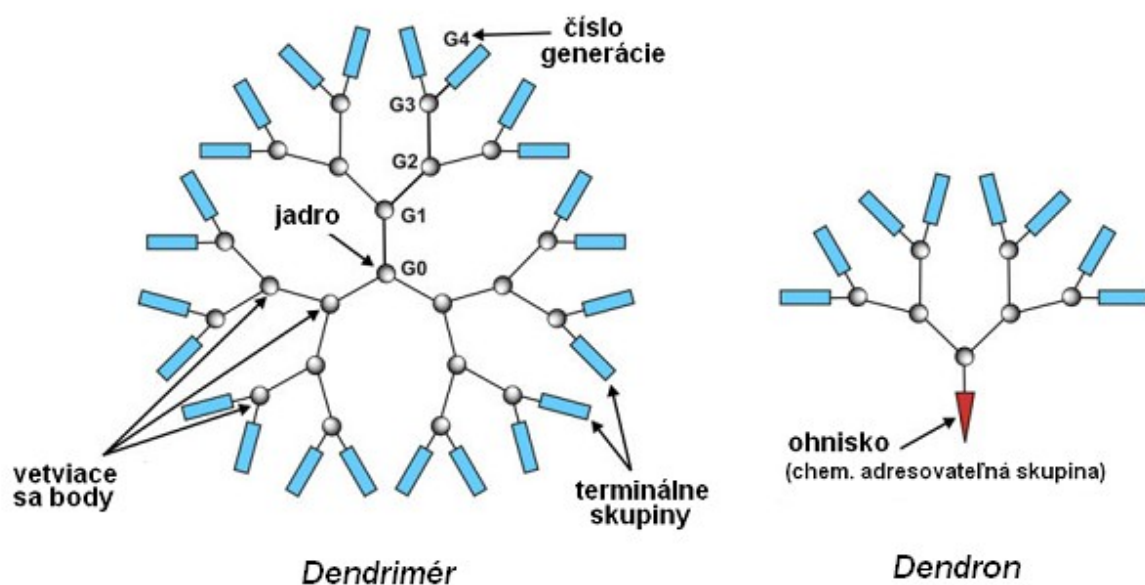


Nanostromy
Zuzana Garaiová

Stromy v nanosvete

Zaujímavé spojenie, však? Mnohým z vás sa zdá možno trochu zvláštne a málo pravdepodobné. Avšak i vo svete s predponou – nano (miliardtina = 10^{-9}) môžeme skutočne nájsť štruktúry podobné stromom. Aké tajomstvo ukrývajú v sebe tieto “nanostromy“ a prečo sa oplatí venovať im našu pozornosť?

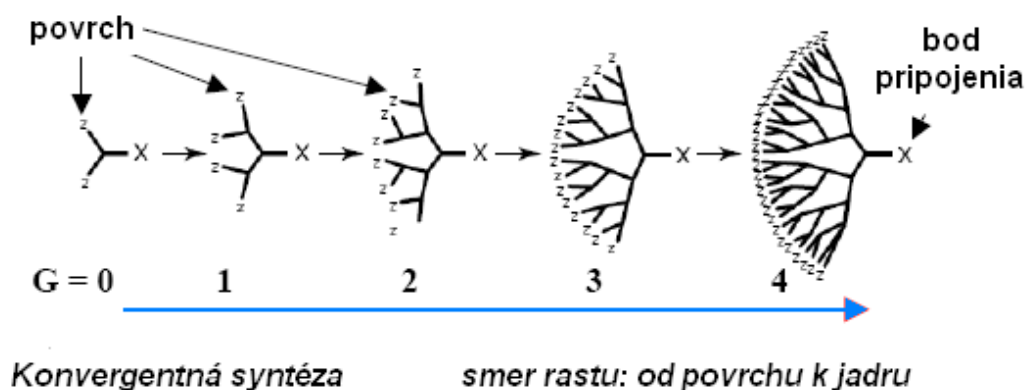
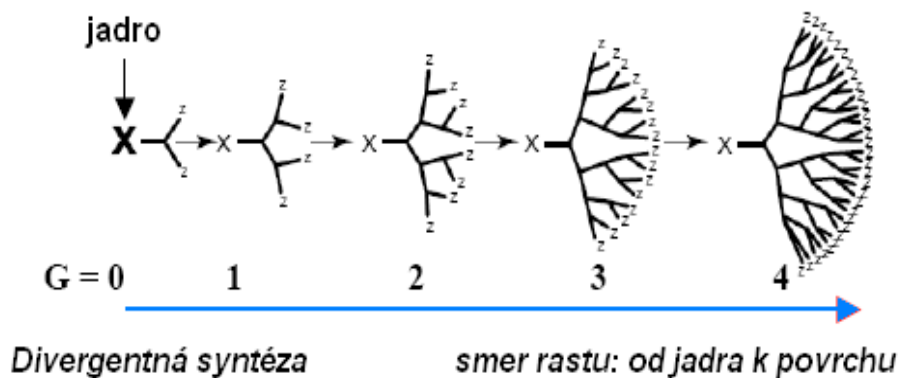
Dendriméry (z gréckeho slova dendron = strom), tak znie originálne pomenovanie hlavných hrdinov nasledujúcich riadkov. Jedná sa vlastne o opakované sa vetviace jednoduché molekuly, ktoré sú základnou stavebnou jednotkou dendritickej štruktúry. Postupným spájaním vetviaceho sa monoméru do stromovitej štruktúry vzniká dendrón. "Koruny" molekulárnych stromčekov môžu byť tvorené najrôznejšími funkčnými skupinami atómov, ktoré po kovalentnom naviazaní dendrónov k jadru vytvárajú vonkajšiu vrstvu dendriméru.



