

DOI: 10.13376/j.cblls/2025034

文章编号: 1004-0374(2025)03-0329-08

多肽自组装及其作为药物载体的研究进展

陈文静, 陈号东, 赵东欣*

(河南工业大学化学化工学院, 郑州 450001)

摘要: 多肽分子通过多种作用力的协同作用, 能在一定的条件下发生自组装, 从而形成有序的稳定的三维结构与形态, 并表现出特殊的性能。加之多肽具有良好的生物相容性和设计灵活性, 多肽自组装体具有较高的研究与应用价值。本文对多肽的自组装机制、影响多肽自组装的因素(氨基酸手性与序列、温度、pH、肽浓度、离子强度、超声波及酶刺激)以及多肽自组装体在药物输运方面的应用进行了简要总结, 希望可以为多肽研究工作者提供一些信息支持。

关键词: 多肽; 三维结构; 自组装; 药物载体

中图分类号: Q71; R915 **文献标志码:** A

Progress in self-assembly of peptides and its applications as drug carriers

CHEN Wen-Jing, CHEN Hao-Dong, ZHAO Dong-Xin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Peptide molecules possess the ability to self-assemble under specific conditions, driven by the concerted influence of various intermolecular forces. This process leads to the formation of well-ordered and stable three-dimensional architectures and morphologies, which in turn exhibit unique properties. Moreover, peptides are characterized by their excellent biocompatibility and design flexibility, rendering the study of peptide self-assembly both scientifically intriguing and practically significant. This article provides a concise overview of the mechanisms underlying peptide self-assembly, the factors that influence this process (such as amino acid chirality and sequence, temperature, pH, peptide concentration, ion strength, ultrasound, and enzymatic stimuli), and the application of peptide self-assembly in drug delivery, hoping to provide references for researchers engaged in this field.

Key words: peptide; three-dimensional structure; self-assembly; drug carrier

自从1993年美国麻省理工学院的张曙光等^[1]从酵母蛋白中发现了具有 β -折叠的离子互补型肽, 及1995年Engels等^[2]通过交替改变氨基酸的空间结构设计并合成了可在水溶液中自组装形成纳米管状结构的环肽后, 多肽自组装这一研究领域逐渐展现出广阔的发展前景和优良的应用价值。

多肽自组装是多肽自身所固有的一种功能, 是具有特殊氨基酸序列的多肽通过分子间相互作用形成具有特定结构的聚肽的过程。而相较于其他纳米材料, 多肽自组装材料在生物相容性、可降解性以及低毒性等方面展现出更为显著的优势。已有的研究表明, 多肽自组装体可被广泛应用于药物载体、组织工程、临床治疗等领域。本文主要从多肽的自

组装机制、影响多肽自组装的因素以及自组装多肽在药物载体方面的应用这三个方面进行了阐述。

1 多肽自组装机制

多肽的自组装可以自主触发, 也可以在特定条件下触发, 主要受氢键、静电作用、 π - π 堆积等相互作用力控制^[3,4]。大多数多肽的自组装过程是多种相互作用力协同作用的结果。

收稿日期: 2024-10-08; 修回日期: 2024-12-19

基金项目: 河南工业大学科研基金项目(51001089);
河南省高等教育教学改革研究与实践项目(2023-SJGLX041Y)

*通信作者: E-mail: dxzhao@haut.edu.cn

1.1 氢键

由于多肽分子中含有大量酰胺键,其自组装过程中分子之间容易形成氢键,而且一些溶剂也可以作为氢键的供体或受体,从而使多肽的主链与主链、主链与侧链、主链与溶剂、侧链与侧链、侧链与溶剂之间都可能形成氢键。因此,氢键除了对多肽二级结构的形成和稳定至关重要之外,在诱导多肽组装成不同的纳米结构方面也具有选择性和高度的方向性^[5-7]。例如,Paramonov等^[8]和Godbe等^[9]都研究了氢键密度对于两亲性肽的自组装过程及其形成的水凝胶的机械性能的影响,发现在两亲性多肽的自组装过程中,关键氢键可以改变多肽自组装产生的纳米结构以及肽组装形成的凝胶的相关宏观力学性能。

1.2 静电相互作用

含有相同电荷的多肽在自组装过程中,因静电斥力而倾向分散;含有不同电荷的多肽在自组装的过程中,因静电引力的影响而倾向聚集。因此,可以通过调节多肽的电荷(改变溶液的pH、温度或溶剂等)来改变多肽的聚集模式,从而影响多肽的自组装过程^[10,11]。Sun等^[12]研究了带正电荷的三螺旋肽PRG的修饰物和带负电荷的肽EOG-10的自组装,发现TPE-PRG和EOG-10可以有效地组装成纳米球,但受高盐浓度抑制,说明其组装过程受静电相互作用控制。除此之外,其组装还需要成对的“并排”结合模式以及N-末端的芳香族氨基酸残基,说明静电相互作用和 π - π 堆积共同调节了这一组装过程。

