

聚肽的结构性能及其在生物材料领域的应用

章苏宁, 陈 涛, 林嘉平^{*}, 林绍梁, 刘昌胜, 汤冬梅, 田晓慧
(华东理工大学材料科学与工程学院, 上海 200237)

摘要: 聚肽是一类由氨基酸及其衍生物通过聚合反应形成的聚合物, 具有和蛋白质类似的二级结构。由于其独特的结构和性能, 近年来在蛋白质结构模拟、分子链构象研究、生物医学等领域被广泛地加以研究。本文着重介绍了聚肽的合成、分子链构象、相行为、自组装行为以及在药物缓释等领域的研究和应用状况, 并对聚肽在组织工程领域的应用前景进行了展望, 为聚肽在生物材料领域的应用提供参考。

关键词: 聚肽; 结构与性能; 生物材料

前言

自然界中的蛋白质和活性多肽是由 20 种 α -氨基酸通过酰胺键(肽键)联成的长链分子, 即肽链, 此外还包含有其它非肽链结构的组成成分。肽链中氨基酸的序列构成蛋白质的一级结构, 决定了某种蛋白质特有的三维结构。而二级结构是指肽链中局部肽段的构象, 包括 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角等, 是三级结构的单元, 在一定条件下, 它们相互之间可以转变。三级结构则是指整个肽链(包括侧链)的折叠情况, 即蛋白质分子的空间结构或三维结构。一个伸展的或随机排布的肽链没有任何生物活性, 必须按照一定的规律折叠成三维结构, 才具有生物活性。

聚肽则通常是指一种或几种氨基酸或其衍生物通过聚合反应得到均聚物或共聚物, 一般不具备生物活性。聚肽的主链也是由酰胺键形成的肽链, 具有和蛋白质类似的二级结构, 在一定条件下, 分子链的构象也会发生相互转变。因此可通过研究聚肽的性能来模拟蛋白质结构与性能的关系, 了解各种蛋白质生理作用, 为研究蛋白质结构与功能之间的关系提供良好的模型。

聚肽独特的结构使其区别于传统的聚合物, 并具有很多传统聚合物所不具备的优点^[1], 其良好的生物相容性、可降解性、自组装行为、液晶现象及力学性能为生物医学和组织工程学领域提供了理想的材料^[2,3]。其中聚肽及其共聚物的自组装行为为开发新型的药物载体创造了条件, 这种药物载体具有可控释、靶向输送、提高不溶药物吸收率及可降解等诸多优点, 目前已成为生物高分子领域的重要研究方向。

有关聚肽及其共聚物的研究与应用近年来倍受人们的关注, 本文将就聚肽及其共聚物近年来在合成、分子链构象及应用方面的研究情况分别加以介绍。

1 聚肽的合成

聚肽的合成主要有生物法和化学法两大途径。生物法可在单体单元水平上控制聚肽的序列和

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50273011); “十五”863 资助项目(2002AA20606); 上海市重点学科项目;

作者简介: 章苏宁(1969—), 江苏如皋人, 华东理工大学博士研究生, 主要从事生物高分子的合成、表征及应用研究;

^{*} 通讯联系人。

组成,合成的聚肽分子量精确、结构单元序列均一^[4]。聚(*L*-谷氨酸)(PLGA)是迄今为止发现的少数几个可利用生物法聚合得到的聚肽之一^[5]。而化学法只能在几十到几千个单体单元的长度范围内控制聚肽的组成和序列,合成的聚肽存在分子量分布^[4]。常用的化学法有固相法、溶液偶合法和 NCA(α -氨基酸-*N*-羧酸酐)法。

固相法^[6,7]主要是把一种氨基酸的羧基端(C 端)以共价键和一个不溶解性树脂相连,然后此氨基酸经过脱去氨基保护基并同过量的活化羧基组分反应接长肽链。此过程重复进行,直到达到所需要的肽链长度,最后用适当试剂将聚肽从树脂上冲洗下来。这是一种逐步接肽的方法,因此在合成的每一步都要求有较高的转化率。此种方法步骤繁琐,试剂昂贵,适用于较低分子量聚肽的合成。先进的集成化多肽合成系统(如 Pioneer Peptide Synthesis System)的出现降低了固相合成法的繁琐程度,但所能合成的聚合物的结构单元数仍然不超过 100。

溶液法^[6,7]是在溶剂中进行接肽反应,首先是合成几个较长的片段,之后再使用叠氮化合物使这些片段偶联,最终得到一定分子量的聚肽。此种方法可以制备较高分子量的聚肽,但操作也较为复杂,费用也较高。

NCA 法在目前聚肽合成中所占比例较大,技术也较为通用。与其它两种化学方法相比, NCA 法具有操作简单、成本较低、所得产物分子量高等优点,主要适用于对分散性和序列结构没有明确要求的均聚物、无规共聚物和接枝共聚物的合成。

NCA 法属于阴离子开环聚合机理^[8],其引发剂可选用多种亲核试剂或碱类,如氢氧化物、酚盐阴离子、有机金属化合物和胺等。胺是 NCA 法常用的引发剂,它的亲核性强于碱,可以使多种 NCA 单体聚合^[9],但是由于受到副反应的限制,因此往往得不到指定分子量的聚合物,聚合物的分子量分布也较宽^[10]。为了解决这一问题,Wulff 等开发了过渡金属引发剂^[11],它是三丁基膦与金属醋酸盐的均匀混合物,金属通常为 Ni、Co、Cr、Cd、Mg 等。Deming 小组也进行了类似的研究^[12],发现用甲基顺式(氨乙基)氯化铵(MeTREN)代替顺式(1,1,1-氨甲基)乙烷作催化剂,用 3,5-二硝基-1-甲基顺式(氨乙基)氯化铵镍盐与醋酸镍混合物作引发剂,在极性溶剂二甲基亚砷(DMSO)中引发 γ -苯甲基-*L*-谷氨酸酯(BLG)NCA 聚合,可以得到高产率和窄分布的产物。镍类催化剂的应用使链转移和链终止等副反应得到控制,为 NCA 法合成高品质的均聚或嵌段共聚物拓展了空间。

