

特约专栏

还原敏感性材料用于核酸药物输送

何欣榆, 李亚平

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要: 还原敏感性材料是通过在高分子材料的主链、侧链或者交联结构中引入二硫键合成得到的。由于细胞内外谷胱甘肽等还原性物质的浓度相差较大, 形成了巨大的还原势能梯度, 还原敏感性材料作为药物输送的载体, 能够在循环系统和细胞外液中保持稳定, 而进入细胞后在高浓度的还原性物质作用下迅速降解、释放药物, 从而显著提高核酸药物转染效率, 降低高分子材料的毒性, 有望作为理想的核酸药物载体。还原敏感性材料合成方法主要有两种, 一是选择含有二硫键的反应物直接参与聚合物的合成或修饰反应, 二是在聚合物中引入巯基, 通过氧化反应, 使巯基转变为二硫键。本文主要介绍近年来还原敏感性材料应用于核酸药物输送的研究进展, 并根据引入二硫键方法的不同分类讨论材料的合理设计与合成。

关键词: 还原敏感性材料; 核酸药物输送; 二硫键

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2012)06-0036-07

Reducible Polymers for Nucleic Acid Delivery

HE Xinyu, LI Yaping

(Shanghai Institute of Materia Medica, The Chinese Academy of Science, Shanghai 200031, China)

Abstract: Reducible polymers are characterized by introduction of disulfide bonds in their structures. Such polymers remain highly stable in circulation and extracellular environment, but quickly go through degradation and release cargo in the cytosol because of the natural existence of the redox potential gradients between extracellular and intracellular space. This remarkable features render them increased transfection rate and decreased cytotoxicity. Reduction-sensitive polymers show great prospect for construction of ideal nucleic acid delivery system. There are two major approaches used to incorporate reducible bonds in polymers, first synthesizing cationic polymers with reactants which contain disulfide linkages, second introducing thiols into the structures that can convert to disulfide bonds through oxidation. This review discusses recent advances in application of bioreducible polymers for nucleic acid delivery, with particular focus on rational design and synthesis of these polymers.

Key words: reducible polymers; nucleic acid delivery; disulfide bond

1 前言

还原敏感性材料是通过在高分子材料的主链、侧链或者交联结构中引入二硫键合成得到的, 近年来在核酸药物输送研究中受到了极大的关注。与传统的高分子材料相比, 还原敏感性材料具有毒性低、胞内药物释放快、生物利用度高的特点, 能显著提高核酸药物转染的效率, 有望成为理想的核酸输送系统^[1-4]。

细胞内外存在着巨大的还原势能梯度, 细胞内主要的还原物质谷胱甘肽(GSH)浓度约为0.5-10 mmol/L, 和胞外(2-20 mmol/L)相差3个数量级^[5]。因此, 还原敏感性材料能在胞外保持稳定, 而在胞内还原性环境中

发生GSH介导的巯基-二硫键交换反应, 迅速降解, 使核酸药物从载体中快速释放^[6-7]。同时, 二硫键的断裂使高分子聚合物降解成小分子, 毒性明显降低。

引入二硫键的方法一般包括两种: ①直接法: 采用含有二硫键的反应物, 作为单体参加聚合^[8-11], 或将该分子连接在聚合物末端, 并进一步对聚合物进行修饰^[12-14]; ②间接法: 在反应物中引入巯基, 经氧化反应, 将巯基转变为二硫键^[15-17]。本文按照材料的合成方法进行分类, 简单介绍还原敏感性材料应用于核酸药物输送的最新的进展, 并对材料的合理设计与体内评价进行讨论。

2 直接法

直接引入二硫键, 是合成还原敏感性材料最常用的方法。常用的试剂包括N, N'-双(丙稀酰)胱胺、3, 3'-二硫代二丙酸、2, 2'-硫代二乙醇等。

收稿日期: 2012-04-01

作者简介: 何欣榆, 女, 1988年生, 硕士

通讯作者: 李亚平, 男, 1962年生, 教授, 博士生导师

利用含有二硫键的单体参与聚合反应，这样制备出来的聚合物主链含有二硫键，在还原性的环境下，二硫键被打断，聚合物完全降解为低分子量的化合物。因为单体、连接方式和聚合方法的可选择性，可以合成出很多结构新颖的还原敏感性材料。

N, N'-双(丙稀酰)胱胺 (CBA) 常用于二硫键的引入。H. Y. Nam 实验室以聚 N, N'-双(丙稀酰)胱胺-己二胺 (p(CBA-DAH)) 为基本结构^[18]，设计了一系列的还原敏感性材料。他们在 p(CBA-DAH) 侧链氨基，通过形成酰胺键，接上精氨酸，制备出带有胍基的还原响应性聚合物 ABP (图 1)^[8]。经过筛选，发现当 ABP 和 siRNA 质量比为 25:1 时，ABP/siRNA 复合物纳米粒径最小，约为 150 nm。应用 ABP 输送 siBel-2、siVEGF 和 sic-Myc 3 种 siRNA，作用于 B16-F10 细胞，用 qPCR 和

