

生物材料表界面与蛋白质及细胞的相互作用的研究进展

于 谦, 刘小莉, 吕仲林, 王 蕾, 石秀娟, 李 鑫, 陈 红*

(苏州大学材料与化学化工学部, 苏州 215123)

摘要:材料接触生物环境首先是通过其界面, 这种材料界面与生物环境中的生物分子及细胞之间的相互作用决定着材料生物功能的实现。因此, 调控材料与生物体的界面相互作用几乎是所有生物材料的研究及应用首先和必然面对的关键共性问题。本文综述了近年来我们课题组在生物表界面领域的研究及其最新进展。从分子层面上设计生物功能表面入手, 建立了一系列普适、高效、简单易行的表面功能化新方法用于改变材料表面的物理化学性质, 进而调控材料表面与蛋白质或细胞/细菌之间的相互作用。

关键词:生物材料表界面; 蛋白质; 细胞; 细菌; 相互作用

引言

材料与生物环境相互作用的表界面问题是研究生物材料的核心问题。在组织工程、蛋白质分离纯化、药物控制释放、人工植入材料、生物传感器及生物芯片等领域, 材料都是通过其表面与生物体环境发生相互作用, 正是这种作用来诱导生物过程的发生并导致材料生理功能的实现^[1, 2]。例如, 当合成材料植入体内后, 细胞膜表面的受体或其它识别分子会对与之接触的材料表面所能提供的信号产生迅速的响应, 并对该材料的异物属性加以区别。因此, 材料表面的性质直接关系到材料是否被生物体认可(即生物相容性), 以及对生命过程的诱导(即功能诱导性), 即材料的表面特征决定了材料的生物响应性^[3~5]。由此可见, 生物材料表界面是连接材料和生命体的桥梁, 是材料与生命体系相互识别的关键场所。深入理解材料和生物体的界面相互作用规律, 寻求合适的表面设计和修饰方法以调节材料表面性质, 进而实现材料和生命体的生物相容和功能诱导, 不但具有重要的理论价值, 也是发展新一代生物材料的基础。

作者课题组长期从事生物材料表界面的相关研究, 利用生物医学与高分子学科的交叉融合优势, 围绕生物医用高分子材料研究中亟待解决的基本科学问题, 在生物材料的生物相容性与功能化新途径方面, 开展了一系列工作^[6~12]。本文综述了近年来我们在生物表界面领域的研究及其最新进展, 具体包括以下三个方面:(1)建立了几类具有简便、高效、可控等特点的高分子材料表面功能化新方法;(2)考察了改性材料表面与蛋白质的相互作用, 特别是对功能性蛋白质的特异性吸附, 以实现表面的特定生物功能以及应用具有纳米级拓扑结构的材料表面对蛋白质吸附的调控;(3)考察了改性材料表面与细菌、细胞的相互作用, 得到了一系列具有高效抗菌性能和促进干细胞黏附分化的表面。

1 材料表面改性新方法的建立

通常表面化学改性方法可以分为以下两类:“接枝到表面”法(graft to)和“从表面接枝”法(graft

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.10.001

收稿:2015-06-10;修回:2015-06-15;

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 21334004, 21404076, 21304062), 国家杰出青年科学基金项目(No. 21125418)以及江苏省自然科学基金青年基金项目(No. BK20140316)资助;

作者简介:于谦(1982—), 男, 副教授, 主要从事生物材料表界面与刺激响应性高分子研究;

* 通讯联系人, E-mail:chenh@suda.edu.cn.

from)。“Graft to”方法是指预先设计带有活性端基的聚合物,再通过化学反应将其接枝到基材表面的一类方法^[13~17]。该方法能够对接枝聚合物的分子量和组成等性质进行预先调控,但由于接枝反应过程中高分子量的线性聚合物在溶液中不能完全伸展,由于空间位阻作用导致分子链之间难以紧密地排列,因此较难制备出高接枝密度的聚合物层。“Graft from”方法是指单体小分子在材料表面发生聚合反应,最终形成一层聚合物刷。与“graft to”方法相比,该方法能够获得较高的接枝密度,同时可以简单地通过聚合时间控制接枝层的厚度^[18~21]。

材料的表面特性是决定其生物相容性和功能诱导性的关键因素。因此,如何在不同性质的固体材料表面建立普适、高效、简单易行的表面改性新方法是影响材料后续功能化的关键问题^[22, 23]。近年来,我们已经在多种临床广泛应用的生物材料上建立了几类材料表面化学修饰的新方法。

