

HANS G. BÖRNER

Polymer-Biokonjugate als molekulare LEGO®-Bausteine

Bio-Integrated Macromolecules

Proteine gehören zu den biologischen Makromolekülen bzw. Biopolymeren. Sie kommen in der Natur in vielen Bereichen vor und decken ein breites Spektrum an Eigenschaften und Funktionen ab. Neben Konstruktionsmaterialien dienen sie dem Transport von Stoffen, der Katalyse oder der Signalübertragung. Die strukturelle und funktionale Vielfalt basiert dabei auf der definierten Abfolge der Monomere (Aminosäuren) in der Proteinkette. In der Monomersequenz liegt der Schlüssel für die Molekülstruktur, die Eigenschaften und die Funktion des Proteins definiert. Der AK Börner arbeitet an Strategien, die Präzision von Proteinen mit synthetischen Polymeren zu erreichen.

Allgemeine Einführung in das Fachgebiet

Die Forschungsaktivitäten des AK Börners beschäftigen sich mit der Integration von Oligopeptiden in synthetische Polymere. Damit wird der Zwischenraum zwischen den monodispersen Proteinen und den synthetischen Polymeren mit ihren statistischen Monomersequenzen und inhärenten Molekulargewichtsverteilungen überbrückt. Interessanterweise bieten

Oligopeptide (bis zu 20 Aminosäuren) bereits ansatzweise viele Eigenschaften von Proteinen (> 100 Aminosäuren). Die dargestellten Peptid-Polymer-Konjugate verbinden also die Präzision der Proteine mit der Vielfalt, der guten Herstellbarkeit und Verarbeitbarkeit synthetischer Polymere. In den letzten Jahren haben wir gelernt wie Biokonjugate gezielt hergestellt werden können, welche Eigenschaften diese aufweisen und vor allem für welche Anwendungen solche Biohybrid-Makromoleküle eingesetzt werden können. Die vier grundlegenden Prinzipien der Klasse der Proteine konnten mit synthetischen Peptid-Polymer-Konjugaten realisiert werden: (1) präzise einstellbare Wechselwirkungen, (2) programmierbare Bildung hierarchischer Strukturen, (3) Erzeugung von Funktionen durch Positionierung chemischer Funktionalitäten und (4) Realisierung von Materialien mit biologischer Aktivität. Im AK Börner stehen grundlegende Fragestellungen im Bereich Eigenschaften solcher Biokonjugate auf dem Programm. Dennoch bleibt ein wichtiger Aspekt der Polymerwissenschaften immer die Anwendbarkeit der dargestellten Systeme. Hierbei werden vielfältige Zukunftsbereiche berührt. Mögliche Anwendungsfelder finden sich vom Wirkstofftransport für Malariatherapie, über nanostrukturierte Hybridmaterialien für Leichtbau bis hin zu selbstorganisierender molekularer Elektronik.

Internet

www.boernerlab.de/



Abb. 1
Dr. Hans G. Börner, Professor für Organische Synthese funktionaler Systeme am Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin.

Forschungsgebiete

Die Integration von Peptidsegmenten mit definierter Monomersequenz in etablierte synthetische Polymere ergibt eine interessante Klasse multifunktionaler Blockcopolymere.[1] Diese Biokonjugate werden als Peptid-Polymer-Konjugate bezeichnet. Sie sind nicht nur für biomedizinische Anwendungen von Bedeutung, wie z. B. als Wirkstofftransporter oder zur Herstellung von Gerüststrukturen für Bio-Host-Systeme, sondern auch zur Realisierung funktionaler Nanostrukturen.[2–4] Die Eigenschaftsprofile von Peptid-Polymer-Konjugaten unterscheiden sich stark von amphiphilen oder doppelt hydrophilen Blockcopolymere.[5, 6] Die deutlichsten Unterschiede ergeben sich aus dem monodispersen Charakter der Peptidsegmente.[5, 6]

