

# 线性-树枝状嵌段共聚物用于蛋白质药物的递送

钟渊博, 王 旭

(山东大学 国家胶体材料工程技术研究中心, 山东 济南 250100)

**摘 要:** 线性-树枝状嵌段共聚物(telodendrimer)是由线性高分子与树枝状嵌段通过化学键连接而成的一类特殊拓扑结构的共聚物。这类共聚物具有高度可调的化学组成及结构, 其可根据需求设计成为与蛋白质药物具有多重杂化超分子相互作用力的大分子, 以用于蛋白质药物的稳定封装及靶向输送。线性-树枝状嵌段共聚物作为一种理想的蛋白质药物载体, 可实现以下4个方面的功能: ① 其可有效封装蛋白质分子从而形成尺寸在30 nm以下的纳米粒子, 并通过被动靶向作用将蛋白质运送至肿瘤部位。② 其可与类脂质(lipidoid)形成复合纳米粒子用于截短型白喉毒素(DT<sub>390</sub>)的细胞内传递及原位脑瘤的有效治疗。③ 其可结合计算机虚拟筛选技术从而根据蛋白质药物的结构进行聚合物纳米载体的定制化设计, 并应用于胰岛素的递送进而实现对血糖值的有效控制。④ 其可作为可移除型保护层与阳离子聚合物复合, 在有效进行蛋白质胞内传递的同时降低阳离子聚合物引起的细胞毒性、溶血性及非特异性吸附或聚集。总结了基于线性-树枝状嵌段共聚物的蛋白质药物递送系统的研究进展, 并讨论了其对疾病的治疗情况。

**关键词:** 线性-树枝状嵌段共聚物; 纳米粒子; 蛋白质封装; 靶向递送; 胞内传递; 疾病治疗

**中图分类号:** O635.2    **文献标识码:** A    **文章编号:** 1674-3962(2018)04-0273-08

## Telodendrimers for the Delivery of Therapeutic Proteins

ZHONG Yuanbo, WANG Xu

(National Engineering Research Center for Colloidal Materials, Shandong University, Jinan 250100, China)

**Abstract:** Telodendrimer specifically refers to a linear-dendritic copolymer containing a single monodendron or dendrimer and a linear segment attached at the “focal” point of the dendritic fragment. The well-defined chemical structure of telodendrimer allows for precise engineering of functionalities in telodendrimer for stable incorporation of therapeutic proteins via multivalent and hybrid interactions. The telodendrimer provides a versatile platform that enables (i) the encapsulation of proteins to form nanoparticles for tumor-targeted protein delivery by the enhanced permeability and retention effects, (ii) the formation of lipidoid-telodendrimer hybrid nanoparticles for intracellular delivery of truncated diphtheria toxin in brain tumor treatment, (iii) the structure-based nanocarrier design for insulin delivery towards effective control of blood glucose levels, and (iv) the detachable protection of protein-polycation nanocomplex for efficient intracellular protein delivery with reduced polycation-associated cytotoxicity and hemolytic activity, as well as eliminated aggregation and non-specific binding of polycations to other biomacromolecules. In this review, the telodendrimer-based protein delivery systems are summarized. The affinity-controlled protein encapsulation and the targeted and/or intracellular protein delivery for disease treatments by employing telodendrimer nanocarriers are discussed.

**Key words:** telodendrimer; nanoparticles; protein encapsulation; targeted delivery; intracellular delivery; disease treatment

## 1 前 言

自从20世纪80年代胰岛素作为首个人源重组蛋白

质药物应用于糖尿病的治疗开始, 蛋白质药物治疗作为一种安全且直接的疗法已经取得了长足的发展<sup>[1-3]</sup>。目前, 美国食品药品监督管理局已经批准130余种蛋白质药物用于各种疾病的治疗<sup>[4]</sup>。然而由于蛋白质药物自身结构及性质的特点, 其在应用中仍存在着一系列的问题, 比如其分子结构复杂、稳定性差易失活、体内半衰期短、穿透细胞膜等生物屏障的能力差等<sup>[3]</sup>。药物递送系统能够提高蛋白质药物的稳定性、优化其在体内的代谢动力学和组织分布、提高其生物膜穿透能力, 从而提高其药

收稿日期: 2018-01-02

基金项目: 山东大学齐鲁青年学者项目; 国家自然科学基金资助项目(21704057)

第一作者: 钟渊博, 男, 1991年生, 硕士

通讯作者: 王 旭, 男, 1984年生, 教授, 博士生导师, Email: wangxu@sdu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2018.04.04

效<sup>[5,6]</sup>。蛋白质的聚乙二醇化(PEGylation)研究已经有很长的历史,这种方法能够延长蛋白质药物在体内的循环时间,提高药物的稳定性并降低药物的免疫原性<sup>[7-10]</sup>。在可生物降解的聚合物微球中封装蛋白质药物是另外一种较为常用的提高蛋白质药物稳定性的方法<sup>[11-16]</sup>。在各种化学修饰或物理封装过程中,最重要的一点就是要保留蛋白质的结构及活性。然而,在修饰或封装过程中所使用的有机溶剂或冷冻干燥等过程可能会造成蛋白质的聚集并在一定程度上破坏蛋白质药物的结构与活性<sup>[17]</sup>。将蛋白质药物封装在纳米凝胶<sup>[18,19]</sup>或水凝胶<sup>[20,21]</sup>中这一过程无需有机溶剂的参与,也不涉及冷冻干燥等可能破坏蛋白质结构的操作。但是,纳米凝胶或水凝胶的制备往往依赖于聚合或化学交联反应,这会降低蛋白质药物封装的可控性,而且进行聚合或交联时所使用的化学试剂可能会影响这些体系应用于生物体内时的安全性。将蛋白质药物在中性水溶液中原位负载进入聚合物纳米粒子无疑是一种最为可靠的封装方法<sup>[22]</sup>。蛋白质表面通常含有大量的带电基团及疏水区域<sup>[23,24]</sup>,如果能够根据蛋白质的带电及疏水区域进行有针对性的聚合物载体设计,通过静电及疏水作用力的协同效应使聚合物与蛋白质最大程度复合,无疑将大大提高蛋白质药物封装的稳定性及可靠性<sup>[22]</sup>。

