

Polymere Multitalente: sternförmige Polykationen

Christopher V. Synatschke, Felix A. Plamper, Axel H. E. Müller

Ihre besondere Struktur verleiht sternförmigen Polymermolekülen außergewöhnliche Eigenschaften. Geladene Sternpolymere reagieren auf äußere Einflüsse wie pH-Wert, Temperatur oder Licht und eignen sich gerade für Anwendungen in der Biomedizin.

◆ Geladene Polymere (Polyelektrolyte) sind eine besondere und wichtige Polymerklasse.¹⁾ Sie bilden das Rückgrat des Lebens, denn die Erbinformation ist in Form des Polyanions Desoxyribonukleinsäure (DNA) kodiert. Die Dekodierung der DNA erlaubt die Biosynthese weiterer geladener Polymere, den Proteinen. Auch abseits der Biopolymere gibt es viele Polyelektrolyte auf petrochemischer Basis.

Dieser Beitrag wird sich auf kationische Polyelektrolyte konzentrieren und die Interaktion von synthetischen Polykationen mit Nukleinsäuren beleuchten. Ein herausragender Vertreter der Polykationen ist Poly(2-(dimethylamino)ethylmethacrylat) (PDMAEMA) (Abbil-

dung 1). Dieses Polykation und seine Derivate bilden eine facettenreiche Polymergruppe, vor allem wegen ihrer speziellen Eigenschaften in wässriger Lösung. Das Polymer ist als schwacher Polyelektrolyt bei hohem pH praktisch ungeladen, aber bei Raumtemperatur wasserlöslich. Erst durch Protonierung

entsteht ein Polykation. Bei pH 6 ist ungefähr die Hälfte der Aminogruppen protoniert. Oberhalb der Trübungstemperatur wird das Polymer unlöslich. Thermodynamisch gesehen besitzt PDMAEMA eine untere kritische Lösungstemperatur (lower critical solution temperature, LCST).²⁾ Die Trübungstemperatur

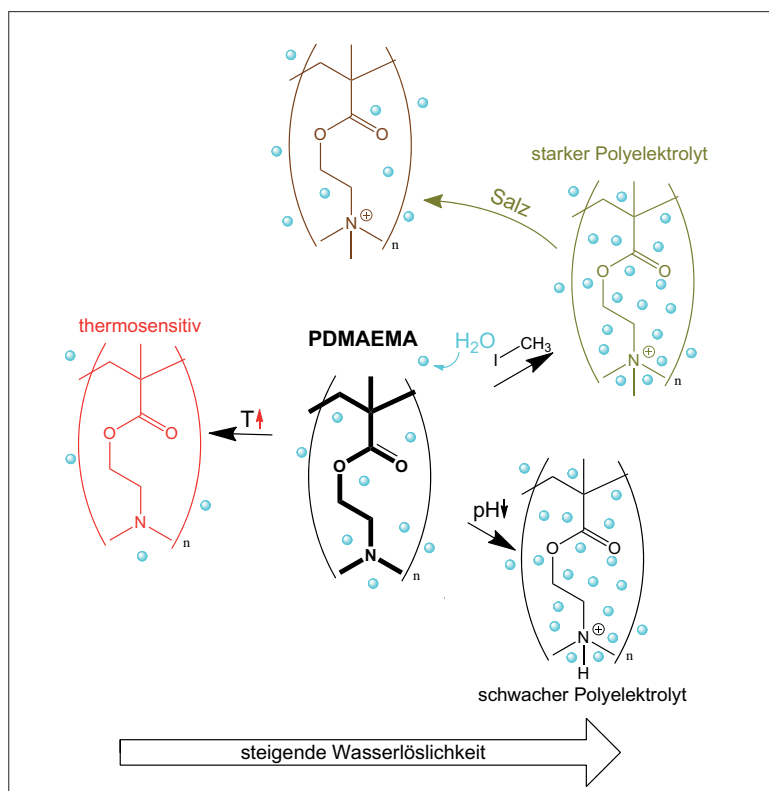


Abb. 1. Poly(2-(dimethylamino)ethylmethacrylat) (PDMAEMA) kann leicht modifiziert werden, wodurch neue Eigenschaften zugänglich sind: Während PDMAEMA pH-abhängig bei höheren Temperaturen wasserunlöslich wird, wird es durch Protonierung und Quaternisierung besser wasserlöslich (Salzzugabe reduziert die Löslichkeit).

