100 ± 0.001	2.78 ± 0.004		56.97 ± 0.36	127.27
H-M-R0	4.99 ± 0.002		3.25 ± 0.01	0.1279 ± 0.0004	73.99 ± 0.37	53.37
H-M	4.54 ± 0.07	0.10 ± 0.01	3.03 ± 0.07	0.10 ± 0.001	74.59 ± 4.43	330.05
	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	χ^2
M-H-T0	1.75 ± 0.004	0.230 ± 0.002	2.95 ± 0.003		63.03 ± 0.31	35.45
M-H-R0	2.04		2.91 ± 0.003	0.100 ± 0.002	50.00 ± 0.13	1816.04
M-H	1.75 ± 0.01	0.2270 ± 0.004	2.83 ± 0.02	0.10 ± 0.01	57.62 ± 1.23	38.04

11. táblázat. A forma faktoros illesztések eredményei a TAU 6-es minta egyesített adatsorain, a magugárakra tett megkötések lazításával (ahol a 0.1%-nál kisebb bizonytalanságokat nem tüntettem fel)



24. ábra. A kemény gömb mag (KGM) modell illesztések CREDO (bal) és BESSY (jobb) egyesített adatsoraira

A BESSY adatoknál a H-M és M-H modelleknél is megfigyelhető meredek lefutás látható, de ezen túl semmi a CREDO esetéhez hasonló durva eltérés nincs. Ez az anomália is elsősorban a monodiszperz közelítésből származik. Mivel az eltérés nagyon hasonló a forma-faktoros illesztésnél tapasztaltra, így a BESSY forma faktoros eltérés (20. ábra) okai közül, amik a δ alábecslése vagy hibás r az előbbi valószínűbb. Mivel a közelítésnek tulajdonítható problémák a nagy q tartományban jelentkeztek, megnéztem, hogy a pusztán hosszú geometriás adatok használata mire vezet (25. ábra). Ahogy arra számítottam, a problematikus szakasz nélkül az illeszkedési mentes lesz a durva eltérésektől. A hosszú geometriás eredmények (13. táblázat) hibája nagyobb, mint az egyesített adatsoron történ illesztése (12. táblázat), de nem éri el azt a pontot, ahol elfogadhatatlannak minősíthetnénk, szemben a formafaktoros megközelítéssel. Az aranyrészecskék becsült átlagos sugara egyrészt nem éri el az illesztésnél megadott 2 nm-es alsó határt, másrészt szépen közelíti a Guinier-közelítéses alapján tett első becslést. (Tehát forma-faktoros alubecslés itt nem jelenik meg.) Az eredmények közül a héjvastagságot az összehasonlíthatóság érdekében az egyes mintákra lebontva oszlopdiagramokon ábrázoltam. A lazított megszorítású és a kezdeti megszorításokkal korlátozott illesztések eredményei is láthatók. Az ábrákon a szokásos jelöléseken kívül a KGM-h jelölés is megjelenik. Itt a ”-h” a hosszú geometriás adatsorra történt külön illesztésre utal. A 26. ábrán látható hogy a héjvastagságok a felhasznált PEG moláris tömegével együtt az esetek



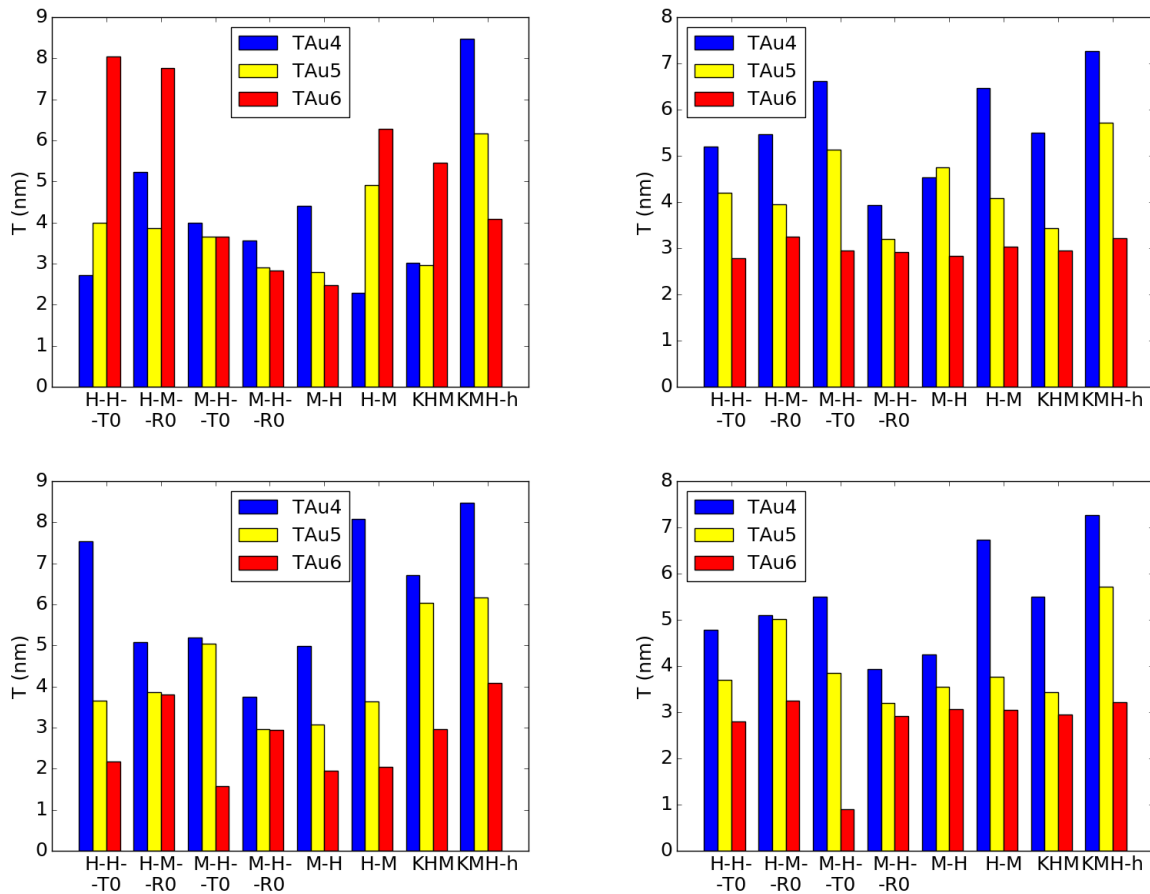
25. ábra. A kemény gömb mag (KGM) modell illesztések CREDO (bal) és BESSY (jobb) hosszú geometriás adatsoraira

