

树枝状大分子在生物医学领域的研究与应用*

李桂英 张其震 李爱香

(山东大学化学与化工学院, 济南 250100)

摘要 树枝状大分子是一类具有特定三维结构和高度支化结构的新型大分子,其独特的分子结构和物理化学性质使之在许多领域有广泛的用途。本文着重介绍了树枝状大分子作为药物载体、基因载体、磁共振造影剂和硼中子俘获治疗试剂等在生物医药领域中的应用研究进展。

关键词 树枝状大分子 医学

中图分类号 R318 **文献标识码** A **文章编号** 1006-4915(2003)01-0057-03

The Research and Applications of Dendrimers in Biology and Medicine

Li Guiying Zhang Qizhen Li Aixiang

(School of Chemistry & Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

Abstract Dendrimers are a class of macromolecules with a regular and highly branched three-dimensional architecture. Owing to the unique features, dendrimers have potential applications in many areas. In this paper, the research and applications of dendrimers in the fields of medicine such as drug delivery, gene carriers, MRI and BNCT were reviewed.

Key words Dendrimers Medicine

树枝状大分子是近几年来出现的一类新型大分子,它是通过支化基元逐步重复的反应得到的一类具有高度支化结构的大分子。树枝状大分子与传统的线性大分子相比有以下几个显著特点:(1)树枝状大分子有明确的分子量及分子尺寸,结构规整,分子体积、形状和功能基都可在分子水平上精确控制;(2)树枝状大分子一般由核心出发,不断向外分支,代数较低时一般为开放的分子构型,随代数的增加和支化的继续,从第四代开始,分子由敞开的松散状态转变为外紧内松的球形三维结构(如图1),分子内部具有广阔的空腔,分子表面具有极高的官能团密度;(3)树枝状大分子有很好的反应活性及包容能力,在分子中心和分子末端可导入大量的反应性或功能性基团,用作具有特殊功能的高分子材料^[1,2]。

由于树枝状大分子的分子量分布单一、内部具有广阔的空腔和表面具有极高的官能团密度,决定了它可以作为蛋白质、酶和病毒理想的合成模拟物,而且树枝状大分子很容易进行官能化,因此在生物和医学领域得到了广泛应用,如内部空腔可以包裹

药物分子,末端基团通过修饰可连接基因和抗体等活性物质。

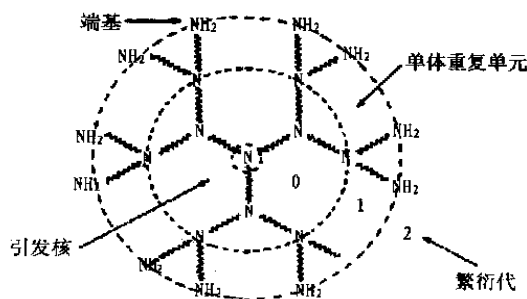


图1 聚酰胺-胺树枝状大分子结构示意图

Fig1 Structure sketch of Dendrimers

目前树枝状大分子在生物医学领域的研究主要集中在:抗微生物制剂、药物载体、基因载体、免疫制剂、硼中子俘获治疗试剂、磁共振造影剂等。

1 抗微生物制剂

树枝状大分子的三维结构可清晰的划分为核心和表面两部分,在核心和表面之间可以同时发生主

* 作者简介:李桂英(1975年—),女,在读硕士研究生。

体与客体分子的选择性结合,这与生物体内的许多生物活动类似,如:酶的专一催化作用,抗体—抗原的选择性结合,蛋白质和 DNA 的复制等。

树枝状大分子致密的结构和末端大量可利用的功能基团,在抗微生物制剂方面具有广泛用途。Chen^[3]等在树枝状大分子表面连接了季铵盐,并检测了该产物的抗微生物性,结果显示这些树枝状大分子的抗微生物性能与它们的小分子对应物相比提高了两个数量级,与表面同样经季铵盐改性的超支化聚酯相比,抗微生物性能也明显提高,这可能与超支化高分子的结构缺陷有关。PAMAM 树状大分子—铂复合物显示出强的抗肿瘤活性,而单独的铂却没有这种性能,而且这种复合物的毒性低。