◆ QUERGELESEN

- » Sternpolymere haben besondere Eigenschaften: geringere Dimensionen und dadurch geringere Viskosität in Lösung oder Schmelze als lineare Polymere gleichen Molekulargewichts. Dies macht sie interessant für Photolacke mit verminderter Kantenrauigkeit.
- » Der kationische Polyelektrolyt PDMAEMA besitzt eine durch pH, Temperatur oder Redoxprozesse schaltbare Wasserlöslichkeit. PDMAEMA wechselwirkt mit mehrfach negativ geladenen Ionen, insbesondere mit anionischen Polyelektrolyten.
- » PDMAEMA-Sterne komplexieren DNA und RNA und ermöglichen eine effiziente Gentransfektion von Zellen bei geringer Toxizität.

hängt stark vom pH ab. Neben diesen intrinsischen Eigenschaften ist PDMAEMA leicht chemisch modifizierbar. So führt die Quaternisierung mit beispielsweise Methyljodid zu einem starken Polyelektrolyten.³⁾

Synthese von PDMAEMA-Sternen

◆ PDMAEMA ist durch radikalische, anionische und Gruppen-transferpolymerisation zugänglich. Die kontrollierte radikalische Polymerisation, etwa die Atomtransfer-radikalpolymerisation (ATRP), ermöglicht es, komplexe und verzweigte Architekturen herzustellen – etwa hyperverzweigte, zylindrische und sternförmige Polymere.⁴⁾

Zur Synthese von Polymersternen gibt es zwei unterschiedliche Strategien (Abbildung 2, S. 1010): Beim Arm-first-Ansatz werden die linearen Polymerarme zuerst hergestellt, bevor sie mit einem multifunktionellen Agens verknüpft werden. Alternativ führt die Zugabe eines bifunktionellen Monomers wie Divinylbenzol zu einem Mikrogel, das den Kern bildet. Beim Core-first-Ansatz sorgen multifunktionelle Initiatoren dafür, dass viele Polymerarme direkt vom kleinen Initiator-molekül wegwachsen. Makromolekulares Design erweitert diese Ansätze zu blockartigen Sternen, Sternen mit verschiedenen Armen und – durch Verwendung eines anorganischen Nanopartikels als Kern – zu organisch-anorganischen Hybridstrukturen. Sternähnliche Strukturen entstehen auch durch die Vernetzung des Kerns von Blockcopolymer-Mizellen.

Eigenschaften von Sternpolymeren

◆ Im Vergleich zu linearen Polymeren gleichen Molekulargewichts haben Sternpolymere in Lösung ein deutlich kleineres Volumen. Dies führt unter anderem zu einer geringeren Viskosität in Lösung oder Schmelze. Die kompakten Abmessungen erlauben auch randschärfere Strukturen in lithographischen Anwendungen.⁵⁾ Bei Polyelektrolyten führt die hohe Ladungsdichte und

damit die Konzentration an Gegenionen zu einem hohen osmotischen Druck, dem das Molekül zu entgehen sucht, indem es die Arme streckt. Ersetzt man die einwertigen Gegenionen durch mehrwertige, so sinkt der osmotische Druck und die Arme kontrahieren. Die Gegenionen können hier mehrere Monomereinheiten koordinativ verknüpfen – bis hin zur Unlöslichkeit. Wenn nun die Ladung der Gegenio-

nen schaltbar ist, gilt das auch für die Eigenschaften der Polyelektrolytsterne. So bedingt UV-Bestrahlung eine Umwandlung des dreiwertigen $[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-}$ -Ions zum zweiwertigen $[\text{Co}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$. Dadurch nimmt die Wechselwirkung mit dem Polyelektrolyten ab und die Polymerketten strecken sich (Abbildung 3, S. 1011).⁶⁾ Elektrochemische Schaltbarkeit lässt sich mit Hexacyanoferraten einführen.⁷⁾ →