minta	adatsor	r (nm)	c	R (nm)	T (nm)	f_v	χ^2
4	C	2	112.20 ± 0.29	8.72 ± 0.004	6.721 ± 0.004	0.023 ± 0.001	701.93
	B	2.09	105.67	7.59	5.50	$0.0001 \pm 2.31 \cdot 10^{-5}$	14415.3
5	C	2	113.60 ± 0.34	8.04 ± 0.004	6.045 ± 0.004	0.038 ± 0.001	697.18
	B	2.04	55.05 ± 0.018	5.48	3.44	$0.0001 \pm 1.97 \cdot 10^{-5}$	4289.18
6	C	2	59.11 ± 0.229	4.96 ± 0.005	2.962 ± 0.005	0.0013 ± 0.0004	365.87
	B	2.04	50.00 ± 0.03	4.99	2.95	$0.0029 \pm 1.91 \cdot 10^{-5}$	1560.94

12. táblázat. KGM modellek egyesített adatokra történt illesztésének eredményei (a T héjvastagságok az illesztési paraméterek (r és R) alapján utólag számított értékek, a 0.1%-nál kisebb bizonytalanságokat nem tüntetem fel)

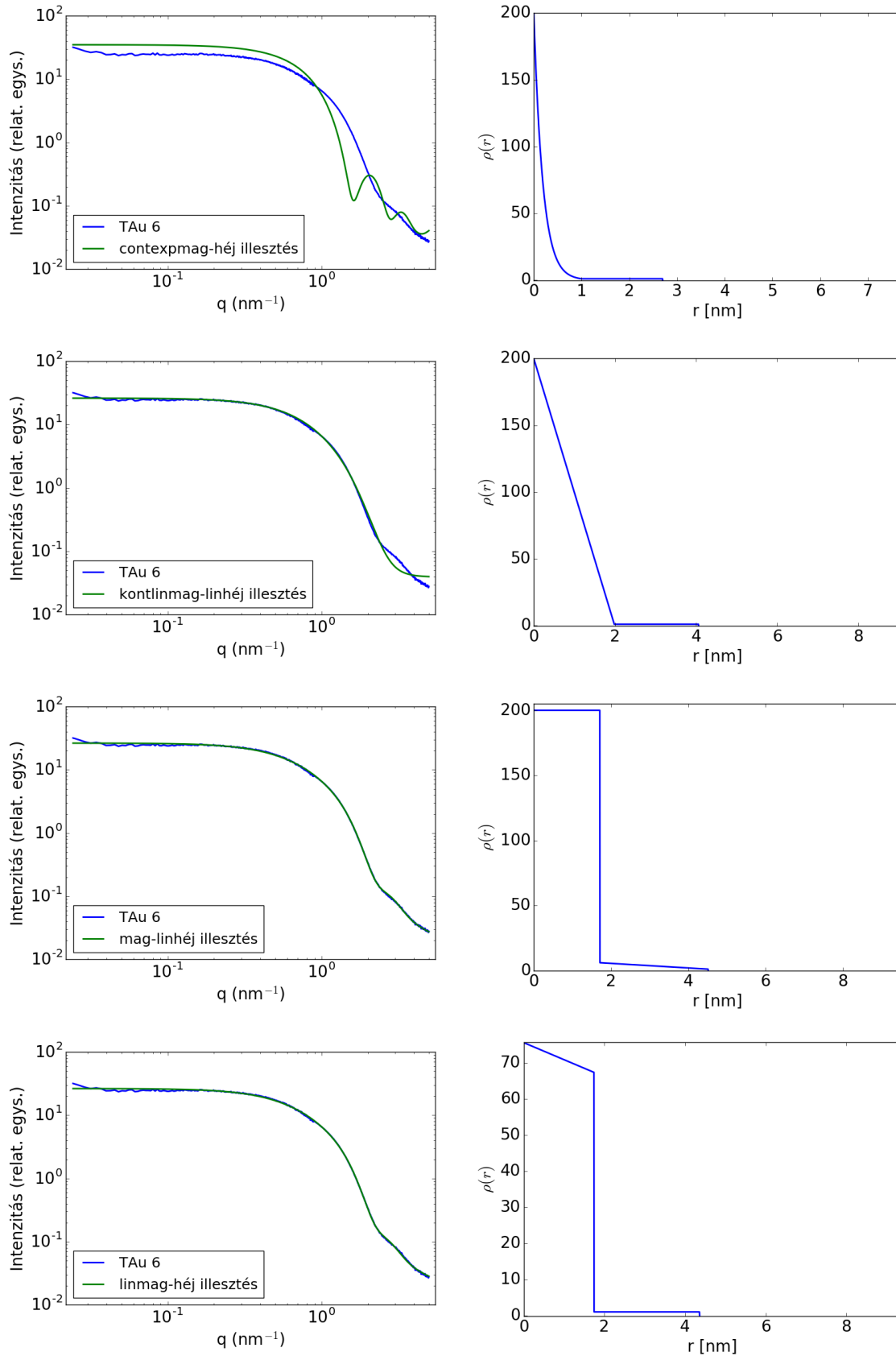
minta	adatsor	r (nm)	c	R (nm)	T (nm)	f_v	χ^2
4	C	2.71 ± 0.07	188.00 ± 16.74	11.19 ± 0.04	8.48 ± 0.08	0.048 ± 0.001	4.74
	B	2.48 ± 0.002	157.33 ± 0.46	9.75 ± 0.002	7.269 ± 0.003	0.0107 ± 0.0001	744.85
5	C	2.53 ± 0.23	200.00 ± 53.74	8.71 ± 0.07	6.18 ± 0.25	0.033 ± 0.001	2.31
	B	2.40 ± 0.005	161.22 ± 0.79	8.11 ± 0.004	5.712 ± 0.006	0.0201 ± 0.0000	21.49
6	C	2.41 ± 1.43	183.90 ± 51.44	6.50 ± 0.88	6.50 ± 1.68	0.007 ± 0.003	1.22
	B	2.34 ± 0.99	80.68 ± 70.88	4.31 ± 3.27	5.41 ± 3.42	0.003 ± 0.004	78.07

