

· 专论 ·

肿瘤诊疗多肽/聚氨基酸自组装纳米材料*

滕润鑫 范震** 杜建忠**

(同济大学材料科学与工程学院高分子材料系 上海 201804)

摘要 多肽/聚氨基酸分子由于优异的生物相容性、序列可控性和高生物活性等特点，已经被广泛应用于肿瘤诊疗等生物医学领域。然而，这些分子仍然存在一定的缺陷，如光学性质不佳、半衰期短与清除速率快等。本文简述了通过对多肽/聚氨基酸分子的序列设计、侧链修饰和自组装条件进行调控，赋予其可控的光学性质以用于生物成像，更优异的药代动力学和药效学以获得更好的治疗效果。重点介绍了该领域以及本课题组近期关于多肽/聚氨基酸自组装纳米材料的构筑理念及其在肿瘤诊疗领域的应用研究，并对该领域的挑战和未来发展前景进行了展望。

关键词 多肽，聚氨基酸，自组装，肿瘤诊疗

多肽和聚氨基酸都是氨基酸单体由酰胺键连接的化合物，其化学结构具有较高的相似性，被广泛应用于生物材料领域^[1]。鉴于氨基酸的多样性和数以万计的排列顺序，人们可以构建大量具有特定氨基酸序列和相应生物活性的多肽分子^[2,3]。同时，聚氨基酸往往被认为是一类天然多肽或蛋白质模拟物，可以通过氨基酸-N-羧基环内酸酐开环聚合法合成^[4,5]。相较于聚氨基酸，多肽由于具有更加复杂和精确的氨基酸序列，能够实现更丰富的生物活性^[6]；而相较于多肽分子相对单一的自组装行为，聚氨基酸在合成方法、自组装结构及构象转变等方面更具有多样性^[7]。

在过去几十年中，多肽/聚氨基酸分子由于其相对简单的合成方法、独特的结构特征以及内在的生物活性，逐渐成为生物材料的较为完美构建模块，并广泛应用于肿瘤治疗领域(示意图1)^[8~10]。目前全球市场已有几十种多肽药物在临幊上显示了优异的治疗效果和广泛的应用前景，其中约有1/5的多肽药物(如Dolastatin 10、Degarelix、ATAP-M8和IMM-101等)被应用于肿瘤治疗^[11]。例如：Dolastatin 10是一种海兔中分离出来的抗有丝分裂肽，能够与β微管蛋白的氨基

酸残基结合，抑制微管的形成，阻滞细胞的有丝分裂，使细胞停滞于细胞间期，对小细胞肺癌、卵巢癌、黑色素癌和前列腺癌等具有较高的抑制活性^[12,13]。然而，多肽/聚氨基酸分子仍然存在一定的缺陷，如光学性质不佳，半衰期短，清除速率快等不足，限制了其更为广泛的生物医学应用。

自然界中普遍存在生物分子的自组装现象。例如，肌动蛋白自组装为纤维状结构，微管蛋白自组装形成细胞骨架微管^[14,15]。与蛋白质自组装类似，生物体中也存在一系列天然多肽的自组装现象，如β-淀粉样多肽是淀粉样前体蛋白的裂解产物，能够自组装形成斑块和纤维状物质^[16,17]。

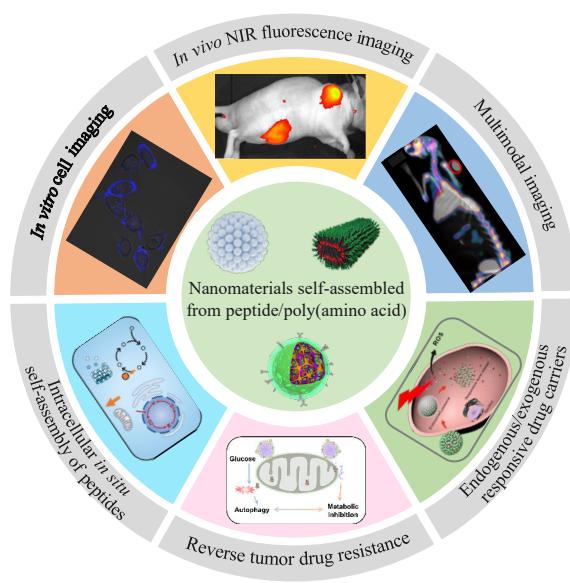
与天然多肽自组装类似，人工合成的多肽/聚氨基酸分子也可以依靠分子内/分子间的相互作用，自发或触发地聚集在一起形成微纳结构(包括纳米管^[18,19]、纳米纤维^[20,21]、纳米胶束^[22]、纳米带^[23]、纳米环^[24]和水凝胶^[25]等)。目前，人们设计并合成了越来越多的能够自组装的多肽/聚氨基酸分子。例如，Gazit等^[26]受淀粉样蛋白序列启发设计的二苯丙氨酸(FF)通过溶剂交换法可以自组装形成中空的纳米管。通过对其端基进行修

* 高分子优秀青年学者专辑；2023-03-04收稿，2023-04-03录用，

网络出版。

** 通讯联系人，E-mail: fanzhen2018@tongji.edu.cn; jzdu@tongji.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2023.23047



Scheme 1 Graphical representation of nanomaterials self-assembled from peptide/poly(amino acid) for tumor diagnosis and treatment (Image for endogenous/exogenous responsive drug carriers: Reprinted with permission from Ref.[30], Copyright (2018) American Chemical Society; Image for reverse tumor drug resistance: Reprinted with permission from Ref.[34], Copyright (2021) Elsevier Ltd.; Image for Intracellular *in situ* self-assembly of peptides: Reprinted with permission from Ref.[35], Copyright (2022) American Chemical Society).

饰，还可以进一步调控组装体形貌(包括纳米纤维、纳米球、纳米带和纳米棒等)^[27,28]. Xu 等^[29]以多肽自组装形成的超分子水凝胶作为基质，对氯化血红素进行封存，制备了比蛋白质结构更简单且具有更高氧化反应活性的人工酶。

多肽/聚氨基酸分子自组装是一个自发的热力学和动力学驱动的过程，基于多种非共价相互作用的协同效应，形成具有最低能量状态且热力学稳定的结构。相较于多肽/聚氨基酸分子在生理环境中容易被网状内皮系统清除和蛋白酶裂解，其自组装材料具有更高的侧链密度和有序的微纳结构，形成空间位阻以保护酶切位点，降低了蛋白酶与酶切位点的接触和亲和力，进而限制了体内蛋白酶对多肽/聚氨基酸的裂解能力，使其在生物系统中显示出更高的稳定性、体内长循环性以及更好的生物利用度^[30,31]。例如：Yan 等^[32]通过模拟具有金属结合作用的血红蛋白，发展了基于含组氨酸短肽、卟啉衍生物光敏剂和Zn²⁺离子的配位自组装策略，有效延长了多肽自组装材料在生物体内的血液循环，增加了其在肿瘤处的积

聚并增强了光动力肿瘤治疗的效果。Chen 等^[33]开发了一种含有细胞膜插入片段、肿瘤酸性微环境响应片段和Ca²⁺离子螯合片段的聚氨基酸，通过链段的亲疏水性差异自组装成纳米颗粒，随后在肿瘤酸性微环境下发生膨胀并构建矿化屏障，从而阻止肿瘤与周围正常组织之间产生物质交换，有效抑制原发瘤和肿瘤转移的发生。

然而，多肽/聚氨基酸自组装材料领域仍然面临着一系列挑战，例如：(1)如何突破20种天然氨基酸的结构局限来构建性能更好的多肽/聚氨基酸材料以满足不同的生物医用需求；(2)如何基于肿瘤微环境特点设计多肽/聚氨基酸材料，揭示其结构和生物活性的构效关系，实现肿瘤耐药性的有效逆转。

本文将重点介绍多肽/聚氨基酸自组装纳米材料的设计理念及其在肿瘤诊疗领域的应用研究，并展望该领域的挑战和发展前景。

1 多肽/聚氨基酸自组装纳米材料的结构调控和功能化

不同的氨基酸在电荷、疏水性和极性等方面表现的特性使得多肽/聚氨基酸能够自组装形成多种结构和功能的纳米材料^[36~38]，其自组装驱动力主要包括分子内或分子间非共价键作用力，如：范德华力、亲疏水作用^[39]、氢键^[40]、静电作用^[41]和π-π相互作用^[42]，以及金属配位等^[43]。

