

SZYMON SĘKOWSKI, TERESA GABRYELAK

*Katedra Biofizyki Ogólnej
Uniwersytet Łódzki
Banacha 12/16, 90-237 Łódź
e-mail: sekowski@biol.uni.lodz.pl*

ODDZIAŁYWANIE DENDRYMERÓW POLIAMIDOAMINOWYCH (PAMAM) Z JONAMI METALI I JEGO ZASTOSOWANIE

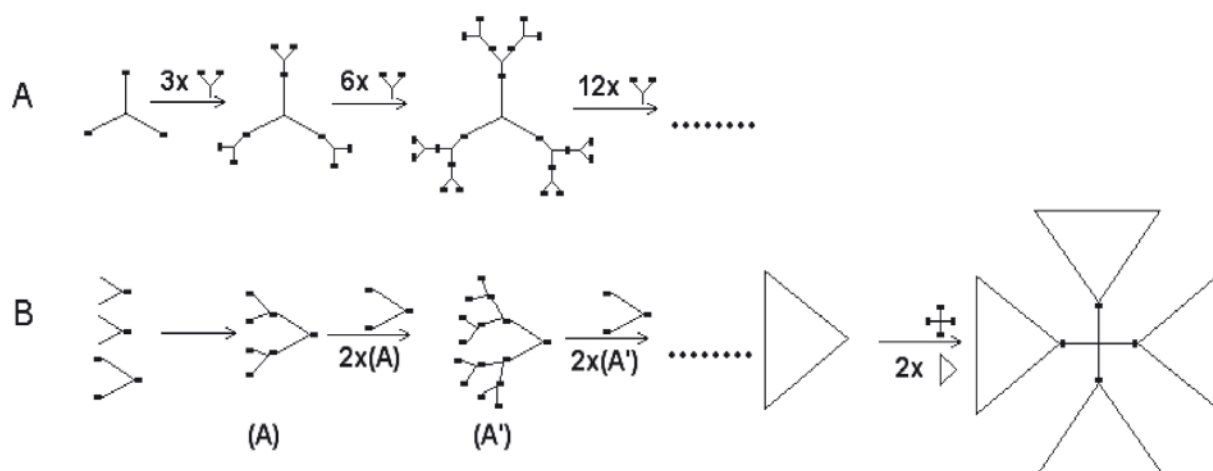
WSTĘP

Dendrymery są to związki o charakterze polimerów. Po raz pierwszy zostały otrzymane w latach 80. XX w. niezależnie przez niemieckiego chemika Fritza Vögla (BUHLER i współaut. 1978), Donalda Tomalię (TOMALIA i współaut. 1985) i zespół Newkom'a (NEWKOME i współaut. 1985). Termin dendrymer pochodzi od greckiego słowa *dendron* oznaczającego drzewo. Polimery te nazywa się też arborolami od łacińskiego słowa *arbor*, co również oznacza drzewo, lub molekułami kaskadowymi; najczęściej jest jednak używana nazwa dendrymery. Dendrymery są syntetyzowane dwiema metodami: rozbieżną lub zbieżną (HODGE 1993), pomiędzy którymi występują istotne różnice. W metodzie rozbieżnej wzrost dendrymeru przebiega od wielofunkcyjnego rdzenia na zewnątrz. Część cząsteczka stanowiąca rdzeń polimeru reaguje z monomerami cząsteczki zawierającej jedną reaktywną i dwie nieczynne grupy, dając pierwszą generację dendrymerów. Następnie zachodzi aktywacja obszarów peryferycznych powstałego polimeru i ponowna reakcja z monomerami. Proces ten jest powtarzany dla kilku generacji i dendrymer jest budowany warstwa po warstwie (Ryc.1A). Choć metoda rozbieżna jest z powodzeniem wykorzystywana do produkcji dużych ilości dendrymerów, posiada pewną wadę, którą jest niekompletna reakcja końcowych grup cząsteczki dendrymeru, co prowadzi do defektów w jego strukturze. Rozwiązaniem jest stosowanie dużego nadmiaru reagentów, co z kolei powo-

duje utrudnienia w oczyszczaniu końcowego produktu reakcji.

Synteza zbieżna została opracowana jako odpowiedź na wady metody rozbieżnej (HAWKER i współaut. 1990). W tym przypadku jako pierwsze otrzymywane są „gałęzie” dendrymeru nazywane dendronami. Kiedy dendrony są wystarczająco duże następuje ich przyłączenie do wielofunkcyjnego rdzenia cząsteczki (Ryc. 1B). Zaletą tej metody jest to, że tak otrzymany dendrymer jest łatwy do oczyszczenia, a wystąpienie defektów w końcowym produkcie jest minimalne. Niestety synteza zbieżna nie pozwala na powstawanie dendrymerów wysokich generacji.

Wyróżniamy dwa typy generacji dendrymerów: całkowite i połówkowe. Generacje całkowite dendrymerów posiadają na końcu gałęzi grupy hydroksylowe lub aminowe. Dendrymery generacji połówkowych mają grupy karboksylowe, co nadaje im charakter anionowy. Wraz ze wzrostem generacji dendrymeru rośnie gęstość gałęzi. Ma to istotny wpływ na strukturę dendrymeru charakteryzującą się obecnością wewnętrznych otworów (jam) oraz dużą liczbą reaktywnych grup na powierzchni dendrymeru. Zależność ta została zaobserwowana już w 1982 r. przez Mieczysława Maciejewskiego (pioniera w dziedzinie topologii dendrymerów), który zaproponował możliwość konstruowania molekuł dendrytycznych w celu topologicznego zatrzymywania małych cząsteczek (MACIEJEWSKI 1982).



