

两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用

刘燕, 郭荣*

扬州大学化学化工学院, 扬州 225002

* 联系人, E-mail: guorong@yzu.edu.cn

2016-08-30 收稿, 2016-09-22 修回, 2016-10-10 接受, 2016-11-14 网络版发表

国家自然科学基金(21173182, 21573190)、江苏高校优势学科建设工程和江苏省高校自然科学研究重大项目(15KJA150009)资助

摘要 丰富多样的两亲分子有序组合体在生命科学中扮演着十分重要的角色. 因此, 研究两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用具有重要的理论和实践意义. 近年来, 本课题组在这方面开展了系列工作, 主要包括绿色表面活性剂在水溶液中的组装行为及组装机制、两亲分子有序组合体与生物活性分子的结合特性、两亲分子有序组合体对药物性能的调控以及对药物的控制释放. 本文在简要介绍国内学者相关工作的基础上, 综述了本课题组的相关工作并对相关研究的发展方向做了进一步展望.

关键词 两亲分子, 分子有序组合体, 生物活性分子, 相互作用

两亲分子利用分子间的相互作用为主驱动力, 可以自组装形成具有介观尺度的二维或三维的分子有序组合体(如胶束、反胶束、微乳液、囊泡和液晶等). 一方面, 这些有序分子组合体, 特别是囊泡和液晶相是各种生物膜的最佳模拟模型, 在生命科学、医药学和仿生学等领域起着十分重要的作用; 另一方面, 有序分子组合体特有的性质使其在药物、蛋白质和基因输送方面表现出许多优越性. 因此, 有序分子组合体与生物活性分子的相互作用一直为化学、生物和医学等诸多领域的研究者所关注^[1~7]. 要真正实现分子有序组合体在生物医学应用价值, 必须基于生物相容、生物可降解性的绿色表面活性剂构筑分子有序组合体, 阐明表面活性剂有序组合体结构对分子结构的依赖关系和构筑规律; 从分子水平揭示生物活性分子与分子有序组合体的相互作用机制; 在此基础上实现对生物活性分子结构与功能的有效调节并阐明调节机制. 因此, 我们围绕两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用开展了系列工作.

1 绿色表面活性剂水溶液中的聚集行为

绿色表面活性剂具有生物相容性、生物可降解性以及低毒性, 在生物医学等相关领域的应用引起了许多研究者的广泛关注, 它们潜在的应用价值和广阔的开发前景是不容忽视的.

1.1 氨基酸基表面活性剂

氨基酸基表面活性剂是一种生物型表面活性剂. 随着人们对氨基酸基表面活性剂的深入研究, 已发现或创造出不同结构的氨基酸基表面活性剂, 并且对其自组装行为和应用进行了系统研究^[8~13]. 目前, 研究者仍然致力于开发新型氨基酸类表面活性剂, 探索其分子结构与性能之间的关系, 以拓展氨基酸类表面活性剂在相关领域的应用空间. 王毅林课题组^[14]研究了脯氨酸表面活性剂*N*-十二酰-(4*R*)-羟基-*L*-脯氨酸钠(SDHP)在水溶液中伴随构象异构化的胶束化行为. SDHP分子存在顺反两种构象, 伴随胶束化过程可以明显地观察到*E*异构体向*Z*异构体的转变,

引用格式: 刘燕, 郭荣. 两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用. 科学通报, 2017, 62: 486–497

Liu Y, Guo R. Interaction between organized assemblies of amphiphilic molecules and biological active molecules (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 486–497, doi: 10.1360/N972016-00426

这一工作有助于理解氨基酸表面活性剂胶束化作用引起的构象转化的机制。刘鸣华课题组^[15]发现组氨酸基Bola型表面活性剂(BolaHis)和苯二甲酸复合体系可形成水凝胶,其中咪唑基和羧酸基团之间的氢键和离子相互作用是水凝胶形成的关键因素。并且,水凝胶的性质与苯二甲酸的结构密切相关,BolaHis与邻苯二甲酸和间苯二甲酸所形成的水凝胶具有触变特性。

本课题组^[16]合成了十二烷基谷氨酸铵盐(GDA),在正戊醇作为助表面活性剂时,可以形成水包油、双连续、油包水、层状液晶和六角状液晶。紫外光照使层状液晶的两亲双层之间以及六角状液晶的柱状聚集体之间的相互作用增强,表明紫外光照能够提高溶致液晶的稳定性,有利于模拟膜中分子的排列,暗示紫外光在癌症治疗中具有潜在的应用价值。本课题组^[17]进一步合成了双子星型的谷氨酸基表面活性剂($L_2G_2C_n$),它们具有相同长度的疏水链和不同长度的连接基团。 $L_2G_2C_n$ 具有很强的形成囊泡的能力,随着连接基团长度的增加,其形成囊泡的能力和稳定性下降。

此外,本课题组^[18]还合成了组氨酸基Bola型表面活性剂1,12-二组氨酸基十二烷基二胺盐(H_2D),研究了 H_2D 与季铵盐型表面活性剂十二烷基三甲基溴

化铵(DTAB)在水溶液中的聚集行为。单独的 H_2D 分子在水溶液中形成球状胶束结构,而将 H_2D 与DTAB简单混合后,它们在很大的比例范围内均可以形成形貌丰富的聚集体(单室和多室囊泡、带状聚集体)。有趣的是,温度和NaCl在一定条件下均可以诱导囊泡向带状聚集体转变。这是由于温度的上升使游离的DTAB更倾向于插入到 H_2D 的胶束或囊泡中,起到桥连作用,导致囊泡逐渐融合、聚集形成带状聚集体。而无机盐是通过压缩其表面双电层并破坏表面活性剂亲水基的水化层,导致囊泡发生聚集、融合,诱导囊泡生长成带状聚集体(图1)。不同结构的转变与疏水作用、分子间和分子内氢键及咪唑环之间的堆积作用是密切相关的。

1.2 两亲性壳聚糖衍生物

壳聚糖是甲壳素脱乙酰化产物,作为天然的阳离子聚多糖,具有良好的生物相容性和生物可降解性,广泛应用于医药、食品及化工等领域。但壳聚糖只能溶于一些稀的无机酸或有机酸中,不能直接溶于水中,这在很大程度上限制了它的应用范围。壳聚糖进行改性得到的两亲性壳聚糖衍生物,具有表面活性剂的基本性质,在水溶液中可以自组装形成分子有序组合体,成为生物医学等领域最具潜力的生

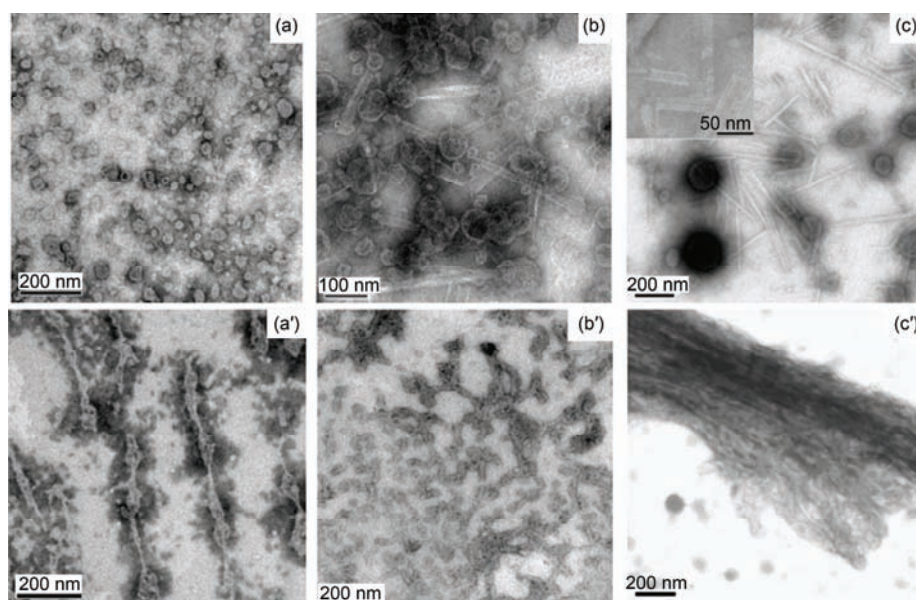


图1 H_2D /DTAB复合体系在不同 C_{DTAB}/C_{H_2D} 比例(a)~(c)和不同温度(a')~(c')下的负染-透射电子显微镜照片^[18]。(a) 1:1, (b) 15:1, (c) 18:1; (a') 37°C, (b') 65°C, (c') 88°C