Western blot 的方法测定发现，这 3 种基因表达量均有明显下降。他们继而对 ABP 进行改性。在 ABP 末端连接聚乙二醇(PEG5k)，并将 ABP 和 PEG5k-ABP 用于线性腺病毒质粒 (Ad) 的输送。以 Ad-GFP 转染效率和 Ad 病毒生成水平作为评价指标，PEI 和裸露的质粒作为对照，发现这两种材料均表现出较高的转染效率和病毒生成水平。裸露的 Ad 会引起炎症因子 IL-6 的大量释放，而实验组并没有产生明显的免疫原性。组织分布的实验结果表明，Ad/ABP 和 Ad/PEG5k-ABP 在肿瘤中的量分别是肝中的 229 倍和 419 倍，具有极强的肿瘤靶向性^[18]。H. Y. Nam 等^[19]在 p(CBA-DAH) (CD) 两端接上靶向心肌细胞的 PCM 蛋白和穿膜肽 HIV-Tat。比较 PCM-CD、CD-Tat 和 PCM-CD-Tat 3 种材料的转染效率，发现 PCM-CD-Tat 的转染效率最高，且具有心肌细胞特异性^[20]。

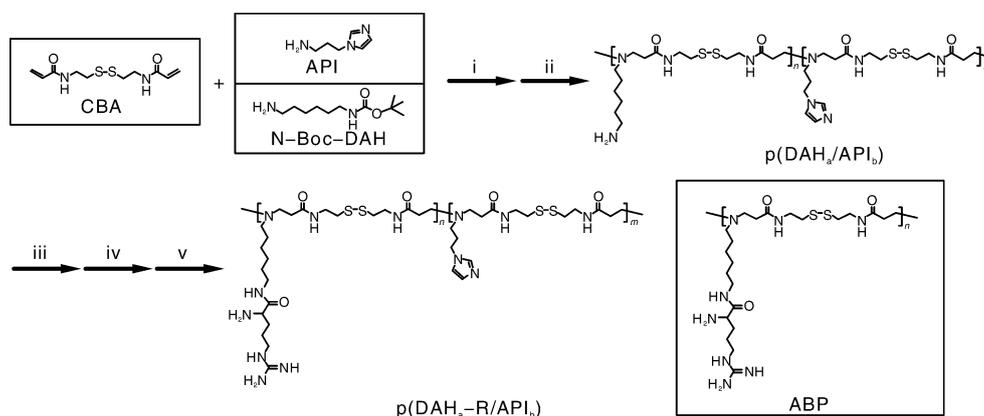


图 1 ABP 的化学结构和 p(DAH-R/API) 的合成策略

Fig. 1 Chemical structure of ABP and general synthetic route of p(DAH-R/API)

Tae-il Kim 等报道了一种双嵌段共聚物 p(DAH-R/API) (图 1)，将 CBA 分别与 DAH、1-(3-氨基丙基)咪唑 (API) 发生 Michael 加成反应，然后通过酰胺键在 DAH 残基的末端接上精氨酸，相当于将 ABP 与另一种还原敏感性聚合物共聚。由于精氨酸具有穿透细胞膜的功能，而 API 的咪唑基团，可缓冲内涵体中的酸性环境，体外实验证明，DAH-R 比例的增加，缓冲能力下降，但基因压缩能力增强，毒性增加，转染效率提高。为了研究 p(DAH-R/API) 透膜机制，他们考察了在氯喹或尼日利亚菌素存在下，对聚合物转染效率的影响。据文献报道^[9]，氯喹因为质子吸收效应能提高无内涵体缓冲能力的聚合物的转染活性，而对有缓冲能力的聚合物影响甚小；尼日利亚菌素能阻碍内涵体环境的酸化，从而干扰内涵体到溶酶体的转运过程，会使 PEI 等具有质子吸收功能的聚合物转染效率降低。实验结果显示，p(DAH-R/API) 与氯喹共孵育，细胞转染效率降低，而尼日利亚菌素使 p(DAH-R/API) 的转染效率有小幅度的提高。这说

明 p(DAH-R/API) 能通过质子吸收之外的机制，如发挥精氨酸的穿膜能力，逃逸内涵体，进入细胞质。

本实验室分别利用 3, 3'-二硫代二丙酸和 2, 2'-硫代二乙醇作为引入二硫键的单体，通过不同的合成方法，成功制备了两种不同的还原敏感性材料。

高瑜等^[10]通过点击化学 (Click Chemistry) 的方法，合成含有二硫键和氨基-三唑结构的还原敏感性线性聚合物 (RCP) (见图 2a)，输送具有 RNA 干扰功能的核酸药物，靶向 MCF-7/ADR 细胞的 MDR-1 基因。通过凝胶阻滞实验和粒径测量，证明在高浓度还原性物质二硫苏糖醇 (DTT) 存在下，RCP 的 DNA 压缩能力显著降低，甚至无法压缩 DNA。同时凝胶色谱的结果显示，RCP 经 DTT 处理后二硫键断裂，降解为小分子化合物。与经典的基因载体材料 PEI 相比，RCP 在 N/P 为 32 的条件下，具有更高的转染效率，而 RCP 的细胞毒性远远小于 PEI。细胞实验和动物实验结果均表明，RCP 能明显降低 P-糖蛋白的表达，逆转 MCF-7/ADR 细胞的耐药