1.1 材料表面双键化方法

聚氨酯(PU)因其良好的机械性能和生物相容性而被广泛应用于生物医学领域和分离领域^[13, 24]。但未经改性的 PU 表面在实际生物医用领域(如与血液相接触的人工血管)中仍存血液相容性不够理想这一缺陷,需要进行进一步修饰改性。我们根据—NCS 基团能够与活泼质子发生加成反应的原理,提出了一种简单易行、具有普适性的新方法^[25]。如图 1 所示,利用甲基丙烯酰异硫氰酸酯的—NCS 基团与 PU 表面的一N—H 官能团发生加成反应,简便、高密度地在 PU 表面引入了碳碳双键。该双键作为起始反应官能团,可与不同结构的乙烯基类单体在表面直接聚合,达到对 PU 表面的各种接枝改性,调控其表面特性的目的^[26~30]。例如,在 PU 表面接枝了亲水性聚合物聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)(PHEMA),赋予了表面优异的排斥非特异性蛋白质吸附的功能^[25]。而后,通过将 PHEMA 侧链上的羟基活化,高密度地链接了特异性的生物活性分子,进一步实现了高效的功能诱导^[26]。此外,我们采用类似的方法接枝了温度敏感性聚合物聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm),通过改变聚合条件有效地控制了接枝聚合物的分子量并获得了聚合物分子量与表面对蛋白质吸附和细胞黏附情况的相关规律^[28]。

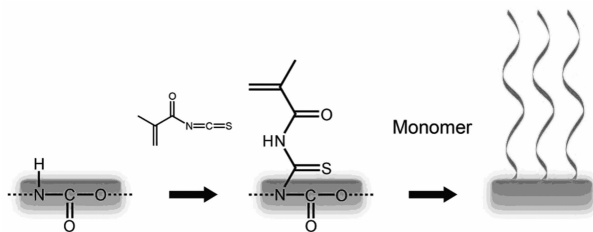


图 1 PU 表面引入双键进而引发自由基聚合接枝聚合物刷

Figure 1 Schematic procedure of functionalization of PU surfaces via incorporation of C—C double bonds followed by surface-initiated polymerization

此外,结合多巴胺分子优异的粘附性能以及传统自由基聚合物适用单体范围广的特点,我们提出了一种简单普适的材料表面功能化方法^[31]。如图 2 所示,利用含有碳碳双键的多巴胺衍生物分子在碱性溶液中发生的氧化自聚反应将其粘附到基材表面。而后通过自由基聚合接枝具有不同性质的聚合物刷。结果表明,该方法操作简单易行,并可以适用于聚合物、金属、非金属等多种材料的表面改性。

1.2 可见光引发聚合制备聚合物刷改性表面

聚二甲基硅氧烷(PDMS)弹性体具有透明度高、透气性好、生理惰性和生物相容性好等一系列优良的特性,被广泛应用于多种生物医疗领域^[32, 33]。近年来,通过化学方法对 PDMS 改性也成为一个研究热点。基于之前的工作^[34],我们提出了一种普适性强的、简便、快速、高效的 PDMS 表面改性方法^[35]。该法首先通过简单的混合及固化过程制备表面含有烷基 Br 的 PDMS 表面,然后在 $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ 和乙烯基单体存在下可见光引发 PDMS 表面自由基接枝聚合(如图 3 所示)。醋酸乙烯酯模型单体在 PDMS 表面的接枝动力学研究表明,该接枝聚合过程具有快速、高效的特点,且所接枝的聚醋酸乙烯酯转化为聚乙醇

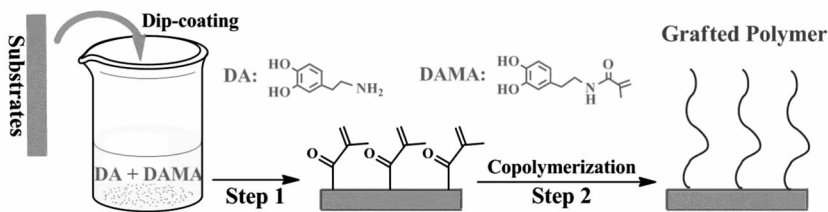


图 2 材料表面通过多巴胺衍生物引入双键进而引发自由基聚合接枝聚合物刷^[31]

Figure 2 Schematic procedure of functionalization of material surfaces via incorporation of C—C double bonds by dopamine derivatives followed by surface-initiated polymerization^[31]

后,赋予了 PDMS 表面良好的抗细胞、抗细菌粘附功能。该方法适用于多种非共轭乙烯基单体及共轭乙烯基单体,因此可以方便地根据所接枝聚合物的性质赋予 PDMS 表面不同的性能。