13. táblázat. KGM modellek hosszú geometriás adatokra történt illesztésének eredményei (a T héjvastagságok az illesztési paraméterek (r és R) alapján utólag számított értékek)



26. ábra. A csökkentett megszorításokkal rendelkező CREDO (bal fent) és BESSY (jobb fent), és a kezdetben megállapított határok közé szorított CREDO (bal lent) BESSY (jobb lent) illesztések alapján becsült magység (r). A H-M, M-H ezek alváltozatai továbbá a KGM az egyesített adatsorra történt illesztések eredményeire utal, míg KGM-h a csak hosszú geometriás adatsorra történt KGM illesztés eredményeit jelzi.

többségben növekednek. A szabadabb illesztések esetében nincs mindig így, főleg a CREDO adatsoroknál, alátámasztva hogy a határok lazításának negatív következményei lehetnek a paraméterek erős korrelációja miatt.



27. ábra. Összetettebb modellek TAU 6-os minta CREDO hosszú geometriáján mért adatsorra történt illesztések görbéi, és a kapott paramétereikből származó elektronprofil. CEM-H (1 sor), CLM-LH (2. sor), M-LH (3. sor), LM-H (4. sor)

A fentiekben tárgyalt egyszerű és polidiszperz lépcsőfüggvény-modelleken túl az 5.1-es pontban bevezetett egyéb, nem csak konstans szakaszokat tartalmazó elektronsűrűség profilokat is illesztettem a TAU 6-os mintára, egyfajta alkalmazhatósági tesztként. A szélesebb határokkal történt illesztések (27. ábra) mindegyike az elektronsűrűség kifelé történő csökkenését adja. A korábban tárgyalt kontrasztviszonyok miatt ez teljesen az elvárt viselkedés. A contexpmag-héj és kontlinmag-linhéj modellek esetében a mag irreálisan drasztikus elektronsűrűség csökkenése az illeszkedés romlásához is vezet. Ez arra enged következtetni, hogy az helyüket fizikailag meg nem álló modellek – természetesen, ha a paramétereket reális keretek közé szorítjuk – nem képesek a mért görbére illeszkedő intenzitást produkálni. Tehát az elektronsűrűség várható tendenciái az ebben a dolgozatban vizsgált alapvető aranyrészecske rendszerek esetében felmérhetők a modellel, bizonyos fokig meg is lehet határozni mely modellek irreálisak.