性, 提高抗肿瘤药物阿霉素的治疗效果。

尹琦等^[11]利用 Michael 加成反应, 合成了还原敏感性 β -氨基酯(PAE)(见图 2b)。当重复单元中氮原子含量越高, 聚合物材料-DNA 形成的纳米粒(PAENs)表面所带正电荷越强, 粒径越小, 即聚合物对核酸的压缩能力越强。为了进一步说明还原响应性 β -氨基酯的特性,

还合成了不含有二硫键的 β -氨基酯(PHT)作为对照。PAENs 在 DTT 的存在下能迅速降解, 并释放出包载的核酸, 在琼脂糖凝胶电泳中产生相应的核酸条带, 而 PHT 和 PEI 则保持稳定, 不产生条带的迁移。尽管 PAE 在 HEK-293 和 U87-MG 细胞的摄取量均不如 PEI, 但 PAE 具有相对更高的转染效率和较低的毒性。

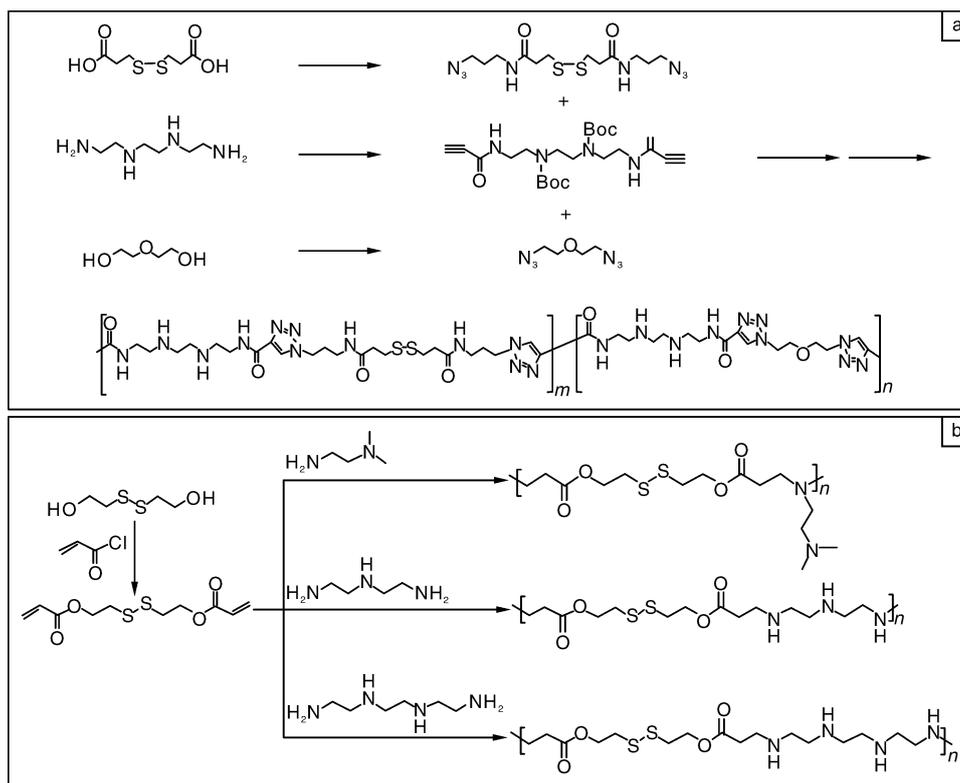


图 2 RCP 和 PAE 的化学结构和合成策略

Fig. 2 Chemical structure of ABP and synthetic schemes of RCP (a) and PAE (b)

在聚合物间连接含有二硫键的分子, 构成嵌段共聚或交联结构, 或者在聚合物侧链连接处修饰二硫键, 形成带有还原敏感性侧链的聚合物。与二硫键存在于聚合物主链的结构不同, 上述情况中, 当二硫键被还原后, 聚合物的整体并不会完全降解。

K. Park 等^[12]合成了一种透明质酸(HA)和 PEI-SS 的接枝共聚物(图 3)。他们在低分子量(2 000)的 PEI 间插入含有二硫键的 CBA, 形成交联结构的 PEI-SS。然后将 PEI-SS 通过形成酰胺键连接在 HA 的侧链上(见图 3a)。共聚焦图像和流式实验结果显示, siRNA/(PEI-SS)-g-HA 复合物是通过 HA 受体介导的内吞被摄取进入细胞。在高含量血清的介质中, 基因沉默效率较高。此外, 该作者还将(PEI-SS)-g-HA 和不同的 siRNA 结合, 用于动物实验, 结合 siApoB 的(PEI-SS)-g-HA 能显著降低 Balb/c 小鼠 ApoB mRNA 的水平, 其抑制转录的效果