作为最常见的多肽类型，线性多肽/聚氨基酸的合成技术无论是液相法还是固相法都已成熟，其自组装行为也被广泛而深入的研究(图1)。最典型的两亲性多肽/聚氨基酸由疏水和亲水链段两部分组成，其具有传统表面活性剂的结构特征。Zhang 等^[44]设计了一系列由2个亲水的天冬氨酸(Asp)和4~10个疏水的甘氨酸(Gly)组成两亲性线性多肽，该多肽在水溶液中可以自组装形成纳米管和纳米囊泡，其中甘氨酸数目的增加会使疏水性过强导致纳米结构的离散。此外，多肽自组装基元并非全由氨基酸组成，与其他组分的缀合也可构建组装基元。例如：Stupp 等^[23]在四肽 Val-Glu-Val-Glu 的 N 端修饰了疏水的烷基(C₁₆H₃₁O⁻)，使得该多肽分子具有更明显的亲疏水差异，可自组装成具有完全扁平结构的纳米带；同时，pH 值和多肽浓度的改变会影响静电排斥和氢键相互作用的平衡，从而使纳米带转变

为扭曲的丝带状结构。

然而, 线性多肽在液相中的柔性构象难以符合一些受体的构象要求。为了获得生物性质稳定、受体选择性高的多肽, 将线性肽改造成环状多肽是最为广泛使用和有效的方法之一^[45]。环肽具有更明确的固定构象, 能够与受体很好地契合; 与线性多肽不同, 其不存在C端和N端游离的羧基和氨基, 使得对氨肽酶和羧肽酶的敏感性大大降低^[46,47]。例如: Ghadiri等^[48]设计了一种D/

L-氨基酸交替的环八肽(cyclo-((D-Ala-Glu-D-Ala-Glu)₂-)), 其具有偏二维的环状构象, 由骨架酰胺基团之间垂直于环平面取向的氢键驱动其自组装, 堆叠形成中空的具有 β 折叠纳米管状结构。Montenegro等^[49]在此基础上在进一步探索了环肽中不同的氨基酸对于其自组装的影响, 设计并合成了非对称的环八肽(cyclo-(D-Leu-Trp-D-Leu-His-D-Glu-Gln-D-His-Glu-))并通过多级自组装形成了具有均一厚度的纳米片。

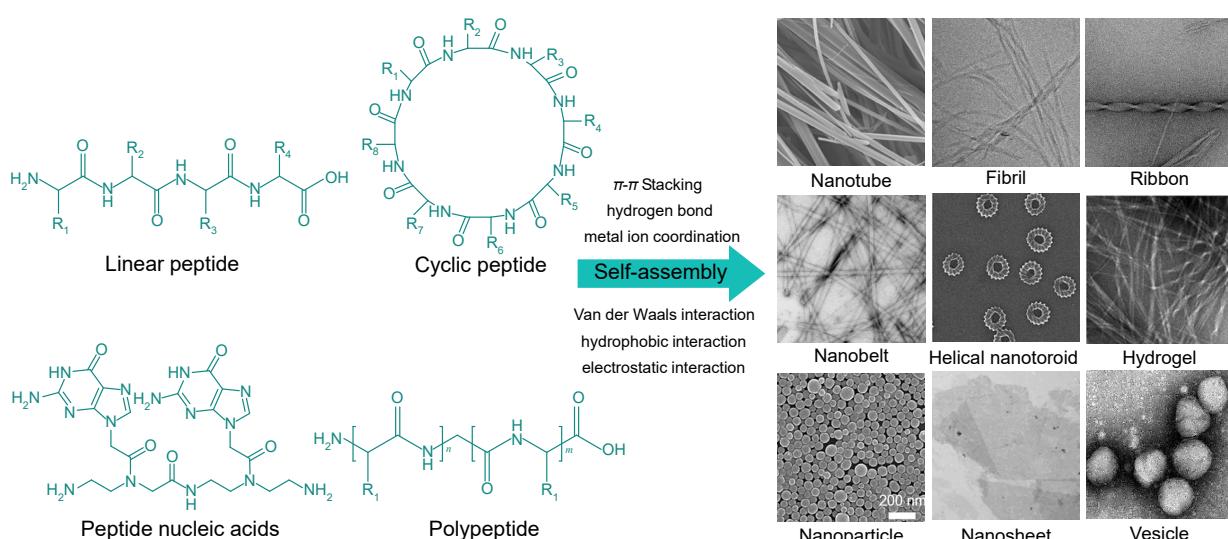


Fig. 1 Schematic illustration of the structure of peptide/polypeptide and its self-assembled materials (Image for nanotube: Reprinted with permission from Ref.[19], Copyright (2016) American Chemical Society; Image for nanobelt: Reprinted with permission from Ref.[23], Copyright (2018) American Chemical Society; Image for Helical nanotoroid: Reprinted with permission from Ref.[24], Copyright (2020) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; Image for: fibril, ribbon and hydrogel: Reprinted with permission from Ref.[25], Copyright (2019) American Chemical Society; Image for nanoparticle: Reprinted with permission from Ref.[32], Copyright (2018) American Chemical Society; Image for Nanosheet: Reprinted with permission from Ref.[49], Copyright (2020) American Chemical Society; Image for Vesicle: Reprinted with permission from Ref.[50], Copyright (2020) Elsevier Ltd.).

随着高分子化学的发展, 可以高效合成多功能嵌段聚氨基酸, 其在选择性溶剂中可自组装形成形貌丰富、结构多样的纳米材料, 有望作为药物、疫苗和核酸递送载体^[51]。Lin等^[52]制备了一种基于聚谷氨酸苄酯(PBLG)和聚乙二醇(PEG)的三嵌段聚氨基酸(PBLG-*b*-PEG-*b*-PBLG), 研究了PBLG嵌段长度和反应条件对其自组装行为的影响。当PBLG较短时, 该聚氨基酸可以自组装成囊泡; 而PBLG长度的增加时, 则诱导囊泡转变成纳米球。

DNA纳米技术的发展实现了脱氧核糖核酸分子的可编程排列和组装。将DNA与多肽结合形成肽核酸, 不仅可以丰富20种天然氨基酸固有

的理化性能, 还能利用Watson-Crick碱基互补配对能力实现自组装过程的分子级精确控制。肽核酸是以多肽主链为骨架, 取代DNA的糖磷酸主链, 在侧链修饰嘧啶/嘌呤(A、C、G、T)的类DNA, 可以通过碱基配对识别并结合DNA序列, 从而形成稳定的双螺旋结构; 也可以通过氢键和 π - π 堆叠作用等进行自组装, 获得丰富的纳米结构。Ly等^[53]通过在 γ 位碳上修饰丝氨酸侧链, 使肽核酸的无规则卷曲转化为右螺旋结构, 并以高亲和力和序列选择性与DNA结合, 通过碱基互补配对进一步稳定自组装结构。Stephanopoulos等^[54]将互补的DNA折纸结构修饰到具有自组装性能的多肽主链上, 实现了DNA折纸技术与多

肽自组装的结合。

外场/内源响应性可进一步提高多肽/聚氨基酸载体材料的生物利用度。Zhang 等^[55]报道了一种在超声作用下可动态重组的离子互补型多肽 Ac-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-CONH₂，能够自组装为纳米纤维并最终形成宏观水凝胶支架。超声刺激能够破坏纳米纤维支架的氢键、离子键以及疏水相互作用，使其裂解为纤维片段；停止超声后，纤维片段又通过可逆的非共价键重新自组装成具有原始形貌的纳米纤维。因此，可利用该特点制备用于组织工程的纤维类生物材料。

具有电荷翻转能力的多肽/聚氨基酸材料通常等电点小于 pH=7.4，在正常的生理环境下带负电荷，而在特定条件下（如肿瘤微环境中），因多肽/聚氨基酸序列中氨基质子化程度的提高而转变为带正电荷，进而提高生物利用度。Wang 等^[56]设计并合成了含有疏水性多肽序列 Lys-Leu-Val-Phe-Phe、pH 响应多肽序列（聚组氨酸）及亲水链段（PEG）的聚氨基酸，其在中性条件下可自组装形成纳米颗粒；在酸性肿瘤微环境下，该纳米颗粒发生电荷翻转，提高了进胞效率。此外，通过去质子化、响应性化学键断裂等手段同样可以实现多肽/聚氨基酸自组装纳米材料的电荷翻转^[57]。

2 多肽/聚氨基酸自组装纳米材料在生物成像领域的应用

癌症因其发病机理的复杂性和多样性对人类的生命健康构成了严重威胁^[58]。目前，生物成像技术已为肿瘤的早期诊断和治疗提供了重要的病理信息^[59,60]。临床常用的成像手段包括正电子发射断层扫描（PET）、电子计算机断层扫描（CT）、单光子发射计算机断层扫描（SPECT）与磁共振成像（MRI）等。通过注射造影剂，能够获得生物体的结构和解剖学信息，有望实现肿瘤的可视化监测^[61,62]。同时，近年来通过赋予多肽/聚氨基酸自组装纳米材料新的理化性质，使其能够作为新型造影剂或造影剂靶向载体，进而获得高分辨率高对比度的图像^[63,64]。与传统造影剂相比，多肽/聚氨基酸自组装材料不仅可以通过自组装形成量子限域结构或通过侧链修饰荧光分子，也可以高效负载用于不同成像手段的造影剂，使其具有靶向特定病灶区域的能力，可以降低传统造影剂的毒