Ryc. 1. Schemat syntezy dendrymeru: A. metoda rozbieżna; B. metoda zbieżna.

Pod względem molekularnym dendrymery niskich generacji (0, 1 i 2) mają wysoce asymetryczny kształt i zawierają więcej otwartych struktur w porównaniu do dendrymerów wyższych generacji. Rosnące od rdzenia sieci dendrymeru powodują, że cząsteczka staje się coraz dłuższa i bardziej rozgałęziona (od 4 generacji wzwyż) i przyjmuje strukturę globularną (CAMINATI i współaut. 1990). Dendrymery są związkami o szerokim spektrum zastosowania. Wiele eksperymentów i analiz z wykorzystaniem tych polimerów wskazuje na fakt, że mogą być one wykorzystywane jako przenośniki DNA (BIELIŃSKA i współaut. 1996, KUKOWSKA-LATALLO i współaut. 2000), przenośniki cząsteczek leków (ROY i współaut. 1993, ZANINI i ROY 1998), w celach diagnostyki *in vitro* (WU i współaut. 1994), jako czynniki kontrastujące w badaniach rezonansem magnetycznym

(WIENER i współaut. 1996, BRYANT i współaut. 1999), terapii boronowo-neutronowej (HAFTHORNE 1993, BARTH i współaut. 1994, LIU i współaut. 1995), a także różnych procesach przemysłowych (TOMALIA i DWORNIC 1994, KNAPEN i współaut. 1994, COOPER i współaut. 1997). Ostatnie doniesienia wskazują na możliwość wykorzystania dendrymerów w celu zmniejszenia cytotoksyczności niektórych peptydów amyloidowych, powiązanych z chorobą Alzheimera i chorobami prionowymi (KLAJNERT i współaut. 2006) oraz wykorzystaniu ich jako czynników detoksykacyjnych dla endogennych toksyn o charakterze hydrofobowym (SHCHARBIN i BRYZIEWSKA 2006).

Szczególnie interesujące jest oddziaływanie dendrymerów z jonami metali, umożliwiające zastosowanie tych związków np. jako biowskaźniki w badaniach analitycznych.

KOMPLEKSY DENDRYMERÓW Z METALAMI

Dendrymery znane są już od ponad dwudziestu lat, jednakże pierwsze dziesięć lat w ich historii to poszukiwanie względnie taniach i jednocześnie wysokowydajnych metod syntezy i oczyszczania. Starano się również dobrać odpowiednie techniki analityczne w celu potwierdzenia struktury zsyntetyzowanego związku. Obecnie polimery te stanowią obiekt bardzo wielu badań biologicznych, chemicznych i biomedycznych. Bardzo dokładne poznawanie właściwości tych związków oraz liczne ich modyfikacje umożliwiają różnorodne zastosowanie dendrymerów w

medycynie i przemyśle. Bardzo interesującą cechą tych polimerów jest ich zdolność do wiązania z metalami. Powstają wówczas kompleksy nazywane metalodendrymerami. Związki te mogą powstawać w wyniku różnego rodzaju połączeń metal-dendrymer, w których dendrymer może: (i) być budowany wokół kompleksu metalu stanowiącego rdzeń, (ii) zawierać kompleks metalu stanowiący rdzeń dendronu, (iii) posiadać kompleks metalu stanowiący jednostki peryferyczne, (iv) tworzyć wiązania koordynacyjne z jonami metali przez ligandy obecne w struk-

turze gałęzi dendrymeru, (v) posiadać rdzeń mogący wiązać się koordynacyjnie z jodem metalu, (vi) być budowany wokół kompleksu metalu będącego rdzeniem cząsteczki zawierającej kompleksy metali będące rdzeniem i jednostkami peryferycznymi gałęzi dendrymeru. (CERONI i współaut. 2004). Związki te charakteryzują się różnorodnością strukturalną, posiadają unikalne właściwości fizyczne, głównie potencjał fotofizyczny i mogą być zastosowane jako katalizatory. Metal może wiązać się z powierzchniową stroną dendrymeru (exo-receptor) albo ulegać enkapsulacji do przestrzeni wewnątrz cząsteczki dendrymeru (endo-receptor) (STODDART i WELTON 1999). Metalodendrymery mogą być wykorzystywane z powodzeniem w celu tworzenia kompleksów przeciwciało-dendrymer-porfiryna (ROBERTS i współaut. 1990). WU i współaut. (1994) także wykorzystywali polimery PAMAM do syntetyzowania kompleksów przeciwciała. Tak powstałe związki mogły być łatwo wyznakowane ^{90}Y , ^{111}In oraz ^{212}Bi i użyte w radioterapii i obrazowaniu klinicznym. WIENER i współaut. (1994) przeprowadzili badania dotyczące dendrytycznych, magnetycznych czynników kontrastujących z wykorzystaniem dendrymerów PAMAM