Die definierte Aminosäuresequenz eines Peptids ermöglicht die Codierung spezifischer Informationen in Biokonjugate. Neben der Programmierung der Selbstorganisation kann auch biologische Aktivität erzeugt werden.[7–9] Auch können Peptid-Polymer-Konjugate hergestellt werden, die organokatalytische Aktivität zeigen, strukturell bzw. funktionell auf Änderungen der äußeren Bedingungen reagieren oder molekulare Erkennung ermöglichen. Darüber hinaus ist die Programmierung hochspezifischer Wechselwirkungen mit anorgani-

schon oder organischen Oberflächen möglich.[3, 10–13] Die Integration solcher spezifischen Eigenschaften in synthetische Polymer-Systeme erweitert die Möglichkeiten für die Polymerforschung dramatisch. Die Aktivitäten im AK Börner gliedern sich in die folgenden Projektstränge:

■ Methodenentwicklung zur Synthese von Polymer-Peptid-Konjugaten

Um selektiv Peptide mit synthetischen Polymeren zu verknüpfen mussten neue Kupplungsstrategien (1) und Polymerisationsstrategien (2) entwickelt werden.[14] Neben klassischer Kupplungschemie wurde die kupfer-katalysierte Huisgen 3+2 Cycloaddition für die Konjugatsynthese etabliert.[14] Auch wurde die Polymerisationsstrategie stark weiterentwickelt. Die Methodik der Atom-Transfer-Radikal-Polymerisation (ATRP) ermöglicht die gezielte Polymerisation synthetischer Monomere von Peptiden.[15] Die reversible Additions-Fragmentierungs-Kettentransfer-Polymerisation (RAFT) wurde erstmals erfolgreich für die Biokonjugatsynthese angewen-

Abstract

Controlling interactions in synthetic polymers as precisely as in proteins would have a strong impact on polymer sciences. Advanced structural and functional control can lead to rational design of integrated nano- and microstructures. To achieve this, properties of monomer sequence-defined peptides were exploited. Through their incorporation into synthetic polymers we learned in recent years how to program self-assembly of macromolecules, to adjust and exploit interactions in such polymers, to control inorganic-organic interfaces in composites and transport drug molecules.

det.[7] RAFT erwies sich als eine vielseitige Synthesepattform, um hoch-definierte Peptid-Polymer-Konjugate mit einstellbarem Molekulargewicht und niedriger Polydispersität ($M_w/M_n \sim 1,1$) darzustellen.

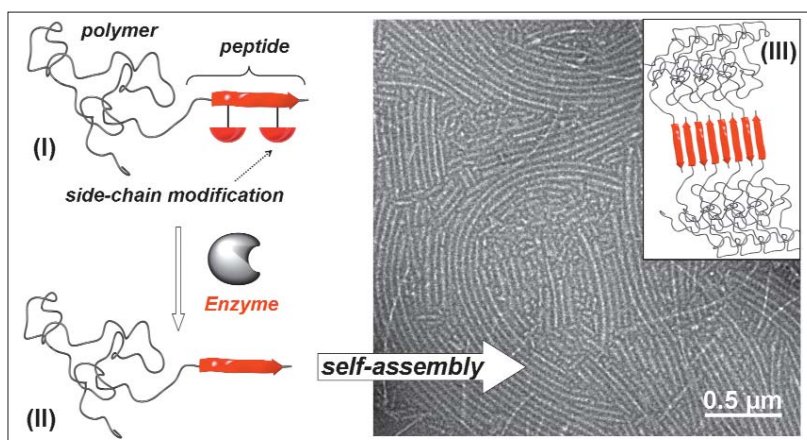


Abb. 2
Illustration des BioSwitch Prozesses: Phosphorylierte Biokonjugate mit unterdrückter Aggregationstendenz (I); enzymatische Dephosphorylierung aktiviert die Selbstorganisationstendenz des Peptidsegments (II), was zur Bildung fibrillärer Kern-Schale-Bänder führt (III, TEM-Aufnahme gefärbt mit Uranylacetat). Abbildung angepasst aus Ref. [1].