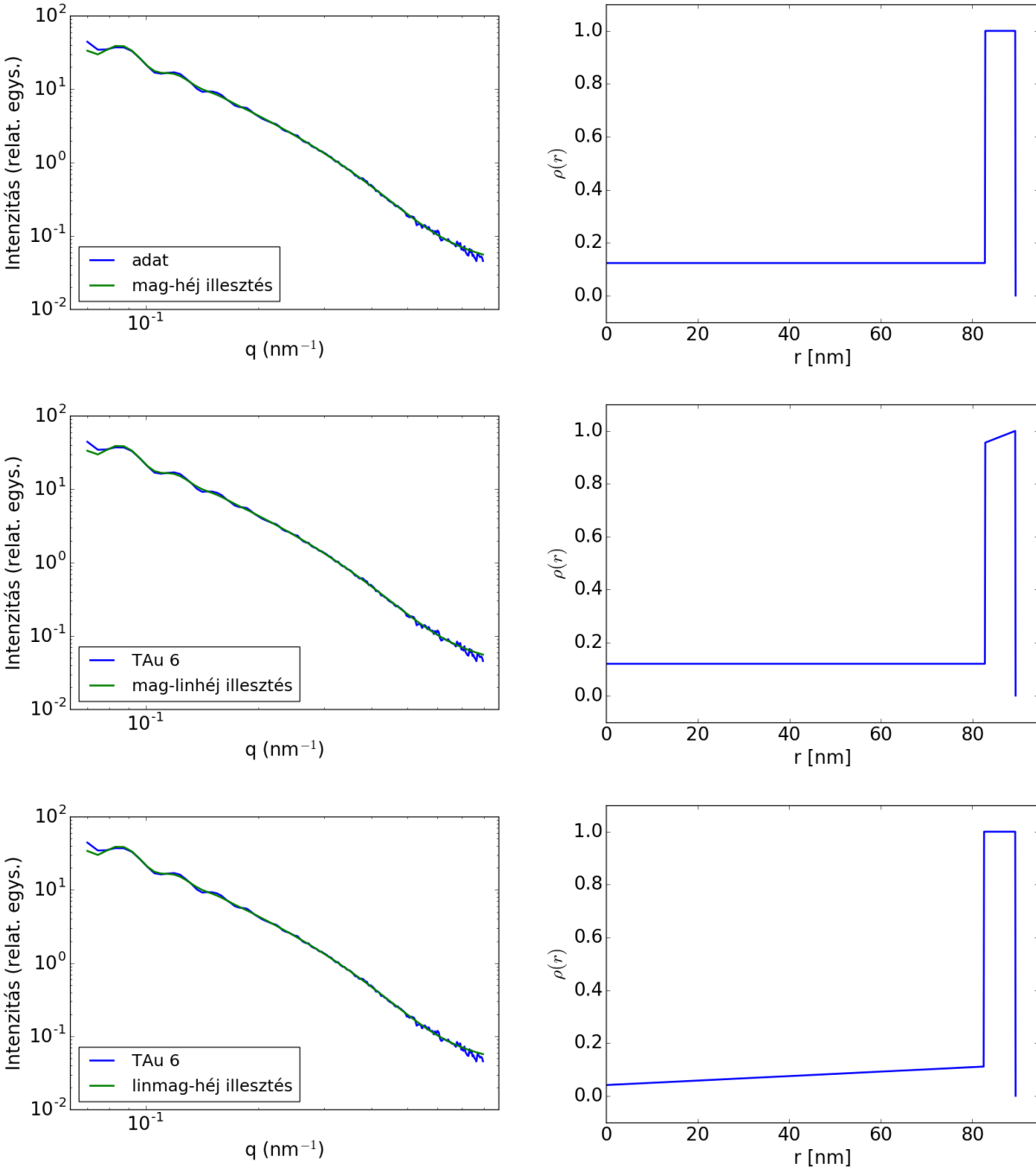
8. Illesztések eredményei üreges szilika nanorészecskék esetén

A Tudományos Diákköri munkám keretein belül már vizsgáltam az üreges szilika részecskéket, így itt csak néhány újabb modellt ismertetek és az ANR-knél kapott eredményekkel való összehasonlítással fogok foglalkozni. A részecskék várható sugara 90 nm körüli és héjvastagságuk 5-10 nm-es. A modellek illesztésekor ennél szélesebb határokat adtam meg, hogy kiderüljön, ha a modell látványosan rosszul becsüli ezeket a paramétereket. Előzetes ismeretek (6. ábra) alapján meglehetősen üres, és kifelé növekvő elektronsűrűségű mag régiót várunk.

Mint az a 14. táblázatban látható, az azonos parametrizálású modellek nagyon egyező értékeket adtak a sugárnak ($R \approx 92$ nm, $r \approx 82$ nm). A héj paraméter (T) tipikusan 6-7 nm között van de jóval nagyobb szórással. A δR illetve δr paraméterek szintén nagyon hasonló értékeket vesznek fel. A δT értékek megint csak szélesebb tartományt ölelnek fel. Megjegyezném, hogy az illesztett görbék a δR (δr) paramétereket elhagyó esettől eltekintve midig simábbak, mint az adatsor, ami a delta paraméterek alábecslésére utal.