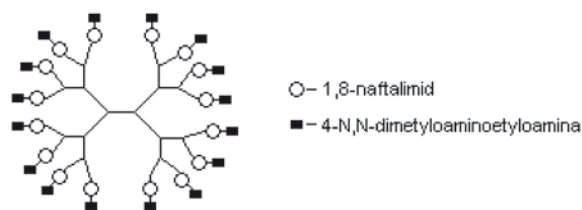
skompleksowanych z jonami gadolinu Gd^{3+} . Tak powstały kompleks polepszał obrazowanie dokonywane za pomocą rezonansu magnetycznego i był bardziej efektywnym czynnikiem kontrastującym niż komercyjnie dostępne kompleksy, które są formowane z wykorzystaniem albuminy, polilizyny czy dekstranu. Dendrymery PAMAM mogą również wiązać metale zaliczane do grupy lantanowców. Jony lantanowców wykazują bardzo długi okres trwania luminescencji, co jest istotne szczególnie przy wykorzystaniu ich jako sensory (GUNNLAUGSSON i LEONARD 2003, GUNNLAUGSSON i współaut. 2003, ATKINSON i współaut. 2004) czy w próbach fluoroimmunologicznych (WERTS i współaut. 2000). Niestety metale tej grupy układu okresowego wykazują słabe pasmo absorpcji, co stanowi dużą wadę w przypadku zastosowania ich jako związki luminescencyjne. W celu przełamania tej bariery jony lantanowców często wiążą się koordynacyjnie z podstawnikami zawierającymi organiczne chromofory, które po wzbudzeniu na skutek transferu energii powodują podwyższenie ich luminescencji (tzw. efekt anteny) (PARKER i współaut. 2002, CERONI i współaut. 2004).

WYKORZYSTANIE ODDZIAŁYWANIA DENDRYMER-METALE PRZEJŚCIOWE I DENDRYMER-METALE CIĘŻKIE W BADANIACH ANALITYCZNYCH

Dendrymery PAMAM mogą posiadać zakończenia w postaci grup aminowych $-\text{NH}_2$, które mogą być poddane modyfikacji przez inne funkcjonalne grupy, dając początek polimerom o nowych, interesujących właściwościach (MILLER i współaut. 1995, 1997; TABAKOIVIC i współaut. 1997; BALZANI i współaut. 2003) mogących znaleźć zastosowanie np. w analizie chemicznej środowiska. Tego rodzaju badania zostały przeprowadzone przez Grabcheva i współpracowników. W swoich doświadczeniach wykorzystali pochodne dendrymerów PAMAM generacji G0 i G2, w których grupa aminowa $-\text{NH}_2$ została zastąpiona 4-N,N-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidem (Ryc. 2).

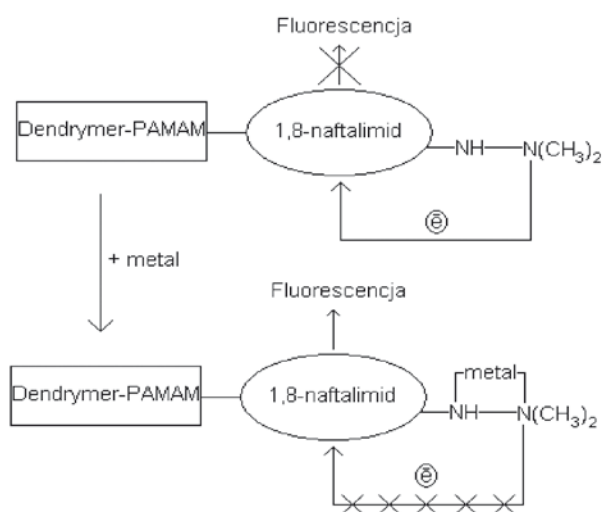
Naświetlenie cząsteczki powoduje polaryzację wiązań układu aromatycznego 1,8-naftalimidu, prowadząc do łatwiejszego transferu elektronu. Jest to wynik elektronowego oddziaływania donor-akceptor pomiędzy odpowiednimi podstawnikami w pierścieniu naftalenowym a grupami karbonyłowymi struktur imidowych. Fotofizyczne właściwości

1,8-naftalimidu mogą również zależeć od oddziaływania pomiędzy grupami karbonyłowymi a podstawnikami atomu azotu w grupie imidowej. Cząsteczka z singletowego stanu podstawowego (S_0) przechodzi na singletowy pierwszy stan wzbudzenia (S_1). Przejściu ze stanu wzbudzonego do podstawowego towarzyszy emisja fluorescencji (GRABCHEV i współaut. 2006). Wrażliwe na czynniki środowiskowe fluorofory są specyficzną grupą chromoforów, których reakcja fluorescencyj-

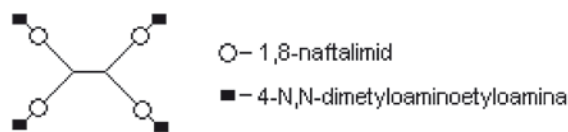


Ryc. 2. Schemat struktury dendrymeru PAMAM drugiej generacji z przyłączonymi peryferycznie szesnastoma cząsteczkami 4-N,N-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidu.

