

温敏性氨基酸-聚合物杂化材料的研究进展

雒春辉*

(北方民族大学化学与工程学院, 国家民委化工技术重点实验室, 银川 750021)

摘要:温敏性聚合物在组织工程、药物传递和缓释、生物传感器以及纳米药物中有着广泛的应用。聚 *N*-异丙基丙烯酰胺, 聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯以及吡咯烷酮基聚合物是典型的温敏性聚合物。然而, 这些温敏性聚合物功能相对单一。现代科技的发展, 对温敏性材料提出了新的要求, 如具有多重刺激响应特性、生物相容性好、可生物降解以及其他功能。氨基酸是两性分子, 具有手性、生物相容性好、多官能团、二级结构丰富等优点。以氨基酸或多肽构筑温敏聚合物可以将聚合物的多样性与氨基酸的优点结合起来, 本文介绍了此类材料的合成及研究进展。

关键词:氨基酸衍生物; 多肽; 温度响应; 杂化材料

作为智能材料的一种, 温敏性聚合物能够根据环境温度的变化, 产生相应的物理性质或者结构的变化, 因而在组织工程、药物传递和缓释、生物传感器以及纳米药物中有着广泛的应用^[1~13]。聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 是研究最广泛的温敏性聚合物^[6], 其浊点 (CP) 为 32℃。当温度高于 CP 时, PNIPAM 分子会形成氢键, 因此在加热/冷却循环过程中存在滞后现象。聚甲基丙烯酸寡聚乙二醇酯 (OEGMA)^[7, 8] 以及吡咯烷酮基聚合物^[9, 10] 因生物相容性好, 且不存在滞后现象, 近年来很受研究者青睐。总体来说, 传统温敏性聚合物功能相对单一。现代科技的发展, 对温敏性材料提出了新的要求^[5], 如对 pH 值和离子强度具有响应特性、生物相容性好、可生物降解等。氨基酸是两性分子, 具有手性、生物相容性好、多官能团、二级结构丰富等特点, 将氨基酸引入聚合物体系可以结合两类材料的优点。本文总结了温度响应聚氨基酸衍生物的合成及研究进展。

1 氨基酸材料特点

如图 1 所示, 源于自然界的生物材料如氨基酸及聚氨基酸多肽, 具有手性、生物相容性、可降解、多官能团、二级结构丰富等优点。在生物体中, 蛋白质能自组装成具有特定功能的高级结构。这些材料的化学结构是聚氨基酸, 其功能则来源于氨基酸的种类以及精确的序列结构。在温敏性聚合物中引入氨基酸材料, 可以体现其固有的手性以及二级结构丰富等优点, 具有很好的应用前景。考虑到天然氨基酸的优异特性和应用前景, 若是能赋予氨基酸类聚合物温度响应行为, 又完好地保持氨基酸优点, 势必会拓展温敏性聚合物的应用领域^[3, 11]。例如, 改变氨基酸的亲水性, 可以调节聚合物的温度响应范围; 而氨基酸自身的氨基或者羧基可以作为 pH 值和离子响应基团; 此外, 氨基酸固有的手性特点可以拓展它们在分子识别以及催化领域的应用。

2 氨基酸-聚合物杂化材料合成方法

2.1 氨基酸 NCA 开环聚合

这种方法主要分为两种, 分别如图 2 和图 3 所示。第一种是以含胺基、巯基或六甲基二硅胺基团的

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.01.004

收稿: 2015-01-14; 修回: 2015-05-11;

基金项目: 国家自然科学基金 (编号 21464001), 宁夏高等学校科学研究项目 (编号 NGY20140150) 以及北方民族大学科研项目 (编号 2014XYZ01) 资助项目;

作者简介: 雒春辉 (1982—), 男, 博士, 从事刺激响应聚合物的设计, 合成以及应用研究;

* 通讯联系人, E-mail: luochunhui@iccas.ac.cn.

