

SAMOUSPOŘÁDÁNÍ V POLYMERNÍCH SYSTÉMECH INSPIROVANÉ ŽIVOU PŘÍRODOU

MARTIN HRUBÝ

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6
mhruby@centrum.cz

Došlo 1.11.17, přijato 3.12.17.

Klíčová slova: samouspořádání, polymer, micela, citlivost na vnější podněty

Obsah

1. Úvod
2. Základní principy samouspořádání polymerů
3. Sterické aspekty samouspořádání polymerů
4. Termodynamika *versus* kinetika jako řídicí faktor
5. Polymery citlivé na vnější podněty
6. Závěry

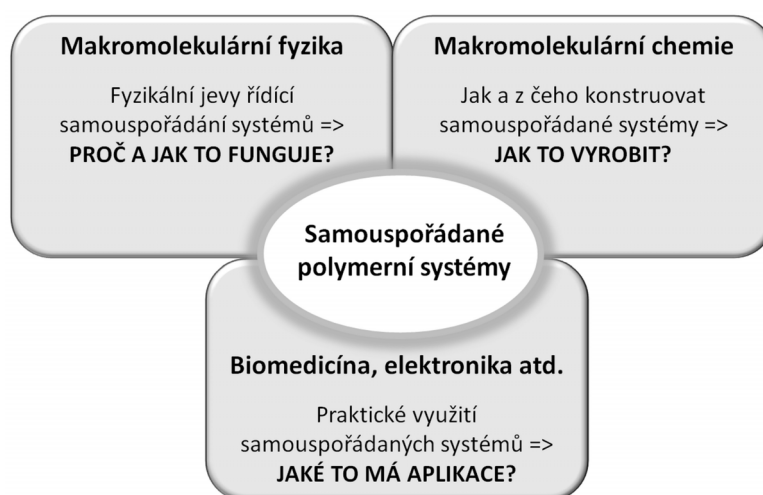
1. Úvod

Samovolné uspořádání molekul do organizovaných supramolekulárních struktur nekovalentními interakcemi je základem života. Klasickými příklady takových nadmolekulárních struktur jsou cytoplasmatická membrána tvoře-

ná fosfolipidy, nukleové kyseliny nebo multienzymové komplexy tvořené několika enzymy katalyzujícími následné reakce na jednom substrátu. Ve všech takových případech platí, že samouspořádáním nabyde systém oproti izolovaným molekulám kvalitativně nových vlastností, klíčových pro funkčnost v živé buňce, např. bariérové funkce (cytoplasmatická membrána), možnosti zapsat informaci díky párování bází (nukleové kyseliny) nebo řádového urychlení katalýzy a možnosti regulace látkového toku metabolismem u multienzymových komplexů. Protože živý organismus je tvořen především vodou a polymery (proteiny, polysacharidy a nukleovými kyselinami), jsou živé systémy nevyčerpatelnou studnicí inspirace pro polymerní vědu¹. Stejně principy umožňují konstrukci pokročilých polymerních materiálů s komplexní funkcí a na míru nastavenou odezvou na vnější podněty. Studium takovýchto supramolekulárních struktur je z principu multidisciplinární, zahrnuje jak teoretické poznatky a metodiky studia fyziky samouspořádání (*proč funguje?*), chemii (*jak a z čeho vyrobit?*) tak aplikační oblasti (zejména biologie, fotonika a elektronika – *k čemu je to dobré?*)^{2,3} (obr. 1). Přibližme si na několika příkladech základní principy a možnosti využití takových systémů.

2. Základní principy samouspořádání polymerů

Samouspořádání polymerů probíhá díky nekovalentním interakcím mezi polymerními řetězci (například hydrofobní, van der Waalsovské, π - π , coulombické, dipól-dipólové, vodíkové můstky nebo koordinace kovových



Obr. 1. Přístupy studia samouspořádaných polymerních systémů

iontů). Klasickým příkladem je samouspořádání amfifilních AB diblokových kopolymerů tvořených hydrofóbním, s vodou nemísitelným blokem a hydrofilním, ve vodě rozpustným polymerním blokem ve vodě jako selektivním rozpouštědlem.

Ve vodě se vytvoří samouspořádané útvary, jejichž cílem je minimalizovat kontakt hydrofóbního bloku s vodou, neboť to je energeticky výhodné. Hydrofóbní části jsou pak skryty uprostřed takového útvaru a celý útvar je ve vodném roztoku stabilizován hydrofilními částmi molekul obrácenými do okolního roztoku. Jaký konkrétní útvar ale vznikne, závisí na celé řadě faktorů².