1.3 π - π 堆积

π - π 堆积是通常发生在芳香环之间的一种相互作用,主要存在于由苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香族氨基酸组成的多肽中。Orbach等^[13]通过比较多种含Fmoc的多肽的自组装结果,揭示了芳香基团在多肽自组装过程中的关键调节作用,证明随着肽链骨架上芳香基团数量的增加,形成的多肽水凝胶的弹性相应增加。Cao等^[14,15]发现,多肽PAF26的疏水作用和芳香族 π - π 堆积作用可迫使多肽自组装形成 β -折叠结构,而芳香族氨基酸的数量会影响多肽的氢键和芳香族堆积作用,导致多肽二级构象和微观结构产生显著差异。芳香族氨基酸较多的多肽往往具有较强的分子间氢键和 π - π 堆积作用,更有可能自组装形成 β -转角结构;而芳香族氨基酸较少的多肽往往具有较强的分子内氢键,更有可能自组装形成 β -折叠结构。

1.4 疏水/亲水相互作用

多肽分子的自组装大多是多种作用力协同作用的结果。水溶液中多肽的非极性氨基酸残基在疏水作用下相互聚合,形成疏水核心,从而避免与水接触;极性氨基酸残基则形成亲水部分,倾向于暴露在外与水接触形成氢键,促使分子有序排列,从而形成具有一定形态的自组装结构^[16]。例如,Luo等^[17]将亲水性的缩水甘油(GCD)和疏水性的Y-缩水甘油醚氧丙基三甲氧基硅烷(GLH)附着在胶原蛋白仿生肽(CMPs)的侧链上,发现亲水作用能促进CMPs形成纳米纤维结构,而疏水作用更有利于微球结构的形成。

此外,分子之间还普遍存在范德华力,但范德华力对多肽的自组装具有较为恒定的作用,通常对pH值和电解质浓度不敏感。如Yu等^[18]发现范德华力和静电相互作用都是两亲性多肽组装成圆柱形纳米纤维的驱动力,但范德华力更占优势。此外,热力学因素也会影响多肽的自组装行为。Elafify等^[19]和Sato等^[20]研究烷基链修饰多肽聚合的相关热力学性质时发现,低温下自组装是熵驱动的,高温下则是焓驱动的,而吉布斯自由能随着烷基链长度的增加而降低。

2 多肽自组装的影响因素

多肽自组装是一个动态平衡过程,氢键、疏水力、静电引力等在其组装成有序结构的过程中起着至关重要的作用。氨基酸残基的构型、种类、数目和次序均可以调节多肽分子的性质与结构,除此之外,环境因素的改变(浓度、时间、温度、pH等)也会影响多肽分子的组装行为及组装体的形态和性质。

2.1 氨基酸的手性

氨基酸手性的改变在多肽折叠与超分子组装中起着关键作用。除甘氨酸外,其他氨基酸都有一对L构型和D构型的手性对映体。用D-异构体取代L型氨基酸会导致多肽组装体结构和性质发生变化。Kang等^[21]设计了含有不同构型氨基酸残基的L-Ala-co-L-Phe和D-Ala-co-D-Phe水凝胶。这两种聚合物具有相似的分子量、溶胶-凝胶转变行为和镜像 α -螺旋结构,但水凝胶降解行为明显不同。L型水凝胶在体外可被cathepsin B和弹性蛋白酶降解,而其对映体D型水凝胶在相应的酶解条件下则保持稳定。Luo等^[22]研究了完全由D型氨基酸组成的自组装肽D-EAK16,发现其与L型氨基酸组

成的自组装肽 L-EAK16 一样, 可以自组装成纳米纤维, 但 D 型的肽纳米纤维对天然蛋白酶具有抗性, 有望应用于组织修复、组织再生以及其他医学方向。

2.2 氨基酸序列

氨基酸替换是最常见的设计多肽分子的方法之一。通过改变氨基酸残基的种类和数目, 可以调节多肽分子的几何构型, 从而影响多肽分子的性质、组装行为以及组装体的形貌。如 Hong 等^[23] 改变了经典多肽 EAK16 的酸性氨基酸与碱性氨基酸的排列次序, 得到 EAK16-II (AEAEAKAKAEAEAKAK) 和 EAK16-IV (AEAEAEAEAKAKAKAK) 两种肽。在中性 pH 条件下, EAK16-IV 形成球形组装体, EAK16-II 形成纤维组装体; 当 pH 值降至 6.5 以下或升至 7.5 以上时, EAK16-IV 从球形结构转变为纤维结构, 而 EAK16-II 没有结构转变; 并且在 pH=4~9 时, EAK16-II 表面张力没有明显变化, 而 EAK16-IV 在 pH 值近中性时表面张力明显降低。这些结果表明, 多肽的自组装行为取决于其氨基酸序列和溶液的 pH 值。而 Xu 等^[24] 通过改变阳离子肽表面活性剂 A_mK ($m=3, 6, 9$) 中 A (Ala, 丙氨酸) 残基的数目, 研究了氨基酸序列对多肽分子的几何构型和自组装过程的影响。研究证实, 疏水区长度增加可以诱导多肽自组装体发生结构转变, 而其转变趋势与传统单价离子表面活性剂相反, 反映了与赖氨酸侧链之间的骨架氢键和静电排斥所对抗的侧链之间的疏水相互作用的主导作用。