2 聚肽的分子链构象转变及其液晶相行为

聚肽主链上的羰基和亚胺基之间可以形成氢键,使得主链形成有规则的空间排布,主要有 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角等(见图 1),这些构象是蛋白质二级结构中的主要构象,在一定的条件下,这些分子链构象之间可以发生相互转变。二级结构构象的转变会引起蛋白质的生物功能发生变化,如在引起疯牛病的朊病毒(prion protein, PrP)的研究中发现^[13,14],正常的 PrP 只含有 α -螺旋,而变异的 PrP 却含有 40%的 β -折叠。因此,研究聚肽分子链构象转变,对于模拟蛋白质的结构和性能有着重大意义。

聚肽的聚合度对分子链构象有一定的影响,如聚(*L*-丙氨酸)聚合度小于 4 时,分子链呈无规线团构象;当聚合度在 4~11 之间时,聚(*L*-丙氨酸)呈 β -折叠构象;而当聚合度达到 12 以后,聚合物分子链就形成非常规整的 α -螺旋结构^[15]。

α -螺旋是天然蛋白和合成聚肽中最常见的二级结构,在 α -螺旋中起稳定作用的是肽链骨架中第 i 个羰基上的氧原子和第 $i+4$ 个亚胺基上的氢之间形成的氢键(见图 1a)。根据螺旋的手性方

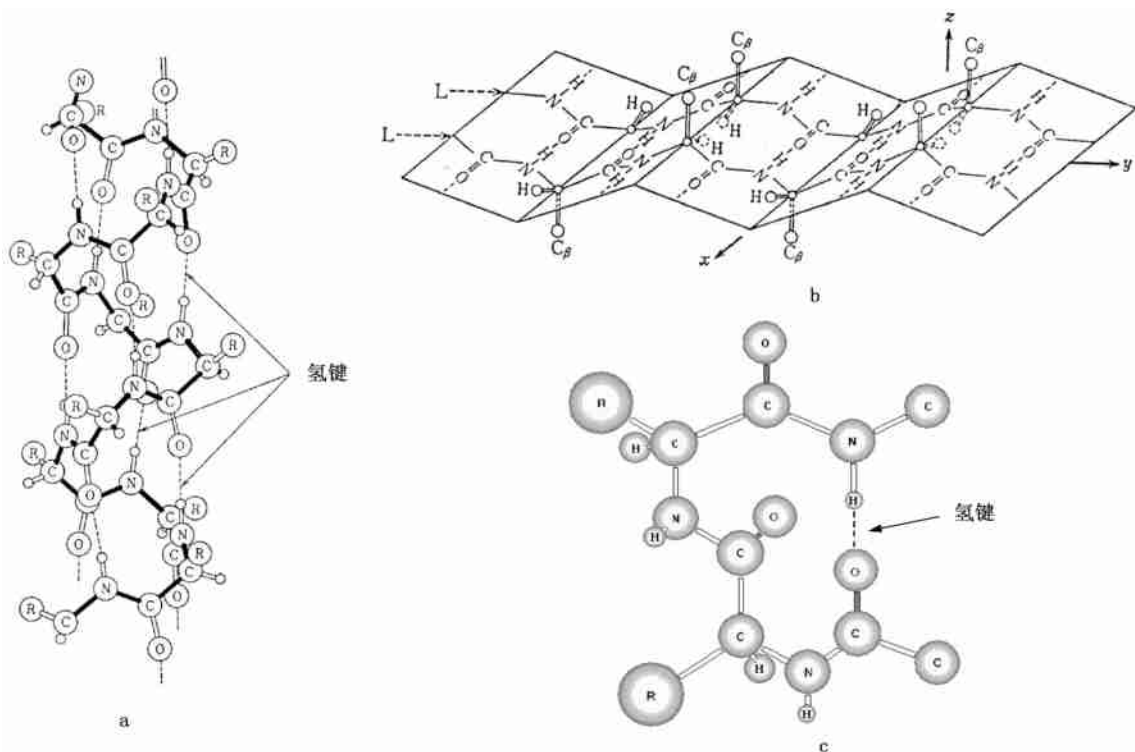


图1 聚肽部分主要构象示意图

a: α -螺旋; b: β -折叠; c: β -转角

Figure 1 Schematic representation of some primary conformation of polypeptide

a: α -Helix; b: Antiparallel β -sheet; c: β -Turn

向, α -螺旋又可分为左旋与右旋。自然界中, 几乎所有蛋白质中的 α -螺旋均为右旋^[16], 合成聚肽中则左、右旋都存在。D 型氨基酸形成的聚肽, 如聚(D-天冬氨酸)可以形成稳定的左旋 α -螺旋^[16], 而 L 型氨基酸形成的聚肽, 右旋更为稳定。聚(β -苯甲基-L-天冬氨酸酯) (PBLA) 虽然采取左旋 α -螺旋, 但并不稳定^[17]。