A kétféle paraméterezés között adódnak egyéb különbségek is: a H-M típusú modellek átlagosan 2 nm-el nagyobbra becsülik a teljes részecskét, T -t jóval inkonzisztensebben becslik,

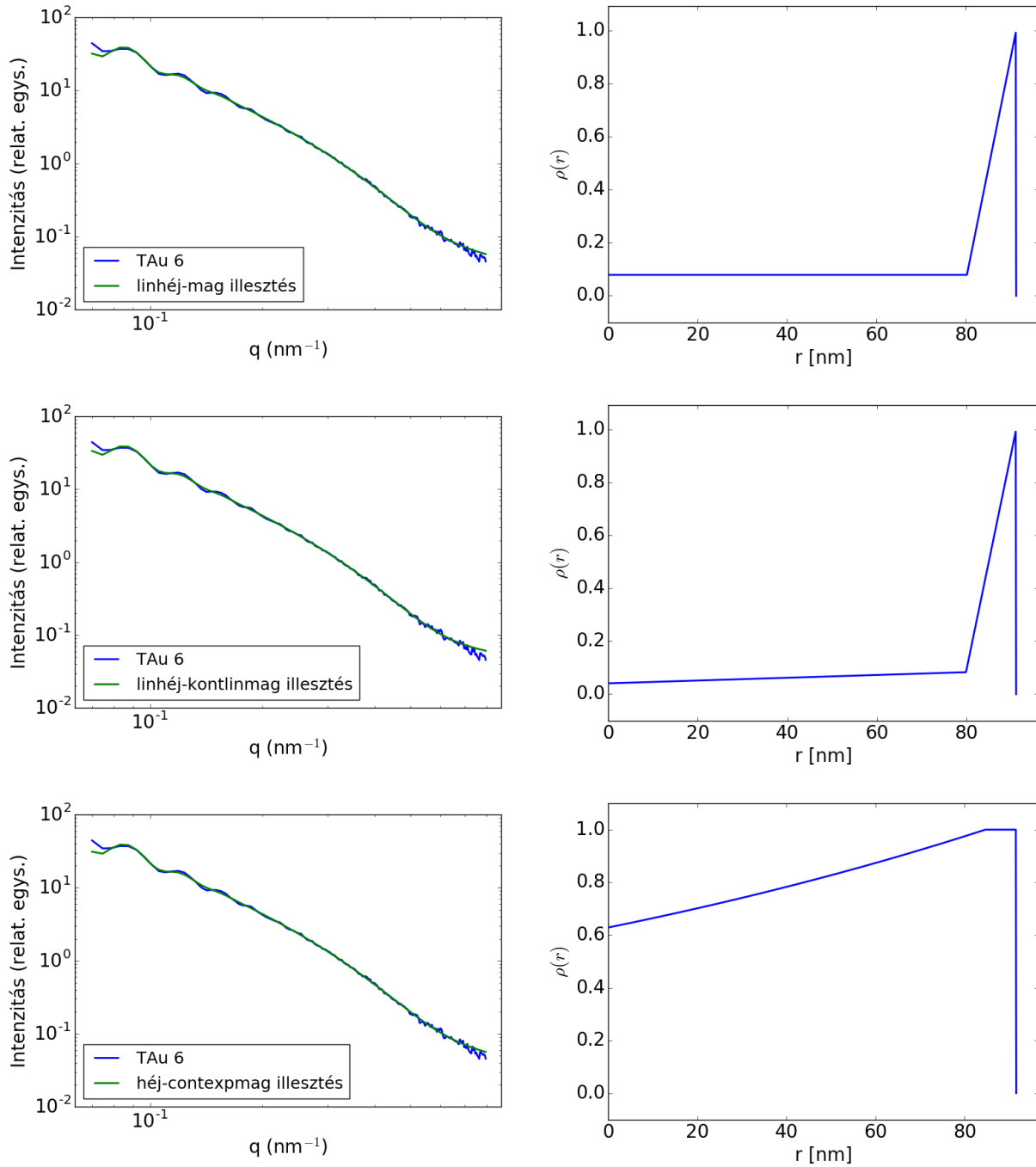
és a δT paraméteret kisebbre becslik (a M-H paraméterezésnél gyakran az alsó határt is eléri).



28. ábra. Üreges szilika részecskék CREDO műszeren mért szórására, M-H (fent), M-LH (középen), LM-H (lent) modellekkel történt illesztések (bal oszlop), és azs azokból származtatható elektronprofilok (jobb oszlop)

A nagyobb T konzisztencia miatt az M-H típusú modell paramétereit megbízhatóbbnak tekintem ebben az esetben is, de mind a két modell alkalmas a viszonylag nagyméretű