Jedním z takových faktorů je délka hydrofóbní, resp. hydrofilní části polymerní molekuly. Příliš malá hydrofóbní část molekuly nestačí k efektivnímu složení makromolekul do supramolekulárního útvaru. Její stabilitu lze vyjádřit kritickou asociační koncentrací (často užívanou u micel pod názvem kritická micelární koncentrace – CMC), tedy koncentrací, pod kterou jsou v roztoku pouze volné molekuly (unimery) a nad ní kromě unimerů i supramolekulární útvary^{4,5}. S rostoucí délkou hydrofóbního řetězce roste stabilita supramolekulárního útvaru, tj. klesá kritická asociační koncentrace. S lineárním nárůstem délky hydrofóbního řetězce při konstantní délce hydrofilní části molekuly obvykle lineárně roste interakční energie a tedy exponenciálně klesá CMC. Pokud je hydrofóbní část příliš velká na to, aby ji hydrofilní část „ustabilizovala“ ve vodném roztoku, přestane polymer být rozpustný ve vodě. Hydrofilní část molekuly pak částici stabilizuje v roztoku stericky, případně i nábojově (stejně nabitě částice se v roztoku odpuzují, což omezuje agregaci)⁶.

Klasickým použitím micel je solubilizace lipofilních (v tucích rozpustných) látek ve vodě tím, že se takové látky rozpustí v hydrofóbním jádře micely⁵. Praktickým použitím jsou detergenty nebo excipienty umožňující podat ve vodné injekci hydrofóbní léčiva (např. Cremophor[®], což je ricinový olej s napolymerovaným polyethylenoxidem používaný pro injekční aplikaci protinádorového léčiva paklitaxelu). U takového použití, zejména při injekčním podání do organismu, je třeba uvážlivě volit materiál jak hydrofilního, tak hydrofóbního bloku. Hydrofóbní blok by neměl být mísitelný s uhlovodíky, protože pak způsobuje poškození membrán interakcí s uhlovodíkovými částmi fosfolipidů a jejich komicelizací, obvykle měřeném pomocí hemolýzy na červených krvinkách⁷. Hydrofilní blok by měl mít minimální nebo naopak selektivní interakci s buňkami, výhodné jsou elektroneutrální nebo jen velmi slabě záporně nabitě polymery; polykationty jsou obvykle cytotoxické poškozením cytoplasmatické membrány buňek, která je díky složení fosfolipidů převážně anionická. Příkladem takového vhodného blokového kopolymeru je poly(ethylenoxid-*block*-propylenoxid-*block*-ethylenoxid) (Pluronic[®], Poloxamer[®]), kde s uhlovodíky nemísitelný polypropylenoxid solubilizuje léčivo, zatímco hydrofilní polyethylenoxid stabilizuje micely v roztoku a skrývá jádro micely před nespecifickými interakcemi v organismu (i když díky nadužívání detergentů s hydrofilní částí na bázi polyethylenoxidu v poslední době přibývá v západní

populaci lidí s protilátkami proti polyethylenoxidu^{8,9}). Tento kopolymer má navíc díky amfifilitě a vlastnostem centrálního polypropylenoxidového bloku schopnost inhibovat P-glykoprotein, takže potlačuje „multidrug“ rezistenci nádorových buněk a obnovuje jejich citlivost k chemoterapii¹⁰.

Klíčovým pro správnou funkci amfifilních systémů pro biomedicínské aplikace je správné nastavení CMC a tím stability supramolekulárního systému vhodnou volbou délky bloků. Příliš stabilní micely se mohou pomalu vylučovat z organismu, protože mají obvykle větší rozměry než je limit renální filtrace ledvinami, zatímco unimery jsou obvykle pod tímto limitem a mohou tedy být do moči vyloučeny. Takto lze nastavením CMC nastavit kinetiku eliminace z organismu. Naopak málo stabilní micely se mohou rozpadnout po naředění do objemu krve (je třeba si uvědomit, že krev není voda a řada krevních proteinů, jako např. sérový albumin, má hydrofóbní domény, takže destabilizuje micely). U dostatečně stabilních micel můžeme konstruovat molekulární skládačky, kde smísíme několik různých amfifilních kopolymerů s kompatibilním hydrofóbním blokem a můžeme volně kombinovat funkční vlastnosti takových směsných micel⁶.