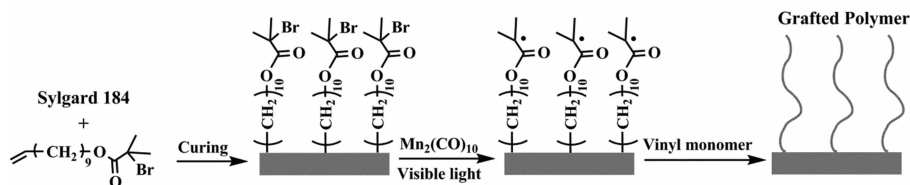


图 3 可见光引发聚合在 PDMS 表面接枝聚合物刷^[35]

Figure 3 Schematic procedure of visible light-induced polymerization from PDMS surface^[35]

1.3 通过主客体相互作用构建生物活性表面

生物活性表面就是在材料表面固定特异的生物活性分子,进而实现或者促进特殊的生物功能的材料表面。建立有效、简便、可控的制备生物活性表面的方法具有重要的基础理论研究和实际应用价值。我们利用 β -环糊精(β -CD)与金刚烷(Ada)之间的主客体相互作用构建了多种生物活性表面,并详细研究了生物活性表面的多样性、可逆性和可调控性^[36~39]。首先应用点击化学在 β -CD 上修饰了多种生物分子得到其衍生物,如甘露糖衍生物[β -CD(mannose)],生物素衍生物[β -CD(biotin)]以及赖氨酸衍生物[β -CD(lysine)];而后通过表面引发活性自由基聚合在硅片表面接枝了 NIPAAm 或 HEMA 与 Ada 单体的无规共聚物刷(P(NIPAAm-co-Ada)或 P(HEMA-co-Ada));最后通过主客体相互作用将 β -CD 衍生物固定在聚合物刷表面(如图 4 所示)。我们发现,固定了 β -CD(mannose)或 β -CD(biotin)的 P(NIPAAm-co-Ada)改性表面能够通过温度和金刚烷含量调节其对特异性蛋白质刀豆蛋白(ConA)或亲和素的吸附,并且表面都具有极好的抗非特异性蛋白吸附的性能。另外,简单通过十二烷基硫酸钠浸泡就能使共聚物刷上的 β -CD 衍生物分子从表面解离,从而使表面得到再生和再运用,这些性能有望用于生物传感器、生物分析、微流道设备等^[37]。另外,通过改变 β -CD 上修饰的赖氨酸个数以及利用纯 β -CD 稀释的简单方法可以调节表面的赖氨酸密度和表面对纤溶酶原(Plg)的吸附量和亲和力^[38]。此外,我们应用一步双键法在 PU 表面接枝了 P(HEMA-co-Ada)共聚物刷,分别利用共价固定法和主客体相互作用在表面逐步固定了 REDV 多肽和 β -CD(lysine)这两种功能分子。生物测试的结果表明,改性后表面同时具有了两种分子各自的生物学功能,即可以促进内皮细胞在表面的黏附与增殖以及溶解初生血栓,显著地提高了表面的血液相容性。特别地,由于两种分子是通过不同的方法逐步引入到表面,因此可以在不影响二者生物功能的前提下方便地调控二者的含量^[39]。

2 材料表面与蛋白质的相互作用

2.1 特异性吸附功能性蛋白质实现溶解血栓功能

蛋白质是具有特定结构和活性的生物大分子,是构成生物体的主要物质,在生物体的生命活动中起

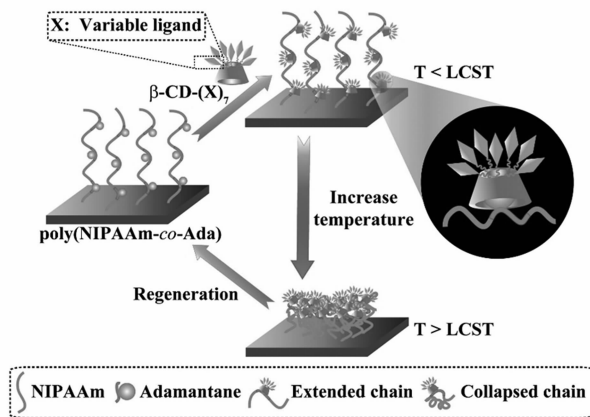


图 4 利用 β -CD 的衍生物与 P(NIPAAm-co-Ada) 修饰的表面之间的主客体相互作用制备温敏性生物功能平台的示意图^[37]

Figure 4 Schematic illustration of the preparation of bio-functional and thermo-responsive surfaces by the host-guest interaction between P(NIPAAm-co-Ada) and β -CD-(X)₇^[37]