Obrázok č.1: Schéma dendritickej štruktúry (www.wikipedia.com)

Tvorbou dendrimérov sa zaoberali už v roku 1978 (Vögtle et al. *Synthesis* 1978 155-158), kedy bola ako historicky prvá metóda syntézy dendrimérov popísaná divergentná metóda. Jej princíp spočíva vo vzniku dendriméru n-tej generácie rastom dendrónu od jadra smerom k periférii postupným nabaľovaním vetviacich sa segmentov. Väčšina známych dendrimérov bola pripravená práve týmto spôsobom.

Existuje však ešte druhá stratégia prípravy dendrimérov – konvergentná syntéza, pri ktorej dochádza k rastu molekuly od povrchu smerom ku stredu. Vzniknuté dendróny potom reagujú s jadrom za vzniku dendriméru.



Obrázok č.2: Metódy syntézy dendrimérov
(http://cientifica.eu/files/Whitepapers/dendrimers_WP.pdf; prevzaté so súhlasom autora)

Aplikáciou spomínaných syntetických postupov rýchle narastá nielen molekulová hmotnosť ale samozrejme i veľkosť jednotlivých generácií dendrimérov.

Stavebné komponenty nanoštruktúr rastúcich po jednotlivých vrstvách sú veľmi dôležité z hľadiska definovania fyzikálnych a chemických vlastností dendrimérov. Zloženie, veľkosť a funkcie dendrimérov sú kontrolované už počas ich vzniku, keďže dendriméry vznikajú presne definovanými vetviacimi krokmi. Ich polydisperzita je extrémne malá, v biologickom prostredí sú schopné zachovať tvar, veľkosť, flexibilitu i vlastnosti povrchu makromolekuly.

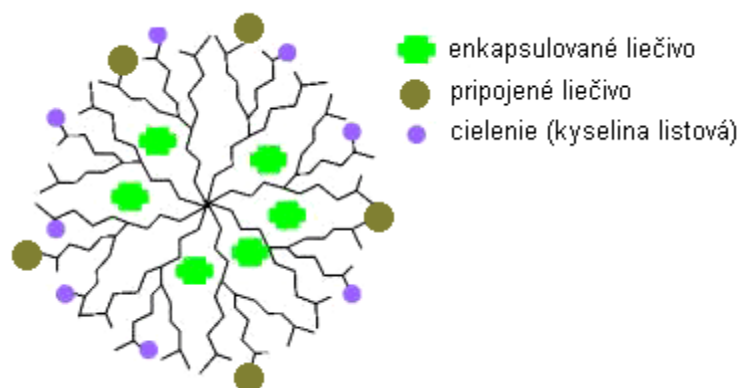
Rozlišujeme tri hlavné časti dendritickej architektúry: jadro, interiér a povrch. Jadro môžeme považovať za akési informačné centrum molekuly. Tvar, veľkosť a multiplicita jadra sa premieta prostredníctvom kovalentných väzieb do vonkajších vrstiev. Interiér dendriméru vyplňa oblasť geometricky sa množiacich vetviacich skupín. Táto oblasť potom určuje typ a veľkosť prázdnych priestorov vo vnútri sféry. Podčiarknime najmä druhú spomenutú vlastnosť týchto priestorov, pretože práve veľkosť je určujúca pre *host-guest* interakcie dendrimérov a ich prípadné využitie v supramolekulárnych aplikáciách. Povrch je tvorený reaktívnymi terminálnymi skupinami s definovanou funkciou, či už výstavbovou pre