和剂量成相关性。而 siTGF- β /(PEI-SS)-g-HA 作用于肝硬化的小鼠模型, 经过尾静脉注射后, 表现出明显的治疗效果。

Aram O. Saeed 等^[13]选择 2, 2'-二硫代二乙醇作为二硫键供体, 通过开环聚合和原子转移自由基聚合(ATRP)反应, 合成出聚乳酸-羟基乙酸共聚物-SS-聚乙二醇甲酯, (PLGA-SS-PEGMA), 在 PLGA-SS-PEGMA 末端连接叶酸得到 PLGA-SS-PEGMA-Folate(见图 3b)。同样选择二硫代二乙醇作为二硫键供体, 通过开环聚合制备出 PLGA-SS-PLGA。使用这两种合成的材料以双乳化法制备纳米球, PLGA-SS-PLGA 与 DNA 形成疏水核心, 两亲性的 PLGA-SS-PEGMA-Folate 构成外壳。在谷胱甘肽模拟的胞内还原性环境中, 球壳和核心由于二硫键的断裂而迅速裂解, 释放出包裹在内的 DNA, 作用于 Calu-3 细胞, 表现出与 PEI 相似的转染效率。

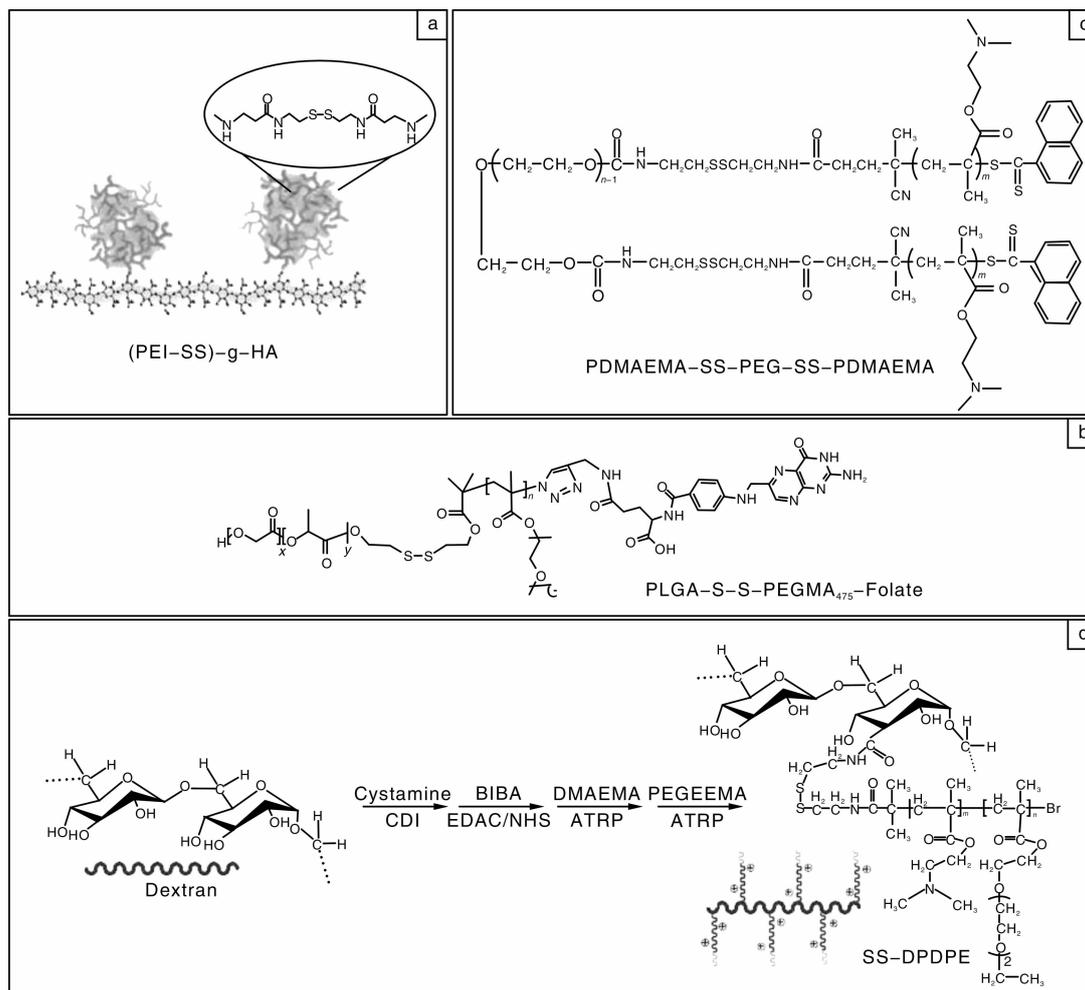


图3 几种还原敏感性材料的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of several reducible polymers: (a) (PEI-SS)-g-HA, (b) PLGA-SS-PEGMA-Folate, (c) PDMAEMA-SS-PEG-SS-PDMAEMA, and (d) SS-DPDPE