3. Sterické aspekty samouspořádání polymerů

Důležitým aspektem samouspořádání polymerů jsou sterické vlivy, které hrají roli zejména pokud jde o morfologii a velikost takto vzniklých objektů. Kritickým je v tomto aspektu tzv. „packing factor“, p , definovaný rovnicí:

$$p = v / a_0 l_c$$

kde v je objem hydrofóbního segmentu, a_0 je kontaktní plocha hydrofilní části segmentu a l_c je délka hydrofóbní části. Velikostí a tvarem hlavně hydrofóbní části molekuly tak lze nastavit, jaký typ objektu vznikne. Pro $p < 1/3$ vznikají sférické micely s hydrofóbním jádrem a hydrofilním obalem, pro p mezi $1/3$ a $1/2$ vznikají cylindrické – červovité („worm-like“) micely s hydrofóbním jádrem a hydrofilním obalem, při p mezi $1/2$ a 1 vznikají vezikly s hydrofilním vnitřkem ohraničené dvojrůstvou membránou, která je na povrchu hydrofilní a uvnitř hydrofóbní (obvykle nazývané liposomy, resp. polymerosomy), při $p = 1$ vznikají planární lamely a při $p > 1$ vznikají inverzní struktury s hydrofilním vnitřkem a hydrofóbním vnějškem. Zatímco micely lze bez kovalentního navázání léčiva použít pouze k transportu hydrofóbních léčiv, liposomy/polymerosomy umožňují zabudovat jak hydrofóbní léčivo (rozpuštěním do hydrofóbní mezivrstvy), tak hydrofilní léčivo (do vnitřního prostoru)¹¹.

Díky sterickému napětí je v micelách obecně i v jádře vysoký obsah vody. Například i pokud je hydrofóbní část polystyren, jsou v jádře desítky hmotnostních procent vody. Micely tak lze, např. za účelem micelární katalýzy, použít jako nanoreaktory zakoncentrovávající hydrofóbní reaktanty v jádře, ale nikoliv jako „suché prostředí uprostřed vody“¹². Pokud jsou sférické micely

v termodynamické rovnováze, mají poměrně úzkou distribuci velikostí, protože tato distribuce je dána rovnováhou, kdy malé micely rychleji rostou interkalací unimerů díky většímu povrchu a zakřivení povrchu, kdežto u větších převažuje uvolňování unimerů do roztoku. Značně uniformní velikost umožňuje, že micely jsou ve vysokých koncentracích schopné ve vodném roztoku tvořit kvazikrystalické gelové struktury s kubickou mřížkou – příkladem jsou injikovatelé termoresponsivní gely poly(ethylenoxid-*block*-propylenoxid-*block*-ethylenoxid)u nebo mýdlový gel sodných solí mastných kyselin. Naopak vezikly ohraničené dvojvrstevnou membránou tvořené samospořádáním polymerů (polymerosomy) jsou obvykle polydisperzní, protože zakřivení membrány veziklu je malé a tak se zabudování a uvolňování unimerů do roztoku u malých a velkých vezikul příliš neliší¹¹.

Specifický případ nastane, pokud do sebe stericky přesně zapadá hydrofóbní část amfifilní molekuly a rozpouštěné hydrofóbní látky. Takový amfifil pak může být velmi selektivní pro solubilizaci dané látky. Příkladem jsou rostlinné saponiny, amfifilní molekuly obsahující steroidní, případně triterpenickou hydrofóbní část a hydrofilní oligosacharidickou část¹³. Hydrofóbní část molekul saponinů je přesně stericky komplementární s živočišnými steroly, jako je cholesterol stabilizující membrány živočišných buněk, ale není komplementární díky odlišné chiralitě s rostlinnými steroly. Saponiny tak jsou vysoce toxické pro živočichy, ale jen málo pro rostliny, které se takto brání pozeru. Některé přírodní národy proto rostliny s vysokým obsahem saponinů používaly k přípravě šipových jedů. Zasažené zvíře pak bylo požitelné, protože saponiny se u člověka z trávicího traktu špatně vstřebávají. Podobně polypeptidické antibakteriální antibiotikum polymyxin B je přesně komplementární s lipopolysacharidy (endotoxiny) stabilizujícími bakteriální buněčné stěny^{14,15}. Někdy, pokud je struktura polymeru komplexní, mohou samospořádáním vznikat pozoruhodné struktury – například polysacharid β -glukan z houby *Auricularia-judae* (ucho jidášovo, v Asii kulinařsky velmi oblíbené, ale roste i u nás na bezu) s hřebenovitou strukturou tvořenou D-glukosou spontánně tvoří ve vodě samospořádáním nanovlákná s hydrofóbním vnitřkem umožňujícím enkapsulovat hydrofóbní molekuly¹⁶.

4. Termodynamika versus kinetika jako řídicí faktor

Zatím jsme se zabývali systémy, které jsou v termodynamické rovnováze. Tak to ale nemusí být vždy. Typickým příkladem jsou struktury blokových kopolymerů, jejichž hydrofóbní bloky mají teplotu skelného přechodu (T_g) nad „provozní“ teplotou, při které je systém studován, a které tak nemají dostatečnou konformační mobilitu hydrofóbní části. To je typické např. pro micely s polystyrenem jako hydrofóbním řetězcem. Micely tak jsou „zamrzlé“ bez možnosti vyměňovat si navzájem hydrofóbní řetězce¹⁷. Elegantním nástrojem studia kinetiky

výměny řetězců jsou fluorescenční techniky.