nasledujúcu generáciu, alebo kontrolnou pri vstupe/výstupe molekuly host'a z/do interiéru dendriméru.

Takže keď už máme akú-takú predstavu o zložení, syntéze a vlastnostiach týchto pozoruhodných štruktúr, poďme si teraz povedať niečo o ich ešte pozoruhodnejších aplikáciách. Zameriame sa na ich využitie v oblasti medicíny. Jednou z potenciálne najzaujímavejších aplikácií nanotechnológií je cieleň transport liečiva, čiže dodávka liečiva priamo do cieľového tkaniva. Podávanie mnohých liečiv je systémové a ich pôsobenie je málo špecifické. Liečivá podliehajú v organizme obecnému distribučnému zákonu a okrem cieľových tkanív je liečivo vo väčšej alebo menšej miere vychytávané aj zdravým tkanivom. Cielená terapia vyvoláva žiaduce terapeutické efekty pri menšej dávke riadeným uvoľňovaním liečiva a zabraňuje tak vedľajším účinkom liečby. Cielená dodávka liečiva je vysoko žiaduca v protinádorovej a protizápalovej terapii. Z pohľadu nano-technológie cieleň transport zahŕňa inkapsuláciu liečiva nanočasticou, ktorá súčasne na svojom povrchu nesie rozpoznávacie elementy, ktoré sú priťahované špecifickými receptormi na povrchu buniek cieľových tkanív - miesta účinku.

Ako vidíme, postup sa zdá byť jednoduchý. No nie je tomu celkom tak, pretože transportný systém musí spĺňať rad ďalších podmienok. Kapacita nanočastice musí byť pre zvolené liečivo vysoká, dôležitá je i jej stabilita a biokompatibilita (netoxickosť) za fyziologických podmienok v cirkulácii a musí byť zabezpečené kontrolované uvoľňovanie liečiva v terapeutickom rozmedzí. Uvoľňovanie liečiva je závislé na jeho type (fyzikálno-chemických vlastnostiach) a na spôsobe inkapsulácie. Proces uvoľňovania môže naštartovať napríklad zmena tvaru a konformácie dendriméru v dôsledku priaznivej interakcie s cieľovým povrchom, pôsobenie intracelulárnych látok, alebo externá aplikácia ultrazvuku alebo laserového žiarenia.

Spomenuli sme, že predmet nášho záujmu (dendriméry) sa dajú použiť ako nosič protinádorových liečiv. Jednou z konkrétnych aplikácií uskutočnených vedcami z Michiganskej univerzity je vytvorenie dendrimérov s molekulami kyseliny listovej a protirakovinového chemoterapeutika. V čom spočíval ich nápad? Rakovinové bunky majú na svojom povrchu až tisícnásobne väčší počet receptorov pre kyselinu listovú, než majú bunky normálne (nerakovinové). Tento fakt dáva predpoklad pre prednostné vychytávanie dendrimérov s obsahom kyseliny listovej rakovinovými bunkami a následné uvoľnenie, cytostatickej zložky terapeutika. Testy sa uskutočnili na laboratórnych myšiach s naočkovanými nádormi. Po porovnaní výsledkov získaných z pozorovaní kontrolnej skupiny laboratórnych myší, ktorej bol liek podávaný klasickým spôsobom (vysoká koncentrácia látky v medzibunkovom priestore pomaly preniká cez bunkové membrány), prišli vedci k záveru, že dendrimérová terapia je približne desaťkrát účinnejšia pri potlačovaní rastu nádorov.