朱彩虹等^[14]利用可逆加成-断裂转移自由基聚合(RAFT)反应,合成了PDMAEMA-SS-PEG-SS-PDMAEMA三嵌段共聚物(PDMAEMA:聚甲基丙烯酸二甲氨乙酯;PEG:聚乙二醇),其中二硫键由胱胺提供(见图3c)。粒径、Zeta电势的测定和凝胶阻滞实验结果,均证明这种还原敏感性的材料具有优良的核酸压缩性能,可与质粒复合形成表面电荷近乎中性、120 nm左右的纳米粒,而加入DTT之后粒径和Zeta电势均大幅度增加,这是由于二硫键被还原,聚合物降解所致。与PDMAEMA-PEG-PDMAEMA相比,PDMAEMA-SS-PEG-SS-PDMAEMA在COS-7细胞中的转染效率更高。共聚焦实验证明,PDMAEMA-SS-PEG-SS-PDMAEMA能使更多的DNA集中于细胞核的附近。

王增辉等^[21]在葡聚糖侧链上接上多个含有二硫键的半胱氨酸,然后应用ATRP反应,在半胱氨酸后接上

聚2-(二甲氨基)甲基丙烯酸乙酯(P(DMAEMA)),从而合成出具有梳状结构的高分子材料(SS-DPD)(见图3d)。在此基础上作进一步修饰,得到材料SS-DPD5PE。在胞内还原性环境下,二硫键被断裂,阳离子侧链从主链上分离,释放出核酸。由于ATRP是可控的聚合反应,反应时间不同,获得的产物侧链长度不同。王增辉等从DNA压缩能力、毒性、体外转染效率综合考察6种侧链不同的SS-DPD,发现修饰P(PEGEEMA)的SS-DPD5PE具有最高的转染效率和相对较小的细胞毒性。

核酸药物的压缩和释放性能因聚合物的结构有很大差异。有文献报道^[22]在水解聚马来酸酐(HPMA)中引入还原敏感性侧链,其转染效果不如无二硫键的类似结构。

3 间接法

间接法指的是在单体或聚合物中引入巯基,借助硫

基-二硫键转换反应^[23-24], 将巯基氧化成二硫键。

H. C. Kang 等^[16]在低分子量支链 PEI (LMW BPEI) 的两端引入巯基, 经巯基-二硫键交换反应, 使 LMW BPEI 聚合成还原敏感性的高分子量 BPEI (RPC-BPEI) (见图 4a), 反应简单, 可通过控制反应物的配比来控制最终产物的分子量。与 BPEI 相比, RPC-BPEI 具有较低的细胞毒性, 其转染效率是 BPEI 的 1 000 倍以上。利用共聚焦实验考察不同分子量的 RPC-BPEI 的胞内分布, 结果表明, 高分子量的 RPC-BPEI 更能有效使核酸药物在胞浆和核中富集, 因此转染效率更高。

D. W. Hwang 等^[17]报道了一种脑靶向的还原敏感性材料——狂犬病病毒糖蛋白标记的交联 BPEI (RVG-

SSPEI) (见图 4b)。与直接引入二硫键不同, 利用 BPEI 作为起始反应物, 在其支链末端接上巯基, 通过氧化反应, 使 BPEI 分子间的巯基形成二硫键而交联^[15,17]。在此基础上, 为了增加聚合物材料作用的特异性, D. W. Hang 等^[17]在 BPEI-SS 结构中插入 PEG5k, 并在 PEG 的末端连接 RVG。RVG 与神经细胞的乙酰胆碱受体有较高的亲和性, 能促进核酸药物导入神经细胞。由于二硫键的存在, RVG-SSPEI 的细胞毒性小于 PEI。通过细胞摄取实验发现, 神经细胞 Neuro2a 中 RVG-SSPEI 的含量明显高于普通细胞 Hela。该作者将 RVG-SSPEI 应用于 miRNA124a 的输送, 将荧光标记的 miRNA/RVG-SSPEI 静脉注射进入小鼠体内, 在脑组织中可检测