Figure 1 Negative-staining transmission electron microscopy (TEM) images of H_2D /DTAB mixed systems with C_{DTAB}/C_{H_2D} ratios being (a) 1:1, (b) 15:1, and (c) 18:1 and at different temperatures: (a') 37°C, (b') 65°C, and (c') 88°C^[18]

物材料之一^[19~23].

徐桂英课题组^[24]研究了三甲基十六烷基溴化铵(CTAB)与O-羧甲基壳聚糖在水溶液中的聚集行为. 随着CTAB浓度的增加, 体系的黏度和聚集体的水合半径会达到一个最大值, 这说明O-羧甲基壳聚糖可能在胶束之间起到了一个连接的作用. 而当CTAB的浓度增大到一定值时这种结构逐渐被一种椭圆状聚集体所替代. 本课题组^[25]合成了两亲性壳聚糖衍生物N-烷基-O-羧甲基壳聚糖 C_n -OCMCS($n=4, 6, 8$), 考察了其在水溶液中的胶束化行为及其与CTAB复合体系在水溶液中的自组装行为. 在一定条件下, C_n -OCMCS($n=4, 6, 8$)/CTAB复合体系能自发聚集形成囊泡, 直径约为180~250 nm, 分布较均匀. 疏水链较长的 C_n -OCMCS更易形成囊泡, 并且囊泡对时间、温度和盐等环境因素在一定范围内表现出较强的稳定性. 静电作用和疏水作用是促进囊泡形成的驱动力.

蠕虫状胶束可以相互缠绕形成网络结构, 表现出高黏弹性、高剪切稀释等特点, 了解不同结构的壳聚糖衍生物对蠕虫状胶束结构的调控规律具有重要意义. 本课题组^[26,27]研究了O-羧甲基壳聚糖(OCMCS)及其疏水衍生物对非离子型、阳离子和阴离子型蠕虫状胶束结构的影响. 结果表明, 在Tween 80/Brij 30/H₂O体系中, OCMCS可以极大地增强体系的黏弹性, 而经过疏水取代后, 这种增强作用反而减弱. 与OCMCS相比, 其疏水衍生物的分子内疏水作用增强, 并且疏水链越长这种作用越明显, 与蠕虫状胶束之间的作用就越弱. 所以增强蠕虫状胶束黏弹性的顺序为OCMCS> C_4 -OCMCS> C_8 -OCMCS. 对于带相反电荷的CTAB胶束结构, C_8 -OCMCS能够增强CTAB溶液的黏弹性, 诱导体系中复合网络结构的形成. 从低温扫描电子显微镜(SEM)和核磁的结果得知, 这可能是因为 C_8 -OCMCS既可以促进胶束的生长起到电解质的作用, 也可以通过疏水作用在胶束之间起到连接的作用. 对于CTAB/NaCl蠕虫状胶束体系, 由于较短的疏水链不能插入到胶束中, C_4 -OCMCS不能在胶束之间起到连接的作用. 相反, C_4 -OCMCS与CTAB之间的静电作用会破坏胶束的结构, 使蠕虫状胶束的结构变得松散. 而较长的疏水链可以插入到胶束内部, 起到连接作用使胶束的网络结构更紧密. 这与Tween 80/Brij 30/H₂O蠕虫状胶束中的结果不一样, 主要是因为 C_n -OCMCS与CTAB/NaCl胶束之间的静电作用和大量盐的存在会破坏 C_n -OCMCS分子

内的疏水作用. C_n -OCMCS与同电荷的十二烷基硫酸钠(SDS)/Brij 30/H₂O蠕虫状胶束之间存在着强烈的静电排斥作用, 所以高分子链无法在胶束之间起到连结作用, 但是 C_n -OCMCS作为一种聚电解质在该体系中可以起到类似于盐的作用, 减弱SDS极性头基之间的静电排斥在一定程度上加快胶束的生长.

1.3 离子液体表面活性剂

自Bowers等人^[28]于2004年研究咪唑类离子液体 $[C_4\text{min}]\text{BF}_4$, $[C_8\text{mim}]\text{Cl}$ 和 $[C_8\text{mim}]\text{Br}$ 在水溶液中的聚集行为以来, 离子液体表面活性剂在水溶液中聚集行为的研究逐渐被胶体与界面化学工作者所重视^[28~31]. 与传统离子液体相比, 通过改变表面活性离子液体阴、阳离子的组成可以很好地改变聚集的能力及聚集体的性质.

郑利强课题组^[32]研究了3种不同的离子液体表面活性剂 $C_{10}\text{mimBr}$, $C_{12}\text{mimBr}$, $C_{12}\text{mim}[\text{BF}_4]$ 在水中的聚集行为, 发现离子液体表面活性剂表现出了比传统的表面活性剂更优良的表面活性. 徐桂英课题组^[33]合成了双子咪唑类离子液体 C_n -4-C-imBr₂($n=10, 12, 14$), 并研究了其在水中的胶束化过程, 与传统离子型表面活性剂体系类似, 疏水碳链长度影响胶束的形成和性质. 本课题组^[34]合成了溴化1,3-二辛基咪唑 $[C_8C_8\text{im}]\text{Br}$, 考察了其在水溶液中聚集行为, 并与溴化1-辛基-3-甲基咪唑 $[C_8\text{mim}]\text{Br}$ 进行了比较. $[C_8C_8\text{im}]\text{Br}$ 表面活性明显优越于 $[C_8\text{mim}]\text{Br}$. 当达到临界聚集浓度时, $[C_8C_8\text{im}]\text{Br}$ 在水溶液中首先形成粒径较大的球状疏松聚集体, 随着浓度增大, 逐渐转变成较紧密的胶束结构, 热力学数据表明其自组装的驱动力主要来自于烷基链的疏水作用.