性并实现多模态成像。

荧光成像（FLI）因其简便、灵活、无创和原位可操作性等优点而在医学诊断和影像引导手术等应用中展现出广阔前景^[62]。目前用于荧光成像的探针以有机荧光分子和无机量子点为主^[65]。然而，无机量子点固有的不可降解性以及可能存在的长期毒性限制了其在生物医学方面的进一步应用^[66]。尽管有机荧光分子在一定程度上克服了细胞毒性问题，但其相对较弱的稳定性、光漂白性以及较窄的 Stokes 位移仍限制了其获得高特异性和高分辨率的生物影像^[67]。

例如：受黄色荧光蛋白的荧光红移（J型 $\pi-\pi$ 堆积作用）和蓝色荧光蛋白的荧光增强现象（金属配位）启发，Fan 等^[68]设计并合成了具有良好的光稳定性的自荧光多肽纳米颗粒，以 Trp-Phe 二肽作为基元，通过 Zn²⁺ 配位、苯环叠加和氢键相互作用自组装成纳米粒（图 2(a)），使其荧光波长从天然氨基酸的不可见紫外区域红移到可见光区域，实现了特异性细胞成像和药物释放的实时监测。

在上述研究基础上，他们进一步设计了 C 端和 N 端首尾相连的环状多肽组装单元，获得了具有量子限域效应的纳米颗粒，其自荧光进一步红移至红色和近红外区域（图 2(b) 和 2(c)）^[69]。其中，近红外光谱窗口内的光子提供了低吸收、低散射和较低的组织生物自荧光，从而获得了优异的穿透能力^[70]。与常用的近红外荧光分子吲哚菁绿（ICG）和花菁 5.5（Cy5.5）相比，该自荧光环肽纳米颗粒具有更好的稳定性（图 2(d)）。通过皮下注射该纳米粒，能够观察到其在小鼠体内明显的荧光信号，有望应用于活体近红外肿瘤成像（图 2(e)）。此外，他们还利用原子力显微镜和基质辅助激光解吸电离质谱分析，结合理论计算模型，揭示了自荧光多肽纳米材料中的量子限域效应。

Wang 等^[71]通过原位自组装制备了近红外荧光多肽材料，其在肿瘤病变中具有肿瘤特异性排泄延迟（tumor-specific excretion-retarded, TER）效应，可对肾肿瘤进行高性能成像，并实现肿瘤完全切除，最终减少术后复发。该多肽由靶向性序列 Arg-Gly-Asp（RGD）、酶响应性序列 Pro-Leu-Gly-Tyr-Leu、自组装序列 Gly-Phe-Phe-Cys 和花菁基团组成。首先通过 RGD 靶向肿瘤病灶，随后被肾癌细胞内过表达的基质金属蛋白酶-2/9

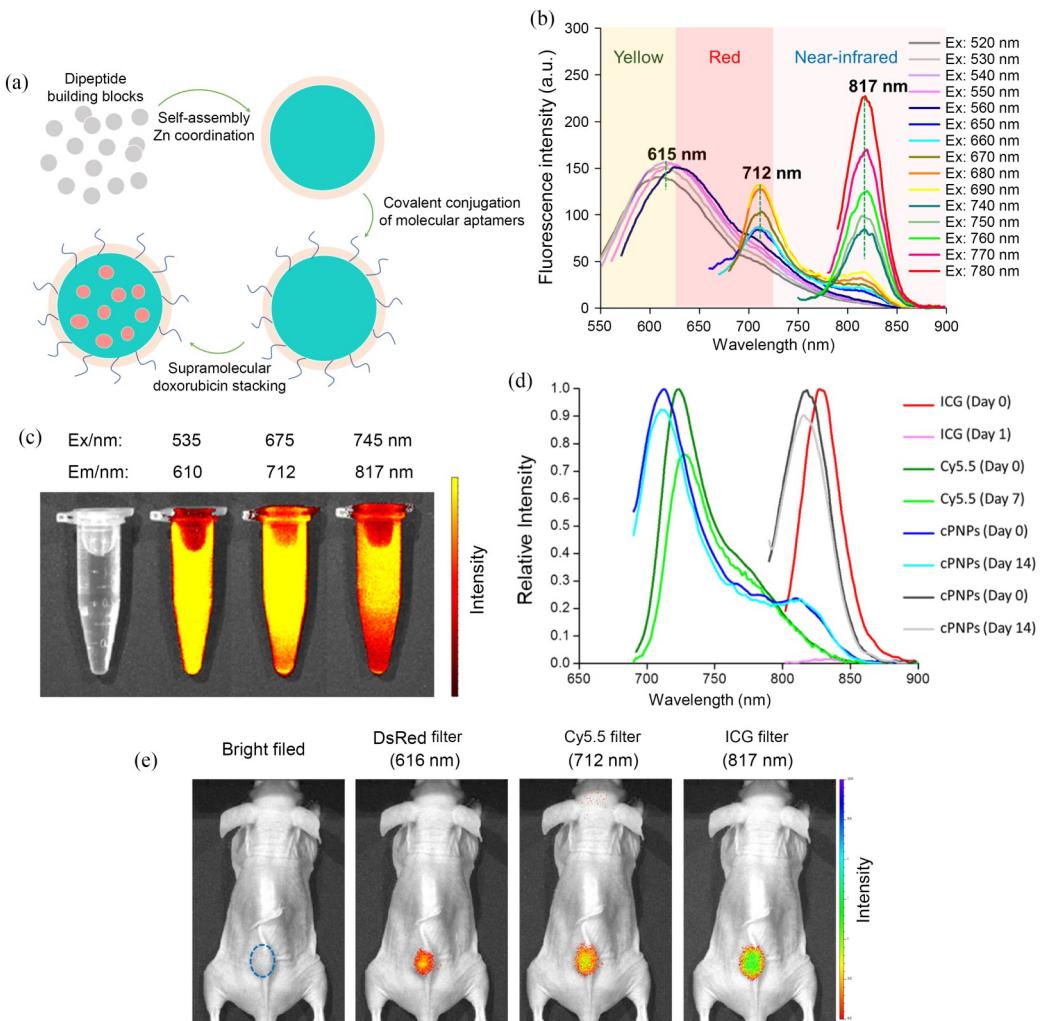


Fig. 2 (a) Schematic illustration of the self-assembly process of fluorescent peptide nanoparticles; (b) Emission spectra of the fluorescent peptide nanoparticles; (c) Visible to NIR images of aqueous solution of peptide nanoparticles under various excitation wavelengths; (d) Photostability evaluation of the fluorescent peptide nanoparticles; (e) *In vivo* whole body NIR fluorescent imaging following subcutaneous injection of fluorescent peptide nanoparticles into nude mice (Reprinted with permission from Ref.[69]; Copyright (2018) Springer Nature).

(MMP-2/9)裂解，余下的多肽残基在肿瘤病灶处进一步原位自组装形成纳米纤维(图3(a)).相较于对照组，注射该多肽组的小鼠肿瘤部位具有更强的荧光信号，表现出了理想的排泄延迟效应(图3(b)和3(c)).此外，通过比较荧光强度发现，在注射纳米粒后，肿瘤部位成像的信噪比得到了显著提高(图3(d)).在原位肾细胞癌模型中，整个肿瘤边界清晰可见，因此该材料有望应用于荧光成像引导的肿瘤手术(图3(e)).

计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和正电子发射断层成像(PET)也被广泛应用于肿瘤诊断成像^[72].但是，每种成像方式都有其优缺点.例如：CT可以提供解剖信息，但灵敏度有待提高；MRI可以提供软组织和脑功能信息，但检

查费用高、检查时间长；PET具有较高的灵敏度，但可检测的疾病有限.因此，如何实现这些成像技术的优势互补是当前研究的重点.

多模态成像是一种更综合、更高效的策略，它结合了多种成像方式，有望提供高空间分辨率的解剖学信息和时间分辨率上高灵敏度的生物学信息，并可以获得患病部位的新信息，以便进行更早期、更精确的诊断和治疗^[72].