2.3 pH值

调控肽自组装过程的最简单的方法是控制体系的 pH 值^[25]。溶液的 pH 值对于富含带电氨基酸残基 (如 Glu、Asp、Lys、His 和 Arg) 的多肽的自组装至关重要, 并对氢键的形成以及多肽首尾基团的呈电化具有显著影响。设计多肽分子时, 可以通过调控相反或互补的电荷来引入 pH 开关, 使得多肽在 pH 值变化时发生正负电效应, 导致氢键、离子相互作用和疏水相互作用发生改变, 从而触发自组装行为^[26]。因此, 通过控制 pH, 可以合理地设计基于不同酸碱度的具有释放药物、缓释等应用的自组装多肽。

如 Raza 等^[27] 开发了一种响应 pH 的 FER-8 (FEFEFRFK) 肽水凝胶, 并进行了紫杉醇 (PTX) 肿瘤靶向药物递送研究, 结果发现: 在 pH=7.4 时, FER-8 与 PTX 可形成高载药量的稳定水凝胶 (HG-PTX); 而在酸性条件下, 凝胶的降解率升高, 可实现 PTX 的持续释放。体内抗肿瘤研究也证实, 对

pH 敏感的 HG-PTX 在肿瘤部位的酸性条件下可被触发, 实现药物的持续递送, 并对肿瘤起到抑制作用。Guo 等^[28] 研究了 pH 对多肽 C-12-GAGAGY 形成的水凝胶的微观结构的影响, 结果发现: 当 pH 值从 11 降到 8 时, 肽自组装结构逐渐由圆柱形纳米纤维变为纳米带, 并且纳米带大多为平行束; 而当 pH 值进一步降低时, 会导致更为坚固的分层结构和可塑水凝胶的形成, 从而可以稳定地制备出具有沿长轴平行聚集的纳米带结构的面条状水凝胶纤维。以上研究反映了 pH 值对离子间相互作用及多肽自组装过程的影响。

2.4 温度

温度变化可以影响分子间氢键和疏水作用, 从而使多肽发生构象上的改变或影响自组装体系的稳定性和结构。如 Timé 等^[29] 研究四肽 RWDW 发现, 15 °C 时四肽形成紧密且相互缠绕的纤维结构, 而当温度上升至 35 °C 时, 其结构崩裂成稀疏的球状和相距较远的纤维结构。由此可见, 高温有利于解聚过程。高温可使多肽自身的氢键发生断裂, 导致二级结构发生改变, 使疏水作用力和堆积作用成为分子自组装的主要作用力, 从而导致纳米结构的转变。但温度恢复后, 氢键可以重新生成, 二级结构恢复, 自组装的纳米形态也随之恢复。Bian 等^[30] 设计了一种联苯封端的芳香族多肽, 可通过调节温度而发生凝胶化。这是由于二苯丙氨酸的 π - π 堆叠提供的分子内力使有序排列和无序聚集达到平衡, 产生了稳定的超分子结构。而且该水凝胶在被外部机械力破坏后, 可以通过加热-冷却过程重新形成。而 Cao 等^[31] 将弹性蛋白的基本弹性转向单元引入两亲性肽分子中, 获得了一类新型的短弹性蛋白样肽, 其自组装行为受分子的疏水性、电荷分布和温度的影响。温度升高不仅可以促进某些肽的自组装过程, 还可以改变肽的自组装路线; 而且与两个末端分别带有一个电荷的多肽相比, 两个电荷同时分布在一个末端的肽的自组装对温度的依赖性更高。这一研究对开发新型热敏型自组装肽具有重要的指导价值。

2.5 离子强度

在自组装系统中也可以通过改变离子强度来控制多肽的自组装。离子的存在会使带电荷的基团产生屏蔽作用, 从而使分子之间的静电作用减弱。电荷屏蔽作用还会增强分子间疏水键作用力, 使肽分子更容易聚合, 促进其自组装。Ozbas 等^[32] 发现, 多肽 Max1 在不含 Na^+ 的溶液中呈随机构象, 但在

含有 Na^+ 的体系中会形成具有 β -转角结构的刚性水凝胶。Fortunato 等^[33]证实, 多价阳离子与谷氨酸侧链之间可产生金属配体作用, 从而导致水凝胶的机械和形态特性发生改变。DiGuseppi 等^[34]在阳离子肽中加入 NaCl , 发现 Cl^- 使肽的最小凝胶化浓度降低, 并且会屏蔽肽的正电荷, 加速多肽的凝胶化。Pradhan 等^[35]发现当阴离子为 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 时, 肽水凝胶保持稳定; 而当阴离子为 H_2PO_4^- 或 HSO_4^- 时, 水凝胶迅速被破坏, 储存模量 (G') 降低。这是因为, 二价阴离子 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 的溶剂化壳比一价阴离子的溶剂化壳厚, 其与残基间的氢键等相互作用较少, 而一价阴离子 H_2PO_4^- 或 HSO_4^- 与残基之间存在多种相互作用, 进而影响多肽的自组装进程。总之, 引入离子可改变肽的疏水性、静电相互作用以及氢键等, 从而影响其凝胶化, 但过高的离子浓度也可能会干扰肽之间的相互作用, 进而影响水凝胶的形成。