异喹啉及其衍生物在医药开发研究中占有重要地位. 疏水性异喹啉类离子液体表面活性剂在有机溶剂中的相行为已有课题组进行了较为深入的研究. 本课题组^[35]最近合成了异喹啉基离子液体表面活性剂 $[C_{12}\text{iQuin}]\text{Br}$, 考察了其在水溶液中的聚集行为. $[C_{12}\text{iQuin}]\text{Br}$ 的临界胶束浓度、表面张力和胶束的反离子结合度均低于 $[C_{12}\text{Pyr}]\text{Br}$. ¹H NMR和二维核奥弗豪泽增强谱图(2D NOESY)分析结果表明, $[C_{12}\text{iQuin}]\text{Br}$ 胶束中相邻异喹啉环通过p-p堆积作用排列在胶束的界面且苯环指向胶束内核. 在15~45℃范围内, $[C_{12}\text{iQuin}]\text{Br}$ 胶束形成过程存在着熵-焓补偿现象, 且 $[C_{12}\text{iQuin}]\text{Br}$ 在特定温度时焓变值绝对值较 $[C_{12}\text{Pyr}]\text{Br}$

大, 进一步表明p-p作用在胶束化过程具有重要作用。

目前, 基于室温离子液体表面活性剂构建溶致液晶、蠕虫状胶束和凝胶的研究处于起步阶段。郑利强课题组^[36,37]发现表面活性吡咯烷类离子液体在不同有机盐诱导下形成蠕虫状胶束和凝胶。黄建滨课题组^[38]发现溴化十六烷基咪唑($C_{16}mimBr$)在水杨酸钠的帮助下可形成蠕虫状胶束, 并且温度的改变可使蠕虫状胶束转变为凝胶。

在这些研究体系中, 往往需要有机盐的诱导作用才可以形成蠕虫状胶束和凝胶。并且, 烷基咪唑盐离子液体在水溶液的聚集行为主要集中于单种聚集体, 对于不同分子有序组合体间的转化及相互联系的研究鲜为报道, 而这正是当前胶体与界面化学研究所需密切关注的问题。

本课题组^[39,40]合成了不同链长和结构的离子液体表面活性剂溴代-1-十六烷基-3-烷基咪唑离子液体型表面活性剂($[C_{16}imC_n]Br$, $n=2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 16$), 并研究其在水溶液中聚集行为, 不同聚集体之间的关系及转换机理。非常有趣的是, 我们发现 $[C_{16}imC_9]Br$ 在不加盐和其他任何添加物的条件下便与水形成高黏弹性流体。旋转流变、小角X射线散

射和冷冻SEM等测试结果表明(图2), $[C_{16}imC_9]Br$ 水溶液随浓度和温度的改变表现出蠕虫状胶束向凝胶过渡的相行为: 低浓度(50~80 mmol/L)的 $[C_{16}imC_9]Br$ 水溶液可以形成蠕虫状胶束; 随着溶液浓度的升高(90~110 mmol/L), 蠕虫状胶束逐渐转变为凝胶; 浓度进一步升高(>120 mmol/L)又转变为蠕虫状胶束。室温下形成的 $[C_{16}imC_9]Br$ 水凝胶在温度升高到一定程度可转变为蠕虫状胶束, 诱导结构转变的临界温度与 $[C_{16}imC_9]Br$ 的浓度有关。以上现象的发生是因为该阳离子表面活性剂有较大头基以及较长疏水双链, 随浓度和温度改变其形成的胶束平均长度发生了改变所致。

此外, 随着碳链的增长, $[C_{16}imC_n]Br/H_2O$ 体系依次形成六角液晶、蠕虫状胶束以及凝胶。 $C_{16}imC_2Br$ 和 $C_{16}imC_3Br$ 在水中可以形成六角液晶。 $C_{16}imC_{4-8}Br$ 水体系可形成蠕虫状胶束。 $C_{16}imC_9Br$ /水体系随浓度和温度变化出现蠕虫状胶束与凝胶转变现象。 $C_{16}imC_{10-16}Br$ 4种表面活性剂可形成水凝胶。随着表面活性剂链长的增加, 六角液晶、蠕虫状胶束和凝胶转变的机理是随着碳链的增长胶束的平均长度逐渐增长, 进而可以发生胶束的铰链; 另一方面由于胶束

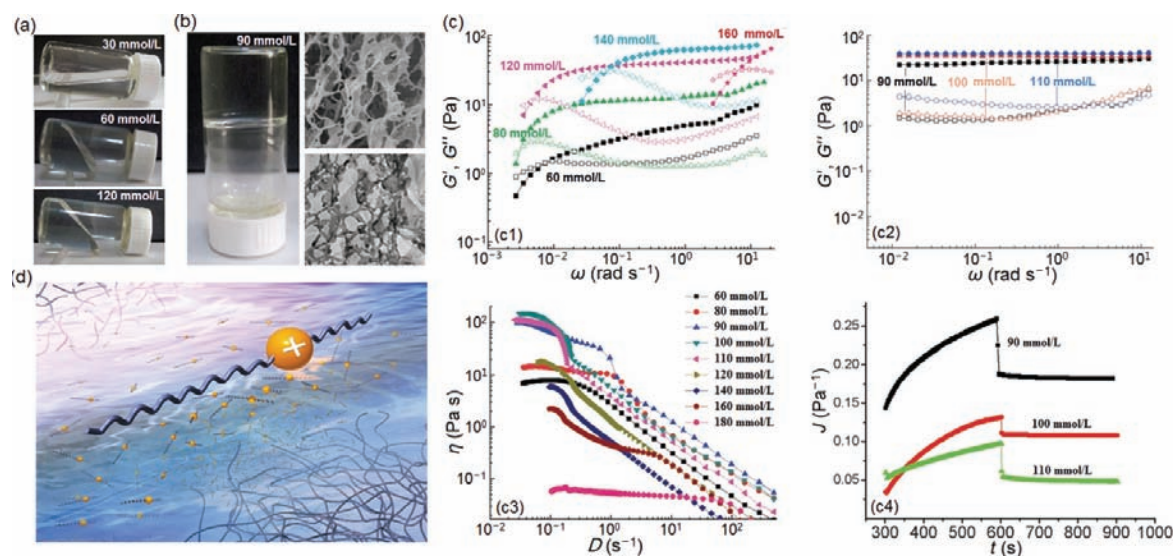


图2 (网络版彩色)(a) 不同浓度 $[C_{16}imC_9]Br$ 样品在室温下的数码照片; (b) 100 mmol/L $[C_{16}imC_9]Br$ 样品的Cryo-etch-SEM和FF-TEM图; (c1), (c2) 不同浓度的 $[C_{16}imC_9]Br$ 在25°C下弹性模量 G' (实心)和黏性模量 G'' (空心)随频率的扫描曲线; (c3), (c4) 不同浓度的 $[C_{16}imC_9]Br$ 溶液的静态黏度扫描曲线; (d) 不同浓度和温度下蠕虫状胶束向凝胶转变的示意图^[39]

Figure 2 (Color online) (a) Photograph of $[C_{16}imC_9]Br$ aqueous solutions at 25°C. (b) Cryo-etch-SEM images (up) and FF-TEM images (down) of the microstructure in a 100 mmol/L $[C_{16}imC_9]Br$ solution at 25°C. (c1), (c2) The elastic modulus G' (filled symbols) and the viscous modulus G'' (un-filled symbols) versus frequency for $[C_{16}imC_9]Br$ aqueous solution at different weight fraction concentration at 25°C. (c3) Steady shear-rate-viscosity curves as a function of the concentration for $[C_{16}imC_9]Br$ solution at 25°C. (c4) Creep and creep recovery behaviors for $[C_{16}imC_9]Br$ hydrogels at 25°C. (d) The schematic illustration of the wormlike micelles to hydrogels transition^[39]

分裂时间长,所形成的网状结构更稳定.当胶束的长度增加到一定程度时,发生相转变.这对理解六角状液晶和蠕虫状胶束以及蠕虫状胶束和凝胶的转变非常重要,同时对通过改变条件调控不同聚集体的转变很有意义.

2 两亲分子有序组合体与生物活性分子的结合特性

要真正实现基于表面活性剂分子有序组合体的药物优良载体,必须从分子水平揭示药物与分子有序组合体的相互作用机理,得出药物在载体中的分配、缔合、定位、选择性聚合等作用规律^[41~45],并详细研究药物与分子有序组合体之间的各种非共价键作用,从而为药物载体的研制提供重要的理论依据.