SPECT/CT是一种较新的双模态成像技术，它不仅能够提供分子生物学信息，还可提供解剖学信息，从而提高诊断效果^[73].然而，临床常用的SPECT/CT造影剂，如^{99m}Tc、¹²³I 和¹¹¹In，缺乏靶向能力，毒副作用大，而且诊断精确度不高^[74].多肽/聚氨基酸自组装材料可以通过螯合

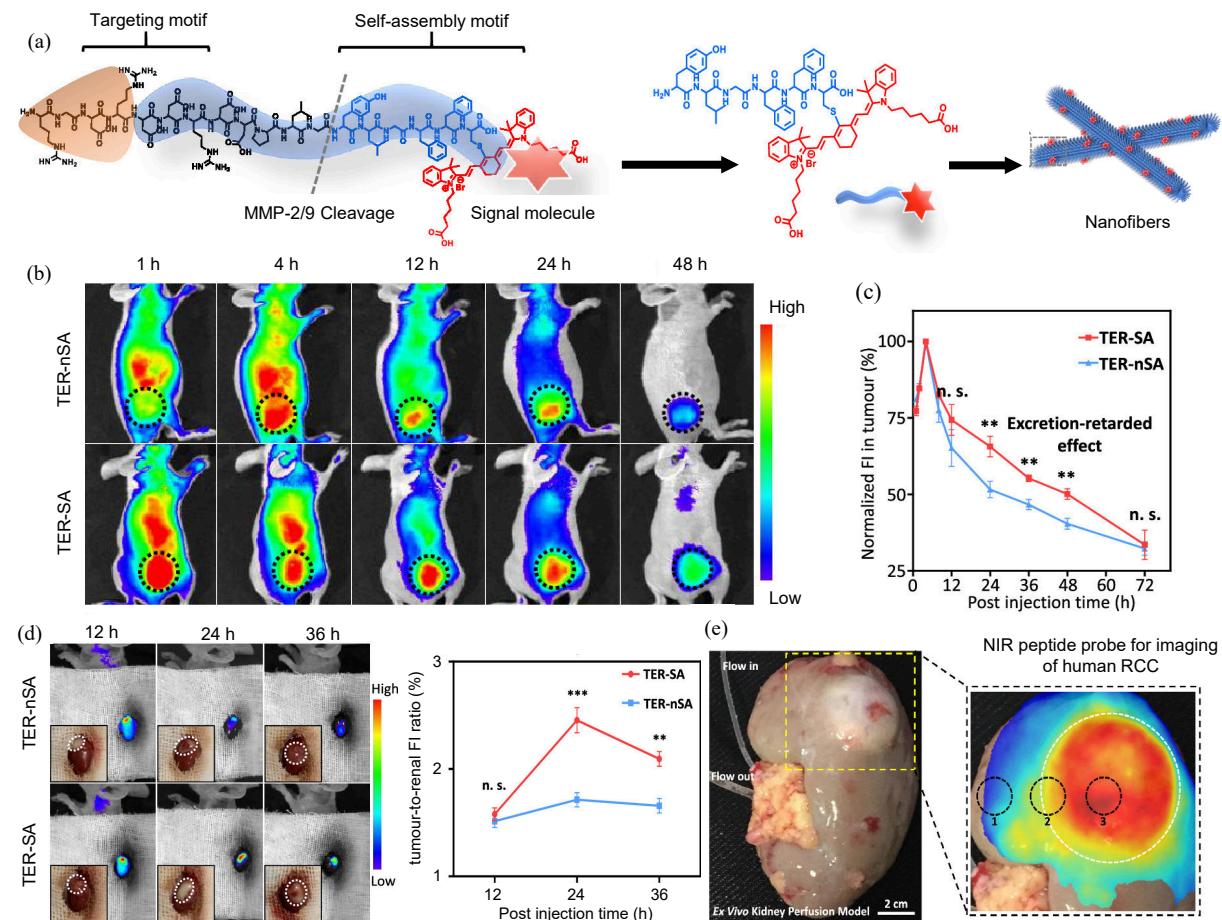


Fig. 3 (a) Schematic illustration of the tumor-specific excretion-retarded materials self-assembled from peptide; (b) Representative NIR fluorescence images of RGDRDDRDPLGylGFFC(Cy) (TER-SA) and (RGDRDDRDPLGylGDDC(Cy) (TER-nSA) on 786-O-tumor-bearing mice after intravenous administration; (c) Normalized fluorescence intensity in tumor treated with TER-SA and TER-nSA; (d) Representative NIR fluorescence images of TER-SA and TER-nSA on the orthotopic 786-O renal cell carcinoma (RCC) xenograft mice after intravenous administration and tumor and kidney molecular uptake percentage of TER-SA and TER-nSA in orthotopic 786-O RCC xenograft mice; (e) Representative NIR fluorescence image of the tumor-bearing kidney tissue after *ex vivo* perfusion for 2 h (Reprinted with permission from Ref.[71]; Copyright (2020) American Chemical Society).

负载相关造影剂并利用特定多肽序列靶向病灶处以提高成像诊断的精准性和造影剂的生物相容性。Du等^[50]通过自组装制备了一种具有多模态成像功能的骨靶向聚氨基酸囊泡，可同时用于成像诊断和治疗恶性骨肿瘤。他们利用亲骨性多肽作为骨靶向基团和自组装骨架，同时在聚氨基酸链段上修饰阿伦磷酸(ADA)，其既可与骨组织中的羟基磷灰石结合靶向骨组织，又可与核素锝结合并用于骨肿瘤的SPECT/CT成像(图4(a))。同时，通过共聚焦荧光成像(图4(b))和流式细胞术(图4(c))验证了聚氨基酸囊泡较高的进胞效率。此外，在原位骨肿瘤兔模型中，通过SPECT/CT动态监测阿伦磷酸螯合的^{99m}Tc以观察体内的药物分布(图4(d))；体内SPECT/CT成像显示，给

药后3 h，骨组织处的影像信号逐渐增强；而注射游离^{99m}Tc的兔子仅在肾脏和膀胱中观察到信号，这证明了该聚氨基酸囊泡的骨靶向成像能力(图4(e))，为实现针对骨肿瘤的实时成像诊断和有效治疗提供了新策略。

除了SPECT/CT双模成像，自组装多肽/聚氨基酸纳米材料还能够有效负载多种类型的显像剂以用于其他多模态成像，如荧光成像/计算机断层扫描、荧光成像/磁共振成像、磁共振成像/计算机断层扫描等^[75]。