## 2 线性-树枝状嵌段共聚物用于蛋白递送

线性-树枝状嵌段共聚物(telodendrimer)<sup>[25-27]</sup>是由线性聚合物嵌段与树枝状嵌段通过化学键连接而成的一类拓扑结构的杂化共聚物。两亲性的线性-树枝状嵌段共聚物在水溶液中可通过自组装形成纳米粒子,其已被广泛应用在小分子药物传递领域:Li等<sup>[28]</sup>合成了可交联型线性-树枝状嵌段共聚物,利用硼酸盐和邻苯二酚之间的可逆交联反应稳定抗癌药物紫杉醇的封装;相比于未交联的纳米粒子,交联后的纳米粒子具有更加缓慢药物释放速度,并可以通过微酸性或甘露醇的刺激加速药物的释放。Kenyon等<sup>[29]</sup>报道了利用含胆酸的线性-树枝状嵌段共聚物纳米粒子对地塞米松进行封装,用于治疗哮喘模型小鼠;使用纳米粒子封装的地塞米松组与未封装的地塞米松组相比,其免疫反应更低,呼吸受阻更低,从而表明纳米粒子对抗炎药物的封装和保护可提高药物的使用效果。Zhang等<sup>[30]</sup>采用聚乙二醇(PEG)及farnesylthio-salicylate构建线性-树枝状嵌段共聚物,并利用其封装紫杉醇治疗胸腺癌,取得了较好的治疗效果。Choi等<sup>[31]</sup>采用线性-树枝状嵌段共聚物封装乙酰唑胺,实现了药物的高效装载,增强了使胶质瘤细胞凋亡的作用。

相比于树枝状高分子,线性-树枝状共聚物的合成方法往往更为简单,所合成的多分支结构具有多终端的功

能基团,并且具有可调控性,从而可以根据不同的用途进行调整设计<sup>[32]</sup>。与具有自由线团结构的线性聚合物相比,树枝状嵌段的球形结构往往会影响到线性-树枝状嵌段共聚物的物理化学性质<sup>[33,34]</sup>。Gitsov等<sup>[35,36]</sup>报道了线性聚乙二醇-树枝状聚苄醚嵌段共聚物可以与漆酶的多糖结构有效作用,通过为底物提供疏水腔进而提高其酶活性;而线性聚乙二醇-聚苯乙烯嵌段共聚物则持续降低漆酶的催化活性。该研究预示了利用线性-树枝状共聚物有效递送蛋白质药物的可能。

除了特殊的分子结构对蛋白质活性的影响外,线性-树枝状嵌段共聚物还具有精确可调的化学组成及结构<sup>[27,37]</sup>,这为稳定负载及靶向输送蛋白质药物以及根据蛋白质药物结构进行聚合物载体的定制化设计提供了良好的材料学基础。下面将介绍4个利用线性-树枝状嵌段共聚物或其杂化体系对蛋白质药物进行有效封装及靶向输送的成功实例。

### 2.1 线性-树枝状嵌段共聚物纳米粒子用于蛋白质的原位封装与递送

受到生物体系中多重协同作用力的启发,Wang等<sup>[22]</sup>利用线性-树枝状嵌段共聚物高度可控的化学组成及结构,根据蛋白质的结构及性质,合成了与蛋白质具有多重杂化超分子相互作用力的线性-树枝状嵌段共聚物,并用于蛋白质的稳定封装及靶向递送。这种线性-树枝状嵌段共聚物由线性的聚乙二醇及树枝状的寡聚氨基酸骨架构成。其中,寡聚氨基酸的末端含有功能性基团,可进一步进行功能化修饰。如图1a所示,这些功能性基团可以为带正电的氨基或胍基,也可以为带负电的羧酸基。这些带正电或负电的基团可以与蛋白质表面的带电基团通过静电相互作用力复合。此外,不同的疏水基团(如十七酸、胆固醇、维生素E等)也可以被修饰在寡聚氨基酸的末端,从而促进线性-树枝状嵌段共聚物与蛋白质通过疏水-疏水相互作用进行复合<sup>[22]</sup>。这种设计具有以下3个优点:①树枝状的杂化功能性基团可以最大程度地贴合蛋白质各向异性的表面及沟槽,从而提高线性-树枝状嵌段共聚物与蛋白质发生作用的可能性与稳定性;②多重相互作用可以提高线性-树枝状嵌段共聚物与蛋白质之间作用力的强度;③线性-树枝状嵌段共聚物中疏水基团的存在可以有效降低周围环境的极性,从而显著提高静电相互作用力的强度<sup>[38-40]</sup>,进而形成稳定的蛋白质/线性-树枝状嵌段共聚物复合纳米粒子。

优化的线性-树枝状嵌段共聚物可以与蛋白质(如牛血清白蛋白BSA、胰岛素Insulin等)复合形成直径小于30 nm的纳米粒子。其负载量最高可达200%(线性-树枝状嵌段共聚物:蛋白质=1:2,质量比)。研究表明,线

性-树枝状嵌段共聚物中带电基团的选择应遵守电荷互补原则, 即利用带正电的基团负载负电性的蛋白质(如牛血清白蛋白、胰岛素等), 利用负电基团负载正电性的蛋白质(如溶菌酶、胰蛋白酶等)。此外, 胍基具有很好的细胞膜穿透性, 所以利用含胍基的线性-树枝状嵌段共聚物可以进行蛋白质的细胞内传递<sup>[22]</sup>。线性-树枝状嵌段共聚物中的疏水官能团的种类会对蛋白质封装的稳定性产生影响。实验结果表明, 含有维生素 E 的线性-树枝状嵌段共聚物与模型蛋白质牛血清白蛋白具有较强的结合作用, 可用于其稳定封装。相比于未封装的自由蛋白质, 利用上述纳米粒子可以将蛋白质药物有效地递送至 HT-