na opiera się na energetycznym lub fotoindukcyjnym przeniesieniu elektronu. Związki te mogą być wykorzystane jako sensory w wykrywaniu zanieczyszczeń środowiska (DE SILVA i współaut. 1997, 2003; RURACK 2001). Funkcjonalne i molekularne właściwości polimerów PAMAM były badane przez GRABCHEVA i współaut. (2006) z uwzględnieniem ich zastosowania jako sensory fotoindukcyjnego przejścia elektronów (ang. photoinduced electron transfer, PET). W roztworze acetonitrylowym dendrymery są koloru żółto-zielonego, z maksimum absorpcji przy długości fali $\lambda_A = 435$ nm i maksimum fluorescencji przy długości fali $\lambda_F = 544$ nm. Cała struktura daje możliwość otrzymania fluorescencyjnych dendrymerów posiadających właściwości PET lub przejścia energii w cząsteczce 1,8-naftalimidu. W przeprowadzonym doświadczeniu zespół Grabcheva zbadał zmiany fluorescencji sfunkcjonalizowanych 4-*N,N*-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidem dendrymerów PAMAM generacji drugiej w obecności różnych metali (Zn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} i Ag^+) w roztworze acetonitrylu. W obecności jonów metali następował wzrost intensywności fluorescencji (Ryc. 3), a dla niektórych metali (Zn^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} i Mg^{2+}) również wydajności kwantowej fluorescencji (zdolności do emisji zaabsorbowanej energii). Wzrost intensywności fluorescencji potwierdza występowanie oddziaływań koordynacyjnych pomiędzy kationami metali a atomem azotu



Ryc. 3. Reakcja pomiędzy metalem a 4-*N,N*-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidem znajdującym dendrymer PAMAM prowadząca do wzrostu fluorescencji kompleksu dendrymer – 4-*N,N*-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimid – metal.



Ryc. 4. Schemat struktury dendrymeru PAMAM G0 modyfikowanego 4-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidem.

(-NH) w pozycji C-4 pierścienia naftalenowego i grup *N,N*-dimetyloaminoetyloaminowych (GRABCHEV i współaut. 2003, 2004; GRABCHEV i GUITTONNEAU 2006). GRABCHEV i współaut. (2003) zbadali także dendrymery PAMAM generacji G0 modyfikowane 4-dimetyloaminoetyloamino-1,8-naftalimidem (Ryc. 4). W tym przypadku użyto dendrymery i jony metali w roztworze *N,N*-dimetyloformamidu (DMF). Fragment naftalimidowy fluoroforu jest związany kowalencyjnie z cząsteczką dendrymeru. Cała struktura umożliwia otrzymanie barwnych dendrymerów o takich właściwościach jak: fotoindukcyjne przeniesienie elektronu (PET), intensywna zielono-żółta fluorescencja i fotostabilność. Dendrymery w roztworze DMF posiadają żółto-zielony kolor z maksimum wzbudzenia przy długości fali 428 nm i maksimum fluorescencji przy długości 522 nm. Dodanie jonów metali prowadzi do zróżnicowanego wzrostu intensywności fluorescencji dendrymeru. Wzrost ten zależy od rodzaju kationu i jego stężenia (im wyższe stężenie tym wyższa intensywność fluorescencji). Kationy metali oddziałują z grupami dimetyloaminowymi 1,8-naftalimidu, a także mogą być włączone do części centralnej dendrymeru (GRABCHEV i współaut. 2002). Na intensywność fluorescencji wpływa przede wszystkim tworzenie kompleksów pomiędzy metalem a resztami dialkiloaminowymi 1,8-naftalimidu. Ponadto powstanie takiego kompleksu powoduje dużo większe zmiany w polaryzacji grup chromoforowych niż w przypadku kompleksu z rdzeniem dendrymerów (DIALLO i współaut. 1999, CROOKS i współaut. 2001). Oddziaływanie pomiędzy fluoroforem (1,8-naftalimid) a receptorem (grupy dimetyloaminowe) powoduje fotoindukcyjne przejście elektronu prowadzące do gaszenia emitowanej fluorescencji. Obecność metali przejściowych w roztworze dendrymerów powoduje zmianę jego właściwości i wzrost intensywności fluorescencji (Ryc. 3).

Największy wzrost fluorescencji obserwujemy dla jonów Fe^{2+} . W tym przypadku już niewielka ilość kationów wystarczy, aby podnieść intensywność fluorescencji. Podobne zjawisko obserwowane jest dla jonów Ni^{2+} . SALI i współaut. (2006) badali zdolność dendrymerów PAMAM generacji 0 i 2 (odpowiednio G0 i G2) do wykrywania kationów w roztworze acetonitrylowym. Dendrymery G0 i G2 poddano modyfikacji poprzez przyłączenie 4-alliloamino-1,8-naftalimidu. W tym przypadku obserwowano maksimum absorpcji przy 433 nm dla obu generacji dendrymerów, a maksimum fluorescencji przy 516 nm i 520 nm, odpowiednio dla dendrymerów G0 i G2. Po dodaniu do roztworu dendrymerów jednego z metali (Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} ,

Fe^{3+}) obserwowano gaszenie fluorescencji (ang. fluorescence quenching, FQ). FQ szacowane było jako stosunek maksymalnej intensywności fluorescencji (roztwór dendrymeru nie zawierający kationów metali) do fluorescencji otrzymanej po dodaniu kationu metalu. Spośród użytych w badaniu jonów metali największe gaszenie fluorescencji obserwowano dla jonów cynku. Ponadto FQ zachodziło intensywniej dla dendrymerów generacji G2 niż G0. Brak istotnego gaszenia dla pozostałych jonów wskazuje, że dendrymery PAMAM G0 i G2 są wysoce użyteczne jako selektywne biosensory w wykrywaniu jonów cynku (SALI i współaut. 2006).