Krystalinitou jádra je možné nastavit dynamiku degradace micely. Klasickým příkladem je biodegradovatelný polymer polyethylenoxid-*block*-polymlečná kyselina; pokud je použita mléčná kyselina racemická, vzniklý polyesterový blok je velmi málo krystalický, více hydratovaný a degraduje řádově rychleji, než pokud je ke konstrukci polyesterového bloku použit jeden chirálně čistý enantiomer kyseliny mléčné tvořící vysoce krystalický polyester. Nejvíce krystalický je pak komplex homopolymeru *R*-enantiomeru kyseliny mléčné s homopolymerem *S*-enantiomeru kyseliny mléčné v poměru 1:1 (cit.¹⁷).

To je ostatně jeden z důvodů, proč příroda, pokud někde vystupují chirální molekuly, z nich využívá – obvykle velmi selektivně – pouze jeden enantiomer (např. pouze *L*-aminokyseliny). Teoreticky totiž např. racemizace jednoho aminokyselinového zbytku v molekule bílkoviny stačí na to, aby se změnila konformace celé molekuly a tím zlikvidovala funkčnost enzymu (kde se neposkládá správně aktivní místo) nebo silně poškodila možnost interagovat s jiným proteinem. Lze spočítat, že takto bychom bez chirální selektivity na přípravu několika miligramů funkčního enzymu běžné velikosti museli připravit podstatně více nefunkčního odpadního materiálu, než váží planeta Země.

Další možností, jak zabezpečit kinetickou zamrznutí systému, je zesíťovat jádro micely koordinačními vazbami s pomalou kinetikou ligandové výměny (tvorba koordinačního nanogelu). Takto byl jako dopravní systém pro protinádorové léčivo cisplatinu (*cis*-diaminodichlorplatnan) použit blokový kopolymer polyethylenoxid-*block*-polyglutamová kyselina, kde koordinační vazba –COO...Pt(II) má přesně optimální kinetiku hydrolyzy pro dané použití^{18,19}.

5. Polymery citlivé na vnější podněty

Specifický případ nastává, pokud hydrofóbní část, resp. část molekuly zodpovědná za samospořádání, významně či skokově působením vnějšího stimulu (změnou teploty, pH apod.) mění svoje fyzikálně chemické vlastnosti, jako je mísitelnost s vodou. Pak je samospořádání takového systému říditelné tímto vnějším stimulem a můžeme o systémech citlivých na vnější podněty. Je to určitá, byť mnohem primitivnější varianta jedné z vlastností definiujících život – dráždivosti.

Polymery mohou být takto citlivé na celou řadu podnětů, např. teplotu (termoresponsivita)^{20–22}. Takové polymery mohou být buď rozpustné při nízké teplotě a ohřátím se fázově separovat (pak mluvíme o dolní kritické rozpouštěcí teplotě, LCST, u vodorozpustných polymerů častější případ) nebo naopak být rozpustné od určité teploty výše (pak mluvíme o horní kritické rozpouštěcí teplotě, UCST). V obou případech jde o kompetici sil držících řetězce pohromadě a bránících rozpouštění (hydrofóbní interakce u LCST, entalpícko-entropická rovnováha nebo například vodíkové vazby u UCST) na jedné straně, a solvatace řetězců rozpouštědlem, např. vodou, které rozpouš-

