

综 述

多肽树枝状大分子合成的研究进展

曾世通, 杨 永, 原续波, 常 津*

(天津大学材料学院生物纳米技术研究所, 天津 300072)

摘要:多肽树枝状大分子具有不同于链状多肽和其它树枝状大分子的物理化学性质, 在化学、生物、医学等领域中有广泛应用。本文综述了近年来所报道的多肽树枝状大分子的合成进展。

关键词:氨基酸; 多肽; 树枝状大分子; 合成

树枝状大分子是近几年来出现的一类新型大分子, 它是通过枝化基元逐步重复的反应得到的一类具有高度枝化结构的大分子。最早被广泛研究和关注的树枝状大分子是 1985 年 Tomalia 合成的聚酰胺-胺(PAMAM) 系列分子^[1,2]和 Newkome 的“树状系统”(“arborol” systems)^[3]。早期的树枝状大分子合成多采用发散法(divergent approach), 直到 1990 年 Fréchet 首次在树枝状大分子的合成中介绍了收敛法(convergent approach)^[4], 形成了树枝状大分子合成的两大方法。树枝状大分子的分子量分布单一, 内部具有广阔的空腔, 表面具有极高的官能团密度, 很容易进行官能化^[5,6]。由于这些特性, 使树枝状大分子在生物分子模拟、催化剂、免疫诊断试剂、药物及基因载体、表面活性剂等方面有很多潜在用途。

多肽树枝状大分子是指在分子结构中包含有多肽的树枝状大分子^[7]。根据多肽在分子中的存在方式, 多肽树枝状大分子可分为两大类^[8]: 共价多肽树枝状大分子和非共价多肽树枝状大分子。在共价多肽树枝状大分子中, 氨基酸或多肽作为引发核或者枝化单元, 以共价键形式连接在整个分子中。在非共价多肽树枝状大分子中, 多肽与其它树枝状大分子核以氢键或静电作用连接在一起。多肽树枝状大分子具有一般树枝状大分子的普遍特性, 同时又具有多肽的生物特性。多肽树枝状大分子不同于线性多肽和其它树枝状大分子的特性主要包括以下几个方面^[9]: (1) 具有类蛋白的球状结构, 能作为天然配体的受体; (2) 多价结构使其能同时与两个或多个配体发生相互作用或者连接众多的有用基团; (3) 生物相容性好, 细胞毒性低; (4) 水溶性好; (5) 高支化度使其不易被蛋白酶降解; (6) 容易被细胞内吞, 可用作药物与基因的传输载体。由于这些特性, 使多肽树枝状大分子在生物、医药领域有着广泛的潜在应用。本文仅对以氨基酸或多肽为枝化单元的多肽树枝状大分子的合成作一简要综述。

1 多肽树枝状大分子的合成方法

1.1 发散法和收敛法

多肽树枝状大分子的合成方法和传统树枝状大分子的相同, 也可分为发散法和收敛法两大类(见图 1)。发散法是一种直接合成的方法, 从引发核开始逐步生长, 不断向外发散, 形成树枝状大分子。收敛法是一种间接合成的方法, 先合成需要的功能基团, 纯化后以特定的化学方法连接到树状核心上。发散法的速度快、效率高, 适合分子量较小、易从副产物中分离的多肽树枝状大分子的合成。但是, 如果由于枝化单元的性质决定其不能进行逐步合成或者所合成的树枝状大分子分子量太大而不易分离时, 发散法将

基金项目:国家自然科学基金(50373033), 天津市应用基础研究重点基金(No: 05YFJZJC01001);

作者简介:曾世通, 男, 25 岁, 硕士研究生, 从事基因载体的研究;

联系人: E-mail: jinchang@tju.edu.cn Tel: 022-27401821, Fax: 022-27890367.

不太适用。收敛法中,由于保护或无保护的多肽片断和枝化单元在偶联之前已经纯化,所以副反应少,反应产物容易提纯。但是,收敛法操作复杂,收敛法的反应步骤比发散法多,而且每一步中间产物都需提纯、表征;另外,当使用保护的多肽片断时,所形成的多肽中间体的溶解性很差,这也是收敛法中的一大难题。

1.2 液相法和固相法

按照多肽的合成方法,多肽树枝状大分子的合成又可分为液相法^[10,11]和固相法^[12,13]。在液相法合成中,因为对每一步产物都进行了分离与表征,所以很容易控制反应的进程、检测脱保护或偶联反应中的副反应。但是,中间产物的分离与表征需要花费大量的时间,即使合成代数很低的树枝状分子也需投入大量精力,而且保护中间体不良的溶解性也加大了合成的难度。固相法最早是 Merrifield 提出的^[14]。固相法合成多肽树枝状大分子的具体合成步骤与线型多肽相同。通常以 Boc 或 Fmoc 保护的氨基酸进行偶联-脱保护反应。合成结束后,将所得的树状多肽从树脂上切割下来,进行进一步的提纯和表征。

固相法操作方便,效率高,反应中过量的保护氨基酸、偶联剂以及易溶解的副产物很容易除去。但是,固相合成中的中间产物不能进行提纯与表征,只能在反应结束后,将最终的产物从树脂上切割下来,然后提纯表征。在最终产物的提纯中,由于产物中存在与目标分子结构相似的有缺陷的分子,这使最终分离提纯的难度增大。