黄酮类化合物是天然的抗氧化剂,能帮助清除体内的自由基,可抑制多种化学物质的诱变作用,激发和提高动物免疫系统的功能,并具有抗癌及诱导癌细胞分化的作用.本课题组^[42~45]以不同性质表面活性剂所形成的各种不同结构的两亲分子有序组合体来模拟生命体系中微环境,详细研究了黄酮类药物槲皮素和桑色素与这些有序聚集体之间的相互作用.桑色素分子中A-C环平面与B环平面之间存在一个38.98°的二面角,在与SDS胶束的相互作用中,桑色素分子主要以分子中B环的部分增溶于SDS胶束中.桑色素分子中由于B环的这种定位,使得B环平面与A-C环平面相连的C-C单键的旋转受到限制,因此使得整个分子的平面性增加, π 电子共轭体系也得到了延展.由于SDS球状胶束的结构较为疏松,并且与SDS棒状胶束相比能够提供较大的增溶空间,因此它能够结合更多的桑色素分子,而SDS棒状胶束中由于分子排列的比较紧密,可供增溶的空间也较小,所以它与桑色素分子的结合常数远小于球状胶束.我们还进一步研究了槲皮素分子与带不同电荷的分子有序组合体SDS胶束和CTAB胶束之间的相互作用.槲皮素分子中A-C环和B环在同一个平面,分子中的任何一个部分都不具有优先作用的空间优势,因此,槲皮素分子的电荷分布和胶束所带的电性是影响他们相互作用的重要因素.在溶液中带负电的槲皮素分子,仅通过疏水作用以分子中B环部分定位于SDS胶束中,由于B环上的电活性基团3',4'位羟基在较为疏水的SDS胶束中的包埋,使其电化学氧化峰电位增加.带负电的槲皮素分子与带正电的CTAB

胶束不仅存在疏水作用,还有强烈的静电吸引作用,槲皮素通过分子中A-C环的部分增溶于CTAB胶束中,使得其电化学氧化变得容易(图3).因此,表面活性剂胶束可以调节药物分子的电子分布和构象转变,为调节药物性能提供了重要的依据.

表面活性剂体系形成的液/液界面的电性质以及物质通过界面的传递行为的研究,对于模拟生物膜上生物活性物质转移的化学热力学和动力学基础具有积极意义.本课题组^[46~48]研究了药物和氨基酸等生物活性分子在十二烷基硫酸钠/正戊醇/水(SDS/ n -C₅H₁₁OH/H₂O)体系中W/O-O/W界面、W/O-BI界面的分配转移特性.结果表明,加替沙星和亚甲蓝的加入并没有改变体系上、下相原来的微结构,但是引起了SDS在上、下相的转移和重新分配.加替沙星和亚甲蓝所带电荷相反,因此它们的加入使得SDS在两相间的转移有所不同,对体系电性质的影响也有所不同.SDS/ n -C₅H₁₁OH/H₂O体系中,在固定质量比 n -C₅H₁₁OH/H₂O=50/50的条件下,随着SDS总含量的增加,L-苯丙氨酸或L-色氨酸从下相逐渐转移到上相,它们在上、下相中的分配系数均增大,体系的电容、界面电荷传递电流均增加,电阻率减小.L-苯丙氨酸或L-色氨酸的加入同样引起了SDS在上、下相的转移和重新分配.因此,可通过改变上、下相的组成来调节膜的结构,从而调控氨基酸在膜内外的转移与分配.这些结果为理解和调控生物膜的跨膜运输行为和功能性物质的设计提供了一定的理论依据.

过多的血红蛋白分子结合在红细胞的细胞膜上会改变红细胞膜的结构和流动性,导致贫血症.因此,研究血红蛋白与生物表面活性剂的相互作用具有非常重要的意义^[49].在前期工作的基础上,本课题组^[50]研究了谷氨酸基表面活性剂GDA与血红蛋白(Hb)的相互作用.研究表明,GDA单体使血红蛋白向高铁血色原转变,GDA胶束可以诱导血红素(heme)脱离血红蛋白的疏水腔.双子星型谷氨酸表面活性剂L₂G₂C_n与Hb之间具有比较强的相互作用,少量L₂G₂C_n能使血红蛋白的二级结构更加稳定,继续增加L₂G₂C_n浓度会导致血红蛋白 α 螺旋含量降低.此外,具有较长连接基团L₂G₂C_n对血红蛋白的变性程度有所降低.GDA/ n -C₅H₁₁OH/H₂O自组装聚集体与血红蛋白相互作用的研究结果表明^[51],血红蛋白和GDA/ n -C₅H₁₁OH/H₂O聚集体之间相互影响它们的结构和性质,这种影响程度与血红蛋白的含量和

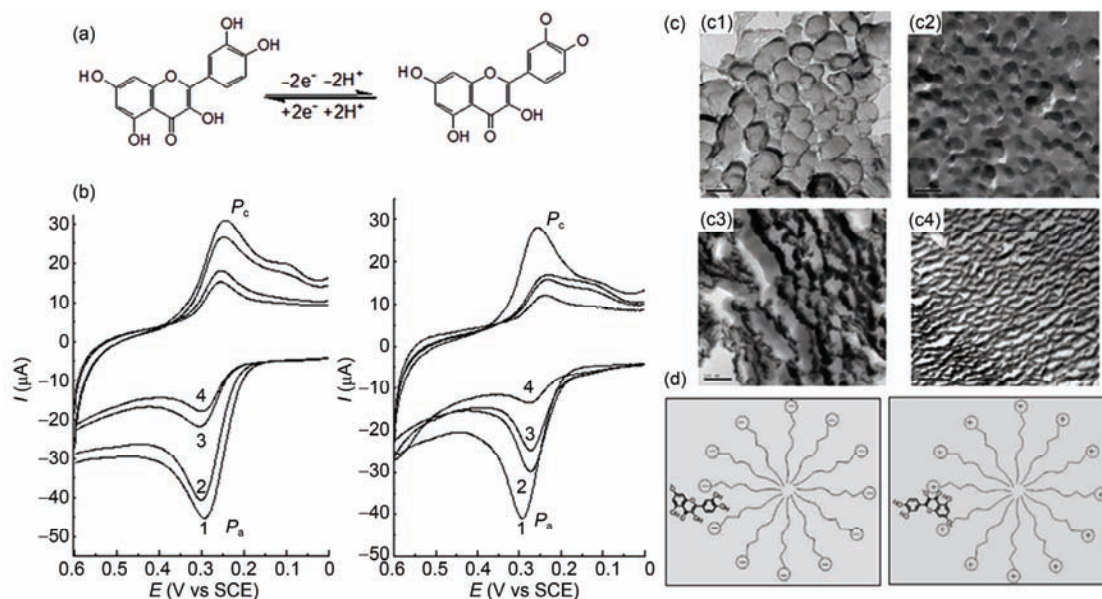


图3 (a) 槲皮素分子中双质子电极反应; (b) 槲皮素在SDS和CTAB胶束中的循环伏安谱图; (c) 增溶槲皮素的SDS和CTAB胶束的冷冻透射电子显微镜照片。C_{SDS}: (1) 0.0, (2) 1.0 × 10⁻⁴, (3) 8.0 × 10⁻³, (4) 6.0 × 10⁻² mol/L. CTAB: (1) 0.0, (2) 2 × 10⁻⁴, (3) 2.0 × 10⁻³, (4) 4.0 × 10⁻² mol/L.; (d) 槲皮素在SDS(左)和CTAB(右)胶束中定位的示意图^[53]