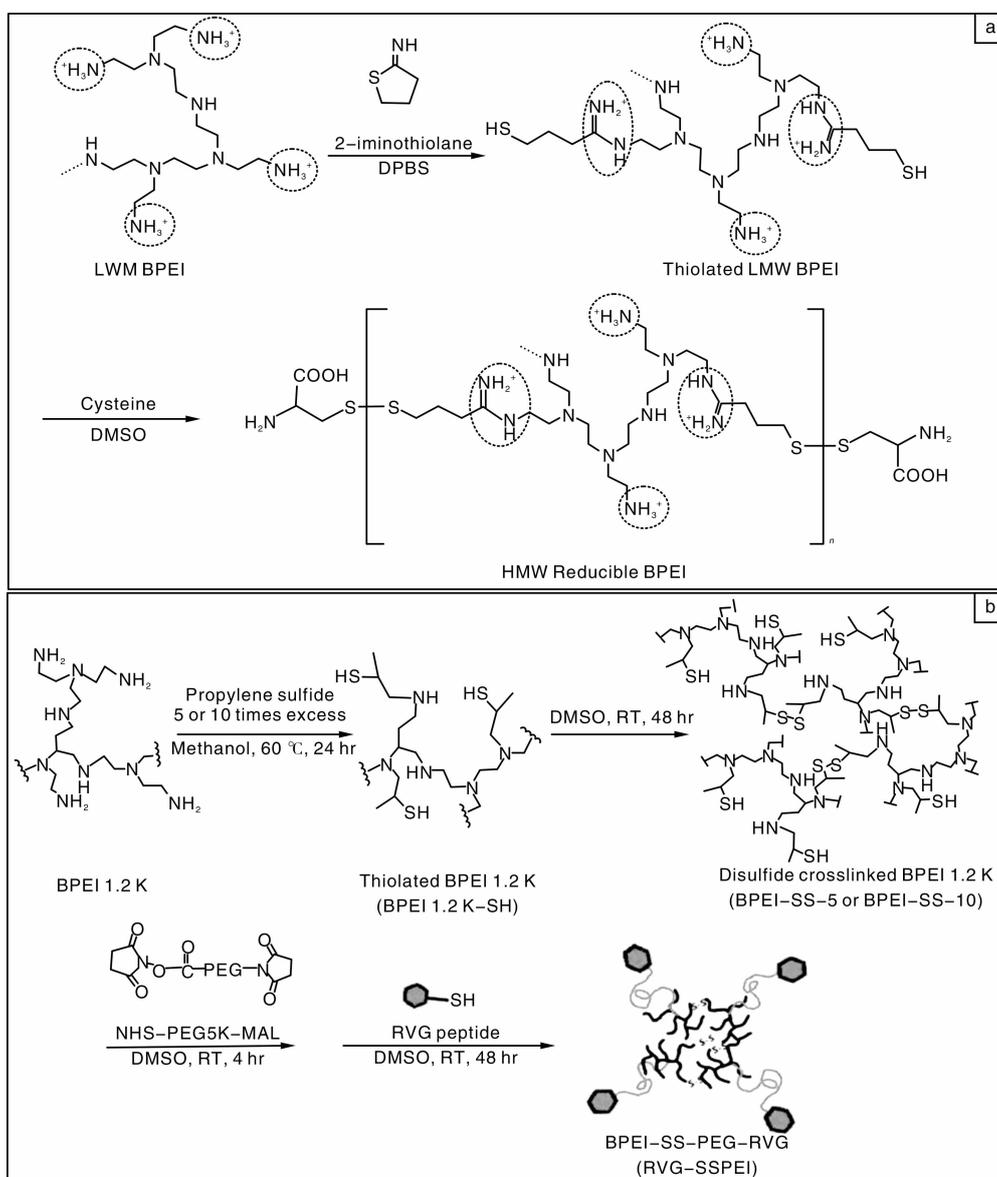


图 4 通过巯基-二硫键交换合成还原敏感性材料(间接法): (a) RPC-BPEI, (b) RVG-SSPEI

Fig. 4 Synthetic route of bioreducible polymers through thiol-disulfide exchange (indirect process): (a) RPC-BPEI and (b) RVG-SSPEI

到较强的荧光信号, 荧光强度由大到小: 甘露醇灌注/RVG-SSPEI > RVG-SSPEI > SSPEI。

4 结 语

还原敏感性材料解决了核酸压缩和释放的问题, 是核酸药物输送系统研究的重大突破^[25-28]。除此之外, 还原敏感性材料还用作小分子药物的载体^[29], 可制备成水凝胶^[30]、胶束、脂质体等多种剂型。合理的设计应赋予还原敏感性材料更高的生物利用度、血清稳定性和特异靶向性。应用分子生物学对还原敏感性材料进行进一步的修饰, 使其具有定时、定位释放等多种功能, 是未来研究的发展方向。