Bruker
135 x 190 mm
Seite 1009

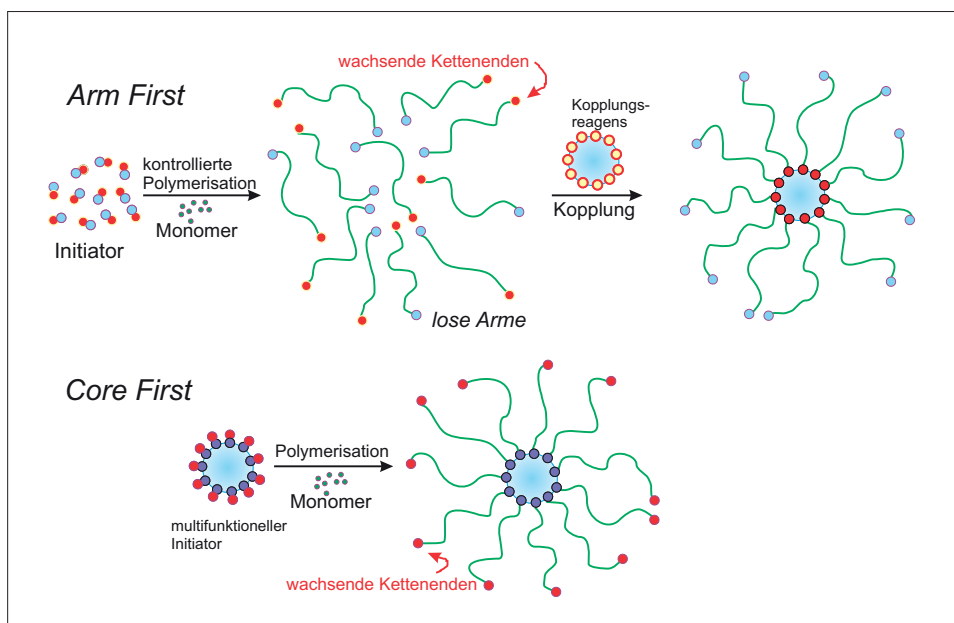


Abb. 2. Zwei unterschiedliche Strategien für die Synthese von Sternpolymeren: Beim Arm-first-Ansatz werden zuerst lineare, reaktive Ketten synthetisiert (Makromonomere oder Makroinitiatoren; letztere Spezies ist hier dargestellt), die unter Kopplung zum Stern reagieren; beim Core-first-Ansatz wird ein multifunktionaler Initiator eingesetzt, der während der Polymerisation direkt den Kern des entstehenden Sterns bildet.

Biomedizinische und biotechnische Anwendungen

◆ Aufgrund seiner Polyelektrolyteigenschaften ist PDMAEMA besonders geeignet, Wechselwirkungen mit geladenen Biomolekülen einzugehen. Polymere mit sternförmiger Architektur haben sich in der

Biomedizin und der Biotechnologie als äußerst erfolgreich erwiesen.