ZASTOSOWANIE DENDRYMERÓW PAMAM W DETEKCJI METALI ZIEM RZADKICH

Dendrymery modyfikowane 1,8-naftalimidem mogą być wykorzystywane nie tylko w celu wykrywania jonów metali przejściowych i ciężkich, ale również w detekcji jonów metali ziem rzadkich (lantanowców) takich jak np. europ, gadolin czy iterb. W badaniach z wykorzystaniem dendrymerów PAMAM G2 rozpuszczonych w roztworze chloroform/etanol (1:1, v/v) oceniono wydajność kwantową na podstawie ich widma absorpcji i fluorescencji. W roztworze chloroform/etanol dendrymer ten wykazuje w zakresie światła widzialnego maksimum absorpcji przy długości fali 338 nm. Właściwości tego dendrymeru były badane pod względem możliwości zastosowania go jako wskaźnika PET dla kationów ziem rzadkich (CHEN i współaut. 2006).

Pasmo wzbudzenia fluorescencji dendrymeru w obecności lantanowców nie ujawnia istotnych zmian w maksimum wzbudzenia, natomiast natężenie pasma wzbudzenia fluorescencji wyraźnie wzrasta. W obecności jonów metali maksimum emisji dendrymeru nie ulega zmianie, wzrasta natomiast natężenie fluorescencji dendrymeru, które jest zróżnicowane w zależności od jonu metalu.

Najwyższa wartość jest obserwowana w obecności jonów Yb^{3+} . W tym przypadku już niewielkie ilości tych kationów są wystarczające do podniesienia natężenia fluorescencji. Również wysokie natężenie można zaobserwować dla jonów Er^{3+} , Gd^{3+} i Tb^{3+} , natomiast dla Eu^{3+} i Nd^{3+} wartości te są już stosunkowo niewielkie.

WYKORZYSTANIE ODDZIAŁYWANIA DENDRYMER – METAL W OCHRONIE ŚRODOWISKA

Szybki rozwój przemysłowy prowadzi do dużego skażenia gleb i wód gruntowych metalami ciężkimi takimi jak: kadm, ołów i miedź. W konsekwencji prowadzi to do zagrożenia zdrowia i życia człowieka. W celu zmniejszenia ilości tych pierwiastków w glebie stosuje się różnego rodzaju chelatory metali, jak np. kwasy, jednakże stosowanie tej grupy związków powoduje zmiany właściwości fizycznych i chemicznych gleb i prowadzi do wzrostu stężenia tych metali w wodzie (LO i YANG 1999). Aby wyeliminować niekorzystny wpływ kwasów testuje się zamiast nich inne chelatory. Potencjalnie takimi związkami mogą być dendrymery. W

tym celu prowadzone są liczne badania nad możliwym wykorzystaniem tych polimerów do usuwania metali z gleby i roztworów wodnych, a pierwsze doniesienia na ten temat odnotowano już w 1999 r. Pojawiła się wówczas informacja, że dendrymery PAMAM generacji G8 posiadające na powierzchni cząsteczki grupy $-\text{NH}_2$ mogą wiązać około 153 jonów Cu^{2+} (DIALLO i współaut. 1999). W 2005 r. XU i ZHAO przeprowadzili badania nad usuwaniem przez dendrymery miedzi z zanieczyszczonej gleby. Zostało zbadanych 5 dendrymerów G4.5-COOH, G4.0-NH₂, G4.0-OH, G1.5-COOH i G1.0-NH₂ (gdzie: -COOH, -NH₂, -OH to grupy na powierzch-

ni dendrymeru). Zaobserwowano, że na ilość związanych jonów miedzi wpływa generacja dendrymeru i pH. Okazało się, że są one w większej ilości usuwane przez dendrymery niskich generacji, w niskim pH. Wyżej wymienione grupy obecne na powierzchni tych polimerów wykazywały niewielki wpływ na wiązanie tego metalu. Wykorzystane dendrymery mogły być w łatwy sposób odzyskane (DIALLO i współaut. 1999, 2004) z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych nanofiltrów. Regeneracja przebiegała w środowisku kwaśnym, a otrzymane w ten sposób dendrymery mogły być użyte ponownie z tą samą wydajnością jak przed ich pierwszym wykorzystaniem (XU i ZHAO 2005). Dendrymery PAMAM mogą być także wykorzystane w celu usuwania jonów metali ciężkich z roztworów wodnych. DIALLO i współaut. (2005) zbadali jaki jest wpływ dendrymerów na usuwanie jonów miedzi ze środowiska wodnego. Okazało się, że polimery te bardzo dobrze wiążą

jony miedzi występujące w środowisku wodnym, a powstały duży kompleks PAMAM-Cu²⁺ może być bardzo łatwo usunięty poprzez zastosowanie techniki ultrafiltracji. Możliwa jest również regeneracja tych dendrymerów w środowisku kwaśnym (pH 4,0). Wykazano również, że obecność jonów sodu, wapnia i magnezu nawet w wysokim stężeniu (charakterystycznym dla ścieków przemysłowych) nie ma znaczącego wpływu na wiązanie się jonów miedzi do dendrymeru (DIALLO i współaut. 2005).

SHCHARBIN i współaut. (2007) zbadali oddziaływanie pomiędzy dendrymerami PAMAM G4,5 a jonami kadmu. Okazało się, że z powodzeniem mogą być one wykorzystane również do usuwania tych jonów ze środowiska wodnego. W swoich badaniach stwierdzili także, że obecność jonów sodu może osłabiać wiązanie kadmu przez cząsteczki dendrymeru.