随着外界条件的改变, 聚肽分子链的 α -螺旋构象可以在左、右旋之间转变(见图2)。在四氯化乙烷(TCE)中, 随温度的升高, 聚(β -苯乙基-L-天冬氨酸酯)(PPLA)在 $80\sim 100^\circ\text{C}$ 会发生右旋向左旋的构象转变^[18]。而 PPLA 在氯仿(CHCl_3)/三氟醋酸(TFA)混合溶剂中, 存在一个多重左旋、右旋分子链构象转变, 即在低温下 PPLA 采取左旋分子链构象, 随温度上升至常温, 左旋构象会向右旋构象转变, 温度进一步升高, 右旋构象又会转变为左旋构象^[19,20]。对于这一现象的解释是, PPLA 聚肽分子链在常温下采取右旋方式, 温度升高由于热运动, 发生右旋向左旋的转变; 温度下降, 体系中的酸分子会与聚肽的侧链发生作用, 增大侧链柔性, 从而诱发右旋向左旋转变。作者等人针对此现象首次提出了聚肽左右旋分子链构象转变的统计理论^[21], 能够很好地解释聚肽分子链中发生的左、右旋分子链构象转变。

α -螺旋一定条件下还可以转变为 β -折叠构象, 如蚕吐丝过程中蚕丝构象的转变, 再如在碱性条件下, 处于 4°C 的聚赖氨酸的分子链为 α -螺旋, 当温度升高到 25°C 时, 则转变为 β -折叠构象^[17]。

α -螺旋构象与无规线团之间的转变是一个重要的聚肽分子链构象转变。对聚肽分子链 α -螺旋—无规线团构象转变的研究可以帮助了解蛋白质结构和稳定性的关系, 因而引起了人们的极大

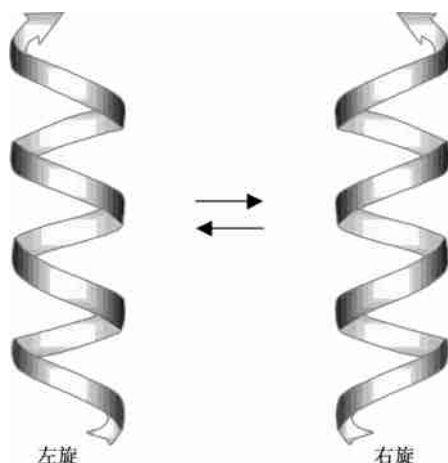


图 2 聚肽分子链 α -螺旋构象左、右旋转变示意图

Figure 2 Sketch of polypeptide α -helix conformational transition between left-handed and right-handed

兴趣。

α -螺旋—无规线团构象的转变可以通过改变溶剂的组成和溶液的温度实现。对聚(γ -苯甲基-L-谷氨酸酯)(PBLG)而言,这种转变发生在一个狭窄的溶剂组成和温度范围内,并且过程可逆。在对 PBLG 的稀溶液的研究中发现,支持 α -螺旋构象的溶剂中引入支持无规线团构象的溶剂,如在 PBLG/二氯乙烷(DCE)稀溶液加入二氯乙酸(DCA),随着 DCA 组分的增加,PBLG 分子链从刚性 α -螺旋构象向柔性的无规线团构象转变^[22,23], (见图 3)。降低 PBLG/DCE/DCA 混合溶液的温度,同样可以观察到 α -螺旋向无规线团的转变。这主要是因为常温下,酸分子缔合成二聚体,降低温度后,二聚体解体,增加了与聚肽作用的酸分子数^[24]。由于酸的解聚与缔合是一个可逆过程,因此,随着温度的升高,无规线团又可以重新卷曲为 α -螺旋^[25]。

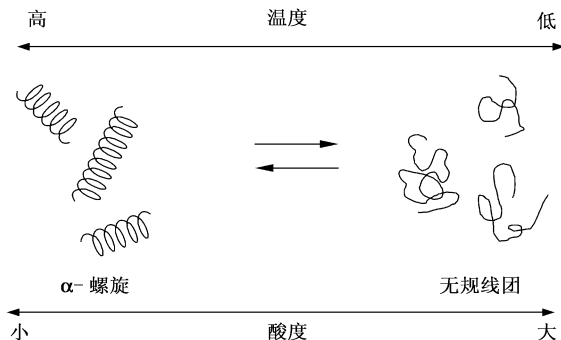


图 3 酸性环境下聚肽分子链 α -螺旋—无规线团构象相互转变示意图

Figure 3 α -Helix-random coil conformational transition of polypeptide main chain under acidic condition

关于 α -螺旋刚性链向无规线团的构象转变机理可分为两大观点:一种观点认为当溶剂作用引发了 α -螺旋刚性链向无规线团的构象转变时,NH 产生了质子化作用;另一种观点认为:当加入有机酸时,酸分子进攻刚性螺旋链的分子内的氢键,与螺旋链中的 NH 基团之间形成分子间氢键,最终导致螺旋链向无规线团的构象转变^[26,27]。

上述由降低聚肽溶液温度引起的 α -螺旋—无规线团构象转变被称为“反”转变(inverse type transition),由升高温度引起的 α -螺旋—无规线团构象转变则被称为“正”转变(normal type transition)。

tion)^[24]。根据 Mastumoto 等的实验和理论计算结果^[28], PBLG/间甲酚溶液在 200℃ 以上存在一个由 α -螺旋向无规线团的“正”转变, 这一转变是由高温破坏 PBLG 分子内氢键引起的。由于溶剂沸点的限制, PBLG 的这一转变并没有被实际观察到^[29], 但在聚(β -苯甲基-L-天冬氨酸酯)(PBLA)/DCA/DCE、聚(N^{γ} -羰基苯甲基-L- α , γ -双氨基丁酸酯)(PCLB)/DCA/DCE 等聚肽溶液中, 随着温度的变化, 观察到了包含“正”“反”两种方式的多重 α -螺旋-无规线团构象转变^[30~32]。这些聚肽与 PBLG 的差别仅在于侧链上基团的位置与种类, 因此侧链结构是影响聚肽性能的一个重要因素。