29 结肠癌裸鼠移植瘤部位(图 1b)。这一方面是因为利用线性-树枝状嵌段共聚物进行稳定的蛋白质封装可有效延长蛋白质在小鼠体内的循环时间, 另一方面则是因为小尺寸的纳米粒子基于实体瘤高通透性和滞留效应(the enhanced permeability and retention effects)<sup>[41]</sup>可富集在肿瘤部位。这种利用线性-树枝状嵌段共聚物封装蛋白质药物的方法可在中性水溶液中直接进行而不需要任何的催化剂或有机溶剂。这种原位封装蛋白质药物的方法可以在最大程度上保留蛋白质药物的活性, 利用这种方法可以实现蛋白质药物的稳定封装及靶向递送, 从而更好地实现利用蛋白质药物对疾病进行有效治疗。

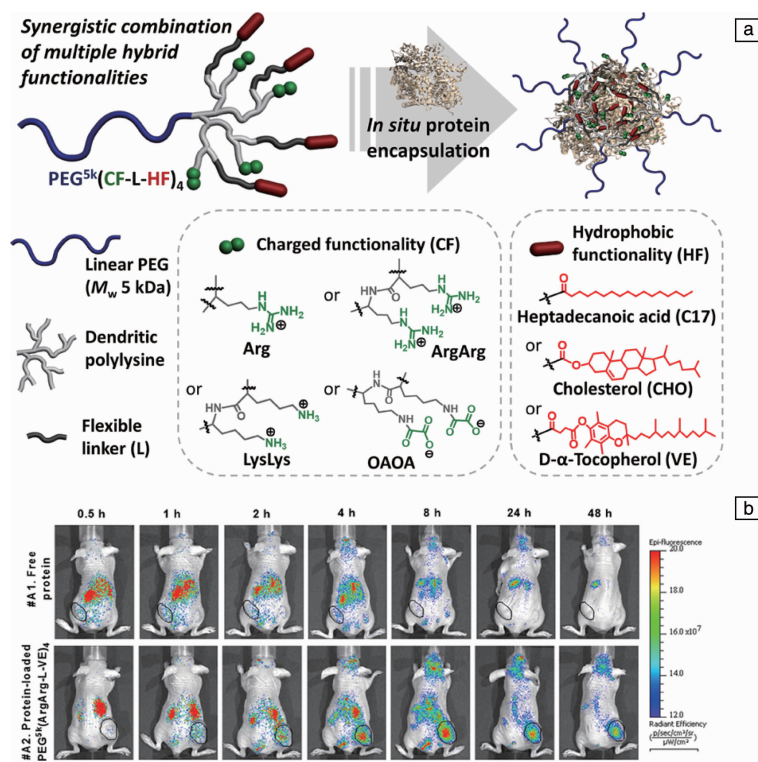


图1 线性-树枝状嵌段共聚物的结构及蛋白质封装示意图(a); 结肠癌裸鼠移植瘤活体成像(b), 未封装的自由荧光蛋白质(上, #A1)及线性-树枝状嵌段共聚物封装的荧光蛋白质(下, #A2)通过静脉注射给药, 图中黑线圈出了肿瘤部位<sup>[22]</sup>

Fig. 1 Schematic illustrations of telodendrimer structures and protein encapsulation (a); *In vivo* animal images of HT-29 colon cancer bearing nude mice xenograft models (#A1 and #A2) after tail vein injection of free Cy5-protein, and Cy5-protein-loaded telodendrimer nanoparticles (b), the black circles in (b) indicate the tumor sites<sup>[22]</sup>

## 2.2 类脂质/线性-树枝状嵌段共聚物杂化纳米粒子运载蛋白质药物治疗原位脑瘤

多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme)是一种常见且难以治愈的脑肿瘤<sup>[42]</sup>。血脑屏障会阻止绝大多数小分子药物及几乎所有大分子药物的通过<sup>[43]</sup>, 即限制了药物分子作用于脑肿瘤部位。增强对流递送(convection-enhanced delivery)是一种持续的局部注射疗法, 与扩散的方法相比能将输注药物的渗透能力提高一个量级, 从而将无法通过血脑屏障的药物递送至脑瘤部位<sup>[42]</sup>。然而现阶

段, 利用增强对流递送方法结合聚合物载体进行药物的输送还停留在小分子药物的递送阶段<sup>[44]</sup>。很多蛋白质药物对肿瘤具有非常好的治疗效果, 比如白喉毒素<sup>[45]</sup>。据报道, 单个白喉毒素分子进入脑瘤细胞后通过抑制蛋白质的合成就足以杀死一个脑瘤细胞<sup>[45-47]</sup>。然而, 白喉毒素的非特异性毒性限制了其作为蛋白质药物治疗脑瘤的应用。为了克服其非特异性毒性, 科学家们开发了截短型白喉毒素(DT<sub>390</sub>)<sup>[48]</sup>。然而截短型白喉毒素自身却无法进入细胞, 更无法发挥药效<sup>[46]</sup>。所以需要有针对性地设计载体用于

稳定负载截短型白喉毒素并进行其细胞内的传递。综上,合理的开发载体运载截短型白喉毒素进入细胞并结合增强对流递送手段,则有望实现对原位脑瘤的有效治疗。

依据上述思路, Wang 等<sup>[49]</sup>开发了一种类脂质(lipidoid)/线性-树枝状嵌段共聚物杂化纳米粒子(图 2a)。该纳米粒子具有精细可调的粒子尺寸及表面化学。优化的纳米粒子具有 56 nm 的水力学直径及中性的表面电势,它可以有效负载蛋白质药物并实现其细胞内传递。这种