2 多肽树枝状大分子的合成

2.1 赖氨酸基多肽树枝状大分子

赖氨酸是构建多肽树枝状大分子时使用最多的枝化单元,而且部分产品已经商品化。Denk-walter 等于 1981 最早通过液相法发散法(重复偶联-脱保护法)合成了半球形赖氨酸基多肽树枝状大分子(见图 2)^[15,16]。以二苯甲胺为核, Boc 保护的 *L*-赖氨酸为枝化单元, DCC 为偶联剂, 三氟乙酸为脱保护剂, 反复进行偶联-脱保护的反应成功合成了第十代产物。合成过程中的每一代产物都需要用柱层析法进行分离提纯, 然后再进行下一代的合成, 所以效率很低, 但是所得的产物的结构非常规整, 理论分子量与质谱测试所得结果几乎一致。

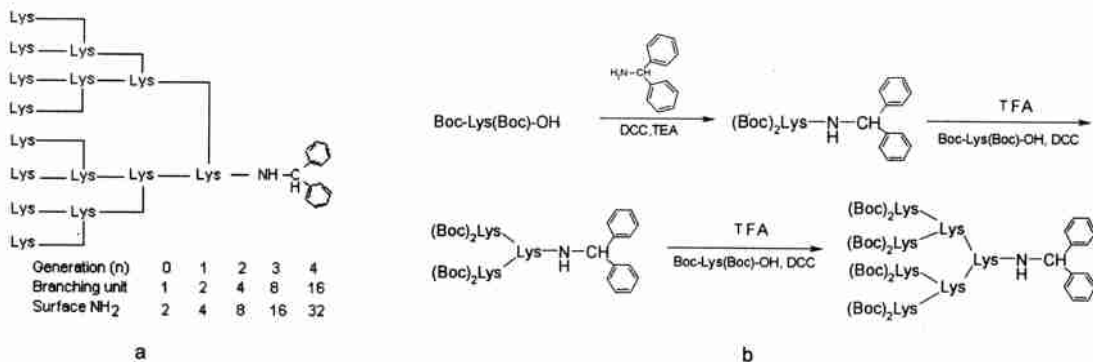


图 2 半球形赖氨酸基多肽树枝状大分子的结构和合成路线示意图

Figure 2 Structure (a) and synthesis route (b) of hemispherical *L*-lysine based peptide dendrimer

Ohsaki 等以己二胺为核,通过液相发散法合成了第六代的球形赖氨酸基多肽树枝状大分子(KG6)(见图 3)^[17]。这种多肽树枝状大分子的结构非常规整,外层氨基的数量可以准确控制,具有树枝状大分子的典型特征如:分子结构内松外紧、分子尺寸单一、溶液粘度小等。反应中采用的偶联剂是含磷缩合剂 HBTU。

和 HOBt。DCC 的反应中副反应多, 杂质很难除去; 而 HBTU 的反应中副反应少, 杂质容易除去, 因此得多肽树状大分子的合成中常使用 BOP 或 HBTU 等含磷缩合剂。HOBt 的加入是为了进一步减少副反应, 同时减少消旋反应。Okuda 等为了考察最外层末端基团对基因转染的影响, 也通过液相发散法合成了末端为赖氨酸的 KG6、末端为精氨酸的 KGR6 和末端为组氨酸的 KGH6^[18]。结果表明 KG6 和 KGR6 与 DNA 质粒的结合力相当, 但是 KGR6 的转染率是 KG6 的 3 至 12 倍。KGH6 与 DNA 质粒的结合力小, 几乎没有转染, 但是如果 KGH6 与 DNA 质粒在酸性环境 (pH=5.0) 下混合, DNA 复合体能够形成, 而且转染效率也比较高, 这说明 KGH6 有望成为一种功能性基因转染系统的构建基础。

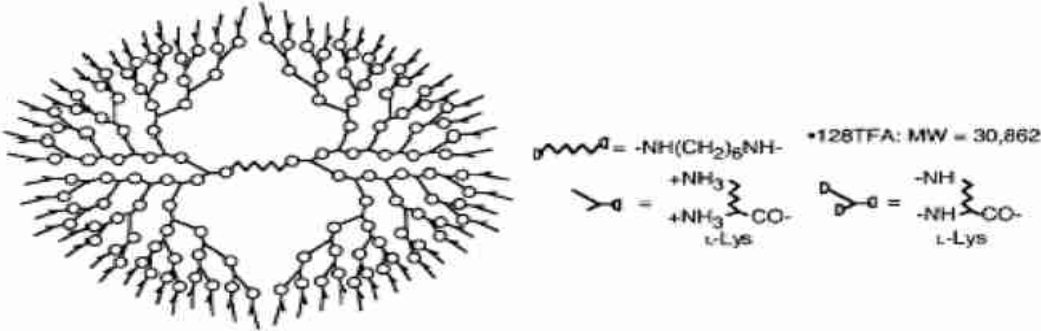


图 3 球形赖氨酸基多肽树枝状大分子的结构示意图

Figure 3 Schematic representation of structure of spherical *L*-lysine based peptide dendrimer

Tam 等在 Denkewalter 工作的基础上又合成了多抗原肽 (multiple antigen peptides, MAPs) (见图 4a)^[19~24]。MAPs 是由一个赖氨酸树枝状分子和多个抗原肽组成, 由于分子中有多个抗原肽, 抗原的免疫原性显著提高。在合成 MAPs 的过程中, 首先发散法合成赖氨酸树枝状分子, 然后再采用收敛法将抗原肽连接到树枝状分子的外层氨基上。赖氨酸树枝状分子的合成方法与图 1 相似, 只是以 BOP 为偶联剂。抗原肽是通过亚胺和酰胺连接到赖氨酸树枝状分子上 (见图 4b)^[22]。