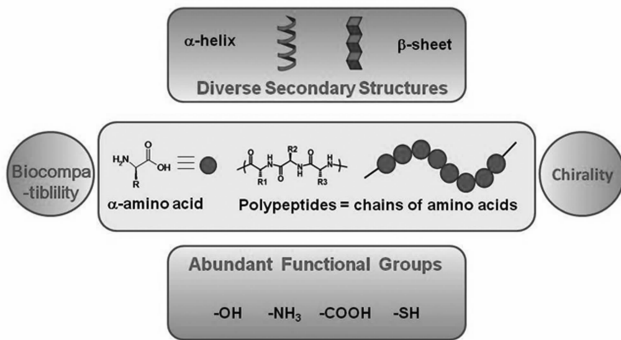


图 1 氨基酸和多肽的特点

Figure 1 Characteristics of amino acids and polypeptides

聚合物为引发剂,引发氨基酸-环内酸酐(NCA)开环^[14~17]得到氨基酸-聚合物杂化材料。聚合物提供温度响应性,而多肽材料提供了 pH 响应、光学活性以及二级结构丰富等特性。例如,Rao 等制备了末端含氨基的 PNIPAM,以此为大分子引发剂对谷氨酸 NCA 开环,得到温敏性嵌段聚合物^[16]。Li 等利用末端含氨基的 PNIPAM 对赖氨酸 NCA 和谷氨酸 NCA 开环,得到了温度及 pH 双重敏感聚合物^[17]。这种方法可以精确控制杂化材料的结构和组成,其响应特性来自于官能团的叠加与组合。

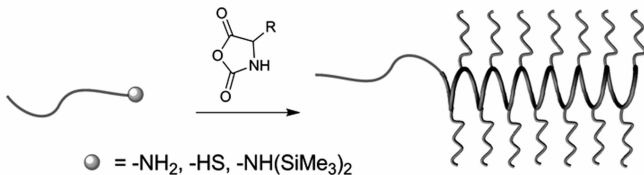


图 2 通过氨基酸 NCA 开环聚合制备刺激响应性多肽合成示意图

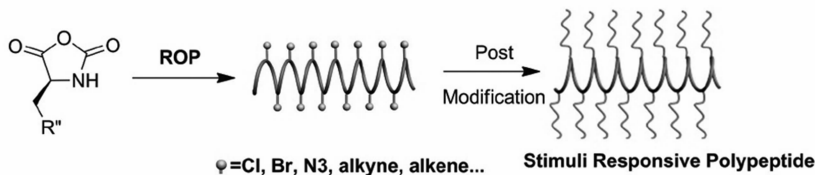
Figure 2 Schematic illustrations of stimuli-responsive polypeptides via ROP of α -amino acid-NCA by macromolecular initiator

李志波研究员采用分子设计的理念,在温度响应聚氨基酸的设计、可控合成及应用方面取得了很多成果,为智能材料的开发拓宽了思路^[11, 14, 18~22]。例如,通过选择性酯化反应将寡聚乙二醇单甲醚引入谷氨酸侧链制备 $\text{EG}_n\text{Glu-NCA}$,采用可控聚合得到温度响应聚谷氨酸 $\text{poly-EG}_n\text{Glu}$ ($n=2,3$)。研究表明材料 CP 以及二级结构受乙二醇聚合度的影响^[18]。由于 $\text{poly-EG}_2\text{Glu}$ 二级结构随温度变化,以 PEG-NH_2 制备的 $(\text{PEG-}b\text{-polyEG}_2\text{Glu})$ 两嵌段水溶液组装行为十分有趣^[19]。与 PNIPAM 类似,多肽衍生物的 CP 可以通过与亲水性不同的氨基酸共聚调节^[20]。此外,利用 Michael 加成反应合成了寡聚乙二醇(OEG)侧链修饰的聚半胱氨酸衍生物,当侧链 OEG 重复单元数在 3~5 之间时,聚合物也具有温敏性^[21]。利用硫原子被氧化时导致多肽二级结构改变的特点,构筑了同时具有温度和氧化响应特性的材料^[22]。