3 多肽/聚氨基酸自组装材料在肿瘤治疗领域的研究进展

目前，临幊上已经应用多种方案来治疗恶性

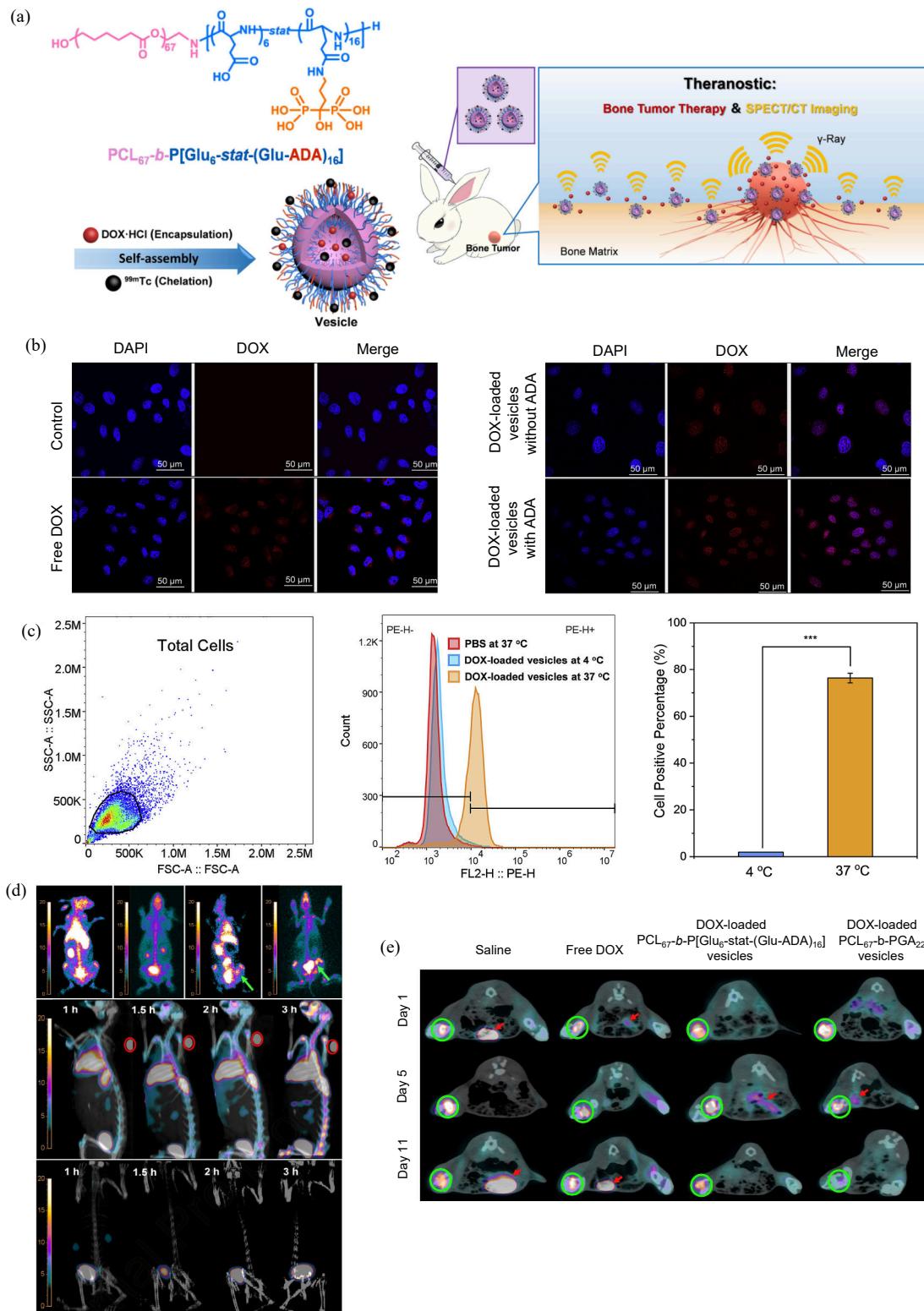
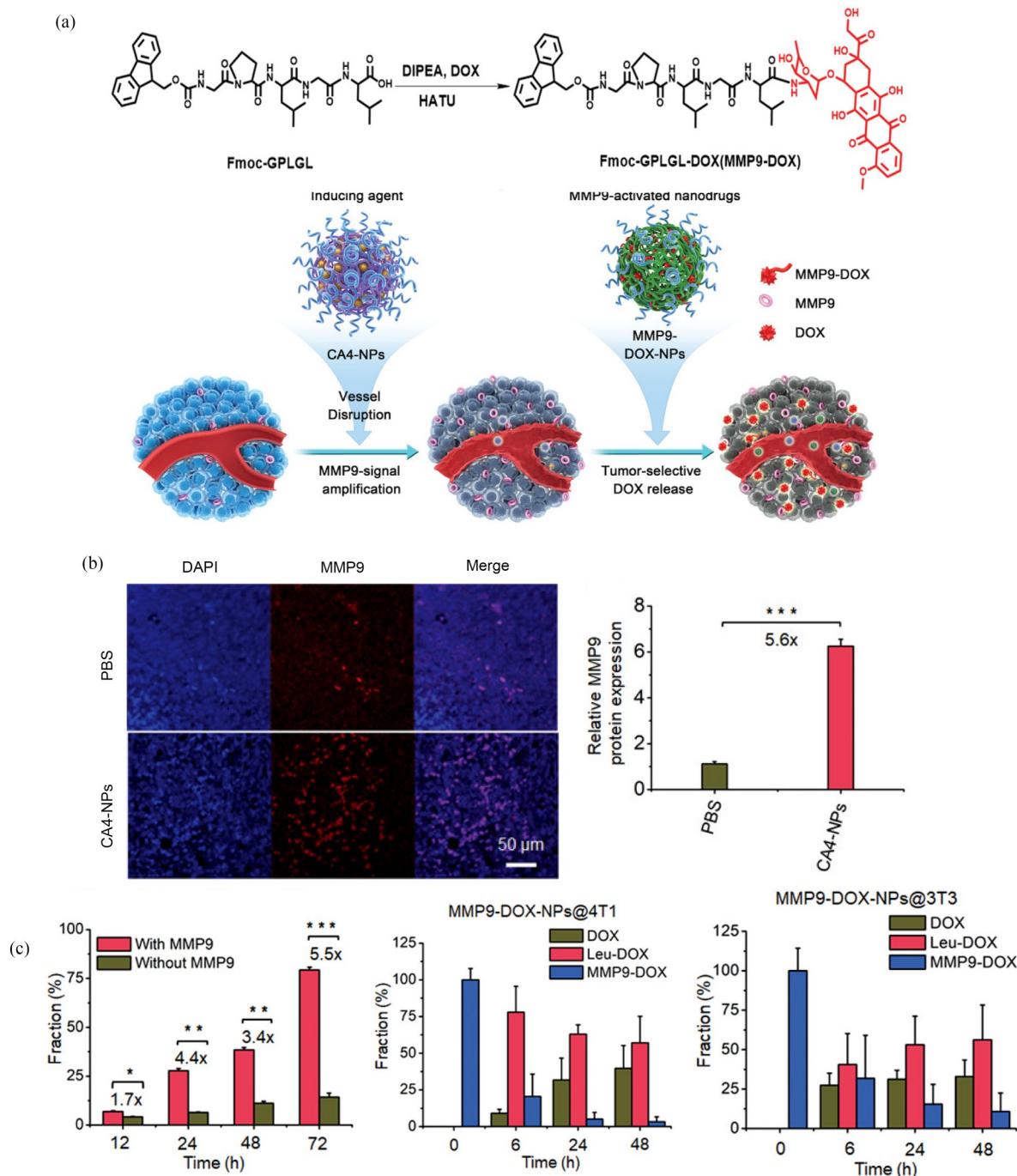


Fig. 4 (a) Schematic illustration of bone-targeting polypeptide vesicles for synchronous diagnosis and treatment of malignant bone tumor; (b) Confocal laser scanning microscope (CLSM) images of U2OS cells incubated with free DOX, DOX-loaded polypeptide vesicles (without ADA) and DOX-loaded polypeptide vesicles (with ADA); (c) Cell uptake efficiency of DOX-loaded polypeptide vesicles under different temperatures by flow cytometry; (d) *In vivo* SPECT/CT imaging of rabbits using ^{99m}Tc -labeled polypeptide vesicles; (e) PET/CT imaging of rabbits with bone tumor at distal femur of left hind limb treated by saline, free DOX, DOX-loaded $\text{PCL}_{67}-b\text{-P}(\text{Glu}_6\text{-stat-(Glu-ADA)}_{16})$ polypeptide vesicles and DOX-loaded $\text{PCL}_{67}-b\text{-PGA}_{22}$ polypeptide vesicles (Reprinted with permission from Ref.[50] Copyright (2020) Elsevier Ltd.).

肿瘤，如手术治疗、化学药物治疗、放射治疗、免疫治疗、激素疗法等^[76]。其中，利用具有广谱抗肿瘤活性的小分子化疗药物治疗肿瘤是目前临床上的主流手段，但常规的化学药物对肿瘤缺乏选择性，会无差别杀伤正常细胞与组织，导致严重的毒副作用。多肽/聚氨基酸分子由于具有丰富的生物活性、优良的生物相容性和化学可修饰性，因此可作为与药物、功能基团结合的理想分子，在改善药代动力学、增强药物靶向性和控制药物释放方面表现出了显著优势^[77,78]。

例如：Ding 等^[79]合成了一种聚氨基酸，其与2,3-二甲基马来酸酐修饰的阿霉素共组装可形成复合胶束，该胶束能在肿瘤细胞的酸性微环境中解离并释放阿霉素。此外，Chen 等^[80]设计了一种基于多肽(Fmoc-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu)的酶激活前药，与药物产生级联作用抑制肿瘤生长(图5(a))：利用血管阻断剂康普瑞汀(CA-4)选择性破坏未成熟的肿瘤血管，加剧肿瘤缺氧状态以诱导癌细胞中MMP-9过表达(图5(b))，进一步协同MMP-9激活阿霉素前药(MMP9-DOX-NPs)提