参考文献 References

- [1] Fenghua Meng, Wim E Hennink, Zhiyuan Zhong. Reduction -Sensitive Polymers and Bioconjugates for Biomedical Applications[J]. *Biomaterials*, 2009 (30): 2 180 - 2 198.
- [2] Young Wook Won, Kwang Suk Lim, Yong Hee Kim. Intracellular Organelle-Targeted Non-Viral Gene Delivery Systems[J]. *Journal of Controlled Release*, 2011 (152): 99 - 109.
- [3] Sejin Son, Ran Namgung, Jihoon Kim, et al. Bioreducible Polymers for Gene Silencing and Delivery[J]. *Account of Chemistry Research*, 2011.
- [4] Tae-il Kim, Sung Wan Kim. Bioreducible Polymers for Gene Delivery[J]. *Reactive & Functional Polymers*, 2011 (71): 344 - 349.
- [5] Ottaviano F G, Handy D E, Loscalzo J. Redox Regulation in the Extracellular Environment[J]. *Circulation Journal*, 2008 (72): 1 - 16.
- [6] Saito G, Swanson J A, Lee K D. Drug Delivery Strategy Utilizing Conjugation via Reversible Disulfide Linkages: Role and Site of Cellular Reducing Activities[J]. *Advance Drug Delivery Reviews*, 2003 (55): 199 - 215.
- [7] Ballatori N, Krance S M, Marchan R, et al. Plasma Membrane Glutathione-Transporters and Their Roles in Cell Physiology and Pathophysiology[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2009 (30): 13 - 28.
- [8] Jagadish Bloor, Chang Seon Choi, Hye Yeong Nam, et al. Arginine-Engrafted Biodegradable Polymer for the Systemic Delivery of Therapeutic siRNA[J]. *Biomaterials*, 2012 (33): 1 640 - 1 650.
- [9] Tae-il Kim, Thomas Rothmund, Thomas Kissel, et al. Bioreducible Polymers with Cell Penetrating and Endosome Buffering Functionality for Gene Delivery Systems [J]. *Journal of Controlled Release*, 2011 (152): 110 - 119.
- [10] Yu Gao, Lingli Chen, Zhiwen Zhang, et al. Reversal of Multi-drug Resistance by Reduction-Sensitive Linear Cationic Click Polymer/iMDR1-pDNA Complex Nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2011 (32): 1 738 - 1 747.
- [11] Qi Yin, Yu Gao, Zhiwen Zhang, et al. Bioreducible Poly (β -Amino Esters)/shRNA Complex Nanoparticles for Efficient RNA Delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2011 (151): 35 - 44.
- [12] Kitae Park, Sung Woo Hong, Wonhee Hur, et al. Target Specific Systemic Delivery of TGF- β siRNA/(PEI-SS)-g-HA Complex for the Treatment of Liver Cirrhosis[J]. *Biomaterials*, 2011 (32): 4 951 - 4 958.
- [13] Aram O Saeed, Johannes P Magnusson, Emilia Moradi, et al. Modular Construction of Multifunctional Bioresponsive Cell-Targeted Nanoparticles for Gene Delivery [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2011 (22): 156 - 168.
- [14] Caihong Zhu, Meng Zheng, Fenghua Meng, et al. Reversibly Shielded DNA Polyplexes Based on Bioreducible PDMAEMA-SS-PEG-SS-PDMAEMA Triblock Copolymers Mediate Markedly Enhanced Nonviral Gene Transfection[J]. *Biomacromolecules*, 2012 (13): 769 - 778.
- [15] Sejin Son, Kaushik Sing ha, Won Jong Kim. Bioreducible BPEI-SS-PEG-cNGR Polymer as a Tumor Targeted Nonviral Gene carrier [J]. *Biomaterials*, 2010 (31): 6 344 - 6 354.
- [16] Han Chang Kang, Ho-Jung Kang, You Han. A Reducible Polycationic Gene Vector Derived from Thiolated Low Molecular Weight Branched Polyethyleneimine Linked by 2-Iminothiolane [J]. *Biomaterials*, 2011 (32): 1 193 - 1 203.
- [17] Do Won Hwang, Sejin Son, Jaeho Jang, et al. A Brain-Targeted Rabies Virus Glycoprotein-Disulfide Linked PEI Nanocarrier for Delivery of Neurogenic MicroRNA [J]. *Biomaterials*, 2011 (32): 4 968 - 4 975.
- [18] Tae-il Kim, Mei Ou, Lee M. Arginine-Grafted Bioreducible Poly (Disulfide-Amine) for Gene Delivery Systems[J]. *Biomaterials*, 2009 (30): 658 - 664.
- [19] Hye Yeong Nam, Jaesung Kim, Soojin Kim, et al. Cell Penetrating Peptide Conjugated Bioreducible Polymer for siRNA Delivery [J]. *Biomaterials*, 2011 (32): 5 213 - 5 222.
- [20] Jaesung Kim, Pyung-Hwan Kim, Hye Yeong Nam, et al. Linearized Oncolytic Adenoviral Plasmid DNA Delivered by Bioreducible Polymers[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012 (158): 451 - 460.
- [21] Zenghui Wang, Yun hu, Mingying Chai, et al. Biocleavable Comb-Shaped Gene Carriers from Dextran Backbones with Bioreducible ATRP Initiation Sites [J]. *Biomaterials*, 2012 (33): 1 873 - 1 883.
- [22] Julie Shi, Russell N Johnson, Joan G Schellinger, et al. Reducible HPMA-co-Oligolysine Copolymers for Nucleic Acid Delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012 (427): 113 - 122.
- [23] Gilbert H F. Thiol/Disulfide Exchange Equilibria and Disulfide Bond Stability [J]. *Methods in Enzymology*, 1995 (251): 8 - 28.
- [24] Raina S, Missiakas D. Making and Breaking Disulfide Bonds