负载有蛋白质药物的杂化纳米粒子通过增强对流递送手段运送至原位脑瘤后具有良好的肿瘤内扩散性及长的保留时间,从而可以实现对脑瘤的长效给药。如图 2b 和 2c 所示,负载有牛血清白蛋白的杂化纳米粒子及未封装的自由截短型白喉毒素对比组对原位脑瘤均无明显的治疗效果,而负载有截短型白喉毒素的杂化纳米粒子治疗组则能显著抑制脑瘤的生长。此研究将促进增强对流递送在纳米载体输送蛋白质药物治疗原位脑瘤方面的发展。

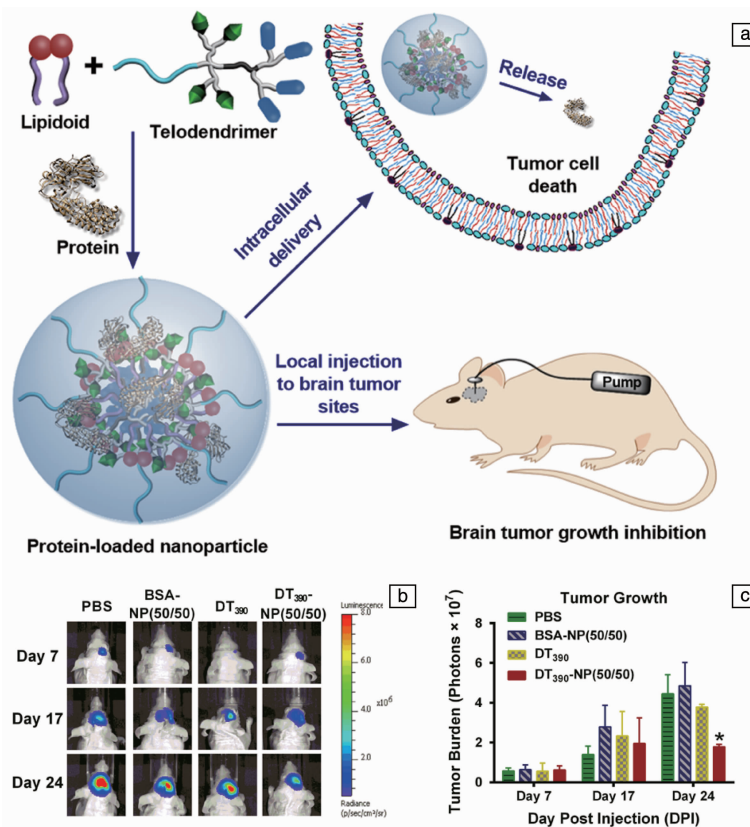


图 2 负载有蛋白质药物的类脂质/线性-树枝状嵌段共聚物杂化纳米粒子制备及原位脑瘤治疗示意图 (a), 在接种 U87 肿瘤细胞于小鼠颅内后的第 7、17 及 24 d 时, 基于不同的治疗方式下小鼠的生物发光成像指出脑瘤大小 (b), 负载截短型白喉毒素的类脂质/线性-树枝状嵌段共聚物杂化纳米粒子有效抑制脑瘤的生长 (c) <sup>[49]</sup>

Fig. 2 Schematic illustrations of the formation of protein-loaded lipidoid-telodendrimer hybrid nanoparticles and brain tumor treatment (a), Typical bioluminescence images of mice injected with intracranial U87 tumors treated with different formulations at different days after the cell intracranial implantation (b), DT<sub>390</sub>-incorporated nanoparticle delivery suppresses tumor growth on mice injected with intracranial U87 tumors, \*  $P < 0.05$  as comparison to each control group (c) <sup>[49]</sup>

### 2.3 基于线性-树枝状嵌段共聚物的蛋白质药物载体定制设计

前面介绍了两个基于静电作用及疏水作用协同进行蛋白质药物有效负载及靶向输送的例子。在此类纳米载体中,带电基团的选择往往相对容易,即在考虑电荷互补原则的基础上根据递送需求进行带电基团的选择。比如,当目标蛋白质药物为负电性的截短型白喉毒素时,需要选择胍基、叔胺基等作为带电基团以便实现蛋白质药物的细胞内传递;

而当目标蛋白质药物为负电性的胰岛素时,则一般选择毒性较低的伯氨基作为带电性基团,这样一方面伯氨基可以与负电性的胰岛素通过静电相互作用结合,另一方面伯氨基的使用也会避免胰岛素在递送过程中发生不必要的细胞摄取(胰岛素能够结合细胞表面的受体进而引发葡萄糖的注入,所以胰岛素需要在细胞外释放,而应避免聚阳离子引起的胰岛素细胞摄取),从而最大程度地发挥胰岛素的药效<sup>[50]</sup>。相比于带电基团的选择,疏水基团的合理选择要困



难许多。如何根据目标蛋白质药物的结构进行疏水基团的合理选择及纳米载体构建是一项巨大的挑战。

以线性-树枝状嵌段共聚物为材料基础, Wang 等<sup>[50]</sup>提出了一个计算机虚拟筛选辅助聚合物载体定制的概念。如图 3a 所示, 首先选择一个小分子数据库, 利用分子对接等计算模拟方法计算小分子与蛋白质药物胰岛素的对接能, 并按对接能高低将这些小分子进行排序; 然后将这些小分子利用化学反应接枝在预先修饰有正电性基团的线性-树枝状嵌段共聚物上从而制备了一个聚合物库, 并利用这些聚合物封装胰岛素从而制备了一个胰岛素纳米制剂库; 接下来对该纳米制剂库进行系统的评估及优化, 主要研究利用聚合物对胰岛素进行封装的稳定性、胰岛素体外释放动力学、胰岛素体内代谢动力学、血糖