在采取无规线团构象的 PBLG/CHCl₃/TFA 稀溶液中, 增加 PBLG 的浓度也会引发无规线团构象向 α -螺旋的转变, 这是由于聚肽分子间的相互作用增强导致分子链刚性增加引起的^[33]。

由于 α -螺旋是棒状刚性分子链结构, 而具有刚性分子链结构的聚合物在溶液中可形成液晶。因此, 当溶液中聚肽的浓度超过某个临界值时, 会形成液晶态溶液。近年来, 作者系统地研究了聚肽分子链构象与液晶聚集态之间的关系, 报道了 PBLG 在含有机酸的二元有机溶剂中的链构象转变, 及其相应的相转变^[33~39]。研究结果表明, 聚肽分子溶于含有机酸如 DCA 的二元混合溶剂中, 如果溶液的浓度足够高, 处于刚性螺旋链的 PBLG 可以在室温下形成均一的液晶态。将此液晶溶液降温, 发生一个由液晶态向非液晶态的相转变, 作者解释为是由于溶液中的酸分子进攻 PBLG 分子内用于形成螺旋链构象的氢键, 使其转变为柔性的无规线团构象的结果, 这个转变被称为 Re-entrant 非液晶态相转变^[40]。另外, 如果将室温下处于液晶态的溶液升温, 还可以观察到另一个液晶态向非液晶态的相转变。这个相转变是由于温度升高、分子运动加快、分子链柔性增加造成的^[41]。

作者和 Abe 等^[34, 35]最早用 Flory 格子理论解释 Re-entrant 现象, 并提出了一个较完整的 Re-entrant 理论^[36], 其工作的最主要一点就是假定处于非液晶态中的聚肽分子链构象服从 Zimm-Bragg 原理^[42, 43]。在此基础上, 作者又进一步引入了一个与温度有关的库恩链长径比^[38], 使其与实验结果更加吻合, 完善后的理论更切实际地解释了聚肽液晶的相行为。

除去上述浓度、酸度和温度的影响外, 由于采取 α -螺旋构象的聚肽分子链的累积偶极矩很大^[44], 对聚肽溶液施加外加取向场后, 聚肽浓溶液的液晶相行为还会受到外场作用的影响。Toth 用偏光显微镜研究电场作用下 PBLG 的 CH₂Cl₂ (二氯甲烷) 和 CHCl₃ 的浓溶液^[45], 发现当场强为 300V/cm 时发生了由胆甾相向向列相的相转变。Duke^[46]应用准弹性光散射技术测得在 350V/cm 电场作用下 PBLG/CHCl₃ 溶液发生胆甾相向向列相的转变, 同时还确证了在胆甾相解螺旋过程中包含相对快速的向列相取向和较慢的胆甾结构再螺旋两个取向过程。Toyoshima 等研究电场下 PBLG 液晶转变温度的迁移表明^[47], 在施加 300~500V/cm 电场时, PBLG 液晶相向非液晶相的转变温度的迁移达几十度。作者应用 Flory 格子理论进一步研究了在外场(电场或磁场)对聚肽分子链构象转变的影响规律^[48]。

最近, 作者等在 Flory 三元体系理论的基础上, 引入分子链构象转变的自由能, 建立了构象可变的聚肽、柔性链高分子和溶剂组成的三元体系理论模型, 研究结果表明在液晶相中聚肽分子链采取完全刚性的构象, 而非液晶相中聚肽链构象变化将直接影响体系互溶区域的大小^[49]。

3 聚肽的自组装行为

聚合物的自组装是指聚合物分子在氢键、静电相互作用、疏水亲脂作用、范德华力等弱相互作用力推动下, 自发地构筑成具有特殊结构和形状的集合体的过程。疏水性聚肽与亲水性柔性链高分子, 如聚氧化乙烯(PEO)、聚氧化丙烯(PPO)、聚异戊二烯(PI)等可以形成具有两亲性的嵌段或接

枝共聚物。聚肽均聚物以及两亲性聚肽共聚物在适当的条件下可以发生自组装现象。通过自组装制备的胶束、二维薄膜、三维骨架等高分子超分子体系在分子设计、药物缓释及生物材料等领域具有广阔的应用前景,开辟了材料化学的一个新领域^[50]。

聚肽共聚物自组装产物有胶束、纤维、薄膜等多种形态^[51~54]。自组装方式有在选择性溶剂中的缔合以及在金属或其它基质界面的吸附组装等^[55,56]。此外,聚肽共聚物在聚电解质的离子相互作用下^[57]和金属离子的配位作用下^[58],也可以发生自组装行为。

聚肽共聚物在选择性溶剂中形成胶束是较普遍的一种自组装现象。研究发现,PBLG 与 PEO 的嵌段共聚物在一定条件下可自组装形成聚合物胶束。Cho 等通过渗析的方法制备出了 PBLG/PEO 二嵌段共聚物通过自组装形成的纳米胶束^[59],纳米胶束的尺寸随共聚物中 PBLG 链段长度和含量的增加而增加,并与溶剂的组成有关。

