

玉米醇溶蛋白递送体系研究进展及其在抗菌领域应用展望

吴俊豪, 金敏

东北大学生命科学与健康学院, 辽宁 沈阳 110169

摘要: 玉米醇溶蛋白 (zein) 是从玉米中提取的天然植物蛋白, 具有两亲性、无毒副作用、良好的生物相容性与可降解性、自组装能力及价格低廉等特点, 可用于构建各类活性物质的递送体系。本文先简述了 zein 的理化性质, 其分为 α 、 β 、 γ 和 δ 四类, 其中 α -zein 占比约 80%, 具有独特的溶解性和两亲性, 能自组装成多种结构。接着介绍了 zein 递送体系的类型, 包括纳米颗粒 (ZNPs)、纳米纤维、纳米胶束、纳米凝胶等, 以及制备过程中常用的稳定剂如酪蛋白酸钠 (NaCas)。然后探讨了其在抗菌领域的应用潜能, 如 ZNPs 包载百里香酚 / 香芹酚、牛至 / 百里香精油及姜黄素等, 可有效抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等细菌生长。最后对 zein 未来在生物医药领域, 尤其是构建稳定高效的载药复合体系等方面的广阔应用前景进行了展望。

关键字: 玉米醇溶蛋白 (zein)、药物递送系统 (DDS)、纳米颗粒 (ZNPs)、抗菌应用

DOI: 10.63887/jmph.2025.1.3.5

1 研究背景

药物递送系统 (drug delivery system, DDS) 通过特定载体递送药物, 实现包括缓释、控释和靶向释放等多重功能。自 1964 年 Folkman 等首次使用硅橡胶作为药物载体延缓药物释放的尝试以来, DDS 得到了显著发展。这种体系通过选定的载体运送药物, 实现了缓慢释放、精准控制和特定目标定位等多重效果。在选择药物载体材料时, 确保其生物兼容性和生物可降解性至关重要, 以防止对药物的药效产生不利影响。当前, 药物载体材料大致分为两类: 合成的生物可降解高分子体系和天然高分子体系。合成高分子虽性能出色, 但在生物相容性和细胞毒性方面存在一定限制^[1]。

天然高分子体系中, 生物大分子优势在于其降解产物可被生物体吸收, 且具有较小的毒副作用, 吸引了研究人员的广泛关注。然而这些材料在含水环境中可能会快速溶解, 导致药物迅速释放, 且存在动物源污染 (如病毒或朊病毒) 的风险。在这一研究背景下, zein 凭借其作为植物来源的疏水性天然生物大分子的特性, 为新型 DDS 开发提供了新的视角和应用潜力。Zein 的疏水性有助于有效控制药物的释放速度; 同时作为植物蛋白, 它的毒副作用较低, 生物相容性高,

是一种载体蛋白的理想选择^[2]。

2 Zein 概述

Zein 是一种提取于玉米的植物蛋白质, 具有胃抵抗性和粘膜黏附性, 最早于 1821 年分离和鉴定出来^[3]。Zein 可分为 α 、 β 、 γ 和 δ 四个种类, 它们具有不同的溶解度和氨基酸序列。其中 α -zein 是玉米最主要的储藏蛋白之一, 大约占总蛋白的 80%。相比于其他几种, 具有高比例的非极性氨基酸和含硫氨基酸, 因而具有独特的溶解性——可溶于 70%-95% 的乙醇水溶液。这也造就了 zein 的两亲性, 即在水中不溶解, 但可以根据不同的溶剂类型和加工条件自行组装成各种结构, 这使得它在封装和输送生物活性成分方面具有潜在的应用价值^[4]。研究人员对此进行了广泛的研究, 探索其在食品工业、药物传递和其他生物技术应用中的潜在用途。

2.1 α -zein 的结构

关于 α -zein 的结构, 截至目前的研究提出了几种结构模型, 这些模型对理解其自组装过程至关重要, 其中超螺旋模型得到了较为广泛的认可。超螺旋模型认为, α -zein 由九个螺旋片段形成中心螺旋部分约每