2.6 肽浓度

肽的浓度会影响溶胶-凝胶相变的发生。Du 等^[36]研究肽 Ac-TFFNH_2 的组装行为时发现, 随着肽浓度从 0.5 wt% 增大到 0.8 wt%, 交联纤维网络增多, 水凝胶强度也随之增强。Koga 等^[37]发现, 在相同的 pH 值条件下, 当肽的浓度从 2 wt% 降至 0.5 wt% 时, 多肽的 β -折叠结构减少且纤维的交联密度降低, 水凝胶的机械强度也从 700 Pa 降到 25 Pa, 流动性增强。Fung 等^[38]探究了 EAK16-II 的自组装随浓度变化而变化的过程, 发现多肽的自组装具有临界聚集浓度 (CAC); 依赖于 CAC, EAK16-II 通过成核过程先形成原纤维, 原纤维再相互结合形成纤维, 并且纳米结构的数量以及纤维宽度都会随浓度的变化而变化。

2.7 溶剂

溶剂分子可以引导或参与自组装的形成, 如水分子可以引导苯丙氨酸二肽自组装成不同的结构, 包括纳米管、纳米丝和纳米管阵列^[39]。Fettis 等^[40]探索了凝胶在不同溶剂中的形态, 发现使用乙醇和丙酮作为溶剂时, 会出现具有纳米纤维的微凝胶; 而在甲醇和异丙醇中, 纳米纤维会断裂成不规则的微米大小的颗粒。

溶剂作为分散介质时, 对氨基酸侧链之间的相互作用及肽链亲疏水性平衡的影响决定了凝胶化的发生与否。Zhang 等^[41]发现了一种能在极性有机溶剂中高浓度溶解的多肽, 其高浓度溶液经水稀释后可形成水凝胶, 这可能是水分子通过与羧基和酰胺

键之间形成氢键来辅助多肽自组装所致。水分子引导肽形成 β -折叠结构, 并进一步扭曲成纳米纤维, 最终形成稳定的水凝胶。Valls 等^[42]研究了改性肽在不同溶剂中的凝胶特性, 发现其在有机溶剂中不能形成凝胶, 但在水或水基混合物体系中可以形成凝胶; 并且根据溶剂的不同, 水凝胶呈微浊、半透明或均匀状。以上研究结果凸显了凝胶化过程中亲水-疏水平衡的重要性。

2.8 酶

除以上条件的变化可用来调节多肽的组装外, 酶促自组装在调控组装体的结构、形态和功能上也显示出了较大优势。如 Cheng 等^[43]采用了一种酶促方法来触发肽的凝胶化, 其将葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶与 D-葡萄糖结合, 通过将 D-葡萄糖转化为葡萄糖酸导致溶液 pH 值下降, 使肽的自组装在接近热力学平衡时发生, 并且凝胶化动力学和热力学都可以通过 D-葡萄糖的浓度来控制, 所得的水凝胶也显示出更高的机械稳定性和较低的凝胶化浓度; 而使用盐酸将多肽溶液调节到相同 pH 值的对照组并未能获得水凝胶, 这说明酶反应对 pH 的调节更为精确。而杨志谋课题组^[44]则设计合成了三个磷酸化肽 Nap-pYYYH 、 Nap-YpYYH 和 Nap-YYpYH , 并在酪氨酸上引入不同的磷酸化位点以模拟酯酶。研究证实, 磷酸根位置的变化可以调节具有相同化学成分的肽的预组装状态; 而在碱性磷酸酶脱磷酸化后, 预组装状态越好的肽的组装能力越强, 形成的纳米纤维也具备更强的酯酶水解活性。该研究利用酶促自组装方法制备出了最终产物一样但微观结构和形貌不一样的纳米纤维, 以及催化性能不同的人工酯酶, 为构建具有最佳催化活性的人工酶提供了思路与方法。

2.9 其他因素

除以上条件外, 外界因素(如超声等)的刺激也会影响多肽的自组装过程。如罗涵琳等^[45]研究了水溶液中 RADAI6-I 在盐粒子触发下形成凝胶后, 超声对于其纳米纤维结构及多肽成胶性质的影响。研究发现, 大功率超声可将 RADAI6-I 纤维打断为小的原纤维片段, 但片段仍保持 β -折叠结构; 而 4 h 后, 原纤维片段又会重新组装成 500 nm 的纤维, 纤维长度虽然小于打断之前的长度, 但仍具有触发成胶的能力, 甚至随着触发时间的延长储存模量 (G') 能够达到超声前的大小。