抑制情况等; 最后利用实验结果来验证计算机预测结果的正确性。研究表明, 计算机预测与实验结果具有很好的一致性, 即含有与胰岛素具有较低对接能的分子的聚合物纳米粒子具有较高的胰岛素封装稳定性及较长时间的血糖抑制效果(图 3b 和 3c), 这验证了该聚合物载体定制化设计方法的可行性。通过该方法筛选出的优化的聚合物载体能够有效封装胰岛素并调控其释放动力学, 从而有效延长了单次注射胰岛素对血糖的控制时间, 从而有望减轻由于频繁注射胰岛素给糖尿病患者带来的巨大痛苦。综上, 利用该方法可实现根据蛋白质药物的结构进行聚合物载体的定制化设计, 这很大程度上提高了聚合物载体设计及制备的针对性与目的性。利用这种方法制备的药物制剂有望实现对疾病更好的治疗。

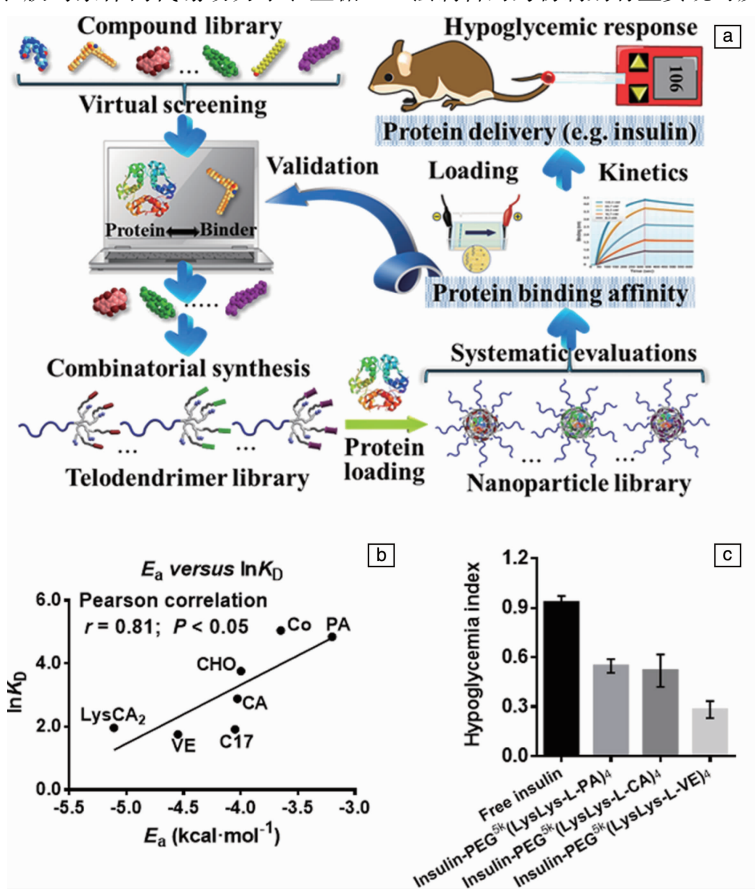


图3 计算机辅助虚拟筛选优化聚合物载体设计用于胰岛素递送示意图 (a), 平衡解离常数的自然对数与平均对接能的关系曲线 (b), 不同聚合物载体递送胰岛素对低血糖生成指数的影响 (c) <sup>[50]</sup>

Fig. 3 Schematic illustrations of rational design and combinatorial synthesis of telodendrimers for protein delivery (a); Natural logarithm of equilibrium dissociation constant ( $\ln K_D$ ) plotted against average docking energy ( $E_a$ ) (b), linear regression was fit via Ordinary Least Square to calculate the Pearson correlation coefficient  $r$  and the associated  $P$  values; Quantification of hypoglycemia index (c) <sup>[50]</sup>

## 2.4 阳离子聚合物/线性-树枝状嵌段共聚物复合物用于蛋白质的细胞内递送

阳离子聚合物作为一种高效的非病毒型载体材料已被广泛应用于基因递送领域<sup>[51-55]</sup>, 其最近也被尝试应用

于蛋白质药物的细胞内传递<sup>[3, 56]</sup>。然而, 阳离子聚合物自身的一些特点(包括高细胞毒性、高溶血性、非特异性粘附或聚集性等)<sup>[52, 57]</sup>却严重限制了其作为蛋白质药物载体的应用。针对这一问题, Wang 等<sup>[58]</sup>设计并制备了一

种含有负电基团及疏水基团的线性-树枝状嵌段共聚物,其通过静电作用、疏水作用与阳离子聚合物、蛋白质复合,作为可移除的保护层在降低阳离子聚合物细胞毒性、溶血性、非特异粘附及聚集性的同时,提高其细胞内传递蛋白质分子的能力。

蛋白质、阳离子聚合物(如聚乙烯亚胺 PEI)与线性-树枝状嵌段共聚物的复合发生在中性水溶液中且不需要任何的催化剂或有机溶剂。这种基于多重杂化超分子相互作用力的复合具有较高的稳定性。绿色荧光染料异硫氰酸荧光素(FITC)被用于标记牛血清白蛋白(图 4a~4c)或线性-树枝状嵌段共聚物(图 4d)。同大多数蛋白质分子一样,模型蛋白质分子牛血清白蛋白自身无法穿透细胞膜进入细胞(图 4a);当利用阳离子聚合物作为载体递送牛血清白蛋白时,除了引入高细胞毒性及溶血性外,还造成了在细胞外与培养液中各种生物大分子的严重聚