着至关重要的作用。蛋白质在界面行为的研究,尤其是与生物材料表面的相互作用研究不仅是生物表界面研究中的核心,同时在很多生物医用和生物技术领域有着重要的意义。特别地,对于血液接触材料,需要材料表面具有排斥非特异性蛋白质吸附的能力以提高其血液相容性,从而抑制血栓的形成^[40~43]。作者课题组一直致力于发展一种能够溶解初生血栓的表面(纤溶表面),该表面的核心概念是模拟人体内纤维蛋白凝块表面自发激活纤溶系统的过程,通过引入纤溶酶原(Plg)及组织型纤溶酶原激活剂(*t*-PA)的亲性和配体—— ϵ -氨基自由的赖氨酸(ϵ -Lysine),从血液中选择性结合 Plg 并在 *t*-PA 的激活作用下转化为纤溶酶,进而溶解初生血栓^[7](如图 5 所示)。

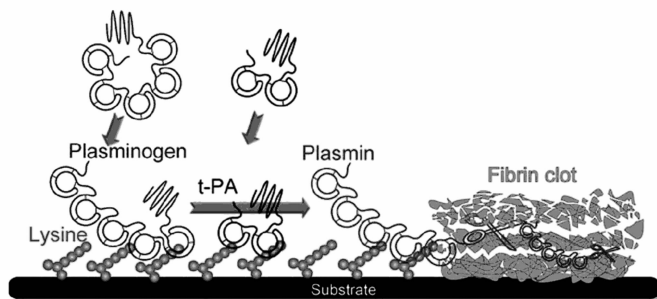


图 5 基于赖氨酸的能够溶解初生血栓的抗凝表面机理示意图^[7]

Figure 5 Schematic illustration of the lysine-based clot lysing surface^[7]

最初我们在生物医用高分子材料,如 PU 和 PDMS 表面通过“grafting to”的方法接枝具有优异的抗非特异性蛋白吸附能力的聚乙二醇(PEG),并在链末端固定 ϵ -Lysine,实现了对非特异性蛋白质的排斥以及对 Plg 的特异性吸附;结合了 Plg 的表面在 *t*-PA 的激活作用下表现出溶解初生血栓的功能,由此实现了表面纤溶系统的构建^[14~17]。为了提高表面 ϵ -Lysine 的接枝密度,我们进一步通过自由基聚合(“grafting from”)的方法在 PU 表面接枝 PHEMA,并利用其末端大量的羟基固定 ϵ -Lysine,该表面 ϵ -Lysine 密度($\sim 2.81 \text{ nmol/cm}^2$)比 PEG-Lysine 修饰的表面(0.76 nmol/cm^2)更高,从而进一步提高了对 Plg 的结合能力以及溶解血栓效率^[26]。我们还将该改性策略应用于 L605 钴铬合金冠状动脉支架上,同样在体外实现了纤溶功能,该方法为解决支架表面血栓问题提供了一条新的途径^[44]。为了进一步简化富含 ϵ -Lysine 的材料表面的制备,我们设计合成了一种含 ϵ -Lysine 的单体,该单体可与 HEMA 共聚合,从而可通过直接成膜或在 PU 表面接枝聚合的方式制备富含赖氨酸的材料表面^[45, 46]。与之前的方法相

比,该法步骤简单,且省去了 ϵ -NH₂ 保护-脱保护(需在强酸中进行)的过程。此外,该法制备的材料表面具有优异的抗非特异性蛋白质吸附的能力,并且其 ϵ -Lysine 含量高达 $\sim 9.85\text{nmol/cm}^2$,能够更为快速地溶解初生血栓。目前,我们仍在努力完善纤溶表面,并致力于构建和优化可原位产生纤溶酶的表面^[30,47],相信不断完善后的纤溶表面将会为解决血液接触材料的血栓问题带来突破性的进展。

2.2 具有纳米级拓扑结构表面对蛋白质吸附的调控

当材料的尺寸到达纳米范围以后,会表现出许多块体材料所不具有的独特优异性能。硅纳米线阵列(silicon nanowire arrays, SiNWAs)因其具有优异的电学、光学性能和纳米结构所带来的化学特性已日益受到科学工作者的关注^[11]。研究表明,将纳米级粗糙结构引入材料表面在显著增加材料表面积的同时,也能够对表面的某些性质(特别是浸润性)产生放大效应^[48]。基于此,我们利用表面引发聚合的方法在 SiNWAs 上修饰了几种刺激响应性聚合物,研究二者的协同效应对改性表面与蛋白质相互作用的影响^[49~52]。