现有研究表明, 多肽自组装形成的凝胶通常受到不均匀性和物理性质不可复制的限制。因为自组

装过程具有参差不齐的自由能和扩散效应, 相同的多肽通过不同方法制备的凝胶会具有不同的结构, 从而表现出不同的宏观力学性能^[46]。因此, 控制自组装体系的均匀性是形成具有更好物理性能的凝胶的关键。开发能够精确控制肽自组装动力学和热力学以获得具有最佳性能的水凝胶的方法, 仍然具有较大的挑战性。

3 多肽水凝胶在药物载体方面的应用

如何将包括药物、蛋白质、激素或基因在内的治疗剂精确递送到体内的特定目标, 一直是生物学领域研究的焦点和重大挑战。多肽通过非共价相互作用可以自组装成多种纳米结构, 具有刺激响应性以及良好的生物相容性和生物降解性, 因此在生物医学、药物传递、组织工程、抗菌等领域具有广泛的应用^[47]。尤其是肽水凝胶的网络结构在负载药物方面具有显著的优势, 并且多肽分子的可设计性也使得通过调控多肽水凝胶的交联度从而提高其负载能力具有广阔的发展空间。因此, 多肽自组装水凝胶在药物输送、控制药物释放等领域具有广泛的应用潜力^[48, 49]。

3.1 酸敏感多肽药物载体

肿瘤组织间隙和肿瘤细胞溶酶体内为微酸环境, 设计对 pH 敏感的药物载体, 可以利用肿瘤微环境来调控其在体内的自组装行为, 控制药物定点释放, 从而实现对实体肿瘤内部细胞的高效杀伤, 减少对正常组织的伤害^[50]。此外, 细胞膜是活细胞中最重要的保护屏障, 细胞膜靶向治疗也是一种高性能的肿瘤治疗方式。如 Liu 等^[51]依据细胞膜靶向治疗, 设计了一种新型的电荷可逆自递送嵌合肽 C₁₆-PRP-DMA: 自组装的 C₁₆-PRP-DMA 纳米颗粒可以通过增强渗透性和保留效应有效地靶向肿瘤, 而无需额外的载体; 并且因为 DMA 对酸敏感, 在 pH=7.4 时正常细胞对 C₁₆-PRP-DMA 的内吞作用较少, 但在酸性肿瘤微环境中 C₁₆-PRP-DMA 会插入肿瘤细胞膜, 并在光照下产生活性氧, 从而直接破坏细胞膜并迅速诱导细胞坏死, 达到增强治疗的效果。

许多抗肿瘤药物都含有氨基, 如阿霉素 (DOX) 和吉西他滨 (GEM)。在中性或碱性水溶液中, 氨基和醛基之间会形成席夫碱; 而在弱酸性时, 席夫碱会水解。由于动态席夫碱键的存在和重建, 肽水凝胶会表现出快速的自愈能力^[52]。Wang 等^[53]设计了一种醛末端肽水凝胶, 以测试其在不同 pH 值时对

DOX 的累积释放效果。该凝胶在高酸性或碱性水溶液中均表现出超稳定的性能, 并可与胺类药物形成席夫碱, 在酸性 PBS 溶液中的 DOX 释放率高于碱性 PBS 溶液。由于席夫碱的 pH 响应特性, 该水凝胶可用于控制包封胺类药物的释放。而 Liu 等^[54]设计了一种可注射的 pH 响应多肽水凝胶 OE, 并用其包封抗肿瘤药物 GEM 和 PTX, 形成了稳定的双药共递送系统。负载药物的 OE 可以通过注射到达肿瘤部位, 当肿瘤微环境导致其结构被破坏时, 亲水性药物 GEM 被大量释放, 而疏水性药物 PTX 则被缓慢释放直至完全被释放。这不仅延长了药物的作用时间, 而且进一步提高了疗效。

3.2 酶敏感多肽药物载体

在很多肿瘤细胞中, 除了微酸环境外, 还存在多种酶, 如基质金属蛋白酶、组织蛋白酶、透明质酸酶、磷脂酶和弗林蛋白酶等^[55]。在酶的催化下, 肽可以发生特定的化学反应, 分子结构发生改变, 从而聚集成纳米尺寸的超分子单元, 再进一步表现为宏观上的相变, 如形成水凝胶等。Cao 等^[56]设计了一种表面活性剂样肽 Nap-FGPLGLARKRK, 其中芳香基序 Nap-F 促进肽自组装, 酶可切割片段 GPLGLA 在肽中引入酶敏感性, 带正电的片段 RKRK 可平衡分子两亲性, 并促进肽与细胞膜的相互作用。该肽自组装成具有疏水内核的长纤维, 可以包封大量 DOX。这些纤维可以被肿瘤部位过度表达的基质金属蛋白酶-7 (MMP7) 降解成更薄的纤维, 并沉淀出来以持续释放 DOX, 从而实现癌症靶向药物递送和有选择性地杀伤癌细胞。这种酶反应性肽药物载体在成功抑制肿瘤生长和转移的同时, 也大大减少了副作用。而 Wang 等^[57]也设计了四种可被 MMP-7 特异性降解的脂肽序列, 即 GR、C8-GR、C12-GR 和 C16-GR。它们均由三个片段组成: 疏水链、MMP-7 特异降解的中间片段 GPLGLA 与细胞靶向 RGDS 末端片段。在 MMP-7 作用下, 这些脂肽载体降解后可以释放抗肿瘤药物, 实现了疏水性抗肿瘤药物的靶向释放。并且由于四种脂肽和抗肿瘤药物的疏水性不同, 这些载体表现出不同的包封和释放行为。以上研究均证实了利用酶敏感肽纳米结构进行高效靶向药物递送的可行性, 为酶敏感靶点肽在生物医学肿瘤治疗中的应用提供了可能性。