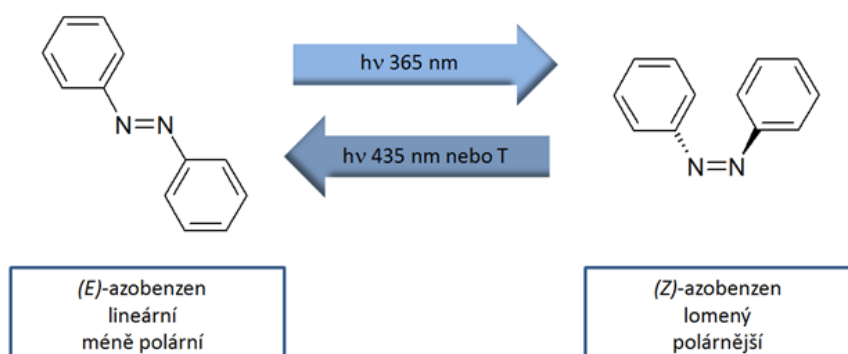
tění umožňují, na straně druhé. Tyto síly mají rozdílnou teplotní závislost, a proto existuje u mnoha polymerů teplota, kdy se právě kompenzují, což je LCST resp. UCST. Pro faktickou fázovou separaci pak platí více či méně výrazná koncentrační závislost teploty fázové separace, v příslušném fázovém diagramu je LCST teplotním minimem, resp. UCST teplotním maximem. Polymery s LCST, např. poly(*N*-isopropylakrylamid), poly(2-isopropyl-2-oxazolin), poly(*N*-vinylkaprolaktam) nebo poly[methyl(vinyl)ether] mají celou řadu realizovaných nebo potenciálních využití v biomedicině²³. Užívají se pro pokrytí misek pro kultivaci buněk ve tkáňovém inženýrství, kde umožňují oddělení vrstvy přisedlých buněk prostým ochlazením, lze je použít pro tvorbu injikovatelných dep a „scaffoldů“ („lešení“) pro tkáňové inženýrství vytvořených v místě vpichu díky teplotě lidského těla, pro tvorbu micel akumulujících se v nádoru, kde se micely vytvoří z molekulárního roztoku ohřátím na tělesnou teplotu (blokové kopolymery „hydrofilní blok-termoresponsivní blok“, případně „hydrofilní blok-termoresponsivní blok-hydrofilní blok“) atd. Teplotu fázové separace lze nastavit u polymerů s LCST v poměrně širokém rozmezí na míru kopolymeraci hydrofilního monomeru (posiluje solvataci a zvyšuje LCST), resp. hydrofobního komonomeru (posiluje hydrofobní interakce a snižuje tak LCST). Kopolymeraci monomeru s dlouhým uhlíkovým řetězcem lze zavést hysterezi fázové separace, protože po fázové separaci se v rámci separované fáze vytvoří micely dlouhých uhlíkových řetězců, které brání rozpouštění polymeru po opětovném ochlazení pod LCST (cit.²⁴). Polymery s UCST, především přírodního původu, jsou užívány jako kultivační média, kde teplotní závislost usnadňuje manipulaci s gelem (želatina, agar). Pozoruhodné jsou diblokové kopolymery termoresponsivní blok s UCST – termoresponsivní blok s LCST, které pod UCST tvoří tzv. „schizofrenní“ micely s jádrem z polymeru s UCST a obalem z polymeru s LCST, při zvýšení teploty se tyto micely rozpustí na molekulární roztok a při dalším zvýšení teploty nad LCST bloku s LCST se opět vytvoří micely, ale obráceně, s jádrem z polymeru s LCST a obalem z polymeru s UCST (cit.^{25,26}).

Polymery citlivé na změnu pH jsou založené na zavedení slabé kyseliny (např. karboxylové) nebo báze (např. amin) do struktury částečně hydrofobního kopolymeru. U takových polymerů spolu opět soupejí hydrofobní interakce se solvatací řetězce, ovšem díky přítomnosti pH-aktivní skupiny je solvatace řetězce závislá na pH – např. u karboxylové kyseliny je podstatně polárnější její aniont při pH nad pKa než volná karboxylová kyselina v kyselém prostředí a u aminu je naopak polárnější protonovaná forma v kyselém prostředí než volný amin při pH nad pKa. Navíc u polárnějších nabitých forem k posunu rozpustnosti směrem k rozpouštění napomáhají repulzní coulombické interakce mezi stejně nabitými řetězci^{20,27}. Klasickou aplikací pH-responsivních polymerů v medicíně jsou kopolymery užívané pro pokrývání tablet, které jsou nerozpustné při pH 2–4, které je v žaludku, a tím ochrání tabletu před uvolněním účinné látky, která může být v kyselém žalu-

dečním prostředí nestabilní nebo dráždit žaludek. Ve střevě, kde je pH kolem 6,8, se polymer rozpustí a umožní uvolnění aktivní složky. Typickým příkladem takového kopolymeru je Eudragit® L100-55 (kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1)²⁸. Analogicky lze takové polymery použít nejen k pokrytí tablet, ale i k vytvoření surfaktanty stabilizovaných nanočástic stabilních v žaludku a rozpouštějících se ve střevě²⁹. Jiné slibné medicínské aplikace jsou založené na blokových kopolymerech „hydrofilní kopolymer-hydrofobní polyamin“, např. poly[ethylenoxid-*block*-2-(diisopropylamino)ethyl-methakrylát], které v mírně alkalickém prostředí krevní plazmy (pH 7,40) tvoří micely, do kterých lze vložit léčivo, které se při okyselení na pH 5–6,5 (nádorová tkáň resp. endozóm po endocytóze mají kyselější prostředí) rozpadnou a řízeně uvolní enkapsulované léčivo³⁰. Jinou aplikací je cílený vstup takového nosiče do nádorové buňky díky přítomnosti krátkého poly(L-histidinového) bloku, který je hydrofobní a skrytý uvnitř micely v alkalickém pH, ale v kyselém pH nádorové tkáně se kationizuje díky protonaci, vynoří z jádra micely a – díky polykationtovému charakteru a navázanému TAT peptidu a z toho plynoucí membránové aktivitě – usnadní průnik micely do buňky³¹. Polyaminy lze použít i jako senzory pro oxid uhličitý, protože se v tomto případě využívá kyselého charakteru tohoto plynu, přesněji jeho hydratace na kyselinu uhličitou, kdy jde vlastně o pH senzor³². Elegantně lze kombinovat, jak je poslední dobou často studováno, pH a termoresponsivitu. Jak bylo uvedeno výše, LCST kopolymerů lze nastavit polaritou komonomeru a pokud tento komonomer má polaritu nastavitelnou pH, lze zkonstruovat polymer, kde lze nastavit LCST změnou pH (cit.³³). Příkladem systému, kde pH responsivita není dána hydrofobicitou, je komplex kyselina polyakrylová-polyethylenoxid, který je ve vodě nerozpustný díky síti intermolekulárních vodíkových vazeb, ale tento komplex je schopná tvořit pouze volná kyselina polyakrylová, nikoliv její soli. Proto se komplex zalkalizováním rozpadne a rozpustí³⁴.