■ Bioinspired Bildung von Struktur und Funktion

Der Einsatz von Peptiden für materialwissenschaftliche Anwendungen erweitert die strukturelle Kontrolle von selbstorganisierenden Blockcopolymeren. Abhängig von dem Peptidorganisationsmotiv können Biokonjugate in Nano- bzw. Mikrobänder, chirale Nanohelices, Kern-Schale-Röhren, verdrehte Fibrillen oder makroskopische Fasern organisieren.[1] Während die Programmierung der Art der Organisation im Fokus früherer Arbeiten stand, tritt die exakte Regulierung solcher Funktionen in

den Vordergrund. Die peptid-geleitete Organisation von Biokonjugaten konnte durch die Etablierung eines Schalter-Konzepts erheblich verbessert werden.[16] Die Einführung temporärer Strukturdefekte in ein aggregationsfähiges Peptidsegment eines Biokonjugats unterdrückt die spontane Strukturbildung. Eine minimale Änderung des pH-Wertes entfernt die Defektstrukturen, womit die Aggregation der Biokonjugate in Wasser und organischen Lösungsmitteln reguliert werden konnte.[16–18]

Prinzipien der enzymatischen Proteinenmodifikation besitzen ebenfalls großes Potenzial zur Steuerung der Biokonjugatfunktion (Abb. 2). Auf dieser Grundlage wurde der BioSwitch Prozess umgesetzt, der eine gezielte enzymatische Modifikation von Peptidsegmenten eines Peptid-Polymer-Konjugates ausnutzte (Abb. 2).[19] Hierfür wurde ein Biokonjugat dargestellt, dessen Aggregationsdomäne durch die Einführung von Phosphorsäureestern gestört wurde. Phosphatase katalysiert als Enzym selektiv die Hydrolyse der Phospho-monoester, was die Selbstorganisation der Biokonjugate zu fibrillären Kern-Schale-Strukturen aktivierte (Abb. 2). Der BioSwitch Prozess soll auf die hochspezifischen Methoden der molekularen Biochemie erweitert werden, um Biokonjugate zu schalten, zu transformieren oder zu vernetzen. Neben der Entwicklung von Werkzeugen zur Regulation der Selbstorganisation von Biokonjugaten, konnten die etablierten Konzepte genutzt werden, um organische Halbleitersegmente zu Nanofasern zu organisieren.[4]

Organische Halbleiter-Hybridssysteme stellen erste Beispiele einer neuen Klasse biomimetischer Mate-

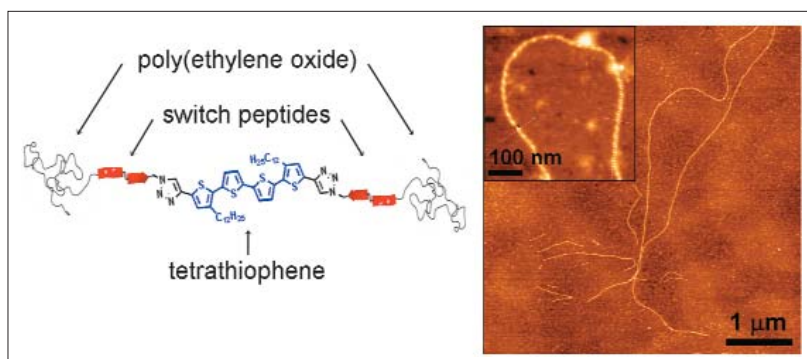


Abb. 3
Fibrilläre »Nanodrähte« durch die gesteuerte Selbstorganisation eines PEO-block-Peptid-block-Tetrathiophen-block-Peptid-block-PEO ABA-Konjugats (rechts). AFM-Aufnahme der fibrillären Mikrostrukturen und die Vergrößerung zeigt eine linksgewundene Superhelix (links). Abbildung angepasst aus Ref. [1].

rialien dar (Abb. 3). Optoelektronische Segmente konnten durch peptidgeleitete Organisation zu Mikrometerlangen Fasern angeordnet werden, und erzeugen so erweiterte Materialfunktionen durch Strukturierung.

■ **Imitation von Biomaterialien**

Biologisch vorkommende anorganisch-organische Hybridmaterialien wie z. B. das Strukturmaterial von Tiefsee-Glasschwämmen sind Hochleistungs-Faser-Verbundwerkstoffe. Der Glasschwamm *Euplectella sp.* stellt hoch komplexe, strickt hierarchisch aufgebaute Netzwerkstrukturen auf Basis integrierter Glasverbundwerkstoffe dar. Der biologische Prozess der Kieselsäure-Morphogenese konnte durch selbstorganisierende Peptid-Polymer-Nanobänder als Template nachgeahmt werden. Ein Selbstorganisations-Silika-Kondensations-Prozess bildete spontan innerhalb von Sekunden ein anorganisch-organisches Hybridmaterial (Abb. 4b). Dessen Analyse zeigt sechs definierte Ebenen der hierarchischen Ordnung und die sich daraus ergebenden hervorragenden mechanischen Eigenschaften.[13] Der schnelle Prozess wurde ausgenutzt, um einerseits Silika-Nanokomposit-Bänder zu erzeugen (Abb. 4a). Andererseits konnte ein 2D-Plot-Verfahren realisiert werden, das die Herstellung makroskopischer-nanostrukturierter Verbundfasern ermöglichte (Abb. 4c).