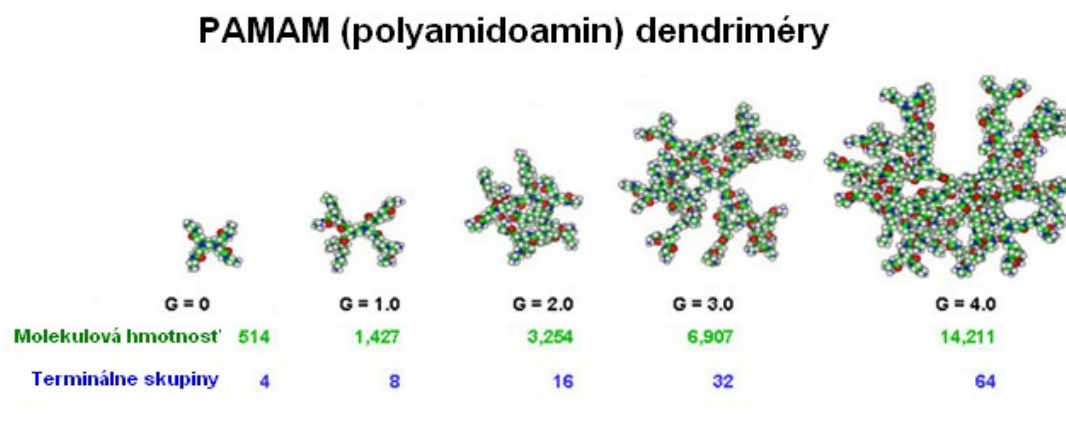
Obázok.č.3 Schematické znázornenie dendriméru ako kostry pripojenia rôznych modifikátorov

Dendriméry majú schopnosť dopraviť do vnútra bunky i väčšie molekuly, ako napr. DNA, čo je ďalej možné využiť v gémovej terapii, kedy je poškodený gén nahradený normálnym génom. Toxicita pre normálne bunky je prakticky zanedbateľná. Slovo prakticky znamená asi toľko, že neboli pozorované symptómy akútneho, subakútneho ani chronického poškodenia modelových biologických objektov pri použití štandardných toxikologických testov. Detaily molekulárnych mechanizmov pôsobenia týchto zlúčenín na bunky a bunkové organely nepoznáme, intenzívne sa však študujú. Z vyššie opísaného pozitívneho prínosu „nanostromčekov“ do medicíny je zrejmé, že je žiadúce túto problematiku ďalej študovať a analyzovať možnosti nových a/alebo vylepšených aplikácií dendrimérov v diagnostike a terapii.

Prvými nasyntetizovanými dendrimérmí boli polyamidoamínové (PAMAM) dendriméry. Syntéza dendrimérov teda otvorila túto problematiku. Dnes sa v súvislosti s dendrimérmí, upriamuje pozornosť vedcov najmä k zisteniu ich toxickej dávky (nesúvisí s terapeutickou), vplyvu na organizmus, výskytu možných problémov so zvyšujúcou sa koncentráciou. U komplexov dendrimérov a liečiva sa sleduje najvyššia farmakologicky neúčinná dávka, najnižšia dávka vyvolávajúca terapeutický efekt, vzťah dávka/koncentrácia-odpoveď a vzťah medzi dávkou a toxickými efektami.

PAMAM dendriméry G4 vlastnia na svojom povrchu 64 aminoskupín, G2 len 16. Pri dendriméri G3,5 je to opäť hodnota 64, avšak tento počet sa už netýka amino, ale karboxylových skupín. So zmenou generácie sa teda nemení len počet funkčných skupín, ale i povrchový náboj molekuly, ktorý je v prípade polovičných generácií záporný.

Jedným zo zistení štúdie N. Malika, ktorá sleduje vzťah medzi štruktúrou a biokompatibilitou dendrimérov in vitro a biodistribúciou in vivo, je zistenie, že toxicita polyanionického (záporne nabitého) dendriméru je menšia v porovnaní s polykationickými.



Obrázok č.4: Polyamidoamínové dendriméry
(<http://www.oscer.ou.edu/ChE5480/Lee/270,1,CHE 5480 Summer 2005>)

Čo teda dodať na záver? Aj keď v nanomerítke, tieto stromčeky sú neprehliadnuteľné a svoju budúcnosť určite nájdu v rôznych odvetviach a aplikáciách. V oblasti nanomedicíny nám dendriméry ako nosiče pre cieľnú terapiu ponúkajú novú a najmä efektívnejšiu cestu v liečení civilizačných a geneticky podmienených ochorení.