3.3 靶向识别多肽药物载体

前体药物利用靶向分子的特异性可以将药物递送至特定部位, 从而有效提高药物的利用度和安全

性。多肽因其生物相容性好、降解性能可控、生物体内响应性高和制备方法简单等优点,被广泛用于构建多肽-药物前药。王浩课题组^[58, 59]在该领域进行了大量研究,证实了多肽在靶向识别和递送药物中的重要作用。如他们设计了一种靶向 STAT3 蛋白的多肽-药物前药,其连接键在肿瘤细胞内可特异性断开,释放出抑制 STAT3 蛋白功能的药物,从而达到有效的治疗。梁高林课题组^[60]也以成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 为靶点,设计了一种八肽成胶因子 Nap-Y,将其与 FGFR1 抑制剂尼达尼布 (Nin) 组装形成超分子水凝胶 Gel Y/Nin。局部微注射至非小细胞肺癌患者肿瘤部位后,水凝胶中的成胶因子能够被肺泡基底上皮细胞 A549 细胞膜上高表达的 FGFR1 特异性识别并磷酸化,从而触发水凝胶解组装缓释 Nin,显著提高了 Nin 对肺部肿瘤的治疗效果。

4 总结

随着多肽自组装研究的深入,多肽自组装在药物传递、组织培养以及诊断治疗等方面均展现出广阔的应用前景,研究多肽自组装有助于从微观和宏观双重角度在分子水平上设计新材料。但多肽分子间可逆的非共价作用也造成了其组装结构稳定性低,尤其是利用功能分子修饰自组装多肽时,往往会导致组装体的解聚或整体形貌的改变,给研发应用造成困难。不过随着多肽自组装技术与自组装机制研究的不断深入,改善多肽自组装结构稳定性的策略也会不断发展^[61],多肽自组装必将极大地推动生命科学、生物医学以及材料学的发展,并在生物医药领域发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang SG, Holmes T, Lockshin C, et al. Spontaneous assembly of a self-complementary oligopeptide to form a stable macroscopic membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 3334-8
- [2] Engels M, Bashford D, Ghadi MR. Structure and dynamics of self-assembling peptide nanotubes and the channel-mediated water organization and self-dissolution. A molecular dynamics study. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 9151-8
- [3] Wang TT, Xia YY, Gao JQ, et al. Recent progress in the design and medical application of *in situ* self-assembled polypeptide materials. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 753
- [4] Mu R, Zhu D, Abdulmalik S, et al. Stimuli-responsive peptide assemblies: design, self-assembly, modulation, and biomedical applications. *Bioact Mater*, 2024, 35: 181-207
- [5] Dashti R, Yoosefian M, Mahani M. Self-assembly mechanisms of cyclic peptide nanotubes in the presence of water molecules; study of hydrogen bonding, aggregation and Mir-210 gene delivery. *J Mol Liq*, 2023, 390: 122993
- [6] Zhu PL, Yan XH, Su Y, et al. Solvent-induced structural transition of self-assembled dipeptide: From organogels to microcrystals. *Chem-Eur J*, 2010, 16: 3176-83
- [7] Kastinen T, Lupa D, Bonarek P, et al. pH dependence of the assembly mechanism and properties of poly(l-lysine) and poly(l-glutamic acid) complexes. *Phys Chem Chem Phys*, 2023, 25: 18182-96
- [8] Paramonov SE, Jun HW, Hartgerink JD. Self-assembly of peptide-amphiphile nanofibers: the roles of hydrogen bonding and amphiphilic packing. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 7291-8
- [9] Godbe JM, Freeman R, Lewis JA, et al. Hydrogen bonding stiffens peptide amphiphile supramolecular filaments by aza-glycine residues. *Acta Biomater*, 2021, 135: 100-12
- [10] Wen Q, Zhang L, Zhao F, et al. Production technology and functionality of bioactive peptides. *Curr Pharm Design*, 2023, 29: 652-74
- [11] Jiang EY, Desroches ST, Mikos AG. Particle carriers for controlled release of peptides. *J Control Release*, 2023, 360: 953-68
- [12] Sun XX, Quan SQ, Wang B, et al. Peptide-triggered self-assembly of collagen mimetic peptides into nanospheres by electrostatic interaction and π - π stacking. *J Mater Chem*, 2023, 11: 4677-83
- [13] Orbach R, Mironi-Harpaz I, Adler-Abramovich L, et al. The rheological and structural properties of fmoc-peptide-based hydrogels: the effect of aromatic molecular architecture on self-assembly and physical characteristics. *Langmuir*, 2012, 28: 2015-22
- [14] Cao FY, Ma GQ, Mei L, et al. Development of disulfide bond crosslinked antimicrobial peptide hydrogel. *Colloid Surface A*, 2021, 626: 127026
- [15] Cao FY, Zhu GX, Song M, et al. Study on the self-assembly of aromatic antimicrobial peptides based on different PAF26 peptide sequences. *E-Polymers*, 2022, 22: 276-84
- [16] Song WS, Kim JH, Namgung B, et al. Complementary hydrophobic interaction of the redox enzyme maturation protein NarJ with the signal peptide of the respiratory nitrate reductase NarG. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262: 129620
- [17] Luo X, Huo Q, Liu X, et al. Effect of hydrophilic or hydrophobic interactions on the self-assembly behavior and micro-morphology of a collagen mimetic peptide. *J Leather Sci Eng*, 2021, 3: 1-10
- [18] Yu T, Lee OS, Schatz GC. Steered molecular dynamics studies of the potential of mean force for peptide amphiphile self-assembly into cylindrical nanofibers. *J Phys Chem A*, 2013, 117: 7453-60
- [19] Elafify MS, Itagaki T, Elkasabgy NA, et al. Reversible transformation of peptide assembly between densified-polysarcosine-driven kinetically and helix-orientation-