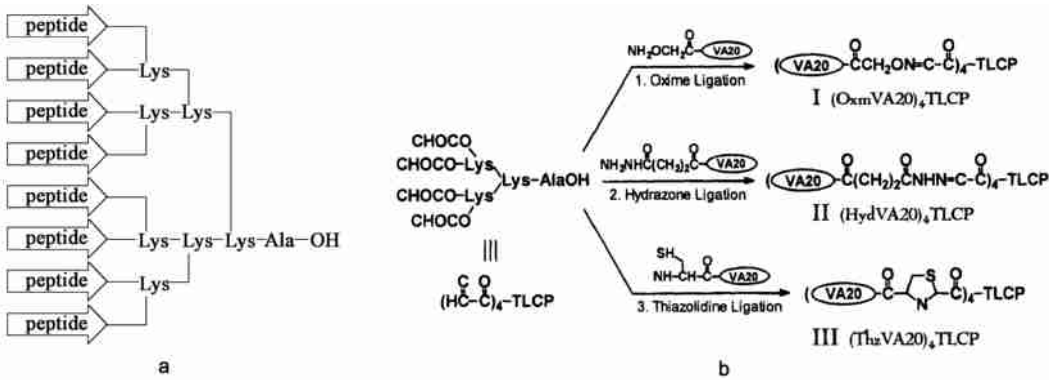


图 4 多抗原肽的结构

(a) 和连接方式 (b) 示意图

Figure 4 Schematic representation of structure and coupling methods of MAPs

Baigude 等为了研制艾滋病疫苗, 在 Tam 工作的启发下, 采用液相发散法合成了半球形和球形寡糖/赖氨酸树枝状大分子 (见图 5)^[25~28]。在合成过程中, 首先通过反复偶联-脱保护合成赖氨酸树枝状大分子, 然后以硼烷/嘧啶复合物作为催化剂通过氨基还原反应将寡糖连到外层的氨基上。寡糖的引入有利于降低多肽树枝状大分子的细胞毒性和免疫原性, 增强生物相容性, 而且寡糖上的活性羟基便于连接抗原多肽。

Park 等通过液相发散法合成了聚乙二醇/赖氨酸树状大分子共聚物 [PEG-Block-poly (*L*-lysine) Dendrimer, PEG-PLLD] 和哑铃形多肽树枝状大分子 (PLLD-PEG-PLLD) (见图 6 和图 7)^[29,30]。这两种多肽树

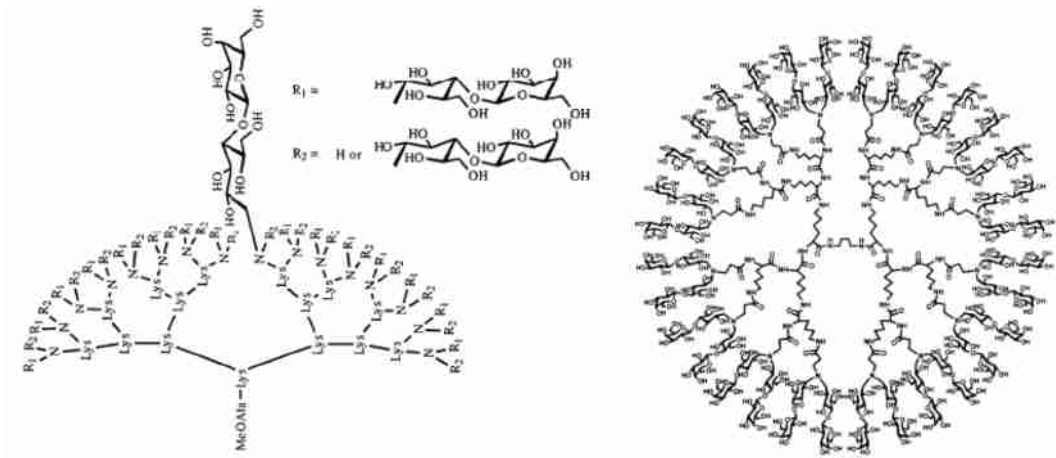


图 5 半球形和球形寡糖/赖氨酸树枝状大分子

Figure 5 Structure of hemispherical and spherical oligosaccharide/L-lysine based peptide dendrimer

枝状大分子分别以以 *m*PEG-NH₂ 和 NH₂-PEG-NH₂ 为引发核,赖氨酸从 PEG 的氨基开始生长,反应中以 HBTU 和 HOBt 为偶联剂,赖氨酸的两个氨基被 Fmoc 保护,采用哌啶进行脱保护。作者将这两种物质作为基因载体加以研究,结果表明由于 PEG 的引入树枝状大分子的细胞毒性降低,与 DNA 质粒形成的复合体的水溶性增加,而且转染效率也有所提高。Chapman 等也通过液相发散法合成出了一端为 PEG,一端为未脱掉 Boc 保护基的赖氨酸多肽树枝状大分子^[31]。外层的保护基 Boc 为疏水性基团,因此这是一种双亲性树状大分子。通过表面张力法对其表面活性进行了研究表明其可能成为一种新的具有生物相容性的表面活性剂。