树状大分子表面经碳水化合物改性后,可以作为树状盒子包埋客体分子,成为树状大分子—蛋白质、树状大分子—抗体复合体等^[4]。Roy 等由 L—赖氨酸核与末端被修饰的糖类反应得到了一系列表面为唾液酸基团的糖基树状大分子。与单唾液酸分子相比,带 8 或 16 个唾液酸基团的树状大分子(第 3 或第 4 代)有更强的结合能力。对流感病毒 A 的研究表明,第四代唾液酸树状分子对人类红血球聚集的抑制能力比单唾液酸分子高 158 倍。Lee 等合成了二、三代糖苷树状分子,对兔子(GalNAc)₃肝外源凝集素呈现高的结合能力,结合力的提高是多分支的糖苷与外源凝集素多个结合位点同时协同作用的结果。

在医药化学领域,许多药物的目标受体具有多个结合为点,树状大分子的多功能性和多位点结合能力使得每个树枝状大分子可结合多个活性物质,使其在该领域的发展非常有利。“树状盒子”可以包裹小分子药物,并且可以通过修饰树状分子的外围立体拥挤程度选择性释放客体分子,可以作为药物的可控释放体系。树枝状单分子胶束在很大的浓度范围内都保持分散的状态,不互相聚集,与传统的胶束相比,不受临界胶束特征浓度(CMC)的影响,因此树枝状单分子胶束可用于药物载体^[5]。用 PEG(聚乙二醇)修饰树状大分子,不仅在适当的条件下可以释放阿霉素和甲氨蝶呤,而且同时加强了载体的生物相容性。

2 基因载体

在基因疗法中,许多载体都被用来携带遗传物质,但它们往往限制在特定种类的细胞间,且转移效率不高。聚阳离子和聚阴离子的静电相互作用产生

的电中性对人造基因转移载体的制造非常有用。近年来,单分散性、稳定性好的 PAMAM(聚酰胺胺)树枝状大分子作为基因载体的研究得到了广泛发展。

末端为胺基的 PAMAM 树枝状大分子在生理 pH 条件下为聚阳离子,且有很好的溶解性,非常适合作为 DNA 的载体,能有效地在不同的细胞类型间转移遗传物质,转移效率随代数的增加而升高,五至十代树状大分子具有很高的转移效率。这归功于 PAMAM 的树形空腔和对 DNA 的亲和能力。1993 年,Haenster 等首先报道了 PAMAM 树状大分子用作基因转染剂,五代以上树状大分子能将 DNA 高效转染到不同的哺乳动物细胞中,转染效率高于脂质体。树状大分子在转运寡核苷酸方面也优于脂质体,并且具有转运反义寡核苷酸的能力。反义寡核苷酸补充到细胞核苷酸特定靶子链区上,能够调节生物体内、体外基因表达,因此在体外用 PAMAM 树枝状大分子进行反义寡核苷酸转染进细胞线粒体内的研究具有和很大的实用意义。阳离子的 PAMAM 树枝状大分子与阴离子的寡核苷酸以静电结合显示出很强的转运活性,并且在不同的 pH 条件和离子强度下都非常稳定。在另一研究中 PAMAM 树状大分子被用来作为寡核苷酸排布的探测器,作为聚合酶链反应的原料。

3 免疫制剂

生物活性分子连接在树枝状大分子表面,能够增强其生理活性。早在 1988 年,Tam 等已将多肽与树状赖氨酸相连得到了多抗原蛋白(MAPs),可用于免疫制剂、疫苗、诊断剂、抑制剂、人造蛋白质、类似物纯化和传递内细胞的载体等。这些 MAPs 注射到小鼠或兔子体内时,能够产生高的抗体反应,这是因为在 MAPs 中含有高的抗原含量(82%),而按照传统方法,抗原蛋白总是被连接到一个相对较大的载体上,从而降低了具有抗原活性的多肽含量。树枝状多肽的优势还在于,赖氨酸载体是非免疫性的,从而消除了传统载体蛋白可能带来的不必要的免疫反应。用树状大分子作为流感疫苗的免疫佐剂可避免毒性问题。树枝状大分子的另一优势在于它可以与抗原形式的流感病毒通过静电结合。PAMAM 树状大分子与抗体结合可用于免疫测定,它能够同类型免疫测定与异类免疫测定的优点结合起来,克服一般免疫测定中的一些缺点,如强的背景信号或较长的培养时间。而且树枝状大分子—抗体复

