

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2019.07.004

多肽修饰的还原敏感型靶向光敏剂的合成及生物活性评价^①

李鹏熙¹, 刘忠洪¹, 杨玲玲², 杨兵¹

1. 重庆化工职业学院 环境与质量检测学院, 重庆 401228; 2. 第三军医大学 军事预防医学院, 重庆 400038

摘要: 采用穿膜肽(八聚精氨酸)作为连接基团, 双硫键为敏感化学键, 叶酸作为靶向基团, 修饰光敏剂替莫唑啉(m-THPC), 制备了一种多肽修饰的还原敏感型靶向光敏剂 1, 其结构经核磁共振氢谱(¹H NMR)和基质辅助激光离子化飞行时间质谱仪(MALDI-TOF-MS)进行表征. 研究表明, 八聚精氨酸的引入, 可显著改善 m-THPC 的溶解度和提高肿瘤细胞的靶向性; 在谷胱甘肽(GSH)作用下, 光敏剂 1 可释放出 m-THPC, 6 h 时的释放率大于 80%. 细胞毒性实验表明, 光敏剂 1 在浓度为 15 μmol/L 时, HeLa 细胞的存活率可降至 36.1%, 细胞毒性大于叶酸-PEG-羧酸卟吩(光敏剂 7).

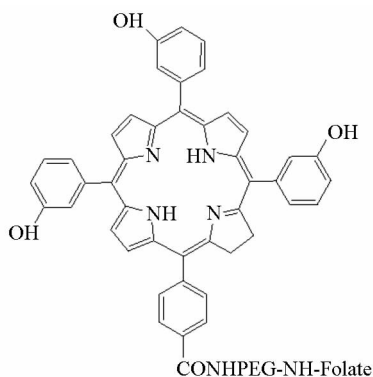
关键词: 八聚精氨酸; 还原敏感型; 叶酸靶向; 光敏剂; 生物活性

中图分类号: O625.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2019)07-0023-07

光动力治疗(PDT)是利用光敏剂, 在一定波长的光照射下, 引发光化学反应, 产生单线态氧, 进而破坏肿瘤, 达到治疗肿瘤的目的. 目前, 第一代光敏剂——血卟啉, 因组分复杂、肿瘤靶向性不足、作用深度较浅等缺点, 逐渐被第二代光敏剂——替莫唑啉(m-THPC)所取代^[1-4]. 与血卟啉相比, m-THPC 具有较高的细胞毒性、肿瘤选择性和较深的作用深度等优点, 但存在水溶性不足、肿瘤靶向性差、光毒性等缺点. 由于肿瘤组织的代谢异常, 导致大部分肿瘤细胞的叶酸受体高表达, 且叶酸受体与叶酸具有较高的亲和性^[5-7]. 基于上述原因, 前期研究中将羧酸卟啉与叶酸偶联, 成功制备了叶酸-羧酸卟啉偶联物, 细胞实验发现, 与羧酸卟啉相比, 宫颈癌细胞(HeLa 细胞)对叶酸-羧酸卟啉的摄取是羧酸卟啉的 35 倍, 且具有较强的光毒性和较低的暗毒性^[8]. 但叶酸-羧酸卟啉的水溶性不足和卟啉的光动力活性较低, 限制其广泛应用. 因此, 本研究利用叶酸、羧酸卟吩和聚乙二醇二氨(NH₂-PEG-NH₂), 以酰胺键偶联, 制备了一种叶酸-PEG-羧酸卟吩(光敏剂 7), 其分子式为



^① 收稿日期: 2018-06-24

基金项目: 重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2016cyjA0075).

作者简介: 李鹏熙(1986-), 男, 助理研究员, 主要从事光敏剂修饰及光催化研究.

通信作者: 杨兵, 副教授.

光敏剂 7 在水中的溶解度为 40.1 mg/L, 细胞靶向性和毒性也远高于羧酸卟吩. 然而, 光敏剂 7 仍存在相对分子质量较大、组分不定、光敏剂化学结构改变等问题, 导致光动力活性受到影响^[9].