Marano 等采用固相法向赖氨酸树枝状分子中引入了烷基链合成出了含脂树枝状大分子(lipid-dendrimer)(见图 8)^[32]。合成中首先用带烷基链的 α 氨基酸固相合成含脂

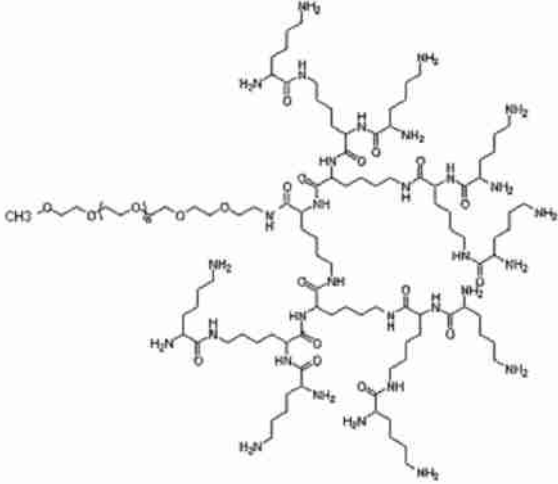


图 6 聚乙二醇/赖氨酸树状大分子共聚物

Figure 6 Structure of PEG-PLL

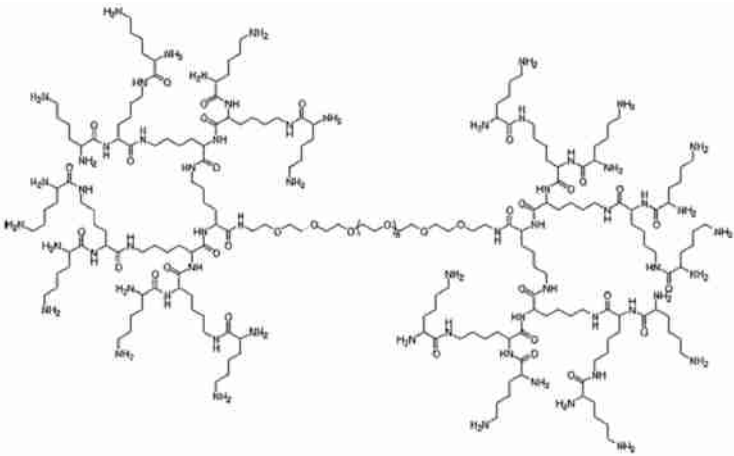


图 7 哑铃形 L-赖氨酸基多肽树枝状大分子

Figure 7 Structure of PLLD-PEG-PLLD

多肽,然后再从含脂多肽自由端上的氨基开始以 Boc 保护的 *L*-赖氨酸为枝化单元生长树枝状大分子。合成中使用 MBHA(4-methyl benzhydrylamine)树脂作为固定相,HBTU 作为偶联剂,TFA 脱去保护基 Boc,茚三酮法检验反应进行的程度,最后再采用 HF 法将产物从树脂上洗脱下来。

Bayele 等用同样的方法合成了类似含脂树枝状大分子,并对其在基因转染方面的应用进行了研究^[33]。结果表明树枝状分子端的带正电的氨基可以和 DNA 质粒或者寡核苷酸复合,而脂质长链端可以和细胞膜和细胞器膜发生融合,从而表现出较高的转染效率和较长的基因表达时间。因此,含脂树枝状大分子是一种极具潜力的基因载体。Florence 等利用固相法合成了带有三个烷基链(C₁₄),外层带 8、16 和 32 个氨基的含脂多肽树枝状大分子,并考察了它们与牛血清白蛋白的相互作用以及对纤维素膜的穿透性^[34]。另外,Florence 等还通过固相法合成了外层带烷基链(C₁₂)的含脂树枝状大分子(见图 9),并对其口服后的吸收和体内分布进行了研究^[35]。