合物用于免疫测定,整个过程都可以在溶液中进行^[6,7]。

4 硼中子捕获治疗试剂

癌症治疗中的最新疗法为硼中子捕获治疗(BNCT),在这种疗法中,当¹⁰B 受到低能热中子激发时发生核裂变,产生的细胞毒素和能量可选择性的破坏恶性细胞而不损坏正常细胞。这种疗法的关键在于将足够的¹⁰B 化合物送抵癌细胞以产生持续的对癌细胞致死性的反应,水溶性硼树状大分子的合成适应了这一要求,每个树状大分子可结合 250 ~ 400 个¹⁰B 形成树状大分子,分子中连入 PEG 保证了树状大分子的水溶性。Qualmann 等将赖氨酸基硼树状大分子偶联到抗体上,使抗体与抗原可以选择性结合,硼树状大分子—单克隆抗体结合物具有与单克隆抗体一样的治疗效果,并且结合物经肝脏滤过不滞留在肿瘤内,在电子光谱成像(ESI)中成功的作为蛋白质的探针^[8]。

5 磁共振成像造影剂

树枝状大分子在医学上的另一应用在于成像领域,树枝状 Gd()螯合物可用作磁共振成像(MRI)造影剂,对靶器官进行成像,用以检查大脑及器官组织中血流的变化。Wiener 等将螯合剂二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)连接到 PAMAM 树状大分子上,再与 Gd()螯合成为树枝状磁共振成像造影剂^[9]。与单螯合剂相比,具有大量螯合位点的树状分子螯合剂在血池中循环时间延长,增加了造影剂的弛豫时间,增强了造影效果。若在树枝状大分子造影剂复合物中的树枝状大分子表面再接上叶酸,肿瘤表面的叶酸受体就能够特异的高亲和性结合树枝状大分子复合物,这使得树枝状大分子—造影剂复合物对肿瘤细胞更具有靶向性。

6 结语

树枝状大分子由于特殊的结构和性能以及在材

料科学、生命科学、医学等领域的应用而成为现代科学领域中的重要内容。随着对树枝状大分子研究的进一步深入,今天,研究的热点已不止局限于合成特殊结构的树状大分子,更重要的在于研究树状大分子的功能化和树状大分子的特殊应用方面。树枝状大分子独特的分子结构,分子中有大量的反应活性基团或功能基团,作为生物医药材料的应用愈来愈广泛,在抗微生物制剂、药物载体、基因载体、免疫制剂、硼中子俘获治疗试剂、磁共振造影剂等方面具有很大的应用潜力。对这一领域的研究表明树枝状大分子有许多独特和更优异的性能,相信在不久的将来,新型树枝状大分子的合成及其功能的开发应用将会进一步展开。

参 考 文 献

- 1 Grayson M S, Frechet J M J. Convergent dendrons and dendrimers. Chem. Rev., 2001, 101: 3819 ~ 3867.
- 2 Bosman W A, Janssen M H, Meijer W. About dendrimers: structure, physical property and functions. Chem. Rev., 1999, 99: 1665 ~ 1688.
- 3 Chen Z C, Cooper S L. Quaternary Ammonium functionalized polypropylene Polym. Mater Sci Eng, 1999, 81: 483 ~ 484.
- 4 Mammen M, Choi S - K, Whitesides G M. Palyvalent interactions in biological system. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37: 2754 ~ 2794.
- 5 Chen Z C, Cooper S L. Recent advances in antimicrobial dendrimers. Advanced Materials. 2000, 11: 863 ~ 846.
- 6 Shao J, Tam J P. Unprotected peptides as building blocks for the synthesis of peptide dendrimers with oxime, hydrazone and thiazolidine linkages. J Am Chem Soc., 1995, 117: 3893 ~ 3899.
- 7 叶玲, 顾微, 周玉兰. 生物材料聚酰胺—胺树状大分子在医学领域研究进展. 高分子通报, 2002, 4: 1 ~ 5.
- 8 Naylor A M, Goddard W A, Kidfer G E et al. Synthesis of boron - rich lysine dendrimers as protein labels in electron microscopy. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111: 2339 ~ 2341.
- 9 Wiener E C, Auteri F P, Chen J W et al. Molecular dynamics of ion - chelate complex attached to dendrimers. J Am Chem Soc., 1996, 118: 7774 ~ 7782.

(2003 - 01 - 05 收稿)