集(图 4b),其影响了蛋白质的细胞内传递效率;使用线性-树枝状嵌段共聚物保护层不但可以降低阳离子聚合物引起的细胞毒性及溶血性,还可完全消除聚集现象且可以有效地将牛血清白蛋白递送至细胞内(图 4c);线性-树枝状嵌段共聚物不仅作为保护层以降低载体引起的细胞毒性、溶血性及聚集性,而且在蛋白质进入细胞这一过程中,线性-树枝状嵌段共聚物会自发地从蛋白质-阳离子聚合物复合物上解离而不会随蛋白质进入细胞(图 4d),这将在最大程度上保持(或恢复)阳离子聚合物的高胞内传递能力。这种以线性-树枝状嵌段共聚物作为可移除的保护层辅助阳离子聚合物进行有效的蛋白质分子细胞内传递的策略将在蛋白质药物治疗领域有广阔的应用前景。

## 2.5 线性-树枝状嵌段共聚物的分子设计及纳米粒子制备

上面介绍了 4 个利用线性-树枝状嵌段共聚物或其复合纳米粒子对蛋白质药物进行有效封装及靶向输送的例子<sup>[22, 49, 50, 58]</sup>。合理的设计并制备线性-树枝状嵌段共聚物是实现上述功能的关键。在本节中,将阐述线性-树枝状嵌段共聚物分子设计的基本原则(表 1)。在结构上,由于聚乙二醇分子具有良好的亲水性及低免疫原性等特点,所以上述 4 个例子中所使用的线性-树枝状嵌段共聚物的线性高分子均为 PEG<sup>5k</sup>(分子量为 5000 道尔顿的聚乙二醇)。具有双氨基结构的赖氨酸是构筑树枝状寡聚氨基酸骨架的理想选择。当利用线性-树枝状嵌段共聚物封装负电性蛋白质药物(如胰岛素、截短型白喉毒素等)时应选择正电性分子进行线性-树枝状嵌段共聚物的功能化;其中精氨酸上所带的胍基诱导细胞摄取纳米粒子的效果较好<sup>[22]</sup>,而赖氨酸结构上的灵活性使其所带的氨基能够与蛋白质的羧基形成稳定的离子键及氢键相互作用<sup>[50]</sup>,所以应针对所需递送的蛋白质的种类合理选择正电性分子对线性-树枝状嵌段共聚物进行修饰。当利用线性-树枝状嵌段共聚物结合正电性蛋白(如溶菌酶等)或与阳离子聚合物(如 PEI 等)形成复合物时,则应选择含羧酸基团的负电性分子对线性-树枝状嵌段共聚物进行功能化<sup>[22, 58]</sup>。线性-树枝状嵌段共聚物中的疏水基团主要用于与蛋白质药物或类脂质的疏水区域或基团通过疏水相互作用结合<sup>[22, 49]</sup>,所以应根据蛋白质药物或类脂质的结构选择合适的疏水分子对线性-树枝状嵌段共聚物进行修饰。此外,上述线性-树枝状嵌段共聚物的合成所使用的是多肽化学<sup>[22]</sup>,所以所制备的线性-树枝状嵌段共聚物不但具有良好的生物相容性,还具有可生物降解性,其可以作为一种安全的蛋白质药物载体应用于体内研究。

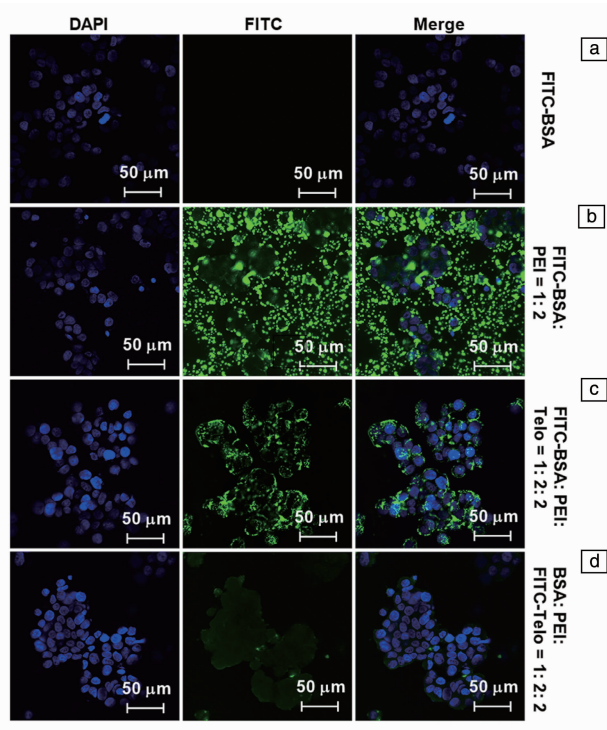


图 4 结肠癌细胞的共聚焦荧光显微镜照片,细胞分别使用下述试剂在 37 ℃ 下进行共培养 3 h: (a) 未封装的自由荧光蛋白质, (b) 荧光蛋白质/阳离子聚合物复合物(1:2, 质量比), (c) 荧光蛋白质/阳离子聚合物/线性-树枝状嵌段共聚物复合物(1:2:2, 质量比), (d) 蛋白质/阳离子聚合物/荧光线性-树枝状嵌段共聚物复合物(1:2:2, 质量比)<sup>[58]</sup>

Fig. 4 Confocal fluorescence microscopy images of HT-29 cells incubated with free FITC-BSA (a), FITC-BSA: PEI (1:2, w/w) (b), FITC-BSA: PEI: telodendrimer (1:2:2, w/w) (c), and BSA: PEI: FITC-telodendrimer (1:2:2, w/w) (d) at 37 ℃ for 3 h<sup>[58]</sup>

表1 线性-树枝状嵌段共聚物分子设计及纳米粒子制备概述

Table 1 Overview of the telodendrimer design and the fabrication of telodendrimer-based nanoparticles for protein delivery