Polykationen können beispielsweise fremdes genetisches Material (DNA oder RNA) in eukaryotische Zellen schleusen. Diese Gentransfektion ist essenziell bei der genetischen Modifikation von Organismen in der Biotechnologie. Auch für die Medizin eröffnet die Gentransfektion neue Behandlungsmethoden: In der Gentherapie lassen sich defekte Gene ersetzen oder reparieren.⁸⁾ Zellen verfügen über effiziente Barrieren, die ein Eindringen von Fremd-DNA in den Zellkern verhindern. Viren sind in der Lage, als Vektoren genetisches Material an die gewünschte Stelle innerhalb der Zelle zu transportieren und dort freizusetzen; sie gehören zu den effizientesten Vektoren überhaupt. Viren können jedoch eine Immunantwort des Patienten auslösen und die Möglichkeiten zur chemischen Modifikation der Virushülle und einer großtechnischen Produktion sind begrenzt. Synthetische Vektoren wie Polykationen⁹⁾ imitieren virale Funktionen, vermeiden aber deren Probleme. Aufgrund der positiven Ladung können sie Interpolyelektrolyt-Komplexe (Polyplexe) mit ent-

gegengesetzt geladenen Nucleotiden (DNA oder RNA) bilden. Durch einen Überschuss an Polykationen sind die resultierenden Polyplexe positiv geladene, nanopartikuläre Strukturen. Diese werden von der Zelle in der Regel durch Endozytose aufgenommen. Die Komplexierung verhindert auch einen enzymatischen Abbau der DNA im Zytoplasma. Viele der dann folgenden Schritte sind noch nicht abschließend verstanden. Die Transfektionseffizienz, also der Anteil an transfizierten Zellen und die Menge an produziertem Reporterprotein, steigt im Allgemeinen mit dem Molekulargewicht. Leider steigt hierbei auch die Toxizität des Vektors. Polykationische Vektoren gelten deshalb im Vergleich mit viralen Systemen als wenig effizient. Als Goldstandard galt hier bisher Poly(ethylenimin) (PEI).

PDMAEMA ist wegen seiner großen synthetischen Vielfalt ein idealer Kandidat für einen Polymervektor. Komplexe Polymerarchitekturen lassen sich relativ leicht durch kontrollierte Polymerisationsmethoden realisieren. Die engen Molekulargewichtsverteilungen machen Struktur-Wirkungsbeziehungen leichter sichtbar. Mehrere Gruppen beobachteten unabhängig voneinander, dass verzweigte Polymere, etwa Sternpolymere, bessere Transfektionseigenschaften gegenüber ihren linearen Vertretern haben. Untersuchungen mit PDMAEMA-Sternen mit verschiedenen Armzahlen und Armlängen zeigten, dass die Zytotoxizität von Sternpolymeren bei gleichem Molekulargewicht mit steigender Armzahl abnimmt. PDMAEMA-Sterne mit zirka 20 Armen zeigten bessere Transfektionseffizienz bei niedriger Toxizität, gerade auch in Zelllinien, die als extrem schwierig zu transfizieren gelten. Dazu gehören nichtteilende, ausdifferenzierte Zellen sowie humane T-Lymphozyten. Die Transfektionsraten in solchen Zellen sind deutlich besser als für PEI, die Toxizität ist gleich oder sogar geringer (Abbildung 4, S. 1012).

Die chemische Struktur des Sternkerns hat wenig Einfluss. Dies zeigen

◆ Sterne als Viskositätsindex-Verbesserer

Sternpolymere werden häufig als Viskositätsindex-Verbesserer in Motor- und Getriebeölen eingesetzt. Reines Öl zeigt mit zunehmender Temperatur eine sinkende Viskosität. Wird diese zu niedrig, kann der Schmierfilm abreißen. Deshalb enthalten alle Motor- und Getriebeöle hochmolekulare öllösliche Polymere, etwa Polyalkylmethacrylate. Die Polymerketten expandieren mit steigender Temperatur; dies führt zu einer relativen Viskositätssteigerung, die den temperaturbedingten Abfall teilweise kompensiert. Allerdings baut die starke Scherung im Motor die Polymerketten ab.