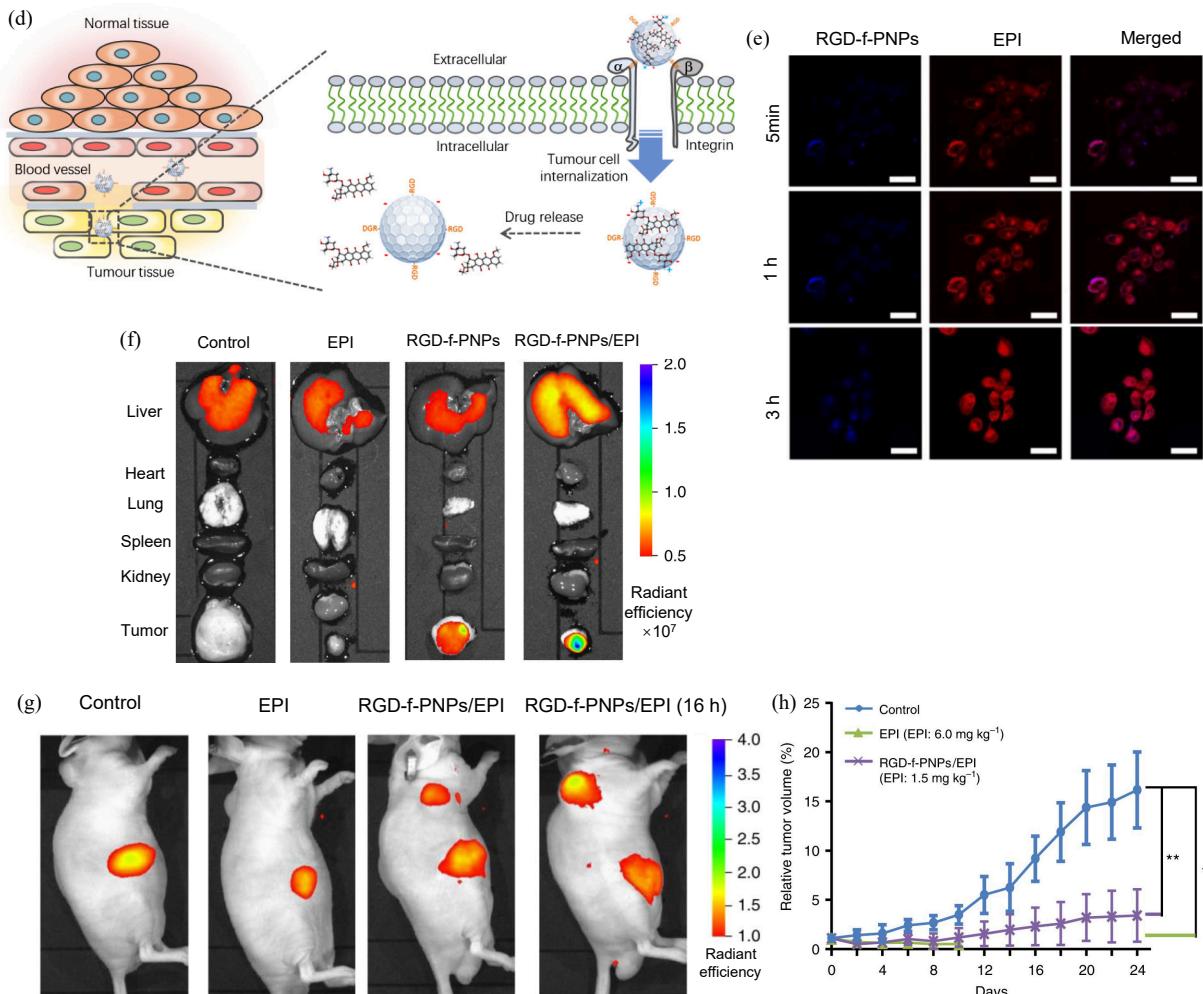


Fig. 5 (a) Schematic illustration of cooperative cancer treatment by combining combretastatin A4 nanodrug plus MMP9-activated doxorubicin prodrug nanomedicine and synthesis of Fmoc-GPLGL-DOX (MMP9-DOX); (b) Leu-DOX released from MMP9-DOX with or without MMP9 enzyme *in vitro* and amount of Leu-DOX and DOX generated from MMP9-DOX-NPs in culture with 4T1 and 3T3 cells; (c) Immunofluorescence staining assay for MMP9 of 4T1 tumor tissues; (d) Schematic illustration of the synthesis of RGD-f-PNPs/Epirubicin (EPI) and its targeted EPI delivery towards esophageal tumor; (e) Confocal fluorescence images of KYSE-30 cells after being incubated with the RGD-f-PNPs/EPI conjugates for 5 min, 1 h, and 3 h; (f) *Ex vivo* NIR fluorescence imaging in tumor and five different organs collected after sacrificing the mice; (g) *In vivo* whole animal imaging of NIR fluorescence after intravenous injection via the tail vein in the form of saline, EPI alone, and RGD-f-PNPs/EPI; (h) Growth curves of tumors in the mice after the various treatments (Reprinted with permission from Ref.[80]; Copyright (2019) Wiley-VCH GmbH. Reprinted with permission from Ref.[81]; Copyright (2018) Springer Nature).

高化疗的选择性，减少毒副作用(图 5(c))。

此外，通过赋予多肽/聚氨基酸自组装材料靶向功能，可有效提高治疗效果并降低化疗药物的副作用。Fan 等^[81]设计并合成了一种环八肽(cyclo-(D-Ala-L-Glu-D-Ala-L-Trp)₂)), 其与Zn²⁺配位组装形成自荧光环肽纳米粒(f-PNPs)。进一步修饰具有癌细胞靶向能力的RGD多肽，使其能够特异性识别食道癌细胞表面的α,β₃整合素，同时通过π-π堆积和电荷吸引作用负载化疗药物表阿霉素(图 5(d))。随着表阿霉素的逐渐释放，其荧

光强度逐渐增强，使得药物在胞内的释放可以在共聚焦荧光显微镜下实时观测(图 5(e))。此外，动物实验进一步表明，此自荧光环肽纳米粒作为可示踪的靶向载药系统可以实现体内肿瘤的特异性成像(图 5(f))以及药物递送和释放的可视化监测(图 5(g))，进而提高了抗癌效率(图 5(h))，为实时跟踪病灶区域药物浓度和释放速度提供了新方法。

纳米药物载体可以通过被动靶向或主动靶向富集于肿瘤病灶部位^[82]，然而要实现肿瘤深层给

药仍需克服多种生理和病理障碍^[83~85]。肿瘤组织的深层区域由无血管区和各种基质细胞组成，传统的纳米载体由于肿瘤细胞外基质的致密性和高间质液压力等障碍，难以实现肿瘤深层药物递送^[86]。然而，通过外源性物理方式对纳米粒子施加作用力，可以使其产生形变，从而实现深层肿瘤组织的主动渗透并诱导/触发纳米药物的释放，增强肿瘤抑制效果。

为了平衡深层肿瘤渗透和延长血液循环的矛盾要求，Du 和 Fan 课题组^[87]通过自组装制备了一种“声致变形”多肽纳米凝胶。首先，将具有靶向三阴性乳腺癌功能的ICAM-1抗体接枝于聚

赖氨酸，并与Pluronic F127共组装，然后通过京尼平交联形成稳定的纳米凝胶结构(图6(a))。该纳米凝胶能够在血液中长期保持稳定，实现长效循环；在外部超声波的作用下，多肽纳米凝胶能够实现负载的表阿霉素的响应性释放(图6(b))。超声刺激同时也能降低肿瘤组织的间质压力，以促进深层肿瘤富集。同时，多肽凝胶在超声作用后内空化作用增强而明显膨胀，促进纳米凝胶软化且变形性增强，利用原子力显微镜获得的力-曲线图来检测多肽纳米凝胶在超声刺激前后的硬度变化，发现凝胶的杨氏模量在超声刺激15 min后从336.78 kPa下降到3.93 kPa(图6(c))。此外，超声