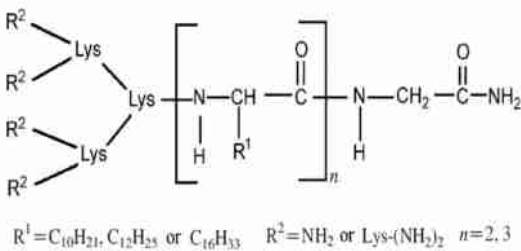


图 8 含脂多肽树状大分子

Figure 8 Structure of lipid-peptide dendrimer

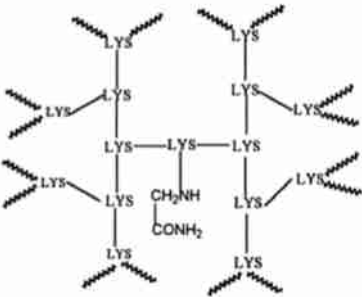


图 9 表面烷基化的多肽树状大分子

Figure 9 Peptide dendrimer with surface alkylation

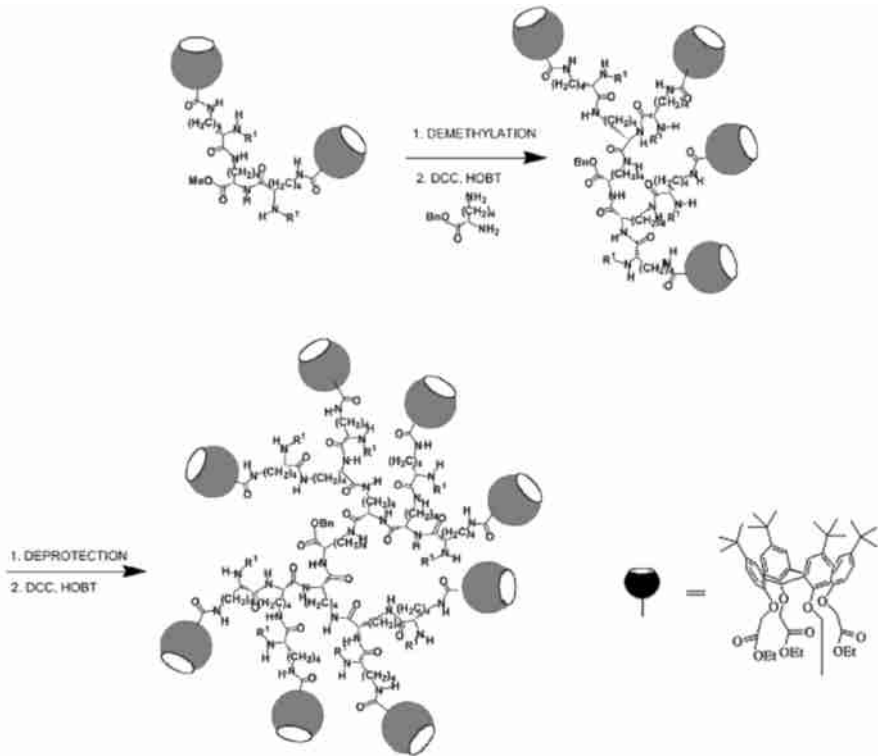


图 10 杯芳烃/多肽树枝状大分子的分子结构和合成路线

Figure 10 Structure and synthesis route of calixarene/peptide dendrimer

杯芳烃是目前分子识别研究领域的一个热点^[36]。杯芳烃类受体对阳离子有高效的选择性,被广泛应用于运输和提炼 Na^+ 、 K^+ 、 Cs^+ 等无机离子和有机阳离子物质^[37~40]。Rudkevich 等为了制备出多官能度,高亲和力的受体,结合杯芳烃化学和多肽化学合成出了外层有 8 个杯芳烃的杯芳烃/多肽树枝状大分子(见图 10)^[41]。Rudkevich 等在合成这种多价位的树枝状受体时,采用的是收敛法。首先根据杯芳烃化学合成 ϵ 位氨基上接有杯芳烃而 α 位氨基被保护的赖氨酸,然后将这种杯芳烃赖氨酸与羧基被保护的赖氨酸通过 DCC 和 HOBt 偶联起来从而得到一代产物。通过硅胶柱层析提纯的一代产物脱去羧基的保护基后再与羧基被保护的赖氨酸反应即得二代产物。最后再进行跟上述类似的反应即可得到外层有 8 个杯芳烃的杯芳烃/多肽树枝状大分子。

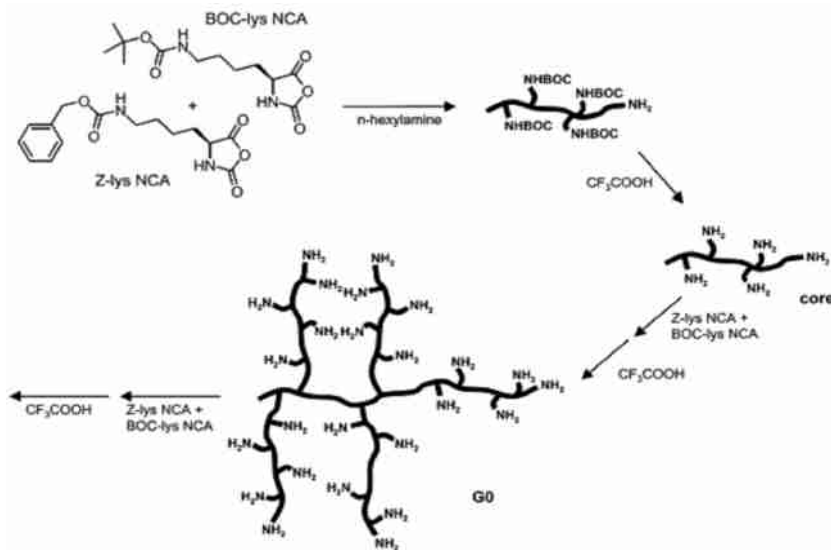


图 11 重复开环共聚-脱保护法合成多肽树枝状大分子的示意图

Figure 11 Schematic representation of synthesis of peptide dendrimer by repeating ring opening copolymerization-deprotection method

Klok 等于 2002 年提出了一种新的多肽树枝状大分子合成策略——重复开环共聚-脱保护法^[42]。在这种方法中采用 Boc-lys-NCAs 和 Z-lys-NCAs 作为开环聚合的两种单体,其中 Boc 是容易脱去,作为暂时的保护基团,而 Z 保护基相对较难脱去,作为永久保护基团,直到多肽树枝状大分子合成的最后再脱除。反应初始用己胺先引发开环聚合,然后再将 Boc 用 TFA 脱保护,从而使多肽链上产生多个氨基即多个引发点,这时再从各个引发点引发开环聚合,再脱保护,如此反复进行便可得到高分子量的多肽树枝状大分子(见图 11)。Klok 等通四次循环合成出了具有 160 个氨基酸残基,数均分子量高达 40000 的多肽树枝状大分子。Klok 等于 2003 年又通过类似方法合成出了含赖氨酸残基的二代多肽树枝状大分子,其数均分子量高达 79200^[43]。通过重复开环共聚-脱保护法合成的多肽树枝状大分子与传统的重复偶联-脱保护法合成的多肽树枝状大分子相比,分子结构的规整性和分子量的单一性下降。但是,重复开环共聚-脱保护法能合成出更高分子量的多肽树枝状大分子,而且反应步骤大大减少,中间产物也不需要繁琐的分离提纯过程,因此,这是一种合成多肽树枝状大分子的简便而有效的方法。