ZAKOŃCZENIE

Niniejszy artykuł pokazuje szerokie spektrum zastosowania oddziaływania dendrymerów poliamidoaminowych PAMAM z jonami metali. Dendrymery PAMAM dzięki zdolności do oddziaływania z jonami metali mogą posłużyć po ich wyznakowaniu znacznikami fluorescencyjnymi jako nowoczesne i czułe bioindykatory w badaniach analitycznych w celu detekcji w próbie takich jonów jak Zn²⁺, Ni²⁺, Pb²⁺, Mg²⁺ itp., a także metali ziem rzadkich. Na dzień dzisiejszy są to tylko układy doświadczalne z wykorzystaniem komercyjnych dendrymerów i badane głównie przez zespół Grabcheva, jednak bardzo szybki rozwój nowoczesnych technologii oraz poszukiwanie bardzo czułych i zarazem prostych metod analitycznych może w konsekwencji doprowadzić do stworzenia systemów analitycznych opartych na dendrymerach. Związki

te mogą również stanowić potencjalne chelatory dla jonów metali ciężkich i być wykorzystane w celu ich usuwania ze środowiska. Należy jednak pamiętać, że są to dopiero badania wstępne i wydaje się, że minie jeszcze sporo czasu zanim zostaną opracowane na szeroką skalę technologie ochrony przyrody na bazie dendrymerów. Nie jest jednak wykluczone, że kiedyś takie systemy zostaną stworzone tym bardziej, że wyniki badań wstępnych są bardzo obiecujące. Metalodendrymery zawierające w swojej strukturze metal mogą być zastosowane w naukach biomedycznych. Oddziaływanie dendrymerów z metalami umożliwia więc rozwój nowoczesnych technik analitycznych i diagnostycznych, a w przyszłości może również wysokowydajnych technologii ochrony środowiska.

INTERACTION OF POLIAMIDOAMINES (PAMAM) DENDRIMERS WITH METAL IONS AND ITS PRACTICAL APPLICATION

Summary

Dendrimers are hyper branched and three-dimensional polymers. They possess many interesting biological, photophysical and chemical properties. It is shown that dendrimers can be used as fluorescence sensors in analytical tests to detect different metal ions (also lanthanide) and can be considered

as modern and very sensitive bioindicators. These polymers could be also applied as chelators of metal ions of potential application in environmental protection. Metallo-dendrimers (metal-containing dendrimers) could be used in modern biomedical sciences, for example in radiotherapy or clinical im-

aging. The interaction of PAMAM dendrimers with metal ions may underlie the development of mod-

ern analytical or diagnostic techniques and high efficiency environmental protection technologies.