2.2 多肽后修饰

温敏性聚合物在水溶液中呈现微妙的亲水/疏水平衡,因此适当提高水溶性聚氨基酸的疏水性可能赋予材料温敏性。如图 3 所示,Zhang 介绍了多种对氨基酸侧链进行修饰的化学方法,从而赋予材料刺激响应特点^[14]。Yoichi 等利用 5-氨基戊醇和 6-氨基己醇与聚琥珀酰亚胺反应得到聚天冬酰胺衍生物,该材料的 CP 可以通过氨基醇的比例简单调节,而且主链可以降解^[23]。随后,该课题组利用烷基伯胺对 $\text{Poly}(\alpha\text{-N-substituted-}\gamma\text{-glutamine})$ 的羧基进行部分修饰,因为羧基的弱电解质特点,材料同时具有 pH 和温度响应性^[24]。但是,这种方法所得材料分子量不高,分子量分布较宽,影响了材料的应用。

陈学思研究员在刺激响应性多肽材料的合成及应用领域取得了很多成就^[3, 25~29]。例如,Cheng 等首先合成了侧链含炔基的聚氨基酸主链,然后采用 Click 反应得到了含 OEG 的温敏性聚合物,其 CP 可以在 22~74℃ 范围内调节^[25]。Ding 等将 OEG 引入聚谷氨酸的侧链并研究了材料的温敏性、二级结构以

图 3 通过聚氨基酸后修饰制备刺激响应性多肽合成示意图^[14]Figure 3 Schematic illustrations of stimuli-responsive polypeptides via post modification^[14]

及溶液自组装行为^[28]。Hammond 课题组通过 Click 反应应用 OEG 和二异丙基胺对聚谷氨酸进行后修饰,得到了同时具有温度和 pH 敏感性的聚多肽材料^[30]。总之,这类材料以多肽为主链,可以生物降解,具有很好的应用前景。

2.4 氨基酸/多肽 ATRP 引发剂

氨基酸或多肽引发剂的方法主要是合成含卤素原子的氨基酸或多肽衍生物,然后利用 ATRP 引发烯烃单体聚合得到杂化材料。如图 4 所示,Broyer 等合成了含卤素的氨基酸引发剂,然后分别引发苯乙烯和 OEGMA 得到了杂化材料^[31]。Ding 等合成了侧链含氯原子的聚谷氨酸大分子引发剂,引发 OEGMA 聚合,得到了结构精确的温敏性材料^[28, 32]。由于多肽所含酰胺键可与 Cu 配位,这种方法对聚合条件要求比较高。

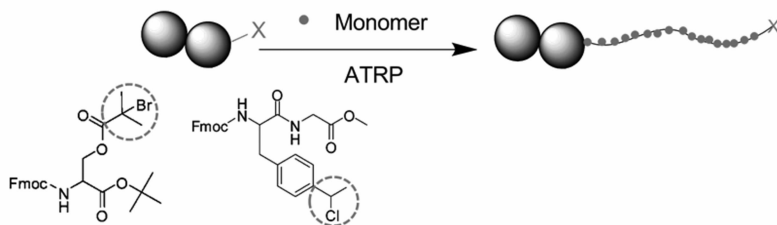
图 4 通过氨基酸引发剂制备刺激响应性多肽合成示意图^[31]

Figure 4 Schematic illustrations of stimuli-responsive polypeptides via amino acid initiator

2.5 新型氨基酸/多肽烯炔单体

将氨基酸或者寡肽引入(甲基)丙烯酸构筑温敏性氨基酸单体,借助可控自由基聚合技术(CRP)合成杂化材料也吸引了很多学者的兴趣^[33~43]。根据文献报道^[34,40,41,46,47],这类单体结构如图 5 所示。总体来说,单体分子中均含有与水分子形成氢键的官能团如酰胺键,同时具有一定的疏水基团。这种方法既保持氨基酸特性,又具有 CRP 反应条件温和、适用单体广泛、可精确控制聚合物组成与结构的优势。