Figure 3 (a) The two-proton electrode reaction of 3',4'-adjacent hydroxyls in quercetin molecule. (b) Cyclic voltammograms of quercetin (4.0 × 10⁻⁵ mol/L) mixed with different concentration of SDS micelles and CTAB micelles in pH 5.0 HAc-NaAc buffer. Scan rate: 200 mV/s. C_{SDS}: (1) 0.0, (2) 1.0 × 10⁻⁴, (3) 8.0 × 10⁻³, (4) 6.0 × 10⁻² mol/L. CTAB: (1) 0.0, (2) 2 × 10⁻⁴, (3) 2.0 × 10⁻³, (4) 4.0 × 10⁻² mol/L. (c) Freeze-fractured images of SDS and CTAB micelles with quercetin. (a) SDS spherical micelle, (b) CTAB spherical micelle, (c) SDS rod-like micelle, (d) CTAB rod-like micelle, quercetin: 4 × 10⁻⁵ mol/L. (d) Schematic illustration of the locations of quercetin in SDS (left) and CTAB micelle (right)^[53]

GDA/n-C₅H₁₁OH/H₂O聚集体的组成有密切的关系。本课题组^[52]还研究了组氨酸表面活性剂H₂D/DTAB复合体系与Hb的相互作用。在H₂D/DTAB囊泡体系中, 血红蛋白结合至囊泡的疏水区域, 结构变得松散, 血红蛋白转化为高铁血色原, 肽链得到了一定程度的解螺旋; 在DTAB/H₂D囊泡和带状聚集体共存的体系中, 血红蛋白变性程度加大, 肽链完全解旋, 血红素从疏水空腔中脱离出来, 和彻底去折叠的肽链分别被增溶进聚集体的疏水区域, 囊泡和带状聚集体的形貌在与Hb作用后几乎没有受到影响。

3 两亲分子有序体对药物性能的调控

研究证实自由基引发的脂质体过氧化是引起心血管疾病、癌症、白内障、细胞衰老等许多慢性疾病的主要原因之一, 生物抗氧化剂的研究近年来已经引起广泛关注。本课题组^[53]研究了桑色素在Triton X-100胶束中的二聚对桑色素清除自由基能力的影响。实验证明, 由于桑色素分子B环上的2', 4'位羟基是主要的抗氧化活性部位, 它在TritonX-100球状胶束中的二聚以及和TritonX-100棒状胶束的结合影响

了其抗氧化能力。随着桑色素分子在TritonX-100胶束中的增溶, 其电化学氧化峰电位升高, 峰电流下降; 对羟基自由基的清除能力也随TritonX-100胶束浓度的增加而降低。尽管如此, 桑色素分子在TritonX-100球状和棒状胶束中对羟自由基的清除率仍达到53.3%和39.5%。本课题组^[54]还发现, 维生素C对芦丁清除羟基自由基的协同作用随着TritonX-100胶束浓度的增大逐渐减弱, 其中TritonX-100棒状胶束的减弱作用最为强烈。我们还考察了芦丁在CTAB胶束中的清除羟基自由基能力的变化。由于球形胶束和棒状胶束在增溶空间和增溶能力的差异, CTAB球形胶束对芦丁有显著的增溶作用。芦丁分子电话性部位同时也是抗氧化活性部位(B环)在球形胶束中的增溶使其电化学氧化变得困难, 对羟基自由基的清除作用也受到了抑制。而棒状胶束表面富集较多芦丁分子, 对B环的增溶能力不强, 对芦丁清除羟基自由基能力起到了一定的增强作用。因此, 抗氧化剂的活性不仅与抗氧化剂分子本身的结构和性质有关, 还与抗氧化剂分子所处的微观环境和自身的聚集状态有关。我们可以通过改变和调节表面活性剂分子

有序组合体的微结构来调控活性分子的聚集状态,从而提高活性分子的抗氧化、抗自由基的能力。

本课题组^[55,56]还围绕不同性质的表面活性剂缔合体对异黄酮类药物分子葛根素的解离特性的影响进行了探讨研究。CTAB胶束为葛根素所提供的增溶微环境,有利于葛根素分子的酸碱平衡向去质子化的方向移动。CTAB棒状胶束中由于分子排列的比较紧密,可供增溶的空间也较小,使得部分葛根素分子逐渐由胶束内核转移至水相,葛根素的解离程度降低。表面活性剂疏水基链长的增加,有利于葛根素分子的解离。这主要是由于随着表面活性剂碳氢链链长的增加,葛根素分子逐渐向胶束内核方向移动所致。因此,药物载体微环境中微小改变也会对包埋于其中的药物分子的性质产生显著影响。

4 两亲分子有序体对药物的控制释放

随着药物学的发展,人们致力于研究开发低毒、高效、缓释、长效、稳定性好、靶向释放的新型药物。药物通过载体进入人体,载体对药物吸附、包裹和键合,使药物释放部位、速度和方式等具有选择性和可控性,实现药物的缓释和靶向传输,从而更好地发挥药物治疗效率。安学勤课题组^[57]将不同单体配比的pH敏感嵌段共聚物P(NIPAM-co-MAA-co-ODA)锚接于脂质体的膜层中,并通过改变环境pH实现控制释放药物。这种具有pH响应的脂质体可以通过改变嵌段共聚物的单体配比,实现不同pH响应范围的控制释放。马小军课题组^[58-61]合成了水溶性的两亲壳聚糖,形成各种粒径可控胶束类聚集体,对阿霉素表现出良好的负载效果,表现出显著的抗肿瘤活性;另外,他们还在温和条件下构建稳定的两亲结构海藻酸钙凝胶。与传统亲水凝胶相比,疏水物质在两亲结构凝胶中的扩散速率明显加快,累积扩散量是传统亲水凝胶的2倍,表明该两亲凝胶可用于调控亲水或疏水物质的释放性能。

本课题组^[62]研究了头孢唑酮在十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)胶束及CTAB/*n*-C₅H₁₁OH/H₂O微乳液中的释放行为。头孢唑酮在CTAB胶束及其微乳液液滴膜相中的定位使得头孢唑酮的释放速率降低,通过微乳液组分的调节可以调控头孢唑酮的释放速率。本课题组^[66,67]利用水溶性高分子聚乙二醇(PEG)与药物布洛芬以酯键结合,在不改变其药性基团的同时大大提高布洛芬的溶解性。合成得到的PEG改性布

洛芬(IP800)是具有两亲性的功能型分子,在水溶液中具有疏水性的药物端基布洛芬处于其自发形成的分子有序组合体内部,可以实现药物的控制释放,并且可以利用分子有序组合体的疏水微区增溶其他疏水性药物,实现药物的协同增效。通过改变体系中表面活性剂与高分子的组成对体系的结构和功能进行调控,为拓展疏水性药物的实际应用提供了理论基础(图4)。此外,以该药物端基非离子表面活性剂胶束为模板通过一步法合成了介孔二氧化硅-布洛芬药物释放体系。结果表明布洛芬分布在二氧化硅介孔孔道中。布洛芬体外释放研究结果表明,介孔二氧化硅孔径以及释放介质的pH对布洛芬的体外释放具有较大的影响。

新型无机或有机纳米材料作为载药体及靶向释放在生物医药领域的发展为越来越多的科研者所关注,本课题组^[63-69]在这方面也进行了一些探索性的工作。最近,本课题组^[63]利用反相微乳液体系,通过氧化/还原自由基反应引发硫酸软骨素大分子单体(NMChS)聚合,获得了基于硫酸软骨素的纳米凝胶,并进行了药物载体运输的初步研究。结果表明,NMChS纳米凝胶的尺寸在145~340 nm范围内,可通过改变硫酸软骨素分子中马来酰基的取代程度进行控制。该DOX/NMChS纳米凝胶具有明显pH敏感释药的特点,能在肿瘤弱酸性环境下快速释药并发挥药效。本课题组^[64]还采用界面聚合法来制备了硫酸软骨素基纳米胶囊(ChSMA),可以有效地封装疏水性药物吲哚美辛,对药物起到较好的缓释效果。而以硫酸软骨素功能化的介孔二氧化硅纳米颗粒(NMChS-MSNs)可通过静电作用与盐酸阿霉素结合,该制剂具有明显pH敏感释药的特点。体外细胞毒性试验表明,NMChS-MSNs具有高度的生物相容性,非常适合作为抗肿瘤药物靶向载体^[65]。