Charged functionality	Hydrophobic functionality	Other component *	Loaded protein	Reference
Guanidine,	D- $\alpha$ -tocopherol	—	BSA	[22]
—	Cholesterol	Lipidoid	DT <sub>390</sub>	[49]
Amine	D- $\alpha$ -tocopherol	—	Insulin	[50]
Oxalic acid	Cholesterol	Polycation	BSA	[58]

\* Other component in the telodendrimer-based hybrid nanoparticles

### 3 结 语

利用线性-树枝状嵌段共聚物递送蛋白质药物是一项新兴且十分有意义的研究。线性-树枝状嵌段共聚物精确可控的化学组成及结构为根据蛋白质药物的结构、性质及功能定向设计并制备聚合物载体提供了可能。而以线性-树枝状嵌段共聚物为基础的杂化体系的开发也丰富了纳米载体的制备手段并促进了蛋白质药物的胞内传递及靶向传递。相信随着对线性-树枝状嵌段共聚物及其杂化体系认识的不断加深，人们会开发出越来越多的先进功能型纳米载体用于递送蛋白质药物以实现对各种疾病的有效治疗。

### 参考文献 References

- [1] Goeddel D V, Kleid D G, Bolivar F, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [J], 1979, 76 (1): 106–110.
- [2] Wang M, Alberti K, Sun S, et al. *Angewandte Chemie International Edition* [J], 2014, 53 (11): 2893–2898.
- [3] Wu J, Kamaly N, Shi J, et al. *Angewandte Chemie International Edition* [J], 2014, 53 (34): 8975–8979.
- [4] Leader B, Baca Q J, Golan D E. *Nature Reviews Drug Discovery* [J], 2008, 7 (1): 21–39.
- [5] Jiang Qian(姜倩), Yue Dong(岳冬), Gu Zhongwei(顾忠伟). *Materials China*(中国材料进展)[J], 2017, 36 (11): 813–826.
- [6] Zhang Wenjing(张文晶), Gao Changyou(高长有). *Materials China*(中国材料进展)[J], 2012, 31 (6): 19–30.
- [7] Chen J, Zhao M, Feng F, et al. *Journal of the American Chemical Society* [J], 2013, 135 (30): 10938–10941.
- [8] Liu M, Johansen P, Zabel F, et al. *Nature Communications* [J], 2014, 5: 5526.
- [9] Li Li(李力), Zheng Yiduan(郑意端). *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*(中国临床药理学杂志)[J], 2003, 04 (3): 153–154.
- [10] Wang Liangyou(王良友), Liu Kelian(刘克良). *Chinese Journal of Organic Chemistry*(有机化学)[J], 2003, 23 (11): 1320–1323.
- [11] Kobsa S, Saltzman W M. *Pediatric Research* [J], 2008, 63 (5): 513–519.
- [12] Mo R, Jiang T, Di J, et al. *Chemical Society Reviews* [J], 2014, 43 (10): 3595–3629.
- [13] Nie L, Zhang G, Hou R, et al. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [J], 2015, 125: 51–57.
- [14] Hua Su(华苏), Xu Xiangyang(许向阳), Zhou Jianping(周建平). *Progress in Pharmaceutical Sciences*(药学进展)[J], 2009, 33 (10): 451–457.
- [15] Mei Lin(梅林), Long Dahong(龙大宏), Huang Wandan(黄婉丹), et al. *Anatomy Research*(解剖学研究)[J], 2010, 32 (1): 1–5.
- [16] Du Lina(杜丽娜), Guo Qingdong(郭庆东), Liu Yan(刘燕), et al. *China Pharmaceuticals*(中国药业)[J], 2005, 14 (5): 49–50.
- [17] Lu W, Park T G. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* [J], 1995, 49 (1): 13–19.
- [18] Ayame H, Morimoto N, Akiyoshi K. *Bioconjugate Chemistry* [J], 2008, 19 (4): 882–890.
- [19] Morimoto N, Hirano S, Takahashi H, et al. *Biomacromolecules* [J], 2012, 14 (1): 56–63.
- [20] Peppas N A, Wood K M, Blanchette J O. *Expert Opinion on Biological Therapy* [J], 2004, 4 (6): 881–887.
- [21] Vermonden T, Censi R, Hennink W E. *Chemical Reviews* [J], 2012, 112 (5): 2853–2888.
- [22] Wang X, Shi C, Zhang L, et al. *Biomaterials* [J], 2016, 101: 258–271.
- [23] Chothia C, Janin J. *Nature* [J], 1975, 256 (5520): 705–708.
- [24] Chothia C. *Nature* [J], 1974, 248 (5446): 338–339.
- [25] Gitsov I, Wooley K L, Hawker C J, et al. *Macromolecules* [J], 1993, 26 (21): 5621–5627.
- [26] Luo J, Xiao K, Li Y, et al. *Bioconjugate Chemistry* [J], 2010, 21 (7): 1216–1224.
- [27] Shi C, Guo D, Xiao K, et al. *Nature Communications* [J], 2015, 6: 7449.
- [28] Li Y, Xiao W, Xiao K, et al. *Angewandte Chemie International Edition* [J], 2012, 51 (12): 2864–2869.
- [29] Kenyon N J, Bratt J M, Lee J, et al. *PloS One* [J], 2013, 8 (10): e77730.
- [30] Zhang X, Huang Y, Zhao W, et al. *Molecular Pharmaceutics* [J], 2014, 11 (8): 2807–2814.
- [31] Choi J, Moquin A, Bomal E, et al. *Molecular Pharmaceutics* [J], 2017, 14 (8): 2607–2615.
- [32] Wurm F, Frey H. *Progress in Polymer Science* [J], 2011, 36 (1): 1–52.
- [33] Gillies E R, Fréchet J M. *Drug Discovery Today* [J], 2005, 10 (1): 35–43.
- [34] Kakkar A, Traverso G, Farokhzad O C, et al. *Nature Reviews Chemistry* [J], 2017, 1: 0063.
- [35] Gitsov I, Hamzik J, Ryan J, et al. *Biomacromolecules* [J], 2008, 9 (3): 804–811.
- [36] Gitsov I, Wang L, Vladimirov N, et al. *Biomacromolecules* [J], 2014, 15 (11): 4082–4095.