我们发现修饰了聚甲基丙烯酸(PMAA)的 SiNWAs 表面表现出明显的蛋白质吸附 pH 响应性^[49]。对于模型蛋白质溶菌酶,其在 pH=4 时的吸附量是其在 pH=9 时的吸附量的约 70 倍。此外,绝大多数于 pH=4 时吸附在 SiNWAs-PMAA 表面的蛋白质都可以通过升高 pH 值得以释放,且释放的蛋白质仍保持活性。特别地,这种具有 pH 响应性的蛋白质吸附行为具有可重复性,表明该表面对于蛋白质的控制释放和固定化酶领域具有一定的意义。另外,我们发现修饰了 PNIPAAm 的 SiNWAs 表面具有独特的蛋白质吸附行为^[51, 52]。一方面,对于具有正常构象的蛋白质,与 PNIPAAm 改性的平整硅表面相比,纳米级粗糙结构的引入导致蛋白质吸附的温敏性降低。与未改性的 SiNWAs 表面相比,PNIPAAm 改性后对三种模型蛋白质(纤维蛋白原、人血清白蛋白和溶菌酶)的吸附量都降低了超过 99.9%。这种排斥非特异性蛋白质吸附的性能可能是来源于表面形成的水合层阻碍了蛋白质与表面的接触^[51];另一方面, SiNWAs-PNIPAAm 表面对变性蛋白质表现出较强的温敏性吸附能力。如图 6 所示,在温度高于其低临界溶解温度(LCST)时,该表面能够在正常蛋白质和变性蛋白质的混合溶液中选择性吸附变性蛋白质,同时吸附的蛋白质能够在温度降低到 LCST 以下时得到释放,达到选择性分离变性蛋白质的目的^[52]。

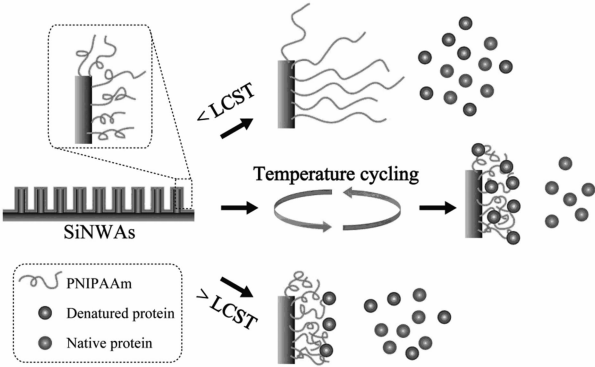


图 6 修饰了 PNIPAAm 的 SiNWAs 在温度低于 LCST,高于 LCST 以及在处于温度循环条件下时与正常蛋白质和变性蛋白质之间的相互作用示意图^[52]

Figure 6 Schematic of the SiNWAs-PNIPAAm and its interaction with native and denatured proteins at temperatures below the LCST, above the LCST, and under temperature cycling conditions ^[52]

3 材料表面与细菌、细胞的相互作用

3.1 高性能抗菌表面的设计

抗菌材料在食品包装、水处理和植入医学装置等领域具有重要的应用价值和研究意义^[53, 54]。壳聚糖和聚甲基丙烯酸-N,N-二甲氨基乙酯(PDMAEMA)等多种抗菌聚合物由于其高稳定性和较小的环境

影响而广泛应用于抗菌材料的表面改性。我们发现了一种基于季铵化 PDMAEMA 的高效抗菌材料^[55]。通过表面引发原子转移自由基聚合(SI-ATRP)的方法将 PDMAEMA 接枝到 SiNWAs 表面,然后用氯化苄实现 PDMAEMA 的季铵化。聚合物在 SiNWAs 表面的接枝密度显著高于同样处理的平面硅,导致大肠杆菌在 SiNWAs 上的黏附量更高($34.6 \pm 0.39 \times 10^6$ 细胞/ cm^2 与 $5.0 \pm 0.15 \times 10^6$ 细胞/ cm^2)。而细菌在季铵化纳米材料表面孵育 18 h 后细菌死亡率达 95%,而硅平面上的死亡率仅为 45%。这些结果表明,季铵化 PDMAEMA 改性的硅纳米线阵列表面抗菌聚合物的接枝密度较高,由此导致细菌黏附和死亡率的提高,从而使其成为一种高效的抗菌材料。此外,3,6-O-磺化壳聚糖改性的硅平面具有很好的水解细菌细胞壁的活性,而且该改性表面可以进一步吸附大量的溶菌酶并保持溶菌酶的原有活性。这种负载了大量杀菌试剂的表面可以杀死绝大部分粘附的大肠杆菌,而且可以通过简单的高盐处理实现材料表面的再生和抗菌活性的恢复^[56]。