- driven thermodynamically stable morphologies. *Biomater Sci*, 2023, 11: 6280-6
- [20] Sato A, Ikeda K, Nakao H, et al. Thermodynamics for the self-assembly of alkylated peptides. *Langmuir*, 2022, 38: 11801-9
- [21] Kang EY, Yeon B, Moon HJ, et al. PEG-L-PAF and PEG-D-PAF: comparative study on thermogelation and biodegradation. *Macromolecules*, 2012, 45: 2007-13
- [22] Luo ZL, Zhao XJ, Zhang SG. Self-organization of a chiral D-EAK16 designer peptide into a 3D nanofiber scaffold. *Macromol Biosci*, 2008, 8: 785-91
- [23] Hong Y, Legge RL, Zhang S, et al. Effect of amino acid sequence and pH on nanofiber formation of self-assembling peptides EAK16-II and EAK16-IV. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1433-42
- [24] Xu H, Wang J, Han SY, et al. Hydrophobic-region-induced transitions in self-assembled peptide nanostructures. *Langmuir*, 2009, 25: 4115-23
- [25] Sharma C, Maity I, Walther A. pH-feedback systems to program autonomous self-assembly and material lifecycles. *Chem Commun*, 2023, 59: 1125-44
- [26] Meleties M, Katyal P, Lin B, et al. Self-assembly of stimuli-responsive coiled-coil fibrous hydrogels. *Soft Matter*, 2021, 17: 6470-6
- [27] Raza F, Zhu Y, Chen L, et al. Paclitaxel-loaded pH responsive hydrogel based on self-assembled peptides for tumor targeting. *Biomater Sci*, 2019, 7: 2023-36
- [28] Guo H, Zhang J, Xu T, et al. The robust hydrogel hierarchically assembled from a pH sensitive peptide amphiphile based on silk fibroin. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 2733-8
- [29] Tiné MR, Alderighi M, Duce C, et al. Effect of temperature on self-assembly of an ionic tetrapeptide. *J Therm Anal Calorim*, 2011, 103: 75-80
- [30] Bian S, Cai H, Cui Y, et al. Temperature and ion dual responsive biphenyl-dipeptide supramolecular hydrogels as extracellular matrix mimic-scaffolds for cell culture applications. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 3667-74
- [31] Cao MW, Shen Y, Wang Y, et al. Self-assembly of short elastin-like amphiphilic peptides: effects of temperature, molecular hydrophobicity and charge distribution. *Molecules*, 2019, 24: 202
- [32] Ozbas B, Kretsinger J, Rajagopal K, et al. Salt-triggered peptide folding and consequent self-assembly into hydrogels with tunable modulus. *Macromolecules*, 2004, 37: 7331-7
- [33] Fortunato A, Mba M. Metal cation triggered peptide hydrogels and their application in food freshness monitoring and dye adsorption. *Gels*, 2021, 7: 85
- [34] DiGiuseppi D, Kraus J, Toal SE, et al. Investigating the formation of a repulsive hydrogel of a cationic 16mer peptide at low ionic strength in water by vibrational spectroscopy and rheology. *J Phys Chem B*, 2016, 120: 10079-90
- [35] Pradhan M K, Gupta D, Namdev KR, et al. Anion-responsive self-assembled hydrogels of a phenylalanine-TREN conjugate allow sequential release of propranolol and doxorubicin. *Nanoscale*, 2022, 14: 15079-90
- [36] Du H, Liu J, Pan B, et al. Fabrication of the low molecular weight peptide-based hydrogels and analysis of gelation behaviors. *Food Hydrocolloid*, 2022, 131: 107751
- [37] Koga T, Oatari Y, Motoda H, et al. Star-shaped peptide-polymer hybrids as fast pH-responsive supramolecular hydrogels. *Biomacromolecules*, 2022, 23: 2941-50
- [38] Fung SY, Keyes C, Duhamel J, et al. Concentration effect on the aggregation of a self-assembling oligopeptide. *Biophys J*, 2003, 85: 537-48
- [39] Fleming S, Ulijn RV. Design of nanostructures based on aromatic peptide amphiphiles. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 8150-77
- [40] Fettes MM, Wei Y, Restuccia A, et al. Microgels with tunable affinity-controlled protein release via desolvation of self-assembled peptide nanofibers. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 3054-64
- [41] Zhang G, Zhang L, Rao H, et al. Role of molecular chirality and solvents in directing the self-assembly of peptide into an ultra-pH-sensitive hydrogel. *J Colloid Interf Sci*, 2020, 577: 388-96
- [42] Valls A, Isabel Burguete M, Kuret L, et al. Open chain pseudopeptides as hydrogelators with reversible and dynamic responsiveness to pH, temperature and sonication as vehicles for controlled drug delivery. *J Mol Liq*, 2022, 348: 118051
- [43] Cheng W, Li Y. Peptide hydrogelation triggered by enzymatic induced pH switch. *Sci China Phys Mech*, 2016, 59: 678711
- [44] Chen TX, Zhang WW, Ding YH, et al. Preorganization boosts the artificial esterase activity of a self-assembling peptide. *Sci China Chem*, 2021, 64: 1554-9
- [45] 罗涵琳, 张航, 郑青, 等. 超声后RADA16-I短肽纳米纤维支架重组装及成胶的研究. *材料导报*, 2009, 23: 42-5
- [46] Ding B, Li Y, Qin M, et al. Two approaches for the engineering of homogeneous small-molecule hydrogels. *Soft Matter*, 2013, 9: 4672-80
- [47] Li J, Wang J, Zhao Y, et al. Surfactant-like peptides: From molecular design to controllable self-assembly with applications. *Coord Chem Rev*, 2020, 421: 213418
- [48] Sedighi M, Shrestha N, Mahmoudi Z, et al. Multifunctional self-assembled peptide hydrogels for biomedical applications. *Polymers*, 2023, 15: 1160
- [49] Recio-Ruiz J, Carloni R, Ranganathan S, et al. Amphiphilic dendritic hydrogels with carbosilane nanodomains: preparation and characterization as drug delivery systems. *Chem Mater*, 2023, 35: 2797-807
- [50] Cong Y, Ji L, Gao Y, et al. Microenvironment-induced *in situ* self-assembly of polymer-peptide conjugates that attack solid tumors deeply. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4632-7
- [51] Liu LH, Qiu WX, Zhang YH, et al. A charge reversible self-delivery chimeric peptide with cell membrane-targeting properties for enhanced photodynamic therapy. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1700220
- [52] Yin H, Song P, Chen X, et al. A self-healing hydrogel based on oxidized microcrystalline cellulose and