2.2 谷氨酸基多肽树枝状大分子

虽然多肽树状大分子的分子量与小分子量蛋白相当,但是由于缺乏结构信息,其固态下的准确的三维形态仍然不是很明了。为了设计出简单的仿球蛋白模型,Ranganathan 等合成了不同代数的谷氨酸多肽树状大分子并考察了其聚集行为^[44~46]。合成过程中采用收敛法,将 1,3,5-间苯三甲酰氯分别与 Glu-diOMe 和预先制备好的 Glu-Glu₂-Glu₄-(OMe)₈ 在二氯甲烷中一步反应合成出一代和三代的谷氨酸树状大分子(见图 12)。1,3,5-间苯三甲酰基核的引入有利于诱导分子自组装成棒状聚集态结构;以谷氨酸为枝化单元是为了提供自组装基体。苯环之间的 π - π 共轭效应和酰胺键之间的氢键作用则有利于稳定棒状

结构。Vinogradov 等以 Pd/卟啉为核通过发散法合成了谷氨酸基树状大分子^[47]。

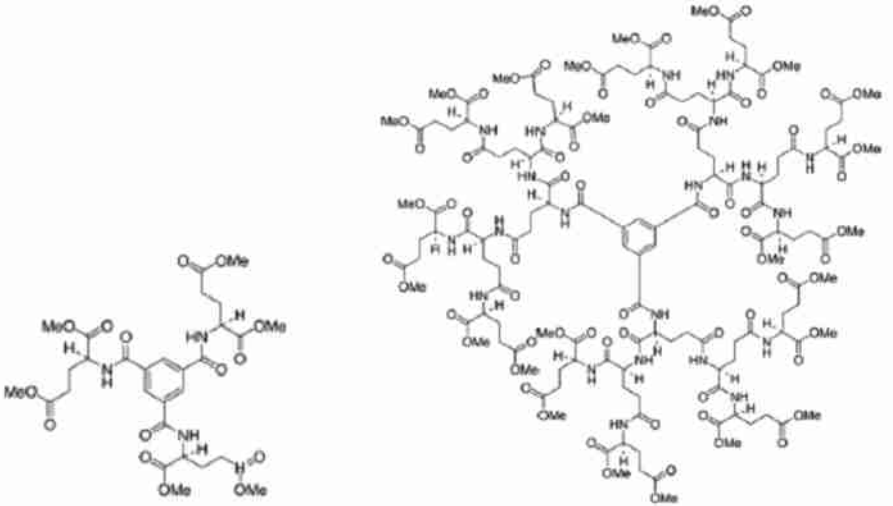


图 12 一代和三代谷氨酸基多肽树枝状大分子
Figure 12 Structure of glutamic peptide dendrimer G1 and G3

为了得到一种新的手性高效液相色谱固定相, Mitchell 等合成了一种纯手性的 *L*-谷氨酸基树枝状大分子并将其固定到色谱的固定相上^[48, 49]。合成中采用收敛法, 以 *L*-谷氨酸乙酯和 (*Z*)-*L*-谷氨酸作为枝化单元, HBTU 和 HOBT 作为偶联剂(见图 13)。最后将树枝状大分子上的羧基和活化硅胶上的氨基偶联, 从而使树状分子固定。