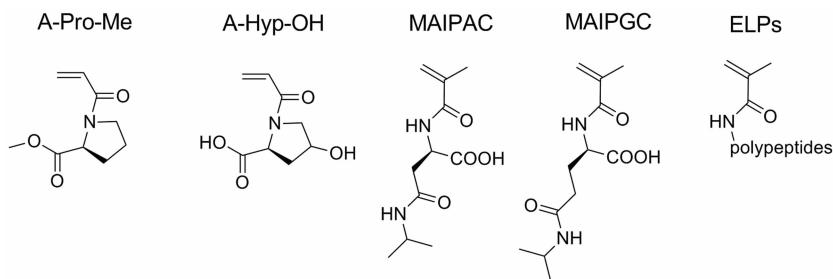


图 5 温敏性侧链含氨基酸单体结构

Figure 5 Structures of thermo-responsive monomers bearing amino acid in their side-chains

van Hest 课题组^[33~35]将弹力蛋白中普遍存在的 VPGVG 五肽序列(V=valine, P=proline, G=glycine)引入甲基丙烯酸的侧链,采用 ATRP 聚合得到了弹力蛋白类聚合物(ELPs)。由于五肽末端含有

羧基, 所以其 CP 可以通过溶液 pH 值、离子强度简单调节。Klok 课题组研究发现聚合物的 LCST 不仅受氨基酸疏水性及多肽聚合度的影响, 还与其二级结构有关^[38]。

Endo 课题组一直致力于侧链含氨基酸类聚合物的合成与性能调控^[40~43]。他们发现 *N*-丙烯酰-L-脯氨酸甲酯(A-Pro-OMe)均聚物水溶液的 CP 为 15℃, 将 A-Pro-OMe 与亲水性单体共聚可以使聚合物的 CP 在很大范围内调节^[40]。而在 poly(A-Pro-OMe) 上引入羟基, 所得 poly(A-Hyp-OMe) 均聚物的 CP 升高至 50℃, 将 poly(A-Hyp-OMe) 进一步变为 poly(A-Hyp-OH), 聚合物又恢复了水溶性^[42]。在水溶液中具有 UCST 现象的聚合物通常含有一对具有相互作用的基团, 如氢键或离子对。氨基酸-聚合物杂化材料含有酰胺键、羟基、羧基等氢键给体和氢键受体, 为构筑 UCST 型聚合物提供了可能性。如图 6 所示, 该课题组利用 A-Hyp-OH 与 A-Pro-OMe 构筑出同时具有 LCST 和 UCST 响应行为的嵌段聚合物^[43]。

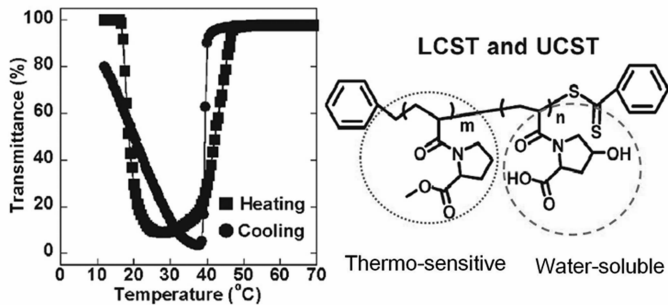


图 6 脯氨酸嵌段聚合物化学结构及其温度响应特性^[40]

Figure 6 Structure of proline-based block copolymer and its thermo-sensitivity

McCormick 课题组合成了侧链含有 Valine 或 Alanine 的 *N*-丙烯酰胺基单体, 并与 NIPAM 进行 RAFT 共聚获得了同时具有温度和 pH 响应性的聚合物, 该聚合物的 LCST 可以通过氨基酸单体的含量及溶液 pH 值来调节^[44, 45]。Luo 将异丙基丙烯酸酯基团引入天冬氨酸的侧链得到了单体 MAIPAC, 采用 RAFT 聚合得到了具有光学活性的温敏性聚合物^[46, 47], 其 CP 可通过溶液 pH 值以及离子强度简单的由室温调节到 70℃。总之, 采用氨基酸单体方法所得聚合物一般都保留了氨基酸固有的手性特征, 而且具有自由基聚合对杂质不太敏感的特点, 使得这类聚合物在组织工程、药物传递和释放、生物传感器、手性催化以及手性分离等领域具有应用潜力。