正常组织细胞内谷胱甘肽(GSH)的浓度是细胞外液中的 200 倍以上, 且肿瘤细胞内的 GSH 是正常细胞的 7~10 倍, 导致肿瘤细胞内具有较强的还原性. 因此, 还原敏感型药物递送系统成为人们研究的热点. 还原敏感型药物主要通过二硫键与 GSH 的巯基进行可逆转换而实现^[10-11]. 多肽具有合成简单、对肿瘤有被动靶向、多肽修饰的光敏剂能改善油-水分配系数等优点^[12-13]. 因此, 本研究采用叶酸受体介导的叶酸靶向策略, m-THPC 作为光敏剂, 引入穿膜肽八聚精氨酸(R8)连接基团, 同时以二硫键为化学键, 成功制备了还原敏感型叶酸-多肽-m-THPC(光敏剂 1), 并对光敏剂 1 的生物活性进行探究.

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

主要仪器: Varian 640 型红外光谱仪(美国 Varian 公司); DU800 型紫外可见分光光度计(美国 Beckman 公司); Mercuryplus-400 MHz 核磁共振仪(美国 Varian 公司); Agilent 1200 液相色谱仪(美国 Agilent 公司); KDH 150B 红光治疗仪(输出波长 600~700 nm, 北京科电微波电子有限公司); AXIMA Resonance Lcms 2010 质谱仪(日本岛津公司).

主要试剂: 9-芴甲氧羰基-(三苯甲基)半胱氨酸树脂(Fmoc-Cys(Trt)-树脂)、9-芴甲氧羰基-精氨酸₈-COOH(Fmoc-(Arg)₈-COOH)、六氟磷酸苯并三氮唑-1-氧基三吡咯烷基磷(PyBop)、N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA)和 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)均购于上海吉尔生化有限公司; 二甲亚砜、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、三氟乙酸(TFA)、三乙胺、碳酸三氯甲基酯(三光气)、三异丙基硅烷(TIS)、1,2-乙二硫醇(EDT)和胍均购于中国国药集团; 叶酸(FA)(Sigma 公司, 美国), 反相硅胶(ODS-AQ, YMC 公司, 日本), 透析袋(MWCO=1 000, 生工生物, 上海). 二甲亚砜、吡啶和 DMF 在使用前均经减压蒸馏处理; 其余试剂均为 AR, 使用前未经处理.

1.2 高效液相色谱条件

色谱柱为 300 extend C₁₈ 柱(5 μm, 4.6×150 mm); 流动相 A 为 5% 乙腈-水溶液(含 0.1% 三氟乙酸), 流动相 B 为乙腈(含 0.1% 三氟乙酸), 梯度洗脱, 在 15 min 内流动相 A 从 100% 到 0%, 流速: 1 mL/min; 柱温: 25 °C; 进样量: 10 μL; 紫外可见吸收检测器检测波长: 410 nm.

1.3 还原敏感型叶酸-多肽-m-THPC 光敏剂 1 的合成

1.3.1 化合物 4 的合成

在氩气保护下, 将 90.62 mg(0.48 mmol)2-(2-羟基-乙二硫)吡啶^[14]、0.067 mL(0.48 mmol)三乙胺和 47.93 mg(0.48 mmol)三光气溶于 15 mL 二氯甲烷中, 室温反应 10 min 后, 滴加至含有 300 mg(0.44 mmol)m-THPC 和 0.067 mL(0.48 mmol)三乙胺的 15 mL 在乙腈中, 室温反应 6 h, 减压蒸干溶剂, 反相硅胶(ODS-AQ, 甲醇)柱色谱分离, 得到 60.43 mg 化合物 4, 产率为 15.36%. UV-Vis (CH₃OH): 414, 514, 540, 594 和 648 nm; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.81, 8.72~8.21 (m, 6H, CH, Pyrrole), 8.21~7.06 (m, 20H), 4.48 (s, 2H, -CH₂-, -OCH₂-), 4.17 (s, 4H, -CH₂-, Pyrrole), 3.23 (s, 2H, -CH₂-, -CH₂S-), 1.23 (s, 2H, -NH-); MS (ESI): 894.1722 (M + H); HPLC: 96.6%.