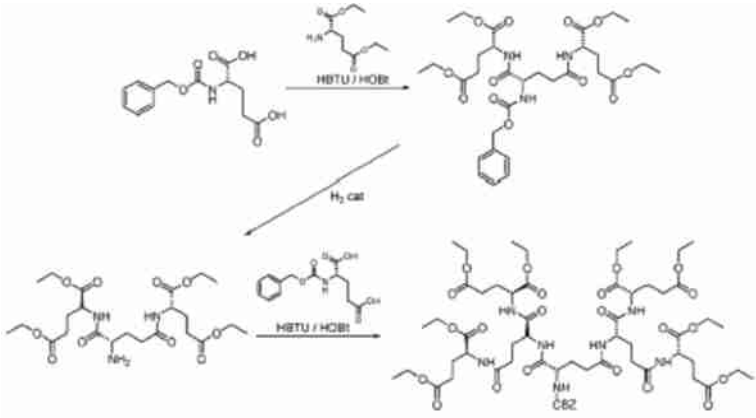


图 13 纯手性的 *L*-谷氨酸基树枝状大分子的合成
Figure 13 Synthesis of chiral glutamic dendrimer

2.3 脯氨酸基多肽树枝状大分子

脯氨酸由于分子中具有一个环状结构和亚胺, 使其具有独特的空间化学性质。脯氨酸寡聚物具有两种不同的构象。在有机溶剂中, 聚脯氨酸呈右旋螺旋链结构 (PPI); 在水溶液中, 聚脯氨酸呈左旋螺旋链结构(PPII)。基于这种特性, 以寡聚脯氨酸来构建多肽树状大分子, 有望开发出一种功能性药物载体^[50]。药物可以在有机溶剂中包裹在处于 PPI 构象的螺旋链中, 而当在人体环境中, 寡聚脯氨酸的构象将从 PPI 向 PPII 转变, 从而药物得到释放。脯氨酸多肽树状大分子合成的有效策略是采用收敛固相合成法^[51, 52]。Fmoc-Pro_n-*L*-Amp(Fmoc-Pro_n)-OH 作为枝化单元通过高效偶联剂 PyAOP 被连到具有不同保护基的核上如亚精胺和环状 Lys-Lys(见图 14)。构象研究表明: 在水体系中所有的寡聚脯氨酸链都能呈 PPII 构象, 只有较长的多肽链(*n*=14, 19)呈 PPI 构象。另外, Goodman 等还合成了一种具有 162 个氨基酸残基的仿胶原脯氨酸基树状大分子(见图 15), 并对其多肽链的构象进行了研究^[53]

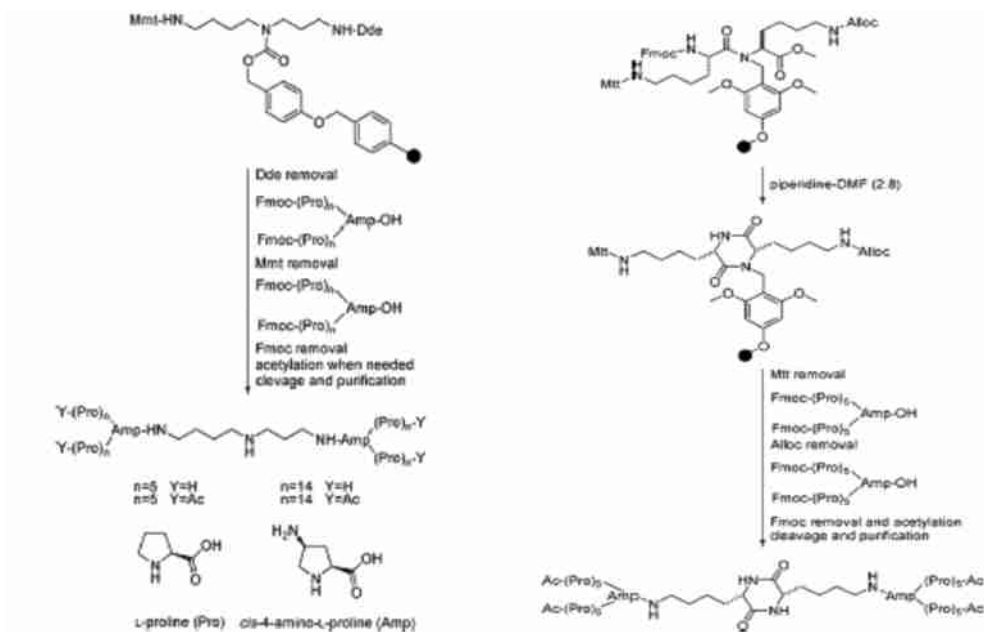


图 14 以亚精胺(a)和环状 Lys-Lys(b)为核的脯氨酸多肽树状大分子的合成

Figure 14 Synthesis of proline based peptide dendrimer with spermidine(a) and cyclic Lys-Lys(b) as core

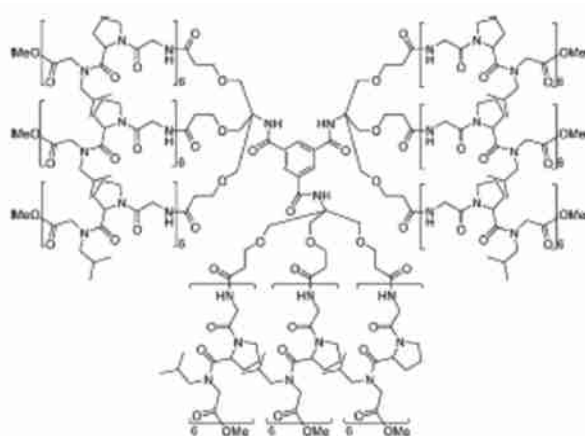


图 15 仿胶原脯氨酸基多肽树状大分子

Figure 15 Structure of collagen-mimetic praline based peptide dendrimer

3 展望

多肽树枝状大分子作为新一代树枝状大分子,在具有一般树枝状大分子特性的同时,还具有合成方法成熟、水溶性好、易于修饰和改造等特点,在生物化学、分子生物学及医学中具有很广阔的应用前景。

参考文献:

[1] Tomalia D A, Baker H, Dewald J R. Polym J (Tokyo), 1985, 17; 117.
 [2] Tomalia D A, Baker H, Dewald J R. Macromolecules, 1986, 19; 2466.
 [3] Newkome G R, Yao Z Q, Baker G R. J Org Chem, 1985, 50; 2003.
 [4] Hawker C J, Fréchet J M J. J Am Chem Soc, 1990, 112; 7638.
 [5] Grayson M S, Fréchet J M J. Chem Rev, 2001, 101; 3819.
 [6] Bosman W A, Janssen M H, Meijer W. Chem Rev, 1999, 99; 1665.
 [7] Sadler K, Tam J P. Rev Mol Biotech, 2002, 90; 195.
 [8] Crespo L, Sanclimens G, Pons M. Chem Rev, 2005, 105; 1663.
 [9] Cloninger C R. Curr Opin Chem Biol, 2002, 6; 742.