■ **Biologische und biomedizinische Anwendungen**

Die Entwicklung definierter Peptid-Polymer-Konjugate ermöglicht die Adressierung pharmakologischer und biomedizinischer Fragestellungen.[6] Zum einen wurden Peptid-Poly(N-isopropylacrylamid)-Konjugate genutzt, um Goldsubstrate zu funktionalisieren.[7] Als Resultat wurden Goldoberflächen entweder biokompatibel ausgerüstet oder so modifiziert, dass eine temperaturschaltbare Oberfläche generiert wurde, die reversibel von

»zellattraktiv« zu »zellabstoßend« geschaltet werden konnte. Zum anderen konnten biokompatible Wirkstoffträger entwickelt werden. Diese wurden zum Transport von DNA für die Gen-Delivery-An-

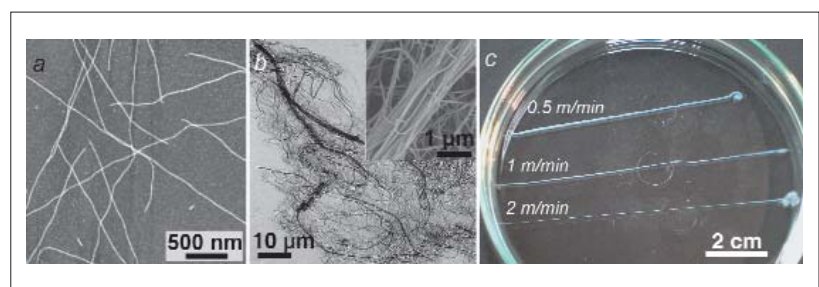


Abb. 4 Biomimetische Hybridfasern (AFM Bild von Silika-Komposit Nanobändern (a), Lichtmikroskopie und REM-Aufnahmen makroskopischer Silika-Verbundfasern (b & b Einschub) und gedruckte biomimetische Silika-Komposite (c)). Abbildung angepasst aus Ref. [1].

wendungen oder zur selektiven Solubilisierung niedermolekularer Enzyminhibitoren eingesetzt. [2, 20]

Ausblick

Biokonjugate und insbesondere Peptid-Polymer-Konjugate wurden in den letzten Jahren zu einer multifunktionalen Plattform von »Präzisionspolymeren« entwickelt.[5, 6] So kann der molekulare Baukasten (LEGO-Bausteine) in Zukunft Verwendung finden, um präzise Interaktionsmöglichkeiten, Strukturbildung und biologische Aktivität in funktionalen makromolekularen Systemen zu programmieren.

Ausgewählte Publikationen

[1] Börner, H. G. *Prog. Polym. Sci.* 2009, 34, 811.
 [2] Hirsch, A. K. H.; Diederich, F.; Antonietti, M.; Börner, H. G. *Soft Matter* 2010, 6, 88.
 [3] Verch, A.; Hahn, H.; Krause, E.; Cölfen, H.; Börner, H. G. *Chem. Commun.* 2010, 46 8938.
 [4] Schillinger, E.-K.; Mena-Osteritz, E.; Hentschel, J.; Börner, H. G.; Bäuerle, P. *Adv. Mater.* 2009, 21, 1562.
 [5] Börner, H. G. *Macromol. Rapid Commun.* 2011, 32, 115.