1.3.2 化合物 6 的合成

采用多肽固相合成法, 在氩气保护下, 将 1.0 g Fmoc-Cys(Trt)-树脂置于接肽瓶中, 加入 2 mL 吡啶 DMF(20%), 振荡 1 h, 减压抽滤, 重复 3 次, 用 DMF(3 mL × 3)和异丙醇(3 mL × 3)冲洗树脂, 得 H₂N-Cys(Trt)-树脂. 称取 1.19 g Fmoc-(Arg)₈-COOH(0.8 mmol)溶于 5 mL DMF, 加入 1.04 g PyBOP(2 mmol)、0.27 g HOBT(2 mmol)和 0.41 g DIPEA(3.2 mmol), 在氩气保护下, 室温反应 30 min, 加入 H₂N-Cys(Trt)-树脂, 室温反应 4 h, 用 DMF(5 mL × 3)和异丙醇(5 mL × 3)冲洗树脂, 减压抽干, 加 20% 吡啶 DMF(2 mL × 3), 振荡 1 h, 减压抽滤, 得 H₂N-(Arg)₈-Cys(Trt)-树脂. 将 0.35 g 叶酸

(0.8 mmol)溶于 5 mL 混合溶剂($n(\text{DMF}) : n(\text{DMSO}) = 1 : 3$), 加入 1.04 g PyBOP(2 mmol)、0.27 g HOBT(2 mmol)和 0.41 g DIPEA(3.2 mmol), 在氩气保护下, 室温活化 30 min, 加入 $\text{H}_2\text{N}-(\text{Arg})_8\text{-Cys}(\text{Trt})$ -王树脂, 室温反应 12 h. 用 DMF(5 mL \times 3)和 DCM(5 mL \times 3)冲洗树脂, 减压抽干, 得 FA-(Arg) $_8$ -Cys(Trt)-王树脂. 将 FA-(Arg) $_8$ -Cys(Trt)-王树脂置于接肽瓶中, 在氩气保护下, 加入 2% 胍 DMF(2 mL \times 3), 室温反应 10 min, 减压抽干, 用 DMF(5 mL \times 3)和异丙醇(5 mL \times 3)冲洗树脂, 减压抽干. 加入 4 mL 混合溶剂($n(\text{TFA}) : n(\text{H}_2\text{O}) : n(\text{TIPS}) : n(\text{EDT}) = 92.5 : 2.5 : 2.5 : 2.5$), 反应 30 min, 重复 3 次, 收集滤液, 真空干燥, 得到 FA-(Arg) $_8$ -Cys-SH 粗品. 反相硅胶柱色谱分离(40% 乙腈水), 得到 0.53 g 纯品. MS(MALDI-TOF): m/z 1793.96; HPLC: 98.6%.

1.3.3 光敏剂 1 的合成

光敏剂 1 的合成路线见图 1. 在氩气保护下, 将 50 mg 化合物 6(0.0278 mmol)溶于 5 mL 水中, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 pH 值至 6.8, 将该溶液加至溶有 24.9 mg 化合物 4(0.0278 mmol)的 5 mL DMSO 中, 室温反应 2 h, 透析, 冷冻干燥, 反相硅胶柱色谱分离(45% 乙腈水), 得到 8.64 mg 光敏剂 1, 产率为 12.06%. ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.72(s, β -H, Pyrrole), 8.24~8.39(s, 2H, ArH), 8.03~8.09(m, 4H, ArH), 7.41~7.52(m, ArH), 4.54(m, $-\text{CH}_2-$, Arg), 4.19~4.24(m, $-\text{CH}_2-$, Arg), 3.50(t, $-\text{CH}_2-$, Arg), 1.73~1.76; MS(MALDI-TOF): m/z 2575.18; HPLC: 99.1%.