Die Viskosität von Sternpolymeren ist zwar geringer als die von linearen Polymeren, eine Kettenspaltung hat aber bei ihnen eine viel geringere Auswirkung, da der hydrodynamische Durchmesser der Sternpolymere nur sehr schwach von der Armzahl abhängt. Selbst bei Verlust einiger Arme bleibt die Viskosität nahezu konstant.

Kern-Schale-Mizellen aus dem amphiphilen Diblock-Copolymer Polybutadien-*block*-PDMAEMA, deren Struktur den Sternpolymeren ähnelt und die vergleichbar gute Transfektionsergebnisse erzielen.

Mit anorganischen Nanopartikeln aus Maghämmit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) als multifunktionelle Initiatoren für die Polymerisation von PDMAEMA in einem Core-first-Ansatz wurden Kern-Schale-Nanopartikel mit einem superparamagnetischen Kern und einer Schale aus PDMAEMA erzeugt. Auch hier ist die Transfektion hoch. Zudem lassen sich Zellen, welche die Nanopartikel aufgenommen haben, magnetisch aus einer Lösung abtrennen.¹⁰⁾

Magnetische Kern-Schale-Nanopartikel mit einer Hülle aus quaternisiertem PDMAEMA töten *E.-coli*-Bakterien in Lösung effizient ab, da diese Polymere stark mit zellulären Bestandteilen wie der Zellmembran

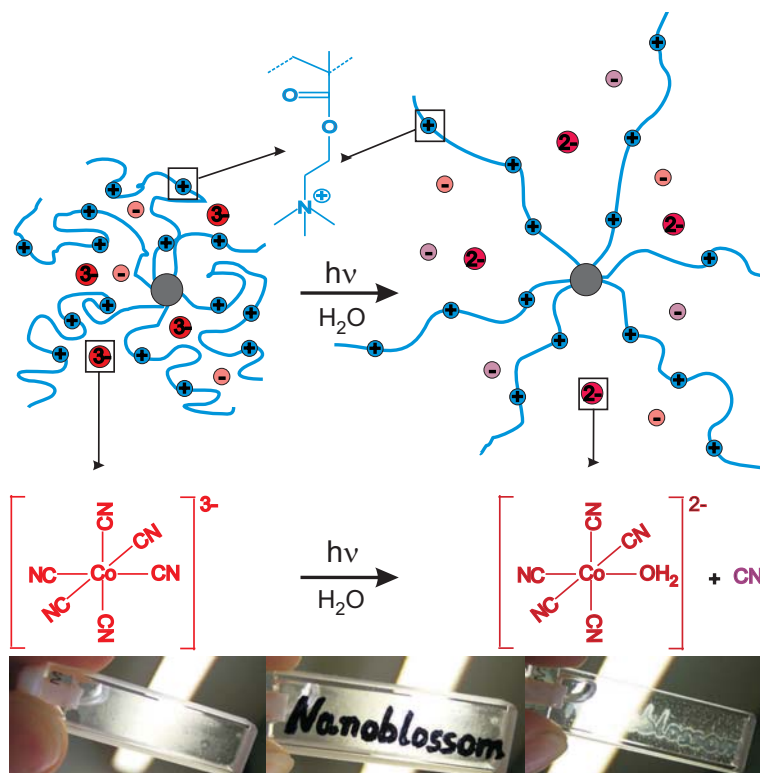


Abb. 3. Photoinduzierte Streckung der Polyelektrolytarme eines PDMAEMA-Sterns durch Valenzänderung der Gegenionen; dies führt zur photoinduzierten Auflösung von unlöslichen Komplexen. Fotos: während links der unlösliche Komplex die Küvetteninnenwand benetzt, löst sich der Komplex außerhalb der Nanoblossom-Schablone durch UV-Belichtung auf.⁶⁾