3 氨基酸-聚合物杂化材料研究展望

氨基酸是一种重要的生物材料, 基于氨基酸的智能材料在药物输送上有诱人的应用前景。过去对单一刺激如温度、pH 值、光、磁场等产生响应的智能材料的研究报道较多, 近年来双重或多重刺激响应性材料的研究开始受到关注。由于温度与 pH 值的变化在实际应用便于实现, 且是生物医学和化学系统中非常重要的两种环境条件。考虑到细胞的 pH 值接近中性, 如何利用氨基弱碱性的特点构筑中性或碱性条件下具有 pH-温度双重刺激响应性材料值得进一步探索。此外, 合成对特定蛋白质或生物分子具有识别刺激响应性的温敏材料, 在药物传递以及生物传感器领域有潜在应用前景。相信不久的将来, 将会有更多的氨基酸类智能材料开发出来, 以满足实际需要。

参考文献:

- [1] Stuart M A C, Huck W T S, Genzer J, Muller M, Ober C, Stamm M, Sukhorukov G B, Szleifer I, Tsukruk V V, Urban M, Winnik F, Zauscher S, Luzinov I, Minko S. Nat Mater, 2010, 9: 101~113.
- [2] Lee S M, Nguyen S T. Macromolecules, 2013, 46: 9169~9180.
- [3] He C L, Zhuang X L, Tang Z H, Tian H Y, Chen X S. Adv Healthc Mater, 2012, 1: 48~78.

- [4] Hu J M, Zhang G Y, Ge Z S, Liu S Y. Prog Polym Sci, 2013, 39: 1096~1143.
- [5] Roy D, Brooks W L A, Sumerlin B S. Chem Soc Rev, 2013, 42: 7214~7243.
- [6] Schild H G. Prog Polym Sci, 1992, 17: 163~249.
- [7] Lutz J F, Ozgur A, Hoth A. J Am Chem Soc, 2006, 128: 13046~13047.
- [8] Lutz J F. J Polym Sci Part A: Polym Chem, 2008, 46: 3459~3470.
- [9] Deng J J, Shi Y, Jiang W D, Peng Y F, Lu L C, Cai Y L. Macromolecules, 2008, 41: 3007~3014.
- [10] Sun J, Peng Y F, Chen Y, Liu Y, Deng J J, Lu L C, Cai Y L. Macromolecules, 2010, 43: 4041~4049.
- [11] Shen Y, Fu X H, Fu W X, Li Z B. Chem Soc Rev, 2015, 44: 612~622.
- [12] Ren J, Zhang Y X, Zhang J, Gao H J, Liu G, Ma R J, An Y L, Kong D L, Shi L Q. Biomacromolecules, 2013, 14: 3434~3443.
- [13] Lu H, Wang J, Song Z Y, Yin L C, Zhang Y F, Tang H Y, Tu C L, Lin Y, Cheng J J. Chem Commun, 2014, 50: 139~155.
- [14] Zhang S S, Li Z B. J Polym Sci Part B: Polym Phys, 2013, 51: 546~555.
- [15] Mart R J, Osborne R D, Stevens M M, Ulijn R V. Soft Matter, 2006, 2: 822~835.
- [16] Rao J Y, Luo Z F, Ge Z S, Liu H, Liu S Y. Biomacromolecules, 2007, 8: 3871~3878.
- [17] Li J G, Wang T, Wu D L, Zhang X Q, Yan J T, Du S, Guo Y F, Wang J T, Zhang A F. Biomacromolecules, 2008, 9: 2670~2676.
- [18] Chen C Y, Wang Z H, Li Z B. Biomacromolecules, 2011, 12: 2859~2863.
- [19] Shen J Y, Chen C Y, Fu W X, Shi L Q, Li Z B. Langmuir, 2013, 29: 6271~6278.
- [20] Yu L, Fu W X, Li Z B. Soft Matter, 2015, 11: 545~550.
- [21] Fu X H, Shen Y, Fu W X, Li Z B. Macromolecules, 2013, 46: 3753~3760.
- [22] Fu X H, Ma Y N, Shen Y, Fu W X, Li Z B. Biomacromolecules, 2014, 15: 1055~1061.
- [23] Yoichi T, Motoichi K, Hiroshi U, Toyoji K, Kobayashi S. Chem Commun, 2003: 106~107.
- [24] Tachibana Y, Kurisawa M, Uyama H, Kobayashi S. Biomacromolecules, 2003, 4: 1132~1134.
- [25] Cheng Y L, He C L, Xiao C S, Ding J X, Cui H T, Zhuang X L, Chen X S. Biomacromolecules, 2013, 14: 468~475.
- [26] Tian H Y, Tang Z H, Zhuang X L, Chen X S, Jing X B. Prog Polym Sci, 2012, 37: 237~280.
- [27] Cheng Y L, He C L, Xiao C S, Ding J X, Zhuang X L, Huang Y B, Chen X S. Biomacromolecules, 2012, 13: 2053~2059.
- [28] Ding J X, Xiao C S, Zhao L, Cheng Y L, Ma L L, Tang Z H, Zhuang X L, Chen X S. J Polym Sci Part A: Polym Chem, 2011, 49: 2665~2676.