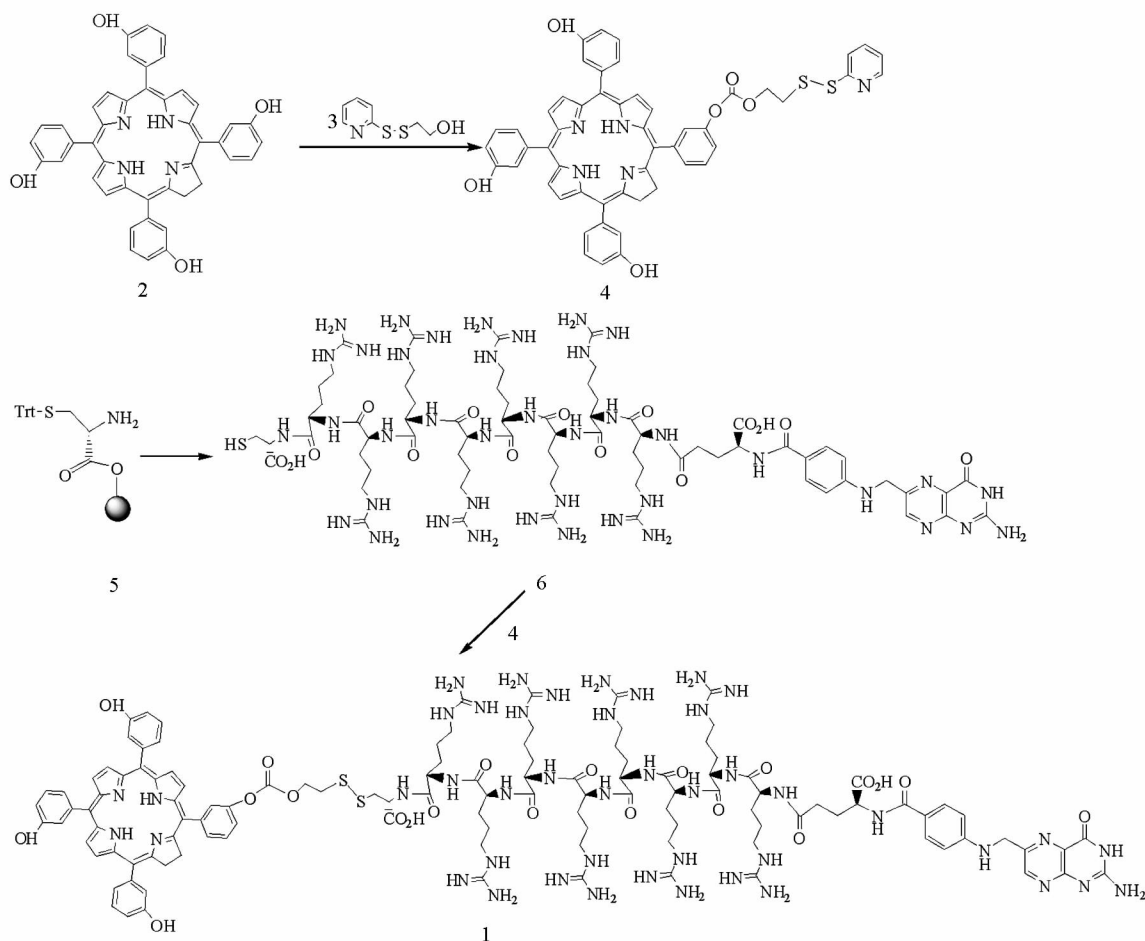


图 1 光敏剂 1 的合成路线图

1.4 测定还原敏感型光敏剂 1 的生物活性

1.4.1 光稳定性和溶解性

将还原敏感型光敏剂 1 和光敏剂 7 溶于 10 mmol/L 的磷酸盐缓冲液(PBS, pH=7.0), 配制成浓度为 12 $\mu\text{mol/L}$ 的溶液, 在暗室中, 用红光治疗仪在 600~700 nm 下光照射, 分别于 0, 5, 10, 20, 40, 80, 120 min

取样,测定吸光度.光稳定性的计算公式为: $AS_{oret}(120\text{ min})/AS_{oret}(0\text{ min}) \times 100\%$.

将过量的还原敏感型光敏剂 1 和 m-THPC 分别溶于 1 mL 水中,振荡 2 h,涡旋 10 min,保证溶解完全,在转速为 12 000 r/min 条件下离心 40 min,取上清液,冷冻干燥,准确称量,获得溶解度.