本课题组^[68]利用一种简单、有效、可控的溶胀-蒸发法可得到具有较大的比表面积及两端闭合的聚邻甲苯胺(POT)纳米管。由于分子体积较大,曲克芦丁和异丙嗪在吸附时间较长时只能吸附在POT纳米管的外表面,并且与POT纳米管之间的氢键作用导致释放率较低。桑色素的释放率伴随着吸附时间的延长而增加,这可能是由于桑色素分子较小在较短时间内也能渗透到管内。释放率主要取决于管内的药物浓度,因此桑色素在吸附较长时间内药物负载量的增加导致释放率增加。本课题组^[69]还以非离子

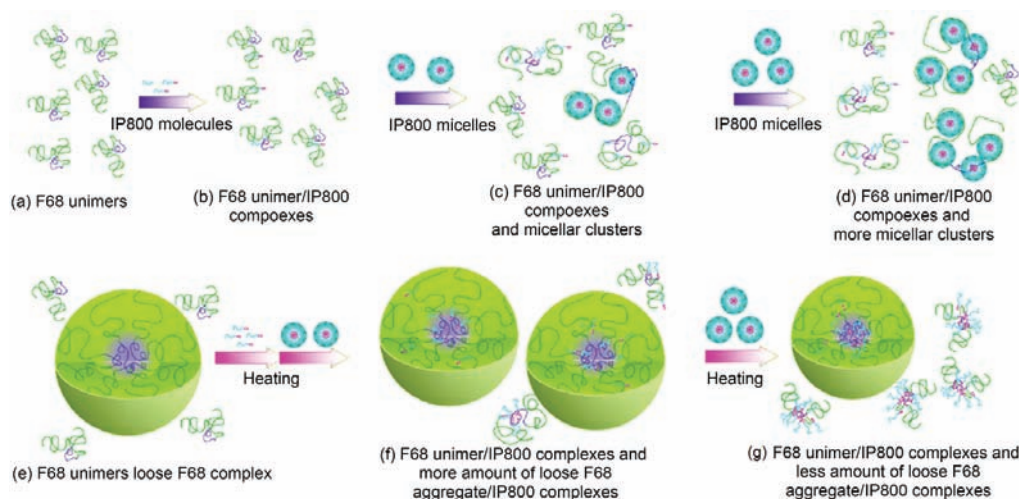


图4 (网络版彩色)F68/IP800体系聚集体结构转变示意图^[67]

Figure 4 (Color online) Illustrations of the structural transition of F68/IP800 system^[67]

表面活性剂Triton X-100为模板,正硅酸乙酯为硅源,合成得到了具有蠕虫状孔道结构的MSU型介孔分子筛.在MSU型介孔 SiO_2 中组装入药物分子布洛芬,不会破坏介孔 SiO_2 的孔道结构.布洛芬在介孔 SiO_2 中的体外释放表明药物释放累积量随着介孔孔径的增加呈增加趋势,药物分子在介孔材料上的吸附状态也会对药物的释放速率产生影响.

5 结论与展望

综上所述,本课题组设计合成了氨基酸型、糖苷型和离子液体等功能性绿色表面活性剂,基于分子间弱相互作用其在水溶液可组装形成胶束、微乳液、层状液晶、囊泡和凝胶等分子有序组合体,通过调控分子结构与环境因素可以实现不同分子有序组合体之间的相互转换.在此基础上,通过生物活性分子与两亲分子有序组合体之间相互作用的热力学和动力学特性研究,揭示了生物活性分子与两亲分子有序组合体之间相互作用的规律;通过改变和调节表面活性剂分子有序组合体的微结构实现了药物分子抗水解、抗氧化、抗自由基的能力的调控,阐明微环境

的变化对生物活性分子结构功能的调控机制.这不仅为生命科学、医学、药学等相关领域提供重要的理论和应用依据,同时为相关领域提供了基于新型绿色表面活性剂的功能性生物纳米材料.

然而,要真正发挥两亲分子有序组合体的结构优势,实现其在生物医学领域的应用,我们还有大量的研究工作要做.主要需要解决好以下几个问题: (1) 设计合成新型绿色功能性表面活性剂并构建结构丰富的分子有序组合体,为生物活性分子提供合适的、空间限域的微环境,揭示有序组合体结构对分子结构的依赖关系和构筑规律; (2) 从分子水平阐述新型两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用规律; (3) 通过对新型分子有序体结构和物理化学因素的调控对生物活性分子的结构与功能进行可控性调节并探讨调节节制.这些问题的解决不仅为生物活性分子在生物膜中的结构功能调节提供了重要的信息,深化我们对一些重要生物过程的理解;而且可以帮助我们设计新型绿色表面活性剂,构筑高效、生物相容、生物降解以及pH、温度、光和磁敏感性等多功能新型药物载体.

参考文献

- Malliaris A, Lang J, Zana R. Micellar aggregation numbers at high surfactant concentration. *J Colloid Interface Sci*, 1986, 110: 237–242
- McNeel K E, Das S, Siraj N, et al. Sodium deoxycholate hydrogels: Effects of modifications on gelation, drug release, and nanotemplating. *J Phys Chem B*, 2015, 119: 8651–8659
- Lag L L, Belandia I U, Tate C G, et al. Drug binding revealed by tandem mass spectrometry of a protein-micelle complex. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 14362–14363