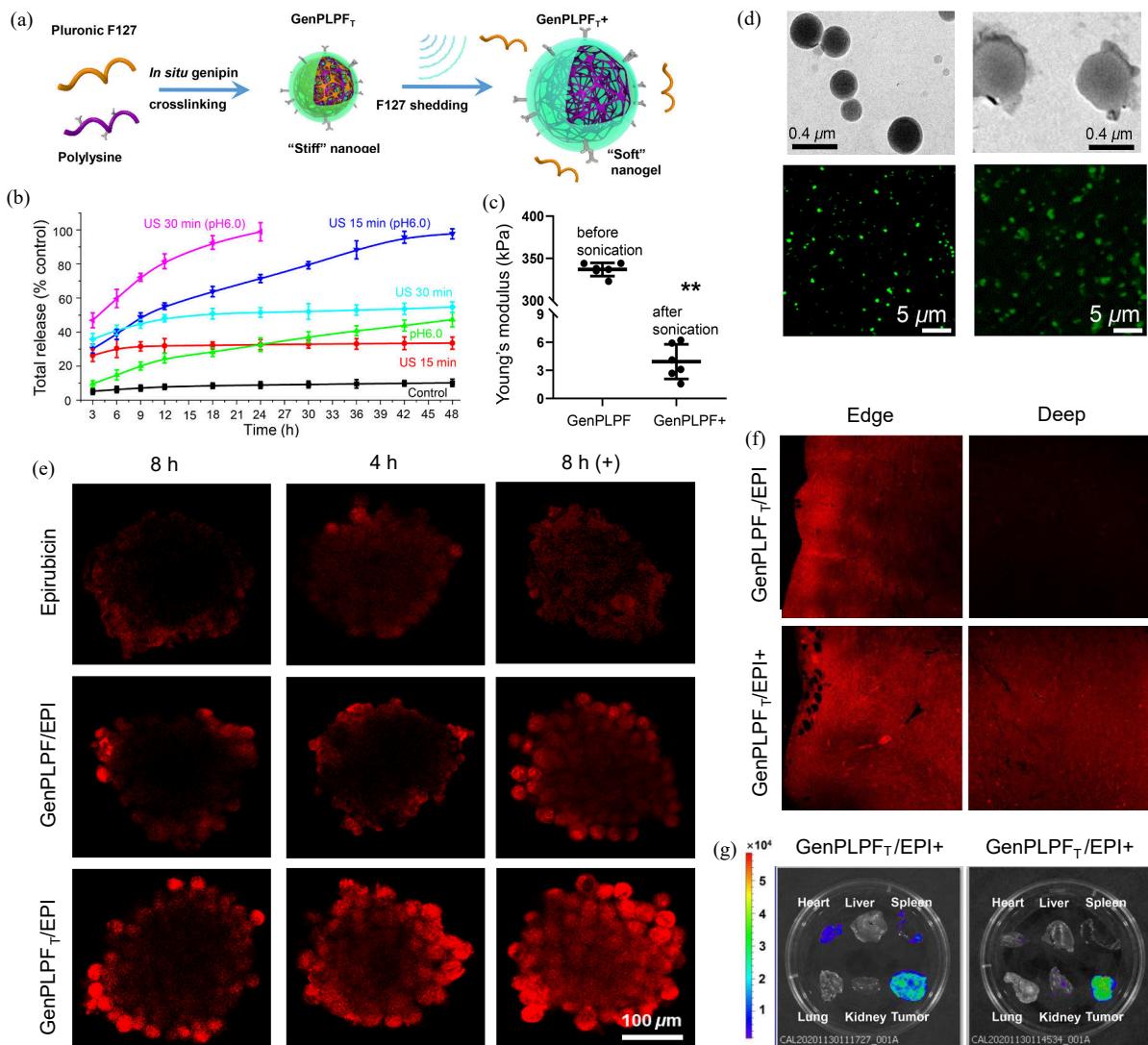


Fig. 6 (a) Schematic illustration of preparation and deformation of peptide nanogels; (b) Epirubicin release profile under various environments; (c, d) The properties and morphology of nanogels before and after ultrasound irradiation; (e) Confocal images of cell mass treated by nanogels with or without sonication; (f) ICG-labeled and epirubicin-loaded nanogel's ability to penetrate the tumor before and after ultrasound irradiation; (g) *Ex vivo* distribution of nanogels in main organs (Reprinted with permission from Ref.[87]; Copyright (2021) American Chemical Society).

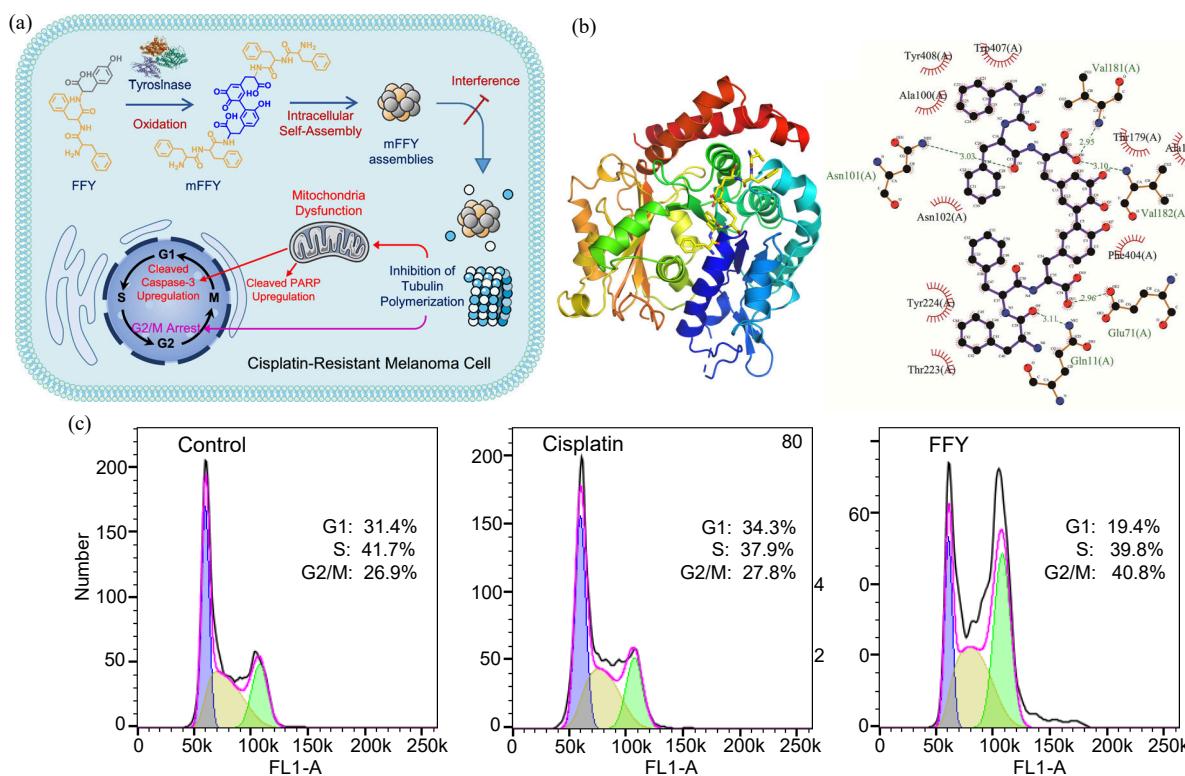
还可促进F127分子从多肽纳米凝胶中脱落，进而导致其形貌变化(图6(d)). 体外模拟三阴性乳腺癌实体瘤模型表明，该纳米凝胶能在超声作用下实现更好的肿瘤深层渗透和抑制效果(图6(e)). 小鼠静脉注射后，相对刚性的纳米凝胶能通过主动靶向和长效血液循环实现在肿瘤部位高水平的富集。而在超声处理下，肿瘤部位的纳米凝胶变得更加柔软，通过形变增强实现肿瘤深层穿透(图6(f)), 最终达到低水平的系统毒性和更高水平的抗耐药性肿瘤效果(图6(g)). 这种兼具内源性刺激与外源性刺激响应的纳米载体有望解决延长血液循环和肿瘤深部渗透的矛盾需求。

肿瘤的多药耐药性也是现阶段临床化疗失败的主要原因之一。如何克服肿瘤耐药性，实现耐药性肿瘤细胞的逆转，对于有效治疗耐药性肿瘤至关重要。最近，Du和Fan课题组^[34]以聚赖氨酸为骨架模块化设计了一种自组装聚氨基酸纳米药物。其在聚氨基酸的侧链上修饰氯尼达明和线粒体靶向基团三苯基磷，并原位交联了二茂铁和葡萄糖氧化酶。体外实验表明该聚氨基酸纳米药物具有明显的线粒体靶向性，并诱导了高水平的代谢抑制。此外，葡萄糖氧化酶和二茂铁在细胞内产生了过量ROS并进一步诱导了耐药性肿瘤细胞自噬。同时，动物实验也验证了此聚氨基酸纳

米药物优异的肿瘤抑制效果。

相较于传统的药物递送系统，体内原位自组装可以利用生物分子在复杂生理环境下(细胞、组织和活体)，通过特异性刺激响应实现其组装和功能化，达到组装体在病灶部位靶向、富集和滞留的效果^[88]。

他们还利用多肽的胞内自组装来调控耐药肿瘤细胞的细胞周期，进而逆转并抑制耐药黑色素瘤^[35]。首先向耐药黑色素瘤细胞中引入三肽(Phe-Phe-Tyr, FFY)，在细胞内通过酶促自组装形成了mFFY多肽纳米粒(图7(a))。分子对接模拟发现胞内氧化后的多肽与人源 α/β 1B微管蛋白形成了更多的结合位点(图7(b))。将mFFY多肽纳米粒与微管蛋白共孵育后，其能够有效抑制微管蛋白聚合，导致大多数肿瘤细胞停滞于DNA合成后期或分裂间期，从而抑制肿瘤细胞增殖(图7(c))。同时，线粒体功能紊乱也诱导了凋亡因子过表达，如cleaved caspase 3(相比对照组提高3.1倍)和cleaved PARP(提高6.3倍)，这进一步促进了耐药肿瘤细胞凋亡，最终实现了肿瘤耐药性逆转(图7(d))。通过共聚焦荧光成像分析，mFFY多肽纳米粒能够有效靶向微管，降低胞内微管蛋白聚合水平，并利用自发荧光实现胞内微管的特异性成像(图7(e))。动物实验中，在黑色素瘤周注射