Yoda 等对由 PBLG 与聚异戊二烯(PI)所组成的三嵌段共聚物(GIG)在选择性溶剂中的自组装行为进行研究,发现,PBLG 链段以 α -螺旋结构聚集在 A 区,而 PI 以无规线团结构聚集在 B 区,见图 4^[60],两区以层状结构排列,自组装成膜的形式。透水性试验表明,嵌段共聚物膜的亲水性比单纯 PBLG 有所增强,这主要是由于 PBLG 与聚异戊二烯交界处的 PBLG 分子内氢键被破坏,与水形成分子间氢键的结果。同时发现在 A 区内不仅存在氢键,还有色散力和极性的作用,而 B 区只受色散力的影响。

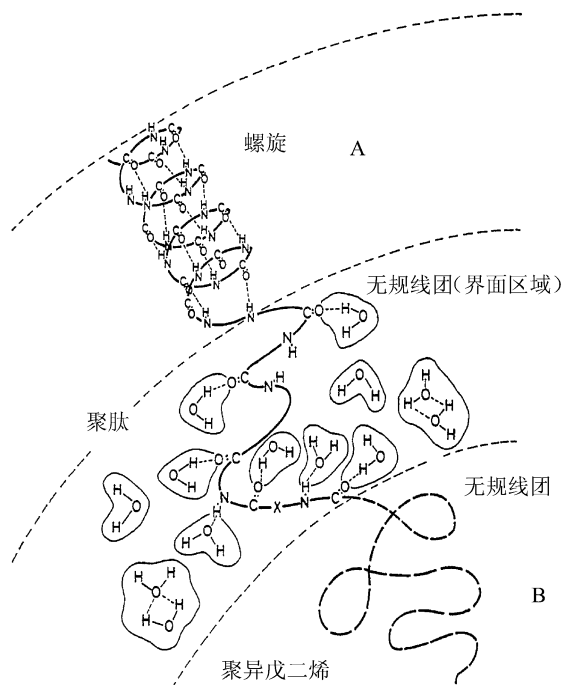


图 4 GIG 膜的微观结构示意图^[60]

Figure 4 Schematic representation of micro-heterophase structure of GIG membrane

Niwa 等^[61]用二硫化物改性低分子量 PBLG 的氨基端(N 端),并对改性产物 PBLG-SS 在金属金表面的均匀微孔自组装现象进行了研究。发现,当 Au 基质浸在 PBLG-SS 的氯仿溶液中时,PBLG-SS 是以双层多孔自组装形式存在的,而在 DMSO 中,这种双层结构转变成单层结构。单层结构中的空穴恰好适合于低分子量聚肽的螺旋结构体积,因而在 DMSO 的单层结构中 50% 以上的低分子

量聚肽以螺旋结构存在;在 CHCl_3 中低分子量聚肽则以无规线团形式存在。Williams 等也对类似的体系进行了研究,并用极化转换红外吸收光谱研究了聚肽含量、自组装时间和溶剂等因素对单层自组装体系的影响^[62]。

Kitaev 等^[63]以云母为基质,利用动态光散射、原子力显微镜等手段,研究了单一 PBLG 的自组装行为。发现 PBLG 是以纤维层状结构分布在云母表面,且不同分子量分布位置不同,即当两种不同分子量聚肽在二氧六环溶剂中以 1:1 混合时,小分子 PBLG 在动力学因素作用下,在靠近云母基质处组装,而较大分子则在氢键作用下与小分子形成第二层。这种有一定硬度的纤维超分子结构是很多体系的基本结构,例如生命组织器官就具有这种结构。Mihara 也对聚肽的纤维状自组装行为进行研究,并发现聚肽在自组装过程中伴随有 α -螺旋结构向 β -折叠结构的转变^[64]。

4 聚肽在生物材料领域的应用

氨基酸是组成生物蛋白质的最基本单元,人工合成的聚肽具有与蛋白质相类似的结构,和细胞、组织以及其它生物成分显示出良好的相容性;同时由于聚肽主链上存在大量肽键,在人体内极易受酶的作用,降解生成无毒的多肽或氨基酸^[65],因而又具有优良的生物降解性。例如有报道显示, γ -苯甲基-L-谷氨酸酯与亮氨酸的共聚物具有十分优良的组织亲和性,在植入实验小鼠体内 200 d 后,植入物周围有十分明显的新组织生长,共聚植入物还具备了良好的降解性能,降解速度随共聚组分的改变而发生变化^[66]。另外控制侧链基团的亲、疏水性也可改变降解速度。聚肽的这些特性决定了它在生物材料领域的广泛应用。

4.1 在药物控释体系中的应用

聚合物纳米粒子在药物输送方面具有许多优越性,如可缓释药物、延长药物作用时间,达到靶向输送目的;可以在保证药物作用的前提下,减少给药剂量、减轻或避免毒副反应,提高药物稳定性;还可以建立新的给药途径,包括体内局部给药、特殊药物的口服给药等。聚肽的生物相容性、生物降解性及特定条件下的自组装行为,使得聚肽及其共聚物在药物控制释放系统有十分广泛的应用前景^[67,68]。其中具有壳核结构的自组装纳米级聚肽胶束作为药物传递和控释的载体,引起了人们的广泛兴趣^[69,70]。用纳米级聚肽胶束作为药物载体对多肽类药物进行输送,可以有效克服多肽类药物易降解、生物半衰期极短、不易通过生物屏障等特有的缺点^[71],十分有利于基因药物的输送^[72]。