Advion
1/2 quer
Seite 1011

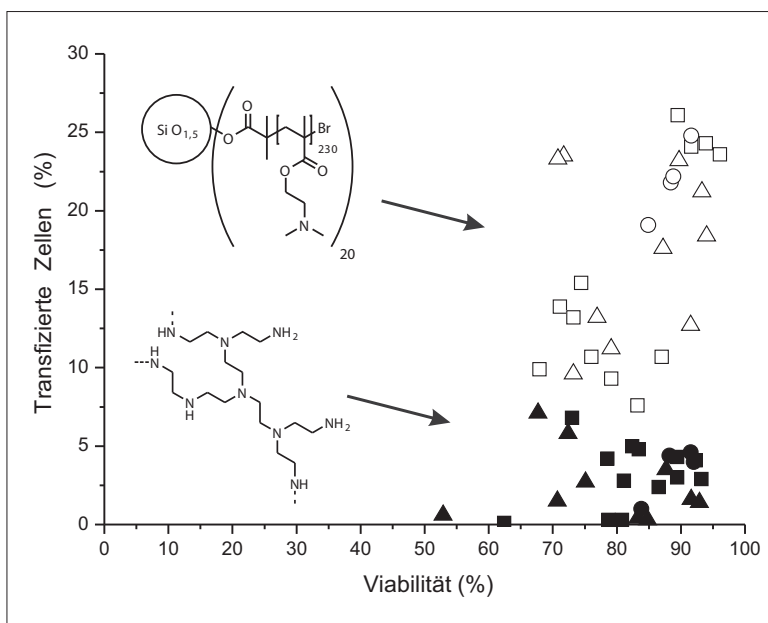


Abb. 4. Anteil der transfizierten Zellen gegen die Überlebensrate von C2C12-Zellen. Transfektionseffizienzen in teilenden (○) und nichtteilenden Myoblasten (□) sowie in Myotuben (△). Schwarze Symbole: Poly(ethyleneimin), weiße Symbole: PDMAEMA-Stern.⁹⁾

interagieren. Die Partikel sind wiederverwendbar, da sie sich über einen Magneten abtrennen lassen.¹¹⁾

Intelligente Hydrogele aus PDMAEMA-Sternen

◆ Potenzielle Anwendungsgebiete von Hydrogelen liegen unter anderem in der Biomedizin. Antiseptische Wirkung und Wirkstofffreisetzung sind dabei wichtige Aspekte. Insbesondere subkutane Anwendungen sind oft darauf angewiesen, dass sich das Gel erst am Bestimmungsort bildet, nachdem eine Precursorlösung injiziert wurde. In diesem Zusammenhang sind physikalisch vernetzte, stimulisensitive Hydrogele besonders interessant. Hierzu wurde auf die Kettenenden von PDMAEMA-Sternen ein weiterer Block aus 2-(Diethylamino)ethylmethacrylat (DEAEMA) oder aus dem nichtionischen Diethylglykolmethacrylat (DEGMA) aufpolymerisiert.¹²⁾ Der zweite Block hat ebenfalls LCST-Eigenschaften und kollabiert bei steigender Temperatur zuerst. Dies führt zu einer reversiblen Vernetzung der Sternpolymere und zur Gelierung. Mit starken Polyelektrolyten (quaternisiertes PDMAEMA) für den inneren Block sinkt die kritische Geli-

rungskonzentration, da sich die Arme strecken. Auf dieser Basis sind licht- und elektroaktive Gele denkbar, beispielsweise indem Polykationen mit licht- und elektroschaltbaren Metallaten komplexiert werden.

Ausblick

◆ PDMAEMA ist das Multitalent unter den Polymeren: Da es Polyelektrolytverhalten, Thermo- und pH-Sensitivität vereint, lassen sich seine Eigenschaften auf verschiedene Anwendungsbereiche maßschneidern. So sind neben der modularen Licht- und Elektroschaltbarkeit auch Erweiterungen auf andere Stimuli denkbar. Damit ist PDMAEMA auch das Chamäleon unter den Polymeren: Kaum ein anderes Polymer zeigt derart vielfältige Eigenschaftsprofile und Anwendungsbereiche. Die sternförmige Architektur fördert die Ausbildung dieser Eigenschaften entscheidend.