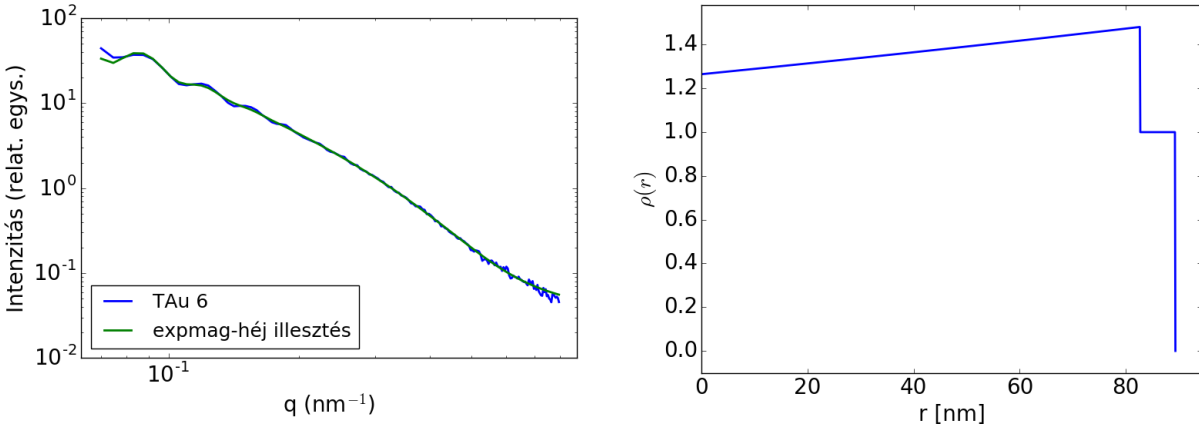
részecskék leírására.



29. ábra. Üreges szilika részecskék CREDO műszeren mért szórására, LH-M (fent), LH-KLM (középen), H-KEM (lent) modellekkel történt illesztések (bal oszlop), és az azokból származtatható elektronprofilok (jobb oszlop)

model	$R(\text{nm})$	δR	T (nm)	δT	c	y_0	$touch$	$touch2$	χ^2
H	91.20±0.11	0.102±0.001	7.04±0.31	0.50±0.05					5.55
H-M-T0	92.43±0.12	0.106±0.001	8.30±0.04		0.24±0.01				8.83
H-R-R0	96.55±0.03		4.07±0.17	0.49±0.04	0.205±0.004				915.94
H-M	91.84±0.16	0.104±0.001	6.97±0.38	0.49±0.07	0.104±0.014				5.39
H-LM	91.71±0.35	0.1041±0.001	7.59±0.31	0.381±0.05		0.04±0.09	0.11±0.03		5.29
LH-M	91.26±0.16	0.105±0.001	11.02	0.23±0.03	0.08±0.01		0.08±0.02		5.4
H-KEM	91.60±0.17	0.104±0.001	6.94±0.38	0.49±0.07		0.63±0.25			5.36
LH-KLM	91.13±0.36	0.105±0.001	11.21±0.18	0.18±0.03		0.04±0.06	0.08±0.02		5.27
model	r (nm)	δr	T (nm)	δT	c	y_0	$touch$	$touch2$	χ^2
M-H-T0	83.84±0.13	0.116±0.001	8.88±0.04		0.24±0.01				8.82
M-H-R0	88.31±0.02		4.32±0.04	0.41±0.01	0.330±0.002				1209.490
M-H	82.78±0.19	0.113±0.001	6.70±0.43	0.50±0.07	0.120±0.01				5.12
LM-H	82.56±0.37	0.113±0.001	6.91±0.43	0.46±0.07		0.041±0.096	0.11±0.03		5.09
M-LH	82.73±6.59	0.113±0.006	6.70±3.95	0.50±0.47	0.12±0.39		0.96±6.83		5.16
CEM-S	82.37±0.14	0.113±0.001	6.75±0.42	0.50±0.07		0.66±0.27			5.19
EM-H	82.70±0.44	0.113±0.001	6.69±0.45	0.50±0.08		1.26±1.23	1.48±0.36		5.15
KLM-LH	79.36±0.37	0.118±0.001	10.82±0.25	0.22±0.04		0.04±0.06	0.08±0.02		5.19
LM-LH	82.69±9.88	0.113±0.006	6.89±0.43	0.46±0.08		0.04±0.29	0.12±0.82	1.17±14.63	5.13

14. táblázat. Az üreges szilika CREDO mérőberendezésen márt adatsorára történt illesztések eredményei



30. ábra. Üreges szilika részecskék CREDO műszeren mért szórására, EM-H modellel történt illesztés (bal), és az abból származtatható elektronprofil (jobb)

Az eredmények konzisztenciájában a részecske méretén túl az adatsoron megjelenő – polidiszperzitás által nem teljesen elnyomott – fluktuáció is szerepet játszik. Az elektronsűrűséget jellemző paraméterek (c , y_0 , $touch$) is hasonló értékeket vesznek fel mindkét paraméterezés esetén, bár meg kell jegyezni hogy bizonytalanságaik elég nagyok. A kapott profilok (28. és 29. ábra) szépen visszaadják a várt eredményeket. Ugyanakkor, ha a folytonosság nem követelem meg, (pl. EM-H 30. ábra) akkor a kapott profil már irreálissá válik.

9. Összefoglalás

A dolgozatomban elsősorban CT kontrasztanyagként felhasználható PEGilált arany nanorészecskéket (ANR) vizsgáltam kisszögű röntgenszórással. A mért görbéken megfigyelhető, hogy az aranyra kötött PEG moláris tömegének növelése a részecskék kölcsönhatásának (pontosabban az egyedi részecskék egymáshoz képesti helyzetéből adódó korreláció) erősödéséhez vezet.