作为载体的聚肽纳米胶束主要有两亲性的聚肽嵌段共聚物胶束化产物、聚肽接枝共聚物胶束化产物及聚肽聚电解质复合形成的纳米胶束。Yokoyama 等^[73]合成出了聚乙二醇(PEG)与聚天冬氨酸(PAsp)的嵌段共聚物(PEG-PAsp),并将阿霉素(DOX)用化学结合的方式连接到 PAsp 链段的侧链上,形成核壳结构的纳米胶束载药体系。此体系具有一定的稳定性和极好的水溶性,可有效避免胶束在到达目标位之前被免疫系统吞噬,目前这一给药体系还处在动物实验阶段,不久将进入临床试验阶段^[74]。

Oh 等用制备的 PBLG-PEO 嵌段共聚物纳米胶束包裹亚德里亚霉素,使药物在体内循环时间更长,改善体内分布,避免了因局部药物浓度过高而产生的细胞毒性^[75]。

非键接的聚电解质复合物胶束是由带相反电荷的聚电解质与聚肽嵌段共聚物复合形成的。这种电解质复合物存在的最大问题是稳定性较差。Kataoka 等^[76]用 PEG-PLys(聚赖氨酸)嵌段共聚物与寡链 DNA 制得了这种纳米胶束,并采用可逆二硫桥键将内核交联,这种胶束在高盐浓度下是一

种稳定的状态,当遇到还原剂时交联键即发生断裂同时释放出 DNA。此种方法既可提高胶束稳定性又可避免稳定的交联结构阻碍胶束到达病变部位后药物的释放。

此外,对大尺寸的聚肽及聚肽共聚物粒子作为药物缓释载体的研究也取得了一定的进展。Markland 等^[77]对 PBLG 均聚物、PBDLG(聚 γ -苯甲基-D, L-谷氨酸酯)无规共聚物和 PBLG-PEO-PBLG 三嵌段共聚物作为蛋白质类药物载体的缓释性能进行了比较,发现改性后的 PBLG 的释放性能与原来相比均有一定的变化,PBDLG 体系对小分子聚肽药物的释放速度有较明显的影响;而三嵌段共聚物体系,不论是对小分子药物还是高分子蛋白药物,通过改变亲水基团的比例,均可以改变释放速度,这种行为不依赖于降解,而与药物蛋白的粒径大小和释放过程的环境温度有关。

聚(L-谷氨酸)(PLGA)是另一种被广泛用于药物缓释和靶向给药研究的聚肽。紫杉醇(TXL)与 PLGA 复合成酯或盐的形式后可以显著改进 TXL 的水溶性^[78,79],具有广谱抗癌性和良好的药代动力学性质,在体内消除缓慢,作用时间延长,临床发现对白血病细胞的治疗效果优于单独的 TXL。PLGA 的半乳糖或甘露糖酯化衍生物可作为肝细胞特殊药物的靶向载体,并且在肝脏中由酶作用被迅速降解成谷氨酸,不会在体内产生积蓄和毒副作用^[80]。

Sidman 等^[81]对聚肽类药物缓释体系的降解性作了系统研究,并得出结论:控制载体的尺寸和共聚物的组成不仅可以控制释放速度,还可以控制降解速度,这为体内埋植局部给药提供了良好的基础。

4.2 在组织工程学领域的应用

组织工程学是指使用复合构建物来开发可移植组织和部件或体外装置以达到修复和重建缺损功能目的的一门学科^[82]。组织工程构建物一般包括细胞支架和活细胞两部分。细胞支架是由生物相容性天然材料或合成材料制备而成,通过对支架微环境(表面配体种类及分布、多孔结构的设计、材料降解速率及产物等)的调节,来实现对细胞生长和功能的控制。目前广泛研究的组织工程用生物降解合成材料主要为聚乳酸(PLA)和聚乙交酯(PGA)等聚酯类化合物。前者除机械强度不足外,在临床中还发现患者出现由降解产生的酸性物质引起的非特异性无菌性炎症^[83];后者由于降解速度快,易出现崩解,使 PGA 支架整体塌陷,而且同样存在由降解形成的羧基局部积聚造成局部 pH 值下降引起的细胞中毒甚至死亡^[84]。与此相比,人工合成的聚肽及共聚物的分子由氨基酸单元组成,并具有手性(D 或 L)以及生物体内广泛存在的 α -螺旋、 β -折叠等二级结构,因而和细胞、组织以及其它生物成分显示出良好的生物相容性,其降解产物主要是易被生物体吸收的各种氨基酸,不会造成机体中毒引发炎症。此外,聚肽及其共聚物良好的力学性能、成膜性和可纺性^[85,86]使其在组织工程领域成为潜在的替代聚酯类化合物的新型支架材料。Higuchi 详细介绍了可降解聚肽以多孔膜的形式作为组织再生支架的可行性^[87]。

5 结论

聚肽同时具有高强度、可降解性、生物相容性、自组装行为、液晶现象等诸多的优点,这些独特的性能,引起了研究者浓厚的兴趣。目前聚肽的合成仍是聚肽研究的基础,随着合成技术的日益成熟,对聚肽性能的研究将日趋深入,聚肽作为生物高分子材料也将在药物控释体系、组织工程等领域得到更广泛的应用。预计今后有关聚肽的研究可能会有如下几种趋势:

(1)合成方法的改进。目前的聚肽的合成还有一定的难度,所能得到的聚肽种类也比较单一,采取新的引发体系,提高聚肽的转化率,控制聚肽的分子量,拓展聚肽的种类,是较为可行的方法。