- [J]. *Annual Review of Microbiology*, 1997(51): 179 – 202.
- [25] Wang X-L, Nguyen T, Gillespie D, *et al.* A Multifunctional and Reversibly Polymerizable Carrier for Efficient siRNA Delivery [J]. *Biomaterials*, 2008 (29): 15 – 22.
- [26] Grigsby C L, Leong K W. Balancing Protection and Release of DNA: Tools to Address a Bottleneck of Non-viral Gene Delivery. *Journal of Royal Society Interface*, 2010 (7): 67 – 82.
- [27] Arigita C, Zuidam N J, Crommelin D J, *et al.* Association and Dissociation Characteristics of Polymer/DNA Complexes Used for Gene Delivery[J]. *Pharmaceutical Research*, 1999 (16): 1 534 – 1 541.
- [28] Sun X, Zhang N. Cationic Polymer Optimization for Efficient Gene Delivery[J]. *Mini Review Medical Chemistry*, 2010 (10): 108 – 125.
- [29] Thavasyappan Thambi, Hong Yeol Yoon, Kwangmeyung Kim, *et al.* Bioreducible Block Copolymers Based on Poly(Ethylene glycol) and Poly(γ -Benzyl L-Glutamate) for Intracellular Delivery of Camptothecin[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2011 (22): 1 924 – 1 931.
- [30] Ellen Verheyen, Steffen van der Wal, Hendrik Deschout, *et al.* Protein Macromonomers Containing Reduction-Sensitive Linkers for Covalent Immobilization and Glutathione Triggered Release from Dextran Hydrogels[J]. *Journal of Controlled Release*, 2011 (156): 329 – 336.

新型铁磁马氏体相变材料研究取得新进展

铁磁马氏体相变材料具有磁驱大应变、磁驱形状记忆、磁驱超弹性、大磁电阻、大磁熵变、相变相关霍尔效应、相变相关交换偏置等丰富的物理行为，成为当今凝聚态物理和材料科学的研究热点之一。在传统马氏体相变中，体系通过非扩散、位移型晶格切变而发生一级马氏体相变，其诱发因素通常为温度和应力。铁磁马氏体相变材料发生相变时，晶体结构和磁结构同时发生变化。如果两磁性相的饱和磁化强度差异(ΔM)较大，则可使得外磁场成为驱动马氏体相变的一个新物理量。因此，获得大的 ΔM 成为磁相变材料领域的一个重要研究目标。

中国科学院物理研究所/北京凝聚态物理国家实验室(筹)磁学国家重点实验室吴光恒研究员组长期致力于磁性马氏体相变材料的探索和物性研究，先后发现了3种Heusler型铁磁形状记忆合金体系，并在其中多种材料中实现了磁驱相变。最近，该研究组基于以往研究积累，以新的思路和材料设计方法，获得了一种在宽温域内结构相变强制顺磁-铁磁转变的新材料体系。博士生刘恩克和王文洪副研究员等人深入分析了 $MM'X$ (M, M' 为磁性过渡金属， X 为主族元素)合金的结构和磁性行为后，发现该类相变材料具有低温马氏体相磁有序温度显著高于高温相磁有序温度的特性，基于此提出了采用居里温度窗口获得大 ΔM 来实现磁场驱动马氏体相变的设计方案。

他们以高温相居里温度与马氏体相奈尔温度相隔140 K的 $MM'X$ 合金 $MnNiGe$ 为母合金体系。在这个体系中，获得大 ΔM 必须同时解决三个问题：调控相变进入温度窗口；将马氏体相的奈尔温度转为居里温度；降低高温相的居里温度以最大限度地扩宽温度窗口。针对该复杂的材料设计要求，他们采用巧妙的等结构合金化方法：将 $MnFeGe$ 和 $FeNiGe$ 两种等结构体分别同 $MnNiGe$ 合金化，合成了 $MnNi_{1-x}Fe_xGe$ 和 $Mn_{1-x}Fe_xNiGe$ 两种材料体系。利用含铁合金高温相无相变的特点调制 $MnNiGe$ 母合金的相稳定性，把马氏体相变调控至温度窗口区间。同时，磁性Fe原子对零磁矩Ni和磁性Mn的分别替代也同步地将马氏体的螺旋反铁磁态转变为铁磁态，实现了马氏体相奈尔温度向居里温度的转变。而在 $Mn_{1-x}Fe_xNiGe$ 体系中，利用了 $FeNiGe$ 的顺磁性将窗口宽度进一步从90 K扩大到280 K，在其中实现了马氏体相变与磁相变的稳定耦合，获得了顺磁高温相向强铁磁马氏体相的转变和大 $\Delta M(60 \text{ Am}^2 \text{ kg}^{-1})$ ，实验观察到了宽温域内连续可调的磁驱动马氏体相变和大磁热效应。

该研究首次提出了以居里温度窗口调控相变的新思路，采用单一而有效的等结构合金化方法，同步实现了材料设计的多个目标，获得了具有优异性能的新型铁磁马氏体相变材料。在350 K至液氮温度(70 K)这一居里温度窗口内，新材料所表现出的相变相关的低热滞后、窄转变温区、强磁转换、磁驱动效应等特性，使之在磁驱动形状记忆、应力-磁性复合传感器、热磁发电等领域具有潜在的应用可能，而其大磁热效应及同号的晶格熵变和磁熵变特性也使得这种Mn基非稀土合金成为固态磁制冷技术的候选体系。该结果已于近期发表在《自然-通讯》(*Nature Communications*, 2012, 3, 873)杂志上。

上述研究工作得到了国家自然科学基金、科技部“973”项目和物理所“百人计划”的支持。

(中科院物理研究所刘恩克助理研究员供稿)