Další často studovanou citlivostí na vnější podněty je citlivost na světlo, konkrétně jde o změnu polaritativy fotocitlivé monomerní jednotky po osvětlení. Často využívanou funkční skupinou tohoto typu je azobenzen³⁵, který osvětlením krátkovlnným světlem přechází z normálně majoritní konformace vazby –N=N– (*E*-) na podstatně polárnější konformaci (*Z*-) (viz obr. 2), což lze využít např. pro světlem řízený rozpad micel. Silnější odezvy lze docílit zabudováním azobenzenu ne do bočních řetězců, ale do hlavního řetězce polymeru, takže osvětlení změní konformaci celého řetězce.

Analogický konformační přechod –C(H)=C(H)– vazby indukovaný světlem v 11-(*Z*-)retinalu je podstatou vidění v lidském oku³⁶. Jinou často využívanou skupinou je spiropyran, který světlem vytvoří z nenabitě struktury podstatně polárnější zwitteriont, nebo skupiny, které fotochemicky degradují, např. 2-nitrobenzylové ethery a estery, které fotochemicky degradují na příslušný podstatně polárnější alkohol, resp. karboxylovou kyselinu^{37–39}. Obec-



Obr. 2. Schéma konformačních přechodů azobenzenu po osvětlení

nou nevýhodou polymerů citlivých na světlo pro medicínské účely je to, že většinou vyžadují použití krátkovlnného světla, které je živou tkání silně absorbováno. Proto se v biomedicíně postupně přechází na hybridní struktury, kde fotocitlivou složkou je anorganická nanočástice (např. zlatá nanoslupek), která silně absorbuje v blízké infračervené oblasti, pro kterou jsou tkáně podstatně průhlednější, a takové struktury jsou pak používány např. pro fototerminální nebo fotoakustické aplikace⁴⁰.

Řada polymerů je ve vodném roztoku citlivá na přítomnost solí, což platí zejména pro polyelektrolyty. Ionty soli totiž stíní odpudivé i přitažlivé interakce mezi nabitými skupinami na polymerním řetězci. Zvláště citlivé na soli jsou interpolyelektrolytové komplexy polykationt-polyaniont, často užívané pro transfekci nukleových kyselin do buněk v genovém inženýrství (kde polyaniontem je příslušná nukleová kyselina a polykationtem syntetický kationický polymer), které se mohou dostatečnou koncentrací soli zcela rozpadnout. V buňce je přirozeným interpolyelektrolytovým komplexem např. chromatin v jádře buňky, v němž je aniontová DNA namotána na polykationické histony. Vyšší koncentrace solí interferují s např. s termoresponsivitou, protože sůl snižuje hydrataci polymeru přítomného v roztoku⁴¹.

Citlivost na redoxpotenciál má mimořádný význam pro biomedicínu, protože v těle jsou velké rozdíly v redoxpotenciálu zejména mezi vnitřkem buňky (kde je redukující prostředí udržované stálou koncentrací tripeptidu glutathionu v redukované-thiolové formě) a prostředí vně buňky, kde je díky zásobení kyslíkem spíše oxidační prostředí. Určitou výjimkou jsou větší pevné nádory, kde je střed nádoru hypoxický. Lze tak vytvořit systém, který se cíleně rozpadne až po vstupu do buňky⁴². V přírodě toto využívá řada virů, kde se kapsida viru rozpadne a uvolní nukleovou kyselinu redukcí disulfidických vazeb spojujících kapsidu. Viry však často kombinují tuto redoxní responsivitu s pH responsivitou a citlivostí na vápenaté ionty, aby zajistily maximální selektivitu uvolnění genetického materiálu až uvnitř buňky²⁷. Naopak zanícená a často