- [37] Wang L, Shi C, Wright F A, *et al.* *Cancer Research* [J], 2017, 77 (12): 3293–3305.
- [38] Dao – Pin S, Anderson D, Baase W, *et al.* *Biochemistry* [J], 1991, 30 (49): 11521–11529.
- [39] Robinson A C, Castañeda C A, Schlessman J L. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [J], 2014, 111 (32): 11685–11690.
- [40] Walther T H, Ulrich A S. *Current Opinion in Structural Biology* [J], 2014, 27: 63–68.
- [41] Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, *et al.* *Nature Nanotechnology* [J], 2011, 6 (12): 815–823.
- [42] Allard E, Passirani C, Benoit J P. *Biomaterials* [J], 2009, 30 (12): 2302–2318.
- [43] Lockman P R, Mumper R J, Khan M A, *et al.* *Drug Development and Industrial Pharmacy* [J], 2002, 28 (1): 1–13.
- [44] Zhou J, Patel T R, Sirianni R W, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [J], 2013, 110 (29): 11751–11756.
- [45] Rustanzadeh E, Valleria D A, Todhunter D A, *et al.* *Journal of Neuro – Oncology* [J], 2006, 77 (3): 257–266.
- [46] Zhang Y, Schulte W, Pink D, *et al.* *PloS One* [J], 2010, 5 (5): e10498.
- [47] Schmohl J U, Todhunter D, Oh S, *et al.* *Toxins* [J], 2015, 7 (10): 4067–4082.
- [48] Rustanzadeh E, Hall W A, Todhunter D A, *et al.* *International Journal of Cancer* [J], 2007, 120 (2): 411–419.
- [49] Wang X, Bodman A, Shi C, *et al.* *Small* [J], 2016, 12 (31): 4185–4192.
- [50] Wang X, Shi C, Zhang L, *et al.* *ACS Macro Letters* [J], 2017, 6 (3): 267–271.
- [51] De Smedt S C, Demeester J, Hennink W E. *Pharmaceutical Research* [J], 2000, 17 (2): 113–126.
- [52] Guan X, Guo Z, Wang T, *et al.* *Biomacromolecules* [J], 2017, 18 (4): 1342–1349.
- [53] Chen Jianhai (陈建海). *Acta Pharmaceutica Sinica* (药学报) [J], 2003, 38 (4): 316–320.
- [54] Ren Youyue (任先越), Yang Liqun (杨立群), Liang Xuan (梁玄), *et al.* *Chinese Journal of Biotechnology* (生物工程学报) [J], 2013, 29 (5): 568–577.
- [55] Chen Hailiang (陈海靓), Liang Wenquan (梁文权). *Chinese Pharmaceutical Journal* (中国药学杂志) [J], 2004, 39 (1): 11–13.
- [56] Lee A L, Wang Y, Ye W H, *et al.* *Biomaterials* [J], 2008, 29 (9): 1224–1232.
- [57] Guan X, Li Y, Jiao Z, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2015, 7 (5): 3207–3215.
- [58] Wang X, Shi C, Wang L, *et al.* *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [J], 2018, 162: 405–414.

(编辑 惠 琼)

## 第四届全国有色金属结构材料制备/加工 及应用技术交流会在北京隆重召开

2018年4月21日,第四届全国有色金属结构材料制备/加工及应用技术交流会在北京工业大学隆重召开,本次会议由中国有色金属学会和北京工业大学主办、由北京工业大学材料科学与工程学院和北方中冶(北京)工程咨询有限公司承办。会议以推动我国有色金属结构材料的学术繁荣、技术创新和产业发展为愿景,中国工程院左铁镞、周廉、何季麟、周克崧、丁文江、王华明、谢建新、潘复生、聂祚仁9位院士,中国有色金属学会贾明星理事长、国家科学技术部高新技术及产业化司曹国英副司长、北京工业大学柳贡慧校长到会指导。来自国内有色金属材料领域50余家高校、科研院所、龙头企业的知名专家、学者、科研人员700余人参加本次交流会。会议开幕式上,贾明星理事长致开幕词,柳贡慧校长致欢迎词。曹国英副司长、左铁镞院士、周廉院士分别发表了重要讲话。

大会主旨报告环节,丁文江、王华明、谢建新、潘复生、聂祚仁5位院士分别以“镁基功能材料研究进展”、“高性能大型金属构件增材制造及其对先进有色金属结构材料的影响”、“金属控制凝固与控制成形加工新工艺”、“镁合金新材料及先进加工技术研究进展”、“钕微合金化铝合金”为题做了精彩的报告。下午邀请报告环节,杨锐研究员、杨斌教授、熊柏青教授、周科朝教授、于月光副总经理、魏世忠教授、范云强董事长、谢敬佩教授、周武平董事长、张福成教授10位专家分别展示了国内有色金属材料领域各方向创新性、突破性研发成果和发展趋势。

2018年4月22日,大会聚焦高性能轻合金制备加工技术、先进金属基复合材料、高温合金、有色金属粉末冶金技术、结构材料表面涂层与防护技术、材料数值模拟仿真及微结构表征分析技术、硬质合金、难熔金属制备加工与应用及有色金属材料先进制造与大数据技术等研究方向的重点、关键问题,进行了150余个专题学术报告和深入讨论。

本次交流会报告丰富精彩,展示了我国在有色金属材料领域的最先进技术、最新研究进展和重大应用成果,聚焦有色金属材料研究及产业的发展趋势和关键问题,搭建了“产学研用”充分交流学习的平台,将极大推动中国有色金属材料的基础研究和产业发展。

《中国材料进展》杂志社 报道