A részecskéket először őket gömb alakúnak tekintő, és (arany) mag és (PEG) héj régiókra osztó modellekkel vizsgáltam. A különböző modellek a két régiót más és más elektronsűrűség függvényekkel jellemezték. Azért, hogy a modellek viselkedését mélyebben megértsem, a legegyszerűbb, a részecskét konstans mag ill. héj elektronsűrűséggel jellemező esetben megvizsgáltam a méretparaméterek egyenként vett hatását a számított görbére. Emellett a mért adatokkal való összehasonlítás során kiderült, hogy a tisztán monodiszperz modell nem

elégleges, a polidiszperzitást is figyelembe kell venni. Ezért a fent említett legegyszerűbb, konstans mag-héj modellbe a méreteloszlásokat jellemző paramétereket vezettem be.

A modellek alapján görbeillesztéseket végeztem. A megfelelő kezdőparamétereket és azok reális megszorítási határait transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) képek és fizikokémiai megfontolások alapján meghatároztam.

Az illesztések során kapott irreális eredmények miatt megpróbáltam a teljes részecsquesugár (R) helyett a mag sugarát (r) használni, mint illesztési paramétert. Ezzel a választással sokkal hihetőbb eredményeket kaptam.

További tapasztalat volt, hogy – bár a paraméterek kis szórási szögek esetében fejtenek ki komoly hatást – pusztán a szórási görbe kezdeti szakaszának felhasználása a görbeillesztés során nagy bizonytalanságokhoz vezet az illesztett paraméterekben, így szélesebb szögterományt kell vizsgálni.

Kiderült továbbá, hogy a modellillesztések rendszeresen alábecsülik a magsugarat, így különösen fontos, hogy erre a paraméterre egy fizikailag megalapozott alsó korlátot adjunk az illesztés során. Ilyen megszorítás mellett a modellek a várt, moláris tömeg növekedésével növekvő héjvastagság tendenciát képesek kimutatni.

A csak a részecskék alakját felhasználó és az elektronsűrűségét különböző függvényekkel leíró modellek azonban az egyedi részecskék relatív helyzete közötti erősebb korreláció esetén nem voltak elégségesek, így egy ezt a hatást is figyelembe vevő modellt is kidolgoztam. Ezen modell esetében a túl sok paraméter használatának elkerülése végett a részecskéket monodiszperznek tekintettem, ami a magasabb szórási szögterományon lévő adatok figyelmen kívül hagyását tette szükségessé. A modell az adatvesztés ellenére kellően alacsony bizonytalanság mellett mutatja a PEG héjvastagságra fent leírt tendenciát, a korreláció nélküli modellek alábecslési hibája nélkül.

A bonyolultabb elektronsűrűség függvényeket használó, pusztán a részecskealakot figyelembe vevő modellek illesztésével a elektronsűrűség sugár irányú eloszlását vizsgáltam. A modellek illesztése konzisztensen kifelé történő csökkenést állapították meg, ami egybevág a várt eredménnyel.

Végül az arany nanorészecskéken nyert tapasztalataimat alkalmaztam a TDK dolgozatomban korábban vizsgált üreges szilika részecskékre is, elsősorban azért, hogy a különböző

parametrizálási módokat összehasonlítsam. Az eredmények alapján a nagyobb méretű és nem annyira szélsőséges kontrasztviszonyokkal jellemezhető részecskék esetében a sugárparaméter választása (magsugár ill. teljes részecsquesugár) nem okoz drasztikus eltérést: mindkét esetben az illesztés sikeresen elvégezhető, és az eredményül adódó paraméterek közötti különbség minimális.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném köszönetem kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak a dolgozatom elkészülésében: **Dr. Varga Zoltánnak** hogy lehetővé tette számomra diplomamunkám elkészítését az általa vezetett Biológiai Nanokémiai Kutatócsoportban.

Köszönöm belső konzulensemnek, **Dr. Légrády Dávidnak** (BME NTI) a dolgozatommal kapcsolatos adminisztratív terhek felvállalását.

Köszönet illeti **Kiss Terézt** a elektronmikroszkópos felvételeket elkészítésért.

Szeretném megköszönni **Dr. Wacha Andrásnak** a SAXS mérőberendezés rendelkezésemre bocsátásáért, továbbá, hogy egész munkám során hasznos elméleti és gyakorlati útmutatással látott el.

Továbbá köszönöm a fent említett Intézet minden munkatársának.

Végül, de nem utolsósorban szeretnék megköszönni családomnak valamint barátaimnak a türelmet, támogatást és szeretetet, amivel segítettek illetve ösztönöztek tanulmányi éveim alatt!