圈四个残基的 α -螺旋, 非极性残基侧链形成三重超螺旋内的疏水面。九个螺旋片段模型化为三个反平行螺旋段, 片段端对端排列, 由谷氨酰胺为主的转弯连接^[5]。此外, 还有几种模型的理论也值得探讨。圆柱模型认为 zein 的基本结构是由重复的 20 个氨基酸残基组成的螺旋区域和富含谷氨酰胺的转弯区域。带状模型描述 zein 为由多个反平行螺旋组成的矩形棱柱结构, 具有亲水和疏水两面。发夹模型则包含环状或片状的螺旋结构, 允许 zein 在不同溶剂环境中变形。尽管上述分子模型各有不同, 但普遍认为 α -zein 是由大量 α -螺旋结构形成的细长构象^[6-7]。

2.2 Zein 的自组装

Zein 在乙醇的水溶液中随着溶剂蒸发而自组装。因为乙醇的蒸发速度比水快, 随着蒸发的继续, 溶剂变得更加亲水。由此产生的溶剂极性变化被认为是 zein 自组装的主要驱动力。圆二色光谱和透射电子显微镜实验结果表明, 当溶剂极性增强时, zein 样品的 β -折叠的含量从 0 增加到 33%, 而 α -螺旋的含量从 80% 减少到 15%。Zein 会从以 α -螺旋为主的结构转变为以 β -折叠为主的结构, β -折叠进一步组装成条带、环, 伴随着形态和构象的转变, 最终完成自组装^[8]。

载体材料作为 DDS 的重要组成部分, 需要具有良好的生物相容性和生物可降解性, 且不影响药物的药理作用。近年来, zein 已被广泛用作口服药物递送体系的载体^[9]。

3 Zein 递送体系在抗菌方面的应用

抗生素的滥用导致了细菌对已有抗生素的抵抗力增强。细菌抗药性对人类健康带来了严重威胁, 据统计每年全球有约 70 万人死于抗生素耐药细菌感染, 而到 2050 年, 这个数字可能会增加到 1000 万人。此外, 细菌抗药性还会导致治疗延迟和治疗失败, 增加患者的痛苦和死亡率^[10]。利用 DDS 加载抗菌剂的应对策略也有诸多报道。

3.1 ZNPs 加载百里香酚/香芹酚

精油已经被使用了数千年, 它们具有抗菌的特性。Wu 等利用液-液分散法将具有相似化学结构的百里香酚精油和香芹酚精油封装在 ZNPs 中^[11]。他们将大肠杆

菌接种在 LB 培养基上, 并准备了六种处理样品, 每种样品中含有的精油与 LB 培养基的比例为 0.02g/100g。作为对照, 设置了一个不含抗菌剂的培养基。使用分光光度计在 550nm 处测量每个接种液的吸光度, 分别在不同时间后收集数据, 发现在 35℃, 经过 48 小时培养的条件下, 百里草酚显示出明显的抗菌活性。与对照组相比, 百里草酚能有效降低大肠杆菌浓度 0.8-1.8logCFU/ml。

3.2 Zein 纳米胶囊加载牛至/百里香精油

Gonçalves 等制备了加载牛至/百里香精油的 zein 纳米胶囊^[12], 采用孔扩散法评估了这些纳米胶囊对不同细菌的抑制效果。他们通过在培养基中制造孔洞并加入纳米悬浮液来观察细菌生长抑制区域。结果表明, 这些纳米胶囊对单核细胞增生李斯特菌和金黄色葡萄球菌等细菌有显著的抑制作用, 抑制圈直径可达 2-4mm, 对大肠杆菌和肠道沙门氏菌等也有一定效果, 抑制圈直径约 1mm。此外, 将纳米胶囊应用于面包, 可以有效提高对霉菌和酵母的抵抗力, 延长面包的保质期。研究还发现, 这些纳米胶囊即使在 200℃ 的高温烘焙过程中也能保持稳定, 表明它们的稳定性非常优良。