3.2 材料表面与干细胞的相互作用

胚胎干细胞是一类具有无限增殖能力的细胞系,几乎可以分化成为机体的所有细胞类型。由于胚胎干细胞可以在体外培养的条件下大量扩增并诱导分化成为特定的细胞类型,因此在基因筛选、药物开发、器官移植和细胞治疗等方面有着广泛的应用前景。材料表面拓扑结构以及可溶性细胞因子作为胚胎干细胞行为调控诸多因素中非常重要的两个因素,其研究受到越来越广泛的关注。

一方面,作者课题组利用葡萄糖还原氯金酸的方法,成功制备了具有纳米、较低亚微米、亚微米、较高亚微米和微米级表面粗糙度的金纳米粒子聚集体薄膜(简称金膜),并系统研究了表面粗糙度对胚胎干细胞全能性的调控作用^[57]。我们发现,与光滑的金表面相比,具有纳米和较低亚微米级表面粗糙度的金膜($R_q < 392\text{nm}$)可以很好地维持胚胎干细胞长期培养时的全能性,而具有较高亚微米和微米级表面粗糙度的金膜($R_q > 573\text{nm}$)明显导致胚胎干细胞全能性的降低,加速了细胞不定向分化的速率;并且这种全能性的丧失会直接降低其后续定向诱导分化的能力(如图 7 所示)。进一步,通过分析钙黏蛋白介导的细胞-细胞间相互作用和整合素介导的细胞-基材间相互作用对不同粗糙度金膜表面胚胎干细胞全能性产生差异的原因进行了探讨。

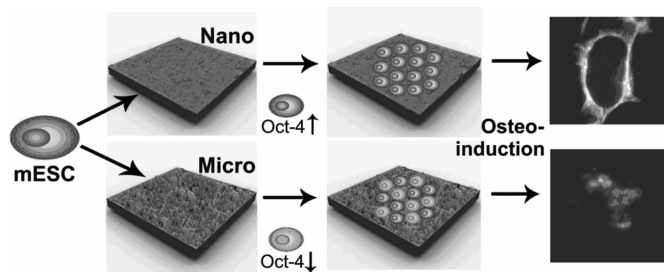


图 7 胚胎干细胞分别在具有纳米和微米级表面粗糙度的金膜上培养后的全能性 (Oct-4 基因表达量越高代表细胞全能性越好)以及后续成骨诱导分化图^[57]

Figure 7 The pluripotency status and osteoinduction behaviors of mouse embryonic stem cells cultured on nano-rough and micro-rough GNPL respectively. Higher expression level of Oct-4 gene represents better cell pluripotency^[57]

另一方面,糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)是一类由生物体产生的多功能性活性大分子,它在细胞黏附、增殖、分化以及抗凝血等生理过程中都发挥着十分关键的作用。我们发现,廉价易得的壳聚糖作为糖胺聚糖类似物的一种,经过简单的化学方法改性,所得到的磺化壳聚糖也具有类似天然肝素的定向诱导胚胎干细胞向神经方向分化的生物功能^[58]。同时,不同磺化位点的磺化壳聚糖对胚胎干细胞的神经过诱导效果各不相同,相比于 2-N-磺化壳聚糖,6-O-磺化壳聚糖的神经过诱导效果更好。此外,磺化程度也影响着神经分化的效率,磺化度为 0 的壳聚糖不能诱导胚胎干细胞的神经过分化,随着磺化度的提高,其诱导胚胎干细胞神经分化的能力也随之提高。然而,通过增加磺化位点来提高磺化度却并不一定能提高神经分化的效果。由此表明,磺化壳聚糖对胚胎干细胞的神经过诱导是通过磺化度及磺化位点两者的协同

作用共同完成,但相比于磺化度,磺化位点的作用显得更为重要。

4 结 论

本文综述了作者课题组在最近几年来在生物表界面领域的研究进展。一方面,我们发展了多种普适、高效、简单易行的表面功能化新方法,为材料表面的后功能化奠定了理论基础并提供了切实可行的技术平台;另一方面,我们围绕调控生物材料表界面与生物环境之间相互作用这一核心科学问题,开发了一系列具有特定生物功能的材料表面,并应用其调控蛋白质、细菌、细胞与表面的相互作用。这些表面为生物医用材料与器件,特别是抗凝血材料与器件,组织工程材料、抗菌材料和医用植入材料的发展提供了重要的科学依据并具有潜在的应用价值。

参考文献:

- [1] Anderson J M. *Annu Rev Mater Res*, 2001, 31: 81~110.
- [2] Castner D G, Ratner B D. *Surf Sci*, 2002, 500: 28~60.
- [3] Langer R, Tirrell D A. *Nature*, 2004, 428: 487~492.
- [4] Ma Z W, Mao Z W, Gao C Y. *Colloids Surf B*, 2007, 60: 137~157.
- [5] Meyers S R, Grinstaff M W. *Chem Rev*, 2012, 112: 1615~1632.
- [6] Chen H, Yuan L, Song W, Wu Z, Li D. *Prog Polym Sci*, 2008, 33: 1059~1087.
- [7] Li D, Chen H, Brash J L. *Colloids Surf B*, 2011, 86: 1~6.
- [8] Yu Q, Zhang Y, Wang H, Brash J, Chen H. *Acta Biomater*, 2011, 7: 1550~1557.
- [9] Yuan L, Yu Q, Li D, Chen H. *Macromol Biosci*, 2011, 11: 1031~1040.
- [10] Li D, Zheng Q, Wang Y, Chen H. *Polym Chem*, 2014, 5: 14~24.
- [11] Yu Q, Liu H, Chen H. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 7849~7860.
- [12] Yu Q, Wu Z, Chen H. *Acta Biomater*, 2015, 16: 1~13.
- [13] Chen H, Hu X, Zhang Y, Li D, Wu Z, Zhang T. *Colloids Surf B*, 2008, 61: 237~243.
- [14] Chen H, Wang L, Zhang Y X, Li D, McClung W G, Brook M A, Sheardown H, Brash J L. *Macromol Biosci*, 2008, 8: 863~870.
- [15] Chen H, Zhang Y, Li D, Hu X, Wang L, McClung W G, Brash J L. *J Biomed Mater Res*, 2009, 90A: 940~946.
- [16] Hu X, Zhang Y, Zhang T, Yu Q, Chen H. *Chem J Chin Univ*, 2009, 30: 613~617.
- [17] Li D, Chen H, Glenn McClung W, Brash J L. *Acta Biomater*, 2009, 5: 1864~1871.
- [18] Wu Z, Chen H, Liu X, Zhang Y, Li D, Huang H. *Langmuir*, 2009, 25: 2900~2906.
- [19] Yu Q, Zhang Y, Chen H, Wu Z, Huang H, Cheng C. *Colloids Surf B*, 2010, 76: 468~474.
- [20] Yu Q, Zhang Y, Chen H, Zhou F, Wu Z, Huang H, Brash J L. *Langmuir*, 2010, 26: 8582~8588.
- [21] Zhang Y, Yu Q, Huang H, Zhou F, Wu Z, Yuan L, Li D, Chen H. *Soft Matter*, 2010, 6: 2616~2618.
- [22] Barbey R, Lavanant L, Paripovic D, Schüwer N, Sugnaux C, Tugulu S, Klok H A. *Chem Rev*, 2009, 109: 5437~5527.
- [23] Xu F J, Neoh K G, Kang E T. *Prog Polym Sci*, 2009, 34: 719~761.
- [24] Archambault J G, Brash J L. *Colloids Surf B*, 2004, 33: 111~120.
- [25] Wu Z, Chen H, Huang H, Zhao T, Liu X, Li D, Yu Q. *Macromol Biosci*, 2009, 9: 1165~1168.
- [26] Li D, Chen H, Wang S, Wu Z, Brash J L. *Acta Biomater*, 2011, 7: 954~958.
- [27] Wu Z, Chen H, Li D, Brash J L. *Acta Biomater*, 2011, 7: 1993~1998.
- [28] Zhao T, Chen H, Zheng J, Yu Q, Wu Z, Yuan L. *Colloids Surf B*, 2011, 85: 26~31.
- [29] Wu Z, Chen H, Liu X, Brash J L. *Macromol Biosci*, 2012, 12: 126~131.
- [30] Li D, Wang S, Wu Z, Chen H, Brash J L. *Soft Matter*, 2013, 9: 2321~2328.
- [31] Du J, Liu X, Liu W, Wu Z, Chen H. *Sci Chin Chem*, 2014, 57: 654~660.
- [32] Gan J, Chen H, Zhou F, Huang H, Zheng J, Song W, Yuan L, Wu Z. *Colloids Surf B*, 2010, 76: 381~385.
- [33] Wu Z, Tong W, Jiang W, Liu X, Wang Y, Chen H. *Colloids Surf B*, 2012, 96: 37~43.
- [34] Xiong X, Liu W, Luan Y, Du J, Wu Z, Chen H. *Langmuir*, 2014, 30: 5474~5480.
- [35] Xiong X, Wu Z, Pan J, Xue L, Xu Y, Chen H. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 629~634.
- [36] Shi X J, Chen G J, Wang Y W, Yuan L, Zhang Q, Haddleton D M, Chen H. *Langmuir*, 2013, 29: 14188~14195.