1.4.2 药物释放研究

将还原敏感型光敏剂 1(0.01 mmol, 25.77 mg)溶于 PBS(10 mL)中,配制浓度为 1 mmol/L 的溶液,迅速加入 5 倍 GSH(0.05 mmol, 15.37 mg),在 37 °C 涡旋混匀,分别于 0,0.5,1.0,1.5,2.0,2.5,3.0,4.0 和 6.0 h 取样,离心,取上清液,微孔滤膜过滤后,供 HPLC 分析.

1.4.3 肿瘤靶向性测定

将浓度为 5×10^4 个/mL 的人宫颈癌 HeLa 细胞株(叶酸受体阳性细胞)和人肺腺癌 A549 细胞(叶酸受体阴性细胞)分别接种于 6 孔板上,在无叶酸的 1640(10%胎牛血清)培养 24 h,各设 3 个试验组.试验组 1 为在孔中加入还原敏感型光敏剂 1,终浓度为 16.5 $\mu\text{mol/L}$;试验组 2 为在孔中加入光敏剂 7,终浓度为 16.5 $\mu\text{mol/L}$;试验组 3 为同时在孔中加入还原敏感型光敏剂 1 和 FA,其中靶向光敏剂的终浓度为 16.5 $\mu\text{mol/L}$,叶酸的终浓度为 3 mmol/L.各实验组培养 24 h 后弃培养液,DPBS 洗涤 3 次,每孔用 4%多聚甲醛固定 30 min,吸出液体,DPBS 洗涤,甘油封片,激光共聚焦测定各孔细胞中光敏剂的荧光强度(Ex: 480 nm; Em: 660 nm).

1.4.4 细胞毒性研究

于 96 孔培养板中接种浓度为 5×10^4 /mL 的 HeLa 细胞 2 孔,各分 15 个组,培养至对数生长期,除对照组外,各组分别加入浓度为 0.5,0.9,1.9,3.8,7.5,15.0,30.0,60.0 和 120.0 $\mu\text{mol/L}$ 的光敏剂 1 和 7,培养 24 h,冷 PBS 洗 3 次,加新鲜培养液,分别用红光治疗仪照射 5 min.光照后继续培养 24 h,加含 MTT(5 g/L)的 PBS 溶液 20 μL ,培养 4 h,弃去培养液,加入 100 μL DMSO,振荡 10 min,用酶标仪测定吸光值(570 nm),计算细胞存活率: $SR = \text{实验组 OD 值} / \text{对照组 OD 值} \times 100\%$.

2 结果与讨论

2.1 光敏剂 1 的制备

在中间体化合物 4 的制备中,采用 2-(2-羟基-乙二硫)吡啶作为双硫键的引入基团,在三光气和三乙胺的条件下,得到的产率为 15.36%.产率较低的原因在于,三光气活性较高,得到的产物不仅有一取代,还有二取代和三取代的副产物;为提高产率,可采用缓慢滴加的方式,将活化后的 2-(2-羟基-乙二硫)吡啶,滴加至 m-THPC 溶液中.

光敏剂 1 的制备,是利用双硫键可以发生交换反应,但该反应为可逆反应,为获得较高的产率,应控制反应 pH 值在 6~7 之间.在弱酸性条件下,生成副产物巯基吡啶,会成盐,进而降低与光敏剂 1 发生巯基交换反应的可能性.因此,通过对反应 pH 值的控制,可以实现多肽修饰的还原敏感型叶酸靶向光敏剂 1 的制备.

2.2 光稳定性和溶解性

以水为溶剂,测得光敏剂 1 的溶解度为 13.32 mmol/L; m-THPC 溶解后,离心,取上清液,UV-vis 光谱分析,未见明显吸收峰,说明 m-THPC 在水中几乎不溶解.因此,八聚精氨酸的引入可显著改善光敏剂在水中的溶解度.

图 2 为光敏剂 1 和光敏剂 7 的光稳定性实验结果.结果表明,在 5 min 内,光敏剂 1 和光敏剂 7 的稳定性分别下降 18.39% 和 33.56%;光照 10 min 后,光敏剂 1 和光敏剂 7 的稳定性分别下降 36.67% 和 39.70%.光照大于 10 min,光敏剂 1 的稳定性小于光敏剂 7.