- [29] Cheng Y L, He C L, Xiao C S, Ding J X, Zhuang X L, Chen X S. Polym Chem, 2011, 2: 2627~2634.
- [30] Chopko C M, Lowden E L, Engler A C, Griffith L G, Hammond P T. ACS Macro Letters, 2012, 1: 727~731.
- [31] Broyer R M, Quaker G M, Maynard H D. J Am Chem Soc, 2008, 130: 1041~1047.
- [32] Ding J X, Xiao C S, Tang Z H, Zhuang X L, Chen X S. Macromol Biosci, 2011, 11: 192~198.
- [33] Lowik D, Leunissen E H P, van den Heuvel M, Hansen M B, van Hest J C M. Chem Soc Rev, 2010, 39: 3394~3412.
- [34] Ayres L, Koch K, Adams P, van Hest J C M. Macromolecules, 2005, 38: 1699~1704.
- [35] Ayres L, Adams P, Lowik D, van Hest J C M. Biomacromolecules, 2005, 6: 825~831.
- [36] Deng C, Wu J T, Cheng R, Meng F H, Klok H A, Zhong Z Y. Prog Polym Sci, 2014, 39: 330~364.
- [37] Klok H A. Macromolecules, 2009, 42: 7990~8000.
- [38] Nuhn H, Klok H A. Biomacromolecules, 2008, 9: 2755~2763.
- [39] Klok H A. J Polym Sci Part A: Polym Chem, 2005, 43: 1~17.
- [40] Mori H, Iwaya H, Nagai A, Endo T. Chem Commun, 2005: 4872~4874.
- [41] Mori H, Kato I, Endo T. Macromolecules, 2009, 42: 4985~4992.
- [42] Mori H, Kato I, Matsuyama M, Endo T. Macromolecules, 2008, 41: 5604~5615.
- [43] Mori H, Kato I, Saito S, Endo T. Macromolecules, 2010, 43: 1289~1298.
- [44] Lokitz B S, York A W, Stempka J E, Treat N D, Li Y T, Jarrett W L, McCormick C L. Macromolecules, 2007, 40: 6473~6480.
- [45] Li Y, Lokitz B S, McCormick C L. Angew Chem Int Ed, 2006, 45: 5792~5795.
- [46] Luo C H, Zhao B, Li Z B. Polymer, 2012, 53: 1725~1732.
- [47] Luo C H, Liu Y, Li Z B. Macromolecules, 2010, 43: 8101~8108.

Research Progress of Thermo-responsive Amino Acid-Polymer Hybrid Materials

LUO Chun-hui*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Beifang University of Nationalities, Key Laboratory of Chemical, Engineering and Technology of State Ethnic Affairs Commission, Yinchuan 750021, China)

Abstract: Thermo-responsive polymers are widely used in sensors, nanotechnology, gene engineering, and other fields. Poly(*N*-isopropylacrylamide), poly[oligo(ethylene glycol) (meth)acrylates] and pyrrolidone based polymers are typical thermo-sensitive polymers. However, traditional thermo-responsive polymers displayed relatively monotonous function. With the development of technology, thermo-responsive polymers were expected to display multi-stimuli sensitive mechanism, biocompatibility, bio-degradation and other functions. Amino acids/polypeptides have the characteristic of chirality, biocompatibility, multifunctional group and diverse secondary structures. Using amino acids/peptides to synthesize thermo-responsive polymers can incorporate the advantages of bio-molecule and the superiorities of synthetic polymers together. The research progress of this hybrid material is reviewed.

Key words: Amino acid derivative; Polypeptide; Thermo-responsive; Hybrid materials