- [10] Bodanzky M. Principles of Peptide Synthesis. Springer, New York, 1984. Bodanzky M. Bodanzky A. The Practice of Peptide Synthesis. Springer, New York, 1984.
- [11] Sakakibara S. Biopolymers, 1999, 51; 279.
- [12] Li X F, Zhang L, Zhang W. Org Lett, 2000, 2; 3075.
- [13] Kates S A, Albericio F. Solid-Phase Synthesis. A Practical Guide. Marcel Dekker, New York, 2000.
- [14] Merrifield R B. J Am Chem Soc, 1963, 85; 2149.
- [15] Denkewalter R G, Kole J, Lukasavage W J. USP, 4688, 1983.
- [16] Denkewalter R G, Kole J, Lukasavage W J. USP, 4289872, 1981.
- [17] Ohsaki M, Okuda T, Wada A. Bioconjugate Chem, 2002, 13; 510.
- [18] Okuda T, Sugiyama A, Niidome T. Biomaterials, 2004, 25; 537.
- [19] Tam J P. Proc Natl Acad Sci, USA, 1988, 85; 5409.
- [20] Tam J P, Lu Y A. Proc Natl Acad Sci, USA, 1989, 86; 9084.
- [21] Sadler K, Tam J P. Rev Mol Biotechnol, 2002, 90;195.
- [22] Rao C, Tam J P. J Am Chem Soc, 1994, 116; 6975.
- [23] Zhang L, Tam J P. J Am Chem Soc, 1997, 119; 2363.
- [24] Tam J P, Lu Y A, Yang J L. Eur J Biochem, 2002, 269; 929.
- [25] Baigude H, Katsuraya K, Okuyama K. Polym Sci, Part A; Polym Chem, 2004, 42;1400.
- [26] Baigude H, Katsuraya K, Okuyama K. Macromolecules, 2003, 36; 7100.
- [27] Baigude H, Katsuraya K, Okuyama K. Macromol Chem Phys, 2004, 205; 684.
- [28] Baigude H, Katsuraya K, Okuyama K. J Polym Sci, Part A; Polym Chem 2002, 40;3622.
- [29] Choi J S, Lee E J, Park J S. Bioconjugate Chem, 1999,10; 62.
- [30] Choi J S, Lee E J, Park J S. J Am Chem Soc, 2000,122;474.
- [31] Chapman T M, Hillyer G L. J Am Chem Soc, 1994, 116; 11195.
- [32] Marano R G, Wimmer N, Philip S. Exp Eye Res, 2004, 79; 525.
- [33] Bayele K, Sakthivel T, Donell M. J Pharm Sci, 2005, 94(2); 446.
- [34] Purohit G, Sakthivel T, Florence A T. Int J Pharm, 2003, 254; 37.
- [35] Florence A T, Sakthivel T, Toth I. J Control Release, 2000, 65; 253.
- [36] Gutsche CD. Calixarenes Revisited, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998.
- [37] Collins E M, Deasy M, Ferguson G. J Am Chem Soc, 1989, 111; 8681.
- [38] Casnati A, Pochini A, Ungaro R. Chem Eur J, 1996, 2; 436.
- [39] Casnati A, Pochini A, Ungaro R. J Am Chem Soc, 1995, 117; 2767.
- [40] Lhotak P, Shinkai S J. Phys Org Chem, 1997, 10; 273.
- [41] Xu H, Gary R, Rudkevich D M. Tetrahedron, 2003, 59; 5837.
- [42] Klok H A, Juan R H. Macromolecules, 2002, 35; 8718.
- [43] Juan R H, Klok H A. Biomacromolecules, 2003, 4; 249.
- [44] Ranganathan D, Kurur S. Tetrahedron Lett. 1997, 38; 1265.
- [45] Ranganathan D, Kurur S, Madhusudanan K P. J Peptide Res, 1998, 51; 297.
- [46] Ranganathan D, Kurur S, Gilardi R. Biopolymers, 2000, 54; 289.
- [47] Vinogradov S A, Lo L W, Wilson D F. Chem Eur J, 1999, 5; 1338.
- [48] Twyman L J, Beezer A E, Mitchell J C. Tetrahedron Lett, 1994, 35; 4423.
- [49] Mathews B T, Beezer A E, Snowden M J. New J Chem, 2001, 25; 807.
- [50] Crespo L, Sancelimens G, Montaner B. J Am Chem Soc, 2002, 124; 8876.
- [51] Crespo L, Sancelimens G, Royo M. Eur J Org Chem, 2002; 1756.
- [52] Sancelimens G, Crespo L, Giral E. Biopolymers (Peptide Sci.) 2004, 76; 283.
- [53] Feng Y, Melacini G, Goodman M. Biochemistry, 1997, 36; 8716.

Development of Synthesis of Peptide Dendrimer

ZENG Shi-tong, YANG Yong, YUAN Xu-bo, CHANG Jin^{*}

(*Institute of Nanobiotechnology, School of Materials, Tianjin University, Tianjin 300072, China*)

Abstract: Peptide dendrimer, as a member of dendrimeric materials, has a lot of unique physical and chemical characteristics compared to normal peptide chains. It has a great varieties of applications in chemical, biological and medical areas. The synthesis of peptide dendrimers reported in recent years were briefly introduced in this review.

Key words: Amino acid; Peptide; Dendrimer; Synthesis