2.3 药物释放

在 PBS(pH=7.0)、37 °C 和 GSH 作用下,还原敏感型光敏剂 1 可释放出母体药物 m-THPC,6 h 后释放率大于 80%(图 3).

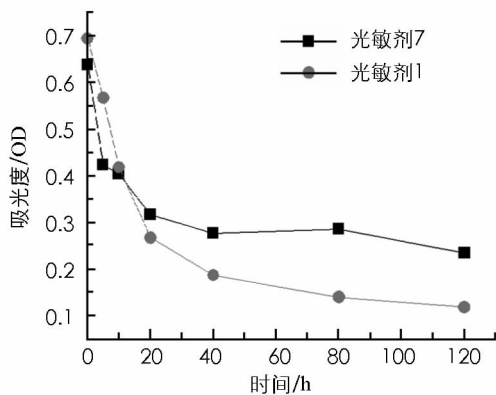


图 2 吸光度随照射时间的变化

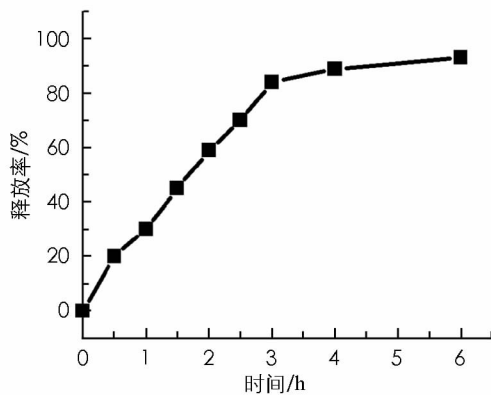


图 3 释放率随时间的变化

通过对光敏剂 1 的化学结构分析和文献调研, 光敏剂 1 释放母体药物 m-THPC 的机理见图 4, 其释放属于 1,2-消除机理^[15-16].

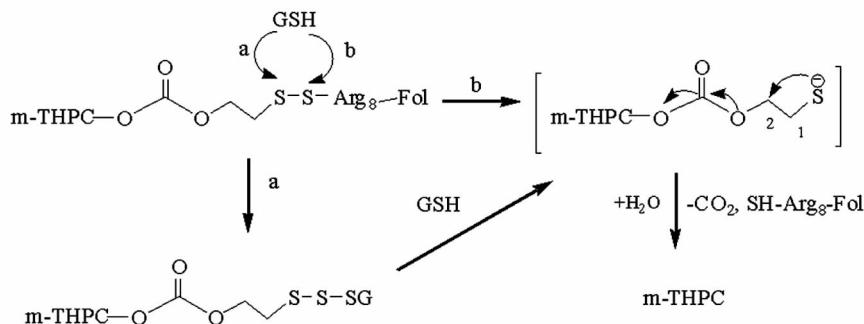


图 4 光敏剂 1 的释放机理

2.4 肿瘤靶向性

如图 5 所示, 在叶酸受体阳性细胞 (HeLa) 中光敏剂 1 和光敏剂 7 的荧光强度明显大于在叶酸受体阴性细胞 (A549) 中的荧光强度, 即叶酸受体阳性细胞对光敏剂的摄取明显强于叶酸受体阴性细胞, 且光敏剂 1 的吸收作用被大量加入的自由叶酸所抑制, 说明光敏剂 1 的摄取是由肿瘤细胞表面的叶酸受体介导的内吞作用. 光敏剂 7 的摄取是叶酸受体介导的内吞作用已在前期研究中被证实.

HeLa 细胞和 A549 细胞中, 光敏剂 1 的荧光强度大于光敏剂 7 的荧光强度, 说明肿瘤细胞对光敏剂 1 的吸收高于光敏剂 7. 八聚精氨酸(R8)已被证实是一种良好的肿瘤细胞穿膜肽, 光敏剂 1 中引入 R8, 可提高光敏剂 1 的肿瘤细胞靶向作用.