LITERATURA

- ATKINSON P., BRETONNIERE Y., PARKER D., 2004. *Chemosensitive signalling of selected phospho-anions using lanthanide luminescence*. Chem. Commun. 4, 438-439.
- BALZANI V., CERONI P., MAESTRI M., SAUDAN Ch., 2003. *Luminescent dendrimers*. Recent Advances. Top. Curr. Chem. 228, 159-191.
- BARTH R. F., ADAMS D. M., SOLOWAY A. H., ALAM F., DARBY M. V., 1994. *Boronated starburst dendrimer-monooclonal antibody immunoconjugates: Evaluation as a potential delivery system for neutron capture therapy*. Bioconjug. Chem. 5, 58-66.
- BIELINSKA A. U., KUKOWSKA-LATALLO J. F., JOHNSON J., TOMALIA D. A., BAKER J. R., 1996. *Regulation of in vitro gene expression using antisense oligonucleotides or antisense expression plasmids transfected using starburst PAMAM dendrimers*. Nucleic Acids Res. 24, 2176-2182.
- BRYANT L. H., BRECHBIEL M. W., WU C., BULTE J. W. M., HERYNEK V., FRANK J. A., 1999. *Synthesis and relaxometry of high-generation (G=5, 7, 9, and 10) PAMAM dendrimer-DOTA-gadolinium chelates*. J. Magn. Reson. Imaging 9, 348-352.
- BUHLEIER E., WEHNER W., VÖGTLE F., 1978. *„Cascade“ and „Nonskid-Chain-like“ syntheses of molecular cavity topologies*. Synthesis 2, 155-158.
- CAMINATI, G., TURRO, N. J., TOMALIA, D. A., 1990. *Photophysical investigation of starburst dendrimers and their interactions with anionic and cationic surfactants*. J. Am. Chem. Soc. 112, 8515-8522.
- CERONI P., VICINELLI V., MAESTRI M., BALZANI V., LEE S., VAN HEYST J., GORKA M., VÖGTLE F., 2004. *Luminescent dendrimers as ligands for metal ions*. J. Organomet. Chem. 689, 4375-4383.
- CHEN Q.-Q., LIN L., CHEN H.-M., YANG S.-P., YANG L.-Z., YU X.-B., 2006. *A polyamidoamine dendrimer with peripheral 1,8-naphthalimide groups capable of acting as a PET fluorescent sensor for the rare earth cations*. J. Photochem. Photobiol., A 180, 69-74.
- COOPER A. I., LONDONO J. D., WIGNALL G., MCCLAIN J. B., SAMULSKI E. T., LIN J. S., DOBRYNIN A., RUBINSTEIN M., BURKE A. L. C., FRECHET J. M. J., DESIMONE J. M., 1997. *Extraction of a hydrophilic compound from water into liquid CO₂ using dendritic surfactants*. Nature 389, 368-371.
- CROOKS R., ZHAO M., SUN L., CHECHIK V., YEUNG L., 2001. *Dendrimer-encapsulated metal nanoparticles: Synthesis, characterization, and applications to catalysis*. Acc. Chem. Res., 34, 181-190.
- DIALLO M. S., BALOGH L., SHAFGATI A., JOHNSON J., GODDARD W., TOMALIA D., 1999. *Poly(amidoamine) dendrimers: A new class of high capacity chelating agents for Cu(II) ions*. Environ. Sci. Technol. 33, 820-824.
- DIALLO M. S., CHRISTIE S., SWAMINATHAN P., BALOGH L., SHI X., UM W., PAPELIS C., GODDARD W. A. III., JOHNSON J. H. JR., 2004. *Dendritic chelating agents. 1. Cu(II) binding to ethylene diamine core poly(amidoamine) dendrimers in aqueous solutions*. Langmuir 20, 2640-2651.
- DIALLO M. S., CHRISTIE S., SWAMINATHAN P., JOHNSON J. M. JR., GODDARD W. A. III., 2005. *Dendrimer enhanced ultrafiltration. 1. Recovery of Cu(II) from aqueous solutions using PAMAM dendrimers with ethylene diamine core and terminal NH₂ groups*. Environ. Sci. Technol. 39, 1366-1377.
- DE SILVA A. P., GUNARATNE H. Q. N., GUNNLAUGSSON T., HUXLEY A. J. M., MCCOY C. P., RADEMANCHER J. T., RICE T. E., 1997. *Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches*. Chem. Rev. 97, 1515-1566.
- DE SILVA A. P., MCCAUGHAN B., MCKINEY B. O. F., QUEROL M., 2003. *Newer optical-based molecular devices from older coordination chemistry*. Dalton Trans. 1902-1913.
- GRABCHEV I., QIAN X., XIAO Y., ZHANG R., 2002. *Novel heterogeneous PET fluorescent sensors selective for transition metal ions or protons: Polymers regularly labelled with naphthalimide*. New J. Chem. 26, 920-925.
- GRABCHEV I., CHOVELON J.-M., QIAN X., 2003. *A poly-amidoamine dendrimer with peripheral 1,8-naphthalimide groups capable of acting as a PET fluorescent sensor for metal cations*. New J. Chem. 27, 337-340.
- GRABCHEV I., SOUMILLION J.-P., MULS B., IVANOVA G., 2004. *Poly(amidoamine) dendrimer peripherally modified with 4-N,N-dimethylaminoethylethylamino-1,8-naphthalimide as a sensor of metal cations and protons*. J. Photochem. Photobiol. Sci. 3, 1032-1037.
- GRABCHEV I., CHOVELON J.-M., NEDELICHEVA A., 2006. *Green fluorescence poly(amidoamine) dendrimer functionalized with 1,8-naphthalimide units as potential sensor for metal cations*. J. Photochem. Photobiol. A 183, 9-14.
- GRABCHEV I., GUITTONNEAU S., 2006. *Sensors for detecting metal ions and protons based on new green fluorescent poly(amidoamine) dendrimers peripherally modified with 1,8-naphthalimides*. J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 179, 28-34.
- GUNNLAUGSSON T., LEONARD J. P., 2003. *H⁺, Na⁺ and K⁺ modulated lanthanide luminescent switching of Tb(III) based cyclen aromatic diaza-crown ether conjugates in water*. Chem. Commun. 7, 2424-2425.
- GUNNLAUGSSON T., LEONARD J. P., SÉNÉCHAL K., HARTE A. J., 2003. *pH responsive Eu(III)-phenanthroline supramolecular conjugate: Novel off-on-off luminescent signaling in the physiological pH range*. J. Am. Chem. Soc. 125, 12062-12063.
- HAWKER C. J., FRECHET J. M. J., 1990. *Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules*. J. Am. Chem. Soc. 112, 7638-7647.
- HAWTHORNE M. F., 1993. *The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer*. Angew. Chem., Int. Edn. 32, 950-984.
- HODGE P., 1993. *Polymer science branches out*. Nature 362, 18-19.
- KLAJNERT B., CORTIJO-ARELLANO M., BRYSEWSKA M., CLADERA J., 2006. *Influence of heparin and dendrimers on the aggregation of two amyloid peptides related to Alzheimer's and prion diseases*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 339, 577-582.
- KNAPEN J. W. J., VAN DER MADE A. W., DE WILDE J. C., VAN LEEUWEN P. W. N. M., WIJKENS P., GROVE D. M., VAN KOTEN G., 1994. *Homogenous catalysts based on silane dendrimers functionalized with arylnickel(II) complexes*. Nature 372, 659-663.
- KUKOWSKA-LATALLO J. F., RACZKA E., QUINTANA A., CHEN C. L., RYMASZEWSKI M., BAKER J. R., 2000.