3.3 ZNPs 加载姜黄素

Bhawana 等的研究表明, 加载后的姜黄素 ZNPs 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌具有广谱的抑制作用, 其 MIC 值分别为 100、75、250 和 200 μ g/mL, 明显优于普通姜黄素 (MIC 值分别为 150、100、300 和 250 μ g/mL)。测量结果表明, 姜黄素形成 NPs 后, 其粒径将减小到 2-40nm, 远小于溶解在 DMSO 中的姜黄素颗粒 (500-800nm), 因此可以更好地渗透并被细胞吸收。与未加载的姜黄素相比, ZNPs 加载的姜黄素水溶性提高, 抗菌和抗真菌活性增强。姜黄素 ZNPs 水溶液显示出对革兰氏阳性菌的高抑菌活性, 并且其效果与姜黄素 DMSO 溶液相当或更好。

4 结论与展望

Zein 具有良好的生物相容性、生物可降解性以及自组装性等优势特性。通过将 ZNPs 与其他材料复合,

可以构建稳定性高、具有缓释功能的 DDS, 在药物递送领域具有较好的应用潜力。目前以 zein 作为载体材料包载药物/活性分子提高其生物利用度和靶向性已成为生物医药领域的研究热点。精油、多酚等天然活性成分多具有抗菌性能, 但面临水溶性差、物质不稳定等应用难题。将 zein 作为抗菌活性物质的递送载体,

提升抗菌物质的生物活性, 具有良好的应用价值和广阔的开发前景。然目前利用 zein 包载抗菌物质的研究仍较少, 真正投入实际应用的更为缺乏。研究 zein 与抗菌物质间作用的机理, 研发更为稳定、高效的 zein 载药复合体系, 是推动 zein 及其抗菌载药系统在生物医药领域应用的基础。

参考文献

- [1]Williams R, Caulbeck H, Kearns, V. Sustained-release drug delivery systems[J]. Eye, 2024.
- [2]Pillai A, Bhande D, Pardhi V. Controlled drug delivery system[M]. Singapore: Springer, 2023: 267-289.
- [3]Han L, Peng K, Qiu L Y, et al. Hitchhiking on controlled-release drug delivery systems: Opportunities and challenges for cancer vaccines[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12.
- [4]KOHANE D S, LANGER R. Biocompatibility and drug delivery systems[J]. Chemical Science, 2010, 1(4): 441-446.
- [5]ALMEIDA T L, MOREIRA A F, de OLIVEIRA J L, et al. A multiparametric and orthogonal approach indicates low toxicity for zein nanoparticles in a repellent formulation. Toxicol In Vitro, 2023, 95: 105747.
- [6]CAMPOS L, NETO A, NORONH M, et al. Zein nanoparticles for drug delivery: preparation methods and biological applications[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2023, 635: 122754.
- [7]YU X, AFREEN S, KONG Q, et al. Study on self-assembled morphology and structure regulation of α -zein in ethanol-water mixtures[J]. Langmuir, 2020, 36(40): 11975-11984.
- [8]MOMANY F A, SESSA D J, LAWTON J W, et al. Structural characterization of α -zein[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(2): 543-547.
- [9]ARGOS P, PEDERSEN K, MARKS M D, et al. A structural model for maize zein proteins[J]. Journal of Biological Chemistry, 1982, 257(11): 9984-9990.
- [10]蒋雨心, 范方宇, 陈成, 等. 玉米醇溶蛋白/鱼腥草黄酮复合纳米颗粒的制备及胃肠道释放特性[J]. 精细化工, 2024, 41(6): 1345-1353+1361.
- [11]DAI L, ZHOU H, WEI Y, et al. Curcumin encapsulation in zein-rhamnolipid composite nanoparticles using a pH-driven method[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 93: 342-350.
- [12]CHEN S, HAN Y, HUANG J, et al. Fabrication and characterization of layer-by-layer composite nanoparticles based on zein and hyaluronic acid for codelivery of curcumin and quercetagenin[J]. American Chemical Society Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(18): 16922-16933.