2.5 细胞毒性

图 6 为光敏剂 1 和光敏剂 7 的细胞毒性随浓度变化的实验结果. 结果表明, 在浓度为 0.5~120 $\mu\text{mol/L}$ 时, 光敏剂 1 和光敏剂 7 的细胞毒性随浓度的增加而增加. 当浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$ 时, 光敏剂 1 和光敏剂 7 对 HeLa 细胞的存活率分别降低至 36.1% 和 39.7%. 由于穿膜肽 R8 的靶向作用, 导致光敏剂 1 的摄取大于光敏剂 7, 进而光敏剂 1 的细胞毒性大于光敏剂 7.

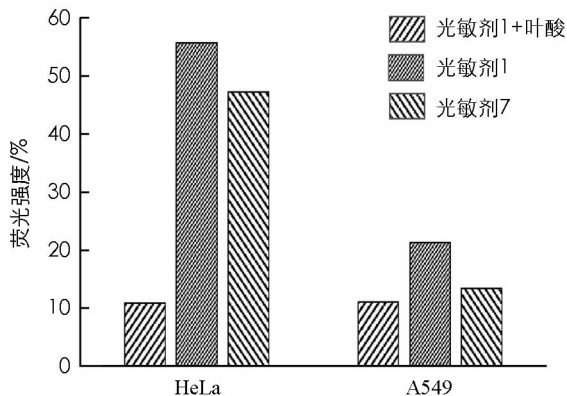


图 5 光敏剂 1 和光敏剂 7 的细胞摄取

3 结 论

采用八聚精氨酸(R8)为连接基团, 叶酸为靶向基团, m-THPC 为光敏剂, 通过形成双硫键, 制备了一种多肽修饰的还原敏感型光敏剂. 研究发现, 光敏剂 1 在水中的溶解度为 13.32 mmol/L; 在 GSH 作用下, 6 h 内光敏剂 1 释放率大于 80%, 文献分析发现, 释放机理属于 1,2-消除机理. 细胞靶向性实验表明, 穿膜肽 R8 的引入对肿瘤细胞的摄取具有协同作用, 与光敏剂 7 相比, 光敏剂 1 的细胞摄取率大于光敏剂 7. 细胞毒性实验证明, 当光敏剂 1 浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$ 时, 光敏剂 1 对 HeLa 细胞的存活率为 36.1%, 光敏剂 7 对 HeLa 细胞的存活率为 39.7%, 光敏剂 1 的细胞毒性高于光敏剂 7.

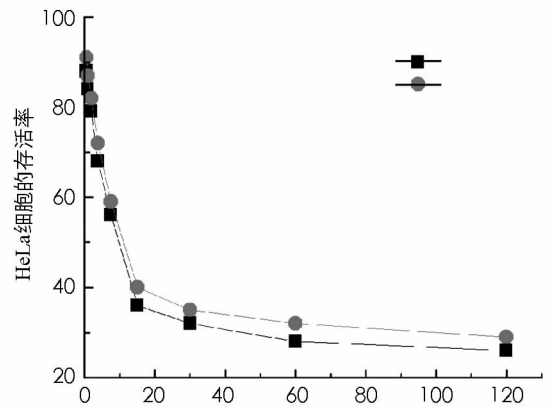


图 6 光敏剂 1 和光敏剂 7 的细胞毒性

参考文献:

- [1] MOYLAN C, SWEED A M K, SHAKER Y M, et al. Lead Structures for Applications in Photodynamic Therapy 7. Efficient Synthesis of Amphiphilic Glycosylated Lipid Porphyrin Derivatives: Refining Linker Conjugation for Potential PDT Applications [J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(24): 4145-4153.
- [2] NAVARRO F P, CREUSAT G, FROCHOT C, et al. Preparation and Characterization of mTHPC-loaded Solid Lipid Nanoparticles for Photodynamic Therapy [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2014, 130: 161-169.
- [3] DING Y, ZHOU L, CHEN X, et al. Mutual Sensitization Mechanism and Self-Degradation Property of Drug Delivery System for in Vitro Photodynamic Therapy [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 498(1-2): 335-346.
- [4] 张 越, 桑 幼, 黄承志. 负电铂纳米颗粒与 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -四(N-甲基-3-吡啶基)卟啉间的相互作用研究 [J]. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 41(5): 8-12.
- [5] YOU H, YOON H E, JEONG P H, et al. Pheophorbide-A Conjugates with Cancer-Targeting Moieties for Targeted Photodynamic Cancer Therapy [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(7): 1453-1462.
- [6] CHEN Y Y, MINH L V, LIU J W, et al. Baicalin Loaded in folate-PEG Modified Liposomes for Enhanced Stability and Tumor Targeting [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 140: 74-82.
- [7] SCOMPARIN A, SALMASO S, ELDAR-BOOCK A, et al. A Comparative Study of Folate Receptor-Targeted Doxorubicin Delivery Systems: Dosing Regimens and Therapeutic Index [J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 208: 106-120.
- [8] LI D H, DIAO J L, WANG D, et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Folate-Porphyrin: A New Photosensitizer for Targeted Photodynamic Therapy [J]. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2010, 14(6): 547-555.
- [9] LI D H, LI P X, LIN H Y, et al. A Novel chlorin-PEG-folate Conjugate with Higher Water Solubility, Lower Cytotoxicity, Better Tumor Targeting and Photodynamic Activity [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 127: 28-37.
- [10] SEITZ J D, VINEBERG J G, HERLIHY E, et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of a Highly-Potent and Cancer Cell Selective Folate-Taxoid Conjugate [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(9): 2187-2194.
- [11] BOTELLA P, MUNIESA C, VICENTE V, et al. Effect of Drug Precursor in Cell Uptake and Cytotoxicity of Redox-Responsive Camptothecin Nanomedicines [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, 58: 692-699.
- [12] MINAMIHATA K, MAEDA Y, YAMAGUCHI S, et al. Photosensitizer and Polycationic Peptide-Labeled Streptavidin as a Nano-Carrier for Light-Controlled Protein Transduction [J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2015, 120(6): 630-636.
- [13] NORTHFIELD S E, WANG C K, SCHROEDER C I, et al. Disulfide-Rich Macrocyclic Peptides as Templates in Drug

Design [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 77: 248-257.

- [14] VLAHOV I R, WANG Y, KLEINDL P J, et al. Design and Regioselective Synthesis of a New Generation of Targeted Chemotherapeutics. Part II: Folic Acid Conjugates of Tubulysins and Their Hydrazides [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(16): 4558-4561.
- [15] BRÜLISAUER L, GAUTHIER M A, LEROUX J C. Disulfide-Containing Parenteral Delivery Systems and Their Redox-Biological Fate [J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 195: 147-154.
- [16] EL AISSI R, CHEZAL J M, TARRIT S, et al. Melanoma-Targeted Delivery System (part 1): Design, Synthesis and Evaluation of Releasable Disulfide Drug by Glutathione [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 101: 668-680.

Design, Synthesis and Biological Activity of R8-Modified Reduction-Sensitive Targeting Photosensitizer

LI Peng-xi¹, LIU Zhong-hong¹, YANG Ling-ling², YANG Bing¹

1. School of Environmental and Quality Detection, Chongqing Chemical Industry Vocational College, Chongqing 401228, China;

2. Department of Occupational Health, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: The present study reported the preparation of a novel R8-modified redox-reponsive prodrug containing meso-tetra (m-hydroxy phenyl) chlorin (m-THPC), octaarginine(R8) and folate. The structure of target compound was characterized by UV-Vis, IR, HPLC, ¹HNMR, MS spectra. The results show that the introduction of octa-arginine can significantly improve the solubility of m-THPC and increase the targeting property for tumor cells. m-THPC can be released from photosensitizer 1 under the action of GSH, and the release rate was more than 80% at 6 h. The cytotoxicity test showed that the survival rate of HeLa cell can be reduced to 36.1% when the concentration of photosensitizer 1 is 15 μmol/L, and the cytotoxicity of photosensitizer 1 is stronger than photosensitizer 7.

Key words: octa-arginine; reduction-sensitive type; folate-targeted; photosensitizer; biological activity

责任编辑 潘春燕