(2)聚肽自组装性能的研究及应用。将 PEO 等水溶性分子引入聚肽分子链进行改性,制得两

亲性聚合物,可有效提高聚肽的水溶性并降低其免疫原性。将此体系用于药物缓释及组织工程材料有非常广阔的前景。

(3)聚肽材料的加工成型。利用其具有成膜性和可纺性的特点,加工出具有良好的力学性能的材料用于人体组织,在增强的同时又有良好的生物相容性和适度的生物降解性。

(4)聚肽均聚物及共聚物相行为及理论的研究。通过研究聚肽的链构象与相行为来模拟蛋白质结构与性能的关系,了解各种蛋白质生理作用,为研究蛋白质结构与功能之间的关系提供良好的模型。

参考文献:

- [1] Voet D, Voet J G. Biochemistry. New York: Wiley, 1990.
- [2] Yoda R. J Biomater Sci Polym Ed, 1998, 9(6): 561.
- [3] Hayashi T. Porima Daijesuto, 1997, 49(10): 17.
- [4] Deming T J. Adv Mater, 1997, 9: 299.
- [5] 游庆红,张新民,陈国广,等. 现代化工, 2002, 22(12): 56.
- [6] Bodanzsky M, Bodanzsky A. Practice of Peptide Synthesis. 2nd Ed. New York: Springer, 1994.
- [7] Wunsch E. Angew Chem Int Ed Engl, 1971, 10: 786.
- [8] Tohru K, Tadashi K, Nobuyoshi H. Makromol Chem, 1981, 182: 2127.
- [9] Deknatel I. Biopolymers, 1976, 15: 1869.
- [10] Quirk R P, Lee B. Polym Int, 1992, 27: 359.
- [11] Wulff G. Angew Chem Int Ed Engl, 1989, 28: 21.
- [12] Deming T J. Polym Prepr, 1996, 37(1): 435.
- [13] Baldwin M A, Cohen F E, Prusiner S B. J Biol Chem, 1995, 270: 19197.
- [14] Mestel R. Science, 1996, 273: 184.
- [15] Erik J S, Huai C W, et al. J Am Chem Soc, 1997, 119(21): 5053.
- [16] 阎隆飞,孙之荣. 蛋白质分子结构. 北京:清华大学出版社, 1999.
- [17] Walton A G. Polypeptides and Protein Structure. New York: Elsevier Science Publishers B V, 1981.
- [18] Abe A, Okamoto S, Kimura N, et al. J Aota Polymer, 1993, 44: 54.
- [19] Watanabe J, Okamoto S, Abe A. Liq Cryst, 1993, 15: 259.
- [20] Abe A, Furuya H, Okamoto S. Biopolymers, 1997, 15: 259.
- [21] 林嘉平,周达飞. 高分子学报, 2000, 5: 526.
- [22] Doty P, Holtzer A M, Bradbury J H, et al. J Am Chem Soc, 1954, 76: 4493.
- [23] Doty P, Bradbury J H, Holtzer A M. J Am Chem Soc, 1956, 78: 947.
- [24] Hayashi Y, Teramoto A, Kawahara K, et al. Biopolymers, 1969, 8: 403.
- [25] Doty P, Yang J T. J Am Chem Soc, 1956, 78: 498.
- [26] Subramanian R, Wittebort R J, Dupre D B. J Chem Phys, 1982, 77: 4694.
- [27] Subramanian R, Wittehort R J, Dupre D B. J Mol Cryst Liq Cryst, 1983, 97: 325.
- [28] Matsumoto T, Teramoto A. Biopolymers, 1974, 13: 1347.
- [29] Chen T, Heijima T, Abe A. Polymer Preprints, Jpn, 2002, 53: 556.
- [30] Teramoto A, Fujita H. J Macromol Sci Rev Macromol Chem, 1976, C15: 165.
- [31] Teramoto A. Seibutsu-Butsuri, 1973, 13: 149.
- [32] Saruta S, Einaga Y, Teramoto A. Polymer J, 1980, 12: 161.
- [33] Lin J P, Liu N, Chen J D, et al. Polymer, 2000, 41: 6189.
- [34] Lin J P, Abe A, Furuya H. Polymer Preprints, Jpn, 1994, 43: 1481.
- [35] Lin J P, Abe A, Furuya H, et al. Macromolecules, 1996, 29: 2584.
- [36] Lin J P. Polymer, 1997, 38: 4837.