Literatur

- 1) H. Dautzenberg, W. Jaeger, J. Kötz, B. Philipp, C. Seidel, D. Stscherbina, *Polyelectrolytes: Formation, Characterization and Application*, Carl Hanser Verlag, München, 1994.
- 2) F. A. Plamper, M. Ruppel, A. Schmalz, O. Borisov, M. Ballauff, A. H. E. Müller, *Macromolecules* 2007, 40, 8361.

- 3) F. A. Plamper, A. Schmalz, E. Penott-Chang, M. Drechsler, A. Jusufi, M. Ballauff, A. H. E. Müller, *Macromolecules* 2007, 40, 5689.
- 4) a) H. Mori, A. Walther, X. André, M. G. Lanzendörfer, A. H. E. Müller, *Macromolecules* 2004, 37, 2054; b) Y. Xu, F. Plamper, M. Ballauff, A. H. E. Müller, *Adv. Polym. Sci.* 2010, 228, 1.
- 5) F. Wieberger, D. C. Forman, C. Neuber, A. H. Gröschel, M. Böhm, A. H. E. Müller, H.-W. Schmidt, C. K. Ober, *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 73.
- 6) F. A. Plamper, A. Walther, A. H. E. Müller, M. Ballauff, *Nano Lett.* 2007, 7, 167.
- 7) F. A. Plamper, L. Murtomäki, A. Walther, K. Kontturi, H. Tenhu, *Macromolecules* 2009, 42, 7254.
- 8) R. G. Crystal, *Science* 1995, 270, 404.
- 9) a) Y. Yue, C. Wu, *Biomater. Sci.* 2013, 1, 152; b) A. Schallon, C. V. Synatschke, V. Jérôme, A. H. E. Müller, R. Freitag, *Biomacromolecules* 2012, 13, 3463.
- 10) A. P. Majewski, A. Schallon, V. Jérôme, R. Freitag, A. H. E. Müller, H. Schmalz, *Biomacromolecules* 2012, 13, 857.
- 11) H. Dong, J. Huang, R. R. Koepsel, P. Ye, A. J. Russell, K. Matyjaszewski, *Biomacromolecules* 2011, 12, 1305.
- 12) a) Y. Li, Y. Tang, R. Narain, A. L. Lewis, *S. P. Armes*, *Langmuir* 2005, 21, 9946; b) A. Schmalz, H. Schmalz, A. H. E. Müller, *Soft Matter* 2012, 8, 9436; c) A. Schmalz, H. Schmalz, A. H. E. Müller, *Z. Phys. Chem.* 2012, 226, 695.

Christopher Synatschke

Jahrgang 1984, ist Doktorand an der Universität Bayreuth in der Arbeitsgruppe von Axel Müller. Er beschäftigt sich mit Polyelektrolytstrukturen in Wasser sowie deren Verwendung für biomedizinische Anwendungen. christopher.synatschke@uni-bayreuth.de



Felix Plamper

Jahrgang 1977, hat an der Universität Bayreuth promoviert und ist nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Universität Helsinki (H. Tenhu) Habilitand am Institut für Physikalische Chemie der RWTH Aachen. Er beschäftigt sich mit stimulisensitiven Polymersystemen, elektroaktiven Polymeren und mit Architektureffekten. plamper@pc.rwth-aachen.de



Axel Müller

Jahrgang 1947, war Inhaber des Lehrstuhls für Makromolekulare Chemie II an der Universität Bayreuth. Seit 2012 ist er Fellow des Gutenberg-Forschungskollegs an der Universität Mainz. Er befasst sich mit der Synthese und Selbstorganisation von komplexen Polymersystemen. axel.mueller@uni-mainz.de