- [6] Hartmann, L.; Börner, H. G. *Adv. Mater. (special issue on »Regenerative Medicine«)* 2009, 21, 3425.
- [7] Hentschel, J.; Bleek, K.; Ernst, O.; Lutz, J.-F.; Börner, H. G. *Macromolecules* 2008, 41, 1073.
- [8] Gentsch, R.; Pippig, F.; Schmidt, S.; Cernoch, P.; Polleux, J.; Börner, H. G. *Macromolecules* 2011, 44, 453.
- [9] Gentsch, R.; Börner, H. G. *Adv. Polym. Sci.* 2011, DOI: 10.1007/12_2010_80.
- [10] Börner, H. G.; Kühnle, H.; Hentschel, J. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2010, 48, 1.
- [11] Kühnle, R. I.; Börner, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 4499.
- [12] Gebauer, D.; Verch, A.; Börner, H. G.; Cölfen, H. *Cryst. Growth Des.* 2009, 9, 2398.
- [13] Kessel, S.; Thomas, A.; Börner, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 9023.
- [14] Lutz, J.-F.; Börner, H. G. *Prog. Polym. Sci.* 2008, 33, 1.
- [15] Rettig, H.; Krause, E.; Börner, H. G. *Macromol. Rapid Commun.* 2004, 25, 1251.
- [16] Hentschel, J.; Krause, E.; Börner, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128 7722.
- [17] Hentschel, J.; ten Cate, M. G. J.; Börner, H. G. *Macromolecules* 2007, 40, 9224.
- [18] Hentschel, J.; Börner, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14142.
- [19] Kühnle, H.; Börner, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 6431.
- [20] Hartmann, L.; Häfele, S.; Peschka-Suess, R.; Antonietti, M.; Börner, H. G. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2025.

Kooperationen

Der Schwerpunkt der Arbeiten im AK Börner liegt auf der organischen Synthese präziser Makromoleküle (»Präzisionspolymere«). Die Hybridmakromoleküle dienen zur Umsetzung biologisch-inspirierter Materialwissenschaft und zur Erzeugung funktionaler Systeme. Ein vielverzweigtes Kooperationsnetzwerk ermöglicht die grundlegende Durchdringung interdisziplinärer Fragestellungen. Die wichtigsten Kooperationen sind nachstehend aufgeführt:

- **HU-Intern:** E. Kemnitz, K. Rademann, C. Arenz, S. Hecht.
- **National extern an Universitäten & Forschungseinrichtungen:** C. Barner-Kowollik (KIT); H. Cölfen, D. Gebauer (Universität Konstanz); A. Fery, T. Scheibel, G. Papastavrou (Universität Bayreuth); P. Fratzl, D. Faivre, P. Seeberger, B. Lepenis, G. Brezesinski (MPI-KGF, Potsdam); P. Bäuerle (Universität Ulm); A. Thünemann (BAM); A. Thomas (TU Berlin).
- **International an Universitäten:** J.-F. Lutz (Strasbourg, France); B. Sumerlin (SMU, Dallas, USA); A. Dove (Warwick, UK); P. Cremer (ATM, Texas, USA); D. W. Hutmacher (QUT, Brisbane, Australia); M. Niederberger (ETH Zürich, SW).
- **Industriekooperationen:** Henkel, NanoPET.

Prof. Dr. Hans G. Börner

Jg. 1970, promovierte im Jahr 2000 an der Phillips-Universität Marburg auf dem Gebiet der anionischen Polymerisation phosphin-ligandentragender Monomere unter der Leitung von Walter Heitz. Im anschließenden Postdoc bei Krzysztof Matyjaszewski an der Carnegie Mellon University Pittsburgh (USA) beschäftigte er sich mit der Synthese molekularer Bürstenpolymere mit komplexen Architekturen durch kontrolliert radikalische Polymerisation. Danach leitete er eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in der Abteilung Kolloidchemie von Markus Antonietti, wo er 2009 habilitierte. Seit 2009 hat er die W3 Professur »Organische Synthese funktionaler Systeme« an der Humboldt-Universität zu Berlin inne. Er wurde 2003 mit der Verleihung des Emmy-Noether-Stipendiums der DFG und 2007 mit dem Dr. Hermann Schnell Preis (GDCh) für den besten deutschen Nachwuchswissenschaftler auf dem Gebiet der Makromolekularen Chemie ausgezeichnet. 2006 wurde er Mitglied im Max-Bergmann-Kreis und seit 2009 im International Advisory Board von »Macromol. Rapid Commun.« und Macromol. Bioscience« Wiley VCH. 2013) Ausgezeichnet mit dem Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC)

»

Humboldt-Universität zu Berlin • Institut für Chemie

E-Mail: h.boerner@hu-berlin.de • www.boernerlab.de/