nádorová tkáň (nádorová onemocnění často provází zánět) má silně oxidující prostředí díky přítomnosti makrofágů a dalších složek imunitního systému aktivně sekretujících silná oxidační činidla, jako peroxid vodíku, superoxid a chlornan pro boj s mikroorganismy. Toho lze využít pro cílený transport léčiv do zanícené/nádorové tkáně pomocí nanočástic (obvykle na bázi boronátových esterů nebo polyoxalátů) cíleně degradovatelných těmito oxidačními činidly^{43,44}. Jinou zajímavou skupinou pro toto použití je relativně hydrofobní elektroneutrální ferrocen, který se oxidaže na kationické, polární ferricinium^{27,42}.

Polymery mohou být citlivé i na celou řadu dalších podnětů, jako je přítomnost určitých látek (např. vápenaté ionty, D-glukosa apod.) v prostředí (chemoresponsivita). Chemoresponsivita je založena na selektivní reakci vhodných funkčních skupin na polymeru s detegovanou sloučeninou, která změní polaritu, případně náboj řetězce. Tyto responsivity jsou nad rámec tohoto přehledového článku a existuje řada review (např.^{20,21,27}) diskutujících detailně toto téma.

6. Závěry

Samospřádání molekul do vyšších supramolekulárních celků s kvalitativně novými vlastnostmi je v chemických základech života a je i podstatou schopnosti živých organismů reagovat na vnější prostředí. Pochopením těchto mechanismů na fyzikální úrovni umožňuje cílenou chemickou syntézu analogických systémů na bázi polymerů šitých na míru nejen biomedicínským aplikacím. Proto je nezbytná úzká interdisciplinární spolupráce fyziků, chemiků a biologů k efektivnímu uchopení tohoto pole vědeckého výzkumu.

Vypracováno s finanční podporou Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I), Projekt POLY-MAT LO1507.

Seznam zkratek

DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
CMC	kritická micelární koncentrace (critical micellar concentration)
LCST	dolní kritická rozpouštěcí teplota (lower critical solution temperature)
UCST	horní kritická rozpouštěcí teplota (upper critical solution temperature)