11. Hivatkozások

- [1] Vijay S. Prajapati, Mahmad Asif M. Shekh, Rashmin N. Patel, and Dr. Praful D. Bharadia. Gold nanoparticles as an potential approach for novel drug. 2012.
- [2] Niloofar Ajdari, Cian Vyas, Stephanie L. Bogan, Bashir A. Lwaleed, and Brian G. Cousins. Gold in human blood: a model evaluation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(4):1531 – 1542, 2017.
- [3] S. A. Staroverov, I. V. Vidyasheva, K. P. Gabalov, O. A. Vasilenko, V. N. Laskavyi, and L. A. Dykman. Immunostimulatory effect of gold nanoparticles conjugated with transmissible gastroenteritis virus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 151(4):436, Aug 2011.
- [4] Yuanjian Liu, Linqun Zhang, Wei Wei, Hongyu Zhao, Zhenxian Zhou, Yuanjian Zhang, and Songqin Liu. Colorimetric detection of influenza a virus using antibody-functionalized gold nanoparticles. *Analyst*, 140:3989–3995, 2015.
- [5] Manimegalai Sengani, Alexandru Mihai Grumezescu, and V. Devi Rajeswari. Recent trends and methodologies in gold nanoparticle synthesis a prospective review on drug delivery aspect. *OpenNano*, 2:37 – 46, 2017.
- [6] Lisa E Cole, Ryan D Ross, Jennifer MR Tilley, Tracy Vargo-Gogola, and Ryan K Roeder. Gold nanoparticles as contrast agents in x-ray imaging and computed tomography. *Nanomedicine*, 10(2):321–341, 2015. PMID: 25600973.
- [7] Neha B. Shah, Gregory M. Vercellotti, James G. White, Adrian Fegan, Carston R. Wagner, and John C. Bischof. Blood–nanoparticle interactions and in vivo biodistribution: Impact of surface peg and ligand properties. *Molecular Pharmaceutics*, 9(8):2146–2155, 2012. PMID: 22668197.

- [8] Geoffrey von Maltzahn, Ji-Ho Park, Amit Agrawal, Nanda Kishor Bandaru, Sarit K. Das, Michael J. Sailor, and Sangeeta N. Bhatia. Computationally guided photothermal tumor therapy using long-circulating gold nanorod antennas. *Cancer Research*, 69(9):3892–3900, 2009.
- [9] L. A. Feigin and D. I. Svergun. *Structure Analysis by Small-Angle X-Ray and Neutron Scattering*. Plenum Press, New York, 1 edition, December 1987.
- [10] Otto Glatter and Otto Kratky. *Small angle X-ray scattering*. Academic Press, New York, 1982.
- [11] André Guinier and Gérard Fournet. *Small-angle scattering of X-rays*. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1 edition, 1955.
- [12] Jerold M Schultz. *Az anyagvizsgálat diffrakciós módszerei*. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1987.
- [13] Joachim Kohlbrecher. *SASfit: A program for fitting simple structural models to small angle scattering dat*. Paul Scherrer Institute Laboratory for Neutron Scattering (LNS), New York, December 2010.
- [14] Yashveer Singh Heimo Schnablegger. *The SAXS Guide*. Anton Paar GmbH, 3 edition, 2013.
- [15] Kurtis D. Hartlen, Aristidis P. T. Athanasopoulos, and Vladimir Kitaev. Facile preparation of highly monodisperse small silica spheres (15 to >200 nm) suitable for colloidal templating and formation of ordered arrays. *Langmuir*, 24(5):1714–1720, 2008. PMID: 18225928.
- [16] G Gleber, L Cibik, S Haas, A Hoell, P Müller, and M Krumrey. Traceable size determination of PMMA nanoparticles based on Small Angle X-ray Scattering (SAXS). *Journal of Physics: Conference Series*, 247(1):012027, 2010.
- [17] M. Krumrey and G. Ulm. High-accuracy detector calibration at the PTB four-crystal monochromator beamline. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 467(Part

- 2):1175 – 1178, 2001. Proceedings of the 7th Int. Conf. on Synchrotron Radiation Instrumentation.
- [18] Jan Wernecke, Christian Gollwitzer, Peter Müller, and Michael Krumrey. Characterization of an in-vacuum PILATUS 1M detector. *Journal of Synchrotron Radiation*, 21(3):529–536, May 2014.
- [19] András Wacha, Zoltán Varga, and Attila Bóta. CREDO: a new general-purpose laboratory instrument for small-angle X-ray scattering. *Journal of Applied Crystallography*, 47(5):1749–1754, October 2014.
- [20] András Wacha. Optimized Pinhole Geometry for Small-Angle Scattering. *Journal of Applied Crystallography*, 48(6):1843–1848, 2015.
- [21] R. W. Hendricks, P. G. Mardon, and L. B. Shaffer. X-ray zero-angle scattering cross section of water. *The Journal of Chemical Physics*, 61(1):319–322, July 1974.
- [22] D. Orthaber, A. Bergmann, and O. Glatter. SAXS experiments on absolute scale with Kratky systems using water as a secondary standard. *Journal of applied crystallography*, 33(2):218–225, 2000.
- [23] Devika Chithrani. Polyethylene glycol density and length affects nanoparticle uptake by cancer cells. 1, 10 2014.
- [24] Archana N. Rao and David W. Grainger. Biophysical properties of nucleic acids at surfaces relevant to microarray performance. *Biomater. Sci.*, 2:436–471, 2014.
- [25] Wiley online library the mak collection for occupational health and safety. Online: 31 JAN 2012.
- [26] Ali Eliassi, Hamid Modarress, and G. Ali Mansoori. Densities of poly(ethylene glycol) + water mixtures in the 298.15–328.15 k temperature range. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 43(5):719–721, 1998.