- 4 Tang Y Q, Liu S Y, Armes S P, et al. Solubilization and controlled release of a hydrophobic drug using novel micelle-forming ABC triblock copolymers. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1636–1645
- 5 Srinivas G, Mohan R V, Kelkar A D. Polymer micelle assisted transport and delivery of model hydrophilic components inside a biological lipid vesicle: A coarse-grain simulation study. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 12095–12104
- 6 Chiang W H, Ho V T, Huang W H, et al. Dual stimuli-responsive polymeric hollow nanogels designed as carriers for intracellular triggered drug release. *Langmuir*, 2012, 28: 15056–15064
- 7 Bailly N, Thomas M, Klumperman B. Poly(*N*-vinylpyrrolidone)-block-poly(vinyl acetate) as a drug delivery vehicle for hydrophobic drugs. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 4109–4117
- 8 NMOán M C, Pinazo A, Pérez L. Green amino acid-based surfactants. *Green Chem*, 2004, 6: 233–240
- 9 Madhumanchi S, Rati R N. Synthesis, surface and micellar properties of sodium *N*-oleoyl amino acids. *Colloids Surf A*, 2014, 449: 74–81
- 10 Marques E F, Brito R O, Silva S G, et al. Spontaneous vesicle formation in catanionic mixtures of amino acid-based surfactants: Chain length symmetry effects. *Langmuir*, 2008, 24: 11009–11017
- 11 Prez L, Pinazo A, Rosen M J, et al. Surface activity properties at equilibrium of novel gemini cationic amphiphilic compounds from arginine, Bis(Args). *Langmuir*, 1998, 14: 2307–2315
- 12 Borocci S, Mancini G, Cerichelli G, et al. Conformational behavior of aqueous micelles of sodium *N*-dodecanoyl-*L*-prolinate. *Langmuir*, 1999, 15: 2627–2630
- 13 Mohanty A, Patra T, Dey J. Salt-induced vesicle to micelle transition in aqueous solution of sodium *N*-(4-*n*-octyloxybenzoyl)-*L*-valinate. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 7155–7159
- 14 Deng M L, Huang X, Wu R, et al. Micellization-induced conformational change of a chiral proline surfactant. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 10509–10513
- 15 Liu Y Q, Wang T Y, Liu M H. Supramolecular polymer hydrogels from bolaamphiphilic l-Histidine and benzene dicarboxylic acids: Thixotropy and significant enhancement of Eu^{III} fluorescence. *Chem Eur J*, 2012, 18: 14650–14659
- 16 Wang Y S, Guo R, Guo X. The self-organization properties of *n*-dodecylammonium α -glutamate/*n*-C₅H₁₁OH/water system. *Colloid Polym Sci*, 2007, 285: 1423–1431
- 17 Wang Y S, Guo R, Xi J Q. Comparative studies of interactions of hemoglobin with single-chain and with gemini surfactants. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 331: 470–475
- 18 Chen Y X, Liu Y, Guo R. Aggregation behaviour of amino acid-derived bolaamphiphile and conventional surfactant mixed system. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 336: 766–772
- 19 Yang Y, Wang S P, Wang Y T, et al. Advances in self-assembled chitosan nanomaterials for drug delivery. *Biotechnol Adv*, 2014, 32: 1301–1316
- 20 Chou H S, Hsiao M H, Hung W Y, et al. A pH-responsive amphiphilic chitosan-pyranine core-shell nanoparticle for controlled drug delivery, imaging and intracellular pH measurement. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 6580–6589
- 21 Huang W C, Lee T J, Hsiao C S, et al. Characterization and drug release behavior of chip-like amphiphilic chitosan-silica hybrid hydrogel for electrically modulated release of ethosuximide: An *in vitro* study. *J Mater Chem*, 2011, 21: 16077–16085
- 22 Devrim O, Suleyman A, Bodapati J B, et al. Synthesis of a novel fluorescent amphiphilic chitosan biopolymer: Photophysical and electrochemical behavior. *Photochem Photobiol Sci*, 2013, 12: 1927–1938
- 23 Hsiao M H, Lin K H, Liu D M. Improved pH-responsive amphiphilic carboxymethyl-hexanoyl chitosan-poly(acrylic acid) macromolecules for biomedical applications. *Soft Matter*, 2013, 9: 2458–2466
- 24 Li Y M, Xu G Y, Wu D, et al. The aggregation behavior between anionic carboxymethylchitosan and cetyltrimethylammonium bromide: MesoDyn simulation and viscosity measurements. *Eur Polym J*, 2007, 43: 2690–2698
- 25 Fan Y X, Liu Y, Xi J Q, et al. Vesicle formation with amphiphilic chitosan derivatives and a conventional cationic surfactant in mixed systems. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 360: 148–153
- 26 Guo P, Guo R. Ionic liquid induced transition from wormlike to rod or spherical micelles in mixed nonionic surfactant systems. *J Chem Eng Data*, 2010, 55: 3590–3597
- 27 Guo P, Guo R. Enhancement of wormlike micellar structure induced by *O*-carboxymethylchitosan with or without hydrophobic modifications. *J Chem Eng Data*, 2010, 55: 5023–5030
- 28 Bowers J, Butts C P, Martin P J, et al. Aggregation behavior of aqueous solutions of ionic liquids. *Langmuir*, 2004, 20: 2191–2198
- 29 Miskolczy Z, Sebok-Nagy K, Biczok L, et al. Aggregation and micelle formation of ionic liquids in aqueous solution. *Chem Phys Lett*, 2004, 400: 296–300
- 30 Garcia M T, Ribosa I, Perez L, et al. Aggregation behavior and antimicrobial activity of ester-functionalized imidazolium- and pyridinium-based ionic liquids in aqueous solution. *Langmuir*, 2013, 29: 2536–2545

- 31 Natalia V P, Kenneth R S. Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 123–150
- 32 Geng F, Liu J, Zheng L Q, et al. Micelle formation of long-chain imidazolium ionic liquids in aqueous solution measured by isothermal titration microcalorimetry. *J Chem Eng Data*, 2010, 55: 147–151
- 33 Ao M Q, Huang P P, Xu G Y, et al. Aggregation and thermodynamic properties of ionic liquid-type gemini imidazolium surfactants with different spacer length. *Colloid Polym Sci*, 2009, 287: 395–402
- 34 Ge L L, Wang Q, Wei D, et al. Aggregation of double-tailed ionic liquid 1,3-dioctylimidazolium bromide and the interaction with triblock copolymer F127. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 15014–15022
- 35 Zhang X H, Peng X Y, Ge L L, et al. Micellization behavior of the ionic liquid lauryl isoquinolinium bromide in aqueous solution. *Colloid Polym Sci*, 2014, 292: 1111–1120
- 36 Yan H, Zhao M W, Zheng L Q. A hydrogel formed by cetylpyrrolidinium bromide and sodium salicylate. *Colloids Surf A*, 2011, 392: 205–212
- 37 Li J, Zhao M W, Zheng L Q. Salt-induced wormlike micelles formed by *N*-alkyl-*N*-methylpyrrolidinium bromide in aqueous solution. *Colloids Surf A*, 2012, 396: 16–21
- 38 Lin Y Y, Qiao Y, Yan Y, et al. Thermo-responsive viscoelastic wormlike micelle to elastic hydrogel transition in dual-component systems. *Soft Matter*, 2009, 5: 3047–3053
- 39 Hu Y M, Han J, Ge L L, et al. Concentration and temperature induced dual-responsive wormlike micelle to hydrogel transition in ionic liquid-type surfactant [C₁₆imC₉]Br aqueous solution without additives. *Soft Matter*, 2015, 11: 5624–5631
- 40 Hu Y M, Han J, Ge L L, et al. Impact of alkyl chain length on the transition of hexagonal liquid crystal-wormlike micelle-gel in ionic liquid-type surfactant aqueous solutions without any additive. *Langmuir*, 2015, 31: 12618–12627
- 41 Liu Y, Guo R, Guo X. Location of phenothiazine in sodium dodecyl sulfate/*n*-pentanol/water microemulsions. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 784–790
- 42 Liu W Y, Guo R. Interaction between Morin and sodium dodecyl sulfate (SDS) Micelles. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 2890–2896
- 43 Liu W Y, Guo R. The Interaction between Morin and CTAB aggregates. *J Colloid Interface Sci*, 2005, 290: 564–573
- 44 Liu W Y, Guo R. Interaction between flavonoid, quercetin and surfactant aggregates with different charges. *J Colloid Interface Sci*, 2006, 32: 625–632
- 45 Liu W Y, Guo R. Interaction of flavonoid, quercetin with organized molecular assemblies of nonionic surfactant. *Colloids Surf A*, 2006, 274: 192–199
- 46 Chen Y, Guo R. The interphase electric properties of SDS/*n*-C₅H₁₁OH/*L*-phenylalanine/H₂O system. *J Disper Sci Technol*, 2006, 27: 635–642
- 47 Chen Y, Guo R. Transfer and distribution of *L*-tryptophan between W/O and O/W, W/O and bicontinuous microemulsions studied by interphase electric properties. *J Colloid Interface Sci*, 2007, 307: 488–493
- 48 Chen Y, Guo R. Transfer and distribution of methylene blue through W/O–O/W and W/O-bicontinuous interface physics and chemistry of liquids. *Phys Chem Liq*, 2010, 48: 307–315
- 49 Zou A H, Liu J, Vasil M, et al. Interaction between the natural lipopeptide [Glu₁, Asp₅] surfactin-C15 and hemoglobin in aqueous solution. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 593–599
- 50 Wang Y S, Guo R, Xi J Q. Comparative studies of interactions of hemoglobin with single-chain and with gemini surfactants. *J Colloid Interface Sci*, 2009, 331: 470–475
- 51 Wang Y S, Guo X, Guo R. Interaction of methemoglobin with GDA/*n*-C₅H₁₁OH/water assemblies. *J Colloid Interface Sci*, 2008, 317: 568–576
- 52 Chen Y X, Liu Y, Guo R, et al. Interactions of hemoglobin with vesicles and tubes formed from mixtures of histidine-derived bolaamphiphile and conventional surfactants. *J Solution Chem*, 2011, 40: 48–60
- 53 Liu W Y, Guo R. Effects of TritonX-100 nano aggregates on dimerization and antioxidant activity of morin. *Mol Pharm*, 2008, 5: 588–597
- 54 Guo R, Wei P, Liu W Y. Combined antioxidant effects of rutin and vitamin C in Triton X-100 micelles. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43: 1580–1586
- 55 Xi J Q, Guo R. Acid-base equilibrium of puerarin in CTAB micelles. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43: 111–118
- 56 Xi J Q, Guo R. Interactions of puerarin with micelles: pK_a shifts and thermodynamics. *J Solut Chem*, 2008, 37: 107–118
- 57 Zhou W T, An X Q, Wang J Z, et al. Characteristics, phase behaviour and control release for copolymer-liposome with both pH and temperature sensitivities. *Colloids Surf A*, 2012, 395: 225–232
- 58 Zhou H F, Liu X D, Zhang Y, et al. Preparation and characterization of nanoaggregates self-assembled by lithocholic acid and *N*-trimethyl modified chitosan derivatives. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10: 2304–2313