- [37] Lin J P. *Polymer*, 1998, 39; 5495.
- [38] 林嘉平, 周达飞. *高分子学报*, 1999, (4); 436.
- [39] Liu N, Lin J P, Chen T, et al. *Polymer J*, 2001, 33(11); 898.
- [40] Subramanian R, Dupre D B. *J Chem Phys*, 1984, 81; 4626.
- [41] Ciferri A. *Liquid Crystallinity in Polymers*. New York: VCH Pub, 1991, Chapter 6.
- [42] Zimm B H, Bragg J K. *J Chem Phys*, 1959, 31; 526.
- [43] Dupre D B. *Biopolymers*, 1990, 30; 1051.
- [44] Wada A. *J Polymer Sci*, 1960, 45; 145.
- [45] Toth W J, Tobolsky A V. *Polymer Letters*, 1970, 8; 531.
- [46] Duke R W, Dupre D B. *Macromolecules*, 1974, 7; 374.
- [47] Toyoshima Y, Minami N, Sukigara M. *Mol Cryst Liq Cryst*, 1976, 35; 325.
- [48] Lin J P, Zhou H J, Zhou D F. *Polymer*, 2001, 42; 549.
- [49] Lin J P, Lin S L, Liu P H, et al. *Macromolecules*, 2003, 36; 6267.
- [50] Radzilowski L H, Carragher B O, Stupp S I. *Macromolecules*, 1997, 30; 2110.
- [51] Cheon J B, Jeong Y-II, Cho C S. *Polymer*, 1999, 40; 2041.
- [52] Higashi N, Koga T, Niwa M. *J Nanoscience and Nanotechnology*, 2001, 1(3); 309.
- [53] Yamamoto H, Horita C, Senoo Y, et al. *J Appl Polym Sci*, 2001, 79(3); 437.
- [54] Ham A K, Josef F L, Sebastien L. *Macromolecules*, 2000, 33; 7819.
- [55] Kimura S. *Kyoto Daigaku Nippon Kagaku Seni Kenkyusho Koenshu*, 2001, 58; 53.
- [56] Yokoi H, Kinoshita T, Kino Zairyo, 2001, 21(10); 38.
- [57] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31; 286.
- [58] Nishiyama N, Yokoyama M, Aoyagi T, et al. *Langmuir*, 1999, 15; 377.
- [59] Cho C S, Nah J W, Jeong Y I. *Polymer*, 1999, 40; 6769.
- [60] Yoda R, Komastuzaki S, Hayashi T. *Eur Polym J*, 1996, 32; 233.
- [61] Niwa M, Morikawa M A, Higashi N. *Sci Eng Rev Doshisha Univ*, 2000, 41(3); 185.
- [62] Williams A J, Gupta V K. *J Phys Chem B*, 2001, 105(22); 5223.
- [63] Kitaev V, Kumacheva E. *Polym Prepr*, 1998, 39(2); 1193.
- [64] Mihara H, Takashi Y. *Transactions of the Materials Research Society of Japan*, 2001, 26(2); 473.
- [65] Hayashi T, Iizuka Y, Oya M, et al. *Polym J*, 1993, 25; 481.
- [66] Anderson J M, Gibbons D F, Martin R L, et al. *Biomed Mater Symp*, 1970, 5; 197.
- [67] Skarda Vaclav, Rypacek Frantisek. *J Bioact Compat Polym*, 1997, 12(3); 186.
- [68] Markland P. *Diss Abstr Int B*, 1999, 59(7); 3373.
- [69] Lee T A, Alan T C, Apkarian R P, et al. *Adv Mater*, 2000, 12; 1105.
- [70] 查刘生, 高海峰, 府寿宽, 等. *高分子通报*, 2002, (3); 24.
- [71] Markland P, Zhang Y H, Amidon G L, et al. *J Biomed Mater Res*, 1999, 47(4); 595.
- [72] Kawashima Y. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47; 1.
- [73] Yokoyama M, Miyauchi M, Yamada N, et al. *J Control Rel*, 1990, 11; 269.
- [74] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47; 113.
- [75] Oh I, Lee K, Kowon H Y, et al. *Int J Pharm*, 1999, 181; 107.
- [76] Kakizawa Y, Harada A, Kataoka K. *J Am Chem Soc*, 1999, 121; 11247.
- [77] Markland P, Amidon G L, Yang V C. *Int J Pharm*, 1999, 178(2); 183.
- [78] Li C, Ke S, Wn O P, et al. *Clin Cancer Res*, 2000, 6; 2829.
- [79] Oldham E A, Li C, Ke S, et al. *Int J Oncol*, 2000, 16; 125.
- [80] Akamatsu K, Imai M, Yamasaki Y, et al. *J Drugs*, 1998, 6; 229.
- [81] Sidman K R, Schwope A D, Steber W D, et al. *Polym Prepr Am Chem Soc. Div Polym Chem*, 1979, 20(2); 27.

(下转 48 页)

New Progress in Preparing High-Solid Content Polymer Emulsions

AI Zhao-quan, ZHOU Qi-long, ZHANG Hong-tao

(Faculty of Chemistry and Material Science, Hubei University, Wuhan 430062, China)

Abstract: High-solid content is always an aim of emulsion polymerization. This paper classified the approaches of preparing high-solid content latex to three kinds according to the mechanisms, i.e. controlling the particle size distribution (PSD), amplifying the particle size, and deforming the particles, and reviewed the progress in preparation of high-solid content latex. Also, some prospect was given.

Key words: High-solid content; Latex; Preparation; Progress

(上接 28 页)

[82] Langer R, Vacanti J P. Tissue Engineering Science, 1993, 260(5110): 920.

[83] Bostman O M, Pihlajamaki H K. J Bone Joint Surg, 1998, 80-A: 1791.

[84] 丁珊, 李立华. 生物医学工程学杂志, 2002, 19: 122.

[85] Sederel W L, Bantjes A, Feijen J. Polymer, 1975, 16(10): 735.

[86] Toshi H, Yasuko I, Masanao O. Polymer Journal, 1993, 25(5): 481.

[87] Higuchi A. Porima Daijesuto, 2001, 53(7): 17.

The Structures and Properties of Polypeptides and Their Applications in Biomaterial Field

ZHANG Su-ning, CHEN Tao, LIN Jia-ping^{*}, LIN Shao-liang, LIU Chang-sheng,

TANG Dong-mei, TIAN Xiao-hui

(School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Polypeptide is a kind of polymer synthesized by amino acid and their derivatives. Due to their unique structures and properties, synthetic polypeptides recently have been studied widely in the field of protein simulation, macromolecular conformational study and biomedicine. This paper mainly reviews the research and application statues of polypeptides in synthesis, molecular conformational study, liquid crystal phase behavior, self-assembly behavior and drug delivery system. The developing tendency of polypeptides in tissue engineering is also discussed.

Key words: Polypeptide; Structures and properties; Biomaterial