LITERATURA

- Ashkenasy G., Hermans T. M., Otto S., Taylor A. F.: *Chem. Soc. Rev.* **46**, 2543 (2017).
- Mai Y. Y., Eisenberg A.: *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5969 (2012).
- Hruby M., Filippov S. K., Stepanek P.: *Physiol. Res.* **65**, S165 (2016).
- Hruby M., v knize: *Smart Polymer Materials for Bio-medical Applications* (Li S., Tiwari A., Prabakaran M., Aryal S., ed.), kap. 12, Nova Science Publishers, Hauppauge 2010.
- Kulthe S. S., Choudhari Y. M., Inamdar N. N., Mourya V.: *Des. Monomers Polym.* **15**, 465 (2012).
- Javadian S., Kakemam J.: *J. Mol. Liq.* **242**, 115 (2017).
- Manaargadoo-Catin M., Ali-Cherif A., Pognas J. L., Perrin C.: *Adv. Colloid Interface Sci.* **228**, 1 (2016).
- Bludau H., Czapar A. E., Pitek A. S., Shukla S., Jordan R., Steinmetz N. F.: *Eur. Polym. J.* **88**, 679 (2017).
- Zhang P., Sun F., Liu S. J., Jiang S. Y.: *J. Controlled Release* **244**, 184 (2016).
- Alakhova D. Y., Kabanov A. V.: *Mol. Pharm.* **11**, 2566 (2014).
- Zhang X. Y., Zhang P. Y.: *Curr. Nanosci.* **13**, 124 (2017).
- Deraedt C., Astruc D.: *Coord. Chem. Rev.* **324**, 106 (2016).
- Zhao D. Y.: *J. Funct. Food.* **23**, 52 (2016).
- Ronco C., Klein D. J.: *Critical Care* **2014**, 18.
- Terayama T., Yamakawa K., Umemura Y., Aihara M., Fujimi S.: *Surg. Infect.* **18**, 225 (2017).
- Xu S. Q., Lin Y., Huang J., Li Z., Xu X. J., Zhang L. N.: *J. Mater. Chem. A* **1**, 4198 (2013).
- Abyaneh H. S., Vakili M. R., Shafaati A., Lavasanifar A.: *Mol. Pharm.* **14**, 2487 (2017).
- Plummer R., Wilson R. H., Calvert H., Boddy A. V., Griffin M., Sludden J., Tilby M. J., Eatock M., Pearson D. G., Ottley C. J., Matsumura Y., Kataoka K., Nishiyama T.: *Br. J. Cancer* **104**, 593 (2011).
- Uchino H., Matsumura Y., Negishi T., Koizumi F., Hayashi T., Honda T., Nishiyama N., Kataoka K., Naito S., Kakizoe T.: *Br. J. Cancer* **93**, 678 (2005).
- Gao Y. F., Wei M. L., Li X., Xu W. W., Ahiabu A., Perdiz J., Liu Z. N., Serpe M. J.: *Macromol. Res.* **25**, 513 (2017).
- Cao Z. Q., Wang G. J.: *Chem. Record* **16**, 1398 (2016).
- Wei M. L., Gao Y. F., Li X., Serpe M. J.: *Polym. Chem.* **8**, 127 (2017).
- Sedlacek O., Monnery B. D., Filippov S. K., Hoogenboom R., Hruby M.: *Macromol. Rapid Commun.* **33**, 1648 (2012).
- Hruby M., Kucka J., Lebeda O., Mackova H., Babic M., Konak C., Studenovský M., Sikora A., Kozempel J., Ulbrich K.: *J. Controlled Release* **119**, 25 (2007).
- Can A., Zhang Q. L., Rudolph T., Schacher F. H., Gohy J. F., Schubert U. S., Hoogenboom R.: *Eur. Polym. J.* **69**, 460 (2015).
- Arotcarena M., Heise B., Ishaya S., Laschewsky A.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 3787 (2002).
- Hruby M., Filippov S. K., Stepanek P.: *Eur. Polym. J.* **65**, 82 (2015).
- De Robertis S., Bonferoni M. C., Elviri L., Sandri G., Caramella C., Bettini R.: *Expert Opin. Drug Delivery* **12**, 441 (2015).
- Riabtseva A., Kaberov L. I., Kucka J., Bogomolova A., Stepanek P., Filippov S. K., Hruby M.: *Langmuir* **33**, 764 (2017).
- Jager A., Jager E., Surman F., Hochehl A., Angelov B., Ulbrich K., Drechsler M., Garamus V. M., Rodriguez-Emmenegger C., Nallet F., Stepanek P.: *Polym. Chem.* **6**, 4946 (2015).
- Lee E. S., Gao Z. G., Kim D., Park K., Kwon I. C., Bae Y. H.: *J. Controlled Release* **129**, 228 (2008).
- Han D. H., Tong X., Boissiere O., Zhao Y.: *ACS Macro Lett.* **1**, 57 (2012).
- Bogomolova A., Kaberov L., Sedlacek O., Filippov S. K., Stepanek P., Kral V., Wang X. Y., Liu S. L., Ye X. D., Hruby M.: *Eur. Polym. J.* **84**, 54 (2016).
- Murugan K. D., Natarajan P.: *Eur. Polym. J.* **47**, 1664 (2011).
- Bandara H. M. D., Burdette S. C.: *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1809 (2012).
- D'Ambrosio D. N., Clugston R. D., Blaner W. S.: *Nutrients* **3**, 63 (2011).
- Gong Z. C., Yin C., Zhao H., Lu X. M., Fan Q. L., Huang W.: *Prog. Chem.* **28**, 1387 (2016).
- Marturano V., Cerruti P., Giamberini M., Tylkowski B., Ambrogio V.: *Polymers* **2017**, 9.
- Yao X. Y., Li T., Wang J., Ma X., Tian H.: *Adv. Opt. Mater.* **4**, 1322 (2016).
- Zhou F., Wang H. J., Chang J.: *J. Nanosci. Nanotechnol.* **16**, 2111 (2016).
- Izumrudov V. A.: *Polym. Sci. Ser. A* **54**, 513 (2012).
- Zhang X. Y., Han L., Liu M. Y., Wang K., Tao L., Wan Q., Wei Y.: *Mater. Chem. Front.* **1**, 807 (2017).
- Xu Q. H., He C. L., Xiao C. S., Chen X. S.: *Macromol. Biosci.* **16**, 635 (2016).
- Xu X. D., Saw P. E., Tao W., Li Y. J., Ji X. Y., Bhasin S., Liu Y. L., Ayyash D., Rasmussen J., Huo M., Shi J. J., Farokhzad O. C.: *Adv. Mater.* **2017**, 29.

M. Hrubý (*Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy of Sciences, Prague*): **Self-assembly in Polymer Systems Inspired by Living Nature**

Self-assembly of molecules into complex supramolecular assemblies with qualitatively new properties lies in the heart of life and it is also a cause of ability of living organisms to respond to external stimuli. Understanding these mechanisms on physical level enables targeted

chemical synthesis of analogous systems on the basis of polymers tailored to applications not only in biomedicine. The goal of this review article is to explain principles of self-assembly in the world of polymers and to show the ways how to use these principles for real applications.

Keywords: self-assembly, polymer, micelle, responsivity to external stimuli