- 59 Zhou H F, Yu W T, Guo X, et al. Synthesis and characterization of amphiphilic glycidol-chitosan-deoxycholic acid nanoparticles as a drug carrier for doxorubicin. *Biomacromolecules*, 2010, 11: 3480–3486
- 60 Yang Y, Liu X D, Yu W T, et al. Homogeneous synthesis of GRGDY grafted chitosan on hydroxyl groups by photochemical reaction for improved cell adhesion. *Carbohydr Polym*, 2010, 80: 733–739
- 61 Zheng J N, Xie H G, Yu W T, et al. Enhancement of surface graft density of MPEG on alginate/chitosan hydrogel microcapsules for protein repellency. *Langmuir*, 2012, 28: 13261–13273
- 62 Guo R, Qian S H, Zhu J, et al. The release of cephanone in CTAB/ n -C₅H₁₁OH/H₂O system. *Colloid Polym Sci*, 2006, 284: 468–474
- 63 Xi J Q, Zhou L, Dai H. Drug-loaded chondroitin sulfate-based nanogels: Preparation and characterization. *Colloids Surf B*, 2012, 100: 107–115
- 64 Xi J Q, Zhou L, Fei Y H. Preparation of chondroitin sulfate nanocapsules for use as carries by the interfacial polymerization method. *Int J Biol Macromol*, 2012, 50: 157–163
- 65 Xi J Q, Qin J, Fan L. Chondroitin sulfate functionalized mesostructured silica nanoparticles as biocompatible carriers for drug delivery. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 5235–5247
- 66 Wei D, Ge L, Guo R. Binding characteristics between poly(ethylene glycol) and hydrophilic modified ibuprofen in aqueous solution. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 3472–3481
- 67 Wei D, Ge L, Ding Y, et al. Effect of the composition of pluronic copolymers on the interaction with hydrophilic modified ibuprofen. *Colloids Surf A*, 2013, 421: 16–25
- 68 Han J, Wang L, Guo R. Facile synthesis of hierarchical conducting polymer nanotubes derived from nanofibers and their application for controlled drug Release. *Macromol Rapid Commun*, 2011, 32: 729–735
- 69 Wang Y, Jun Z, Han J, et al. Synthesis of surface modified mesoporous material via co-assemble route and its drug release property. *J Nanosci Nanotechnol*, 2009, 9: 6700–6709

Summary for “两亲分子有序组合体与生物活性分子的相互作用”

Interaction between organized assemblies of amphiphilic molecules and biological active molecules

LIU Yan & GUO Rong^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225002, China

^{*} Corresponding author, E-mail: guorong@yzu.edu.cn

Organized assemblies formed by amphiphilic molecules have various structures, including micelles, microemulsions, vesicles, lamellar liquid crystals, and hydrogel. Due to the similarity between the basic structure of the life system and molecular organized assemblies, these organized assemblies are of much importance as a convenient model for studying the biomacromolecules such as protein and phospholipids bilayer and also of great significance from the viewpoint of various promising practical applications. Therefore, it is of great theoretical and practical significance to study the interaction between organized assemblies of amphiphilic molecules and biological active molecules. In recent years, we have carried out a series of work in this area. We designed and synthesized some amino acid, glucoside and ionic liquid based functional green surfactants. These new surfactants can self-assemble into organized assemblies having various structures, such as micelles, vesicles, lamellar liquid crystals, and hydrogel. The mutual transformation among these different molecular ordered assemblies can be regulated by the molecular structure of surfactants and environmental factors. The molecular self-assembly of surfactants based on noncovalent interactions, such as hydrogen-bond, static electricity, solvophobic interaction and π - π stacking, etc, provides a powerful tool for the creation of well-defined structures in certain dimensions, and the transform among these organized assemblies. Furthermore, the interaction relationship between amphiphilic molecules and biological active molecules has been revealed by studying their thermodynamic and kinetic characteristics. Methemoglobin and GDA/ n -C₅H₁₁OH/H₂O assemblies can affect their structures and properties, and the change in behavior is dependent on the content of methemoglobin and the composition and structure of the GDA/ n -C₅H₁₁OH/H₂O system. The existence of methemoglobin reduces the hexagonal liquid crystal region, while the lamellar liquid crystal region is little changed in the presence of methemoglobin. The addition of amino acid does not change the structure of the microemulsions ultimately, but results in the redistribution of surfactants between the upper and lower phases. Furthermore, the distribution of amino acid between the phases can be adjusted by changing the total surfactant content. The exact location of the drugs depends on both the micellar structure and the molecular structure. The different locations of drugs in the micelle influence the structure-function of the drugs. Flavonoids show selective dimerization with the micelle structure change. It is always in the form of a dimer in spherical micelles, while it is in the form of a monomer in the rodlike micelles. The antihydrolysis and antioxidation activity of drug molecules can be modulated by changing and adjusting the microstructure of the molecular ordered assemblies. The clearance of hydroxyl radicals by morin and the protection of human serum albumin against hydroxyl radical induced damage by morin have been reduced in the Triton X-100 micelles. This dynamic process of puerarin's localization in micelles causes the acid-base equilibrium of puerarin to move to the deprotonation reaction, enhancing the interaction between puerarin and surfactants, and promoting the formation of the puerarin-surfactant associate. With the changes of membrane hydrophobicity the effect of puerarin on membrane-water interfaces enhances and puerarin can locate more internally in the region of membranes, favoring the deprotonation of puerarin. Based on this, the relationship between the structure-function of bioactive molecules and the microenvironment is clarified from molecular level. This provides important theory and application basis for life sciences, medicine, pharmacy and other related fields.

amphiphilic molecules, organized assemblies, biological active molecules, interaction

doi: 10.1360/N972016-00426