- Intravascular and endobronchial DNA delivery to murine lung tissue using a novel, nonviral vector.* Hum. Gene Therapy 11, 1385-1395.
- LIU L., BARTH R. F., ADAMS D. M., SOLOWAY A. H., REISEFELD R. A., 1995. *Bispecific antibodies as targeting agents for boron neutron capture therapy of brain tumors.* J. Hematotherapy 4, 477-483.
- LO I. M. C., YANG X. Y., 1999. *EDTA extraction of heavy metals from different soil fractions and synthetic soils.* Water, Air, Soil Pollut., 109, 219-236.
- MACIEJEWSKI M., 1982. *Concepts of trapping topologically by shell molecules.* J. Macromol. Sci.-Chem. A17, 689-703.
- MILLER L., DUAN R., TULLY D., TOMALIA D., 1997. *Electrically conducting dendrimers.* J. Am. Chem. Soc. 119, 1005-1010.
- MILLER L., HASHIMOTO T., TABAKOIVIC I., SWANSON D., TOMALIA D., 1995. *Delocalized π -stacks formed on dendrimers.* Chem. Mater. 7, 9-11.
- NEWKOME G. R., YAO Z. Q., BAKER G. R., GUPTA V. K., 1985. *Cascade molecules: A new approach to micelles.* A[27]-arborol. J. Org. Chem. 50, 2003-2006.
- PARKER D., DICKINS R. S., PUSCHMANN H., CROSSLAND C., HOWARD J. A. K., 2002. *Being excited by lanthanide coordination complexes: Aqua species, chirality, excited-state chemistry, and exchange dynamics.* Chem. Rev. 102, 1977-2010.
- ROBERTS J. C., ADAMS Y. E., TOMALIA D. A., MERCER-SMITH J. A., LAVALLEE D. K., 1990. *Using starburst dendrimers as linker molecules to radiolabel antibodies.* Bioconjugate Chem. 1, 305-308.
- ROY R., ZANINI D., MEUNIER S. J., ROMANOWSKA A., 1993. *Solid-phase synthesis of dendritic sialoside inhibitors of influenza A virus haemagglutinin.* J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1869-1872.
- RURACK K., 2001. *Flipping the light switch 'ON' - the design of sensor molecules that show cation-induced fluorescence enhancement with heavy and transition metal ions.* Spectrochem. Acta Part A 57, 2161-2195.
- SALI S., GRABCHEV I., CHOVELON J.-M., IVANOVA G., 2006. *Selective sensors for Zn²⁺ cations based on new green fluorescent poly(amidoamine) dendrimers peripherally modified with 1,8-naphthalimides.* Spectrochim. Acta, A 65, 591-597.
- SHCHARBIN D., BRYZIEWSKA M., 2006. *Complex formation between endogenous toxin bilirubin and polyamidoamine dendrimers: A spectroscopic study.* Biochim. Biophys. Acta 1760, 1021-1026.
- SHCHARBIN D., MAZUR J., SZWEDZKA M., WASIAK M., PALECZ B., PRZYBYSZEWSKA M., ZABORSKI M., BRYZIEWSKA M., 2007. *Interaction between PAMAM 4.5 dendrimer, cadmium and bovine serum albumin: A study using equilibrium dialysis, isothermal titration calorimetry, zeta-potential and fluorescence.* Colloids Surf., B. w druku.
- STODDART F. J., WELTON T., 1999. *Metal-containing dendritic polymers.* Polyhedron 18, 3575-3591.
- TABAKOIVIC I., MILLER L., DUAN R., TULLY D., TOMALIA D., 1997. *Dendrimers peripherally modified with anion radicals that form π -dimers and π -stacks.* Chem. Mater. 9, 736-745.
- TOMALIA D. A., BAKER H., DEWALD J. R., HALL M., KALLOS G., MARTIN S., ROECK J., RYDER J., SMITH P., 1985. *A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules.* Polym. J. 17, 117-132.
- TOMALIA D. A., DVORNIC P. R., 1994. *What promise for dendrimers?* Nature 372, 617-618.
- WERTS M. H. V., WOUDEMBERG R. H., EMMERINK P. G., VAN GASSEL R., HOFSTRAAT J. W., VERHOEVEN J. W., 2000. *A near-infrared luminescent label based on YbIII ions and its application in a fluoroimmunoassay.* Angew. Chem. Int. Ed. 39, 4542-4544.
- WIENER E. C., BRECHBIEL M. W., BROTHERS H., MAGIN R. L., GANSOW O. A., TOMALIA D. A., LAUTERBUR P. C., 1994. *Dendrimer-based metal chelates: a new class of magnetic resonance imaging contrast agents.* Mag. Res. Med. 31, 1-8.
- WIENER E. C., AUTERI F. P., CHEN J. W., BRECHBIEL M. W., GANSOW O. A., SCHNEIDER D. S., BELFORD R. L., CLARKSON R. B., LAUTERBUR P. C., 1996. *Molecular dynamics of ion-chelate complexes attached to dendrimers.* J. Am. Chem. Soc. 118, 7774-7782.
- WU C., BRECHBIEL M. W., KOZAK R. W., GANSOW O. A., 1994. *Metal-chelate-dendrimer-antibody constructs for use in radioimmunotherapy and imaging.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, 449-454.
- XU Y., ZHAO D., 2005. *Removal of copper from contaminated soil by use of poly(amidoamine) dendrimers.* Environ. Sci. Technol., 39, 2369-2375.
- ZANINI D., ROY R., 1998. *Practical synthesis of Starburst PAMAM alpha-thiosialodendrimers for probing multivalent carbohydrate-lectin binding properties.* J. Org. Chem. 63, 3486-3491.