- carboxymethyl chitosan as wound dressing material. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1606-17
- [53] Wang Y, Zhang Y, Li X, et al. A peptide-based supramolecular hydrogel for controlled delivery of amine drugs. *Chem-Asian J*, 2018, 13: 3460-3
- [54] Liu Y, Ran Y, Ge Y, et al. pH-sensitive peptide hydrogels as a combination drug delivery system for cancer treatment. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 652
- [55] 田翔. 基于酶响应药物控制释放的多肽载体定向用于肿瘤治疗与成像研究[D]. 武汉: 中南民族大学, 2020
- [56] Cao MW, Lu S, Wang NN, et al. Enzyme-triggered morphological transition of peptide nanostructures for tumor-targeted drug delivery and enhanced cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 16357-66
- [57] Wang D, Fan ZH, Min HF, et al. Enzyme-triggered targeted lipopeptide carriers for anti-tumor drug delivery: The effect of hydrophobicity and secondary structures. *J Mol Liq*, 2023, 376: 121410
- [58] 王浩, 郑蕊, 安红维. 一种靶向STAT3蛋白的偶联药物及其应用: 中国, CN117815402A[P]. 2024-04-05
- [59] Cheng DB, Zhang XH, Gao YJ, et al. Endogenous reactive oxygen species-triggered morphology transformation for enhanced cooperative interaction with mitochondria. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 7235-9
- [60] Tang RQ, Zhang ZY, Liu XY, et al. Fibroblast growth factor receptor 1-specific dehydrogelation to release its inhibitor for enhanced lung tumor therapy. *ACS Nano*, 2024, 18: 29223-32
- [61] Chen X, Xia C, Guo P, et al. Preserving structurally labile peptide nanosheets after molecular functionalization of the self-assembling peptides. *Angew Chem Int Edit*, 2024, 63: e202315296