- [37] Shi X, Chen G, Yuan L, Tang Z, Liu W, Zhang Q, Haddleton D M, Chen H. *Mater Horiz*, 2014, 1: 540~545.
- [38] Shi X, Zhan W, Chen G, Yu Q, Liu Q, Du H, Cao L, Liu X, Yuan L, Chen H. *Langmuir*, 2015, 31: 6172~6178.
- [39] Zhan W, Shi X, Yu Q, Lyu Z, Cao L, Du H, Liu Q, Wang X, Chen G, Li D, Brash J L, Chen H. *Adv. Funct. Mater.* 2015, DOI:10.1002/adfm.201501642.
- [40] Banerjee I, Pangule R C, Kane R S. *Adv Mater*, 2011, 23: 690~718.
- [41] Schlenoff J B. *Langmuir*, 2014, 30: 9625~9636.
- [42] Kidane A G, Salacinski H, Tiwari A, Bruckdorfer K R, Seifalian A M. *Biomacromolecules*, 2004, 5: 798~813.
- [43] Jiang S, Cao Z. *Adv Mater*, 2010, 22: 920~932.
- [44] Wang S, Li D, Chen H, Wu Z, Xu Y, Brash J L. *J Biomater Sci, Polym Ed*, 2013, 24: 684~695.
- [45] Tang Z, Li D, Liu X, Wu Z, Liu W, Brash J L, Chen H. *Polym Chem*, 2013, 4: 1583~1589.
- [46] Tang Z, Liu X, Luan Y, Liu W, Wu Z, Li D, Chen H. *Polym Chem*, 2013, 4: 5597~5602.
- [47] Liu Q, Li D, Zhang W, Luan Y, Du H, Liu X, Brash J L, Chen H. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 69396~69944.
- [48] Sun T L, Wang G J, Feng L, Liu B Q, Ma Y M, Jiang L, Zhu D B. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 357~360.
- [49] Yu Q, Chen H, Zhang Y, Yuan L, Zhao T, Li X, Wang H. *Langmuir*, 2010, 26: 17812~17815.
- [50] Wang L, Wang H, Yuan L, Yang W, Wu Z, Chen H. *J Mater Chem*, 2011, 21: 13920~13925.
- [51] Yu Q, Li X, Zhang Y, Yuan L, Zhao T, Chen H. *RSC Adv*, 2011, 1: 262~269.
- [52] Wang H, Wang Y, Yuan L, Wang L, Yang W, Wu Z, Li D, Chen H. *Nanotechnology*, 2013, 24: 105101.
- [53] Katsikogianni M, Missirlis Y F. *Eur Cell Mater*, 2004, 8: 37~57.
- [54] Meng J, Zhang P, Wang S. *Chem Asian J*, 2014, 9: 2004~2016.
- [55] Wang H, Wang L, Zhang P, Yuan L, Yu Q, Chen H. *Colloids Surf B*, 2011, 83: 355~359.
- [56] Tan M, Wang H, Wang Y, Chen G, Yuan L, Chen H. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 569~576.
- [57] Lyu Z, Wang H, Wang Y, Ding K, Liu H, Yuan L, Shi X, Wang M, Wang Y, Chen H. *Nanoscale*, 2014, 6: 6959~6969.
- [58] Ding K, Wang Y, Wang H, Yuan L, Tan M, Shi X, Lyu Z, Liu Y, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 20043~20050.

Research Progress on the Interactions of Biomaterial Surfaces/Interfaces with Proteins and Cells

YU Qian, LIU Xiao-li, LYU Zhong-lin, WANG Lei, SHI Xiu-juan, LI Xin, CHEN Hong*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Materials contact with biological systems through their surfaces/interfaces; the interaction of material surfaces with the biomolecules and cells in the biological environment plays an important role to determine the realization of the biological functionalities of the materials. Therefore, the regulation of the interactions between the materials and the organism is the key issue in the research and application of biomaterials. In this review, we summarized the recent research progress of our group in the field of biointerfaces. Based on the design of biofunctional surfaces on the molecular level, we have established a series of facile modification methods with high efficiency and general applicability to change the physical and chemical properties of material surfaces, and thus to regulate the interactions of material surfaces with a variety of biological molecules (such as proteins) or cells/bacteria.

Key words: Biomaterial surfaces/interfaces; Protein; Cell; Bacteria; Interaction