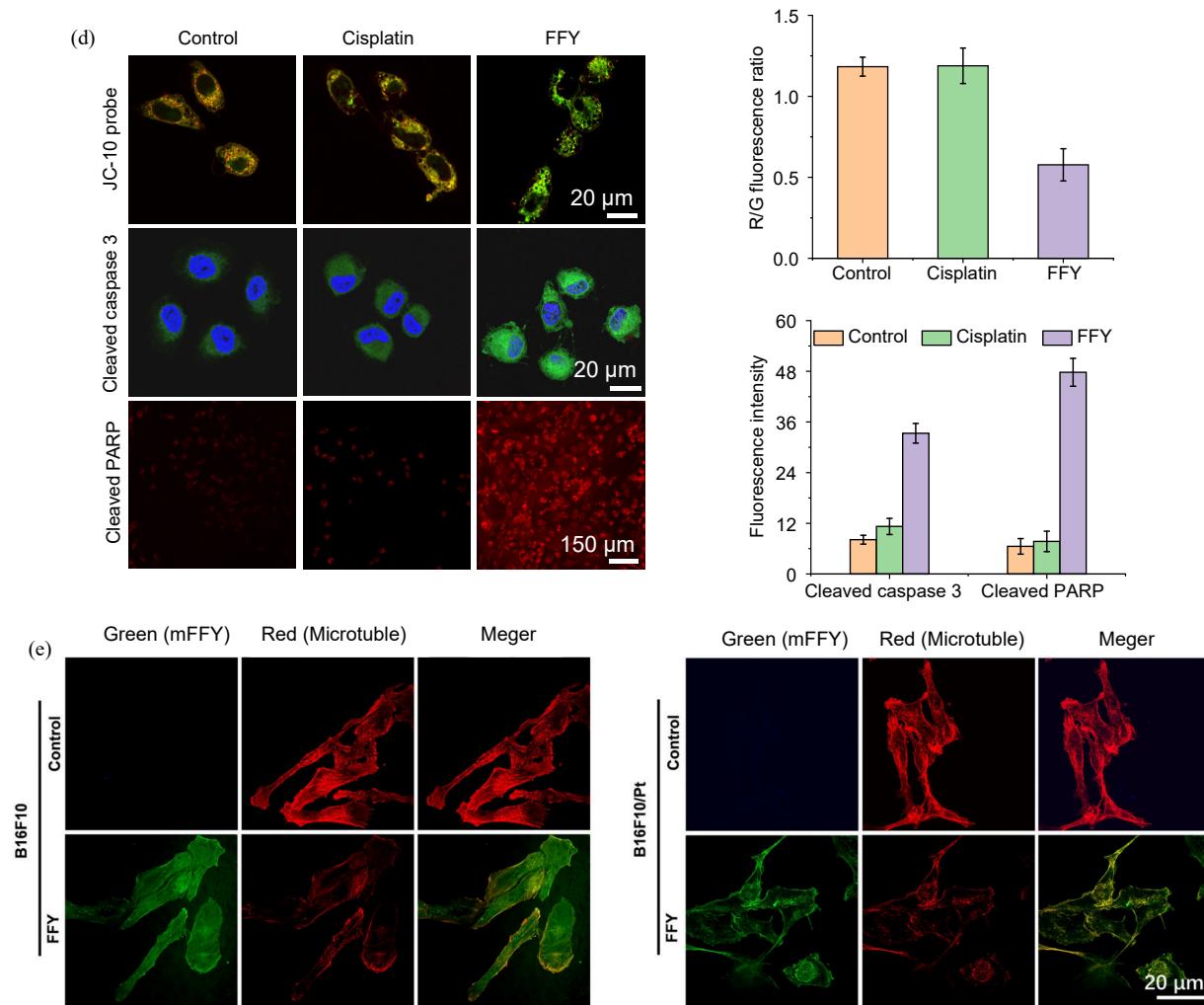


Fig. 7 (a) Schematic illustration of tyrosinase-induced tripeptide assemblies and their intrinsic apoptosis against cisplatin-resistant melanoma cells; (b) Computational docking and binding energy analysis of mFFY with human α/β 1B microtubules; (c) Cell cycle distribution after treatment with various formulations; (d) CLSM image and analysis of JC-10 probe-labeled B16F10/Pt, cleaved caspase 3 and cleaved PARP levels after treatment; (e) Intracellular location of green (mFFY) and red (microtubule) fluorescence signals after 24 h of treatment (Reprinted with permission from Ref.[35]; Copyright (2022) American Chemical Society).

FFY 后，观察到高水平的耐药肿瘤抑制。相对于化疗药物的治疗，该多肽胞内自组装的方法能够有效减少系统毒性，有望为耐药肿瘤的治疗提供新策略。

4 总结与展望

多肽/聚氨基酸分子为生物医用材料的性能优化、结构调控和功能拓展提供了更大的自由度，也为临床肿瘤诊疗提供了更多的选择。本文详细介绍了团队近期基于多肽/聚氨基酸自组装材料在肿瘤诊疗材料领域的研究成果：通过对多肽自组装结构的调控赋予其可控的光学性质以用于生物荧光成像，实现了药物递送的可视化监

测；构建了基于聚氨基酸的多模态成像材料，其中聚氨基酸侧链的化学可修饰性增强了药物靶向性并改善了药代动力学，且通过其良好的生物相容性和负载能力减少了造影剂的副作用，实现了骨肿瘤的多模态成像和靶向治疗；通过赋予聚氨基酸自组装纳米凝胶超声响应性，实现了长效血液循环并增强了在肿瘤中的主动渗透作用，克服了肿瘤组织病理微环境对传统纳米载体产生的阻碍，从而实现了肿瘤内部深层给药，以及针对耐药三阴性乳腺癌的有效抑制；设计能够在黑色素瘤细胞中被特异性氧化并组装的小分子三肽，其能够在胞内组装后阻断微管、抑制细胞增殖并靶向线粒体促进细胞凋亡，与化疗药物相比，该多

肽胞内自组装能够在抑制耐药肿瘤的同时，有效减少或避免系统毒性。

虽然现阶段多肽/聚氨基酸自组装材料在肿瘤诊疗领域已取得了重大进展，但鉴于生理环境的复杂性以及临床需求的多样性，我们对未来诸多亟待解决的问题进行了展望，例如：

(1) 我们的前期工作实现了多肽在黑色素瘤细胞内的氧化，能够初步实现细胞周期等细胞生命活动的调控。然而，细胞内微环境的复杂性为多肽或氨基酸在胞内的可控反应带来了巨大的挑战。通过引入可精确调控的外源物理场，如光、声、磁等，有望在不影响细胞生理活动的前提下，对胞吞的氨基酸或多肽分子实现可控的修饰、聚合等化学反应，进而诱导其自组装为纳米材料以避免细胞外排。同时，该策略还能够大大延长多肽材料在细胞内的滞留时间，以更好地研究其在细胞内的生物效应。

(2) 现阶段我们已经实现多肽的胞内原位组装，进而阻断细胞内微管蛋白的聚合以促进肿瘤细胞凋亡。然而，如何赋予多肽/聚氨基酸材料更丰富的生物活性，进而参与调控更广泛的生命过程仍然需开展深入研究。在未来的研究中，还可

以关注如下问题：如何进一步赋予多肽/聚氨基酸载体更精准的亚细胞器靶向能力，以实现细胞内分子的高效转运；如何进一步调控多肽与蛋白质分子或核酸分子的相互作用，进而更精准地调控细胞周期、细胞分化、细胞信号转导等生命过程，实现对于相关疾病通路的有效抑制。

(3) 多肽分子作为蛋白质的前体分子，具有与蛋白质相同的基本化学结构，能够实现蛋白质的部分生物功能。蛋白质的生物活性与其复杂的三级/四级结构密不可分，然而现阶段往往只能实现多肽/聚氨基酸自组装材料二级结构的调控，难以可控制备更高级结构的组装体。因此，多肽/聚氨基酸分子如何实现跨尺度、跨维度的分级自组装仍是研究难点。

(4) 人工智能辅助的多肽/聚氨基酸设计、自组装及高级结构预测值得关注。人工智能有望使多肽/聚氨基酸的空间和化学结构匹配目标蛋白的功能结构域，更好地实现类蛋白质的生物功能。

总之，研究具有精准空间和化学结构和可编辑生物功能的多肽/聚氨基酸自组装材料，对于新型生物医药的开发和临床肿瘤诊疗具有重大价值。



作者简介：范震，男，1988年生。同济大学研究员、博士生导师，2022年获国家自然科学基金优秀青年科学基金资助。2009年、2014年分别获得中国科学技术大学和美国杰克逊州立大学学士和博士学位，2014~2018年在美国俄亥俄州立大学医学院从事博士后研究工作，2018年入职同济大学，2019年入选上海高校特聘教授(东方学者)支持计划，主持了国家自然科学基金青年科学基金、面上项目、优秀青年科学基金等项目。主要研究领域为肿瘤诊疗多肽自组装材料。



作者简介：杜建忠，男，1975年生。同济大学长聘特聘教授、博士生导师、学术委员会委员，2019年获国家杰出青年科学基金资助，英国皇家化学会会士(FRSC，2017)。2004年在中国科学院化学研究所获博士学位，2004~2010年英国谢菲尔德大学化学系、剑桥大学化学系博士后，2006年德国洪堡学者，2010年入选上海高校特聘教授(东方学者)。主要研究领域为高分子化学与物理、生物医用高分子材料。

REFERENCES

- 1 Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hersh, E. M.; Hruby, V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp, R. J. A new type of synthetic peptide library for identifying ligand-binding activity. *Nature*, **1991**, 354(6348), 82–84.
- 2 Sinha, N. J.; Langenstein, M. G.; Pochan, D. J.; Kloxin, C. J.; Saven, J. G. Peptide design and self-assembly into targeted nanostructure and functional materials. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(22), 13915–13935.

- 3 刘亚洲, 邢蕊蕊, 闫学海. 寡肽组装体及其肿瘤光热免疫治疗应用. *高分子学报*, **2022**, 53(10), 1173–1186.
- 4 冯展威, 代全权, 贺剑云, 白晨曦. 聚氨基酸接枝聚异戊二烯的仿生合成与性能. *高分子学报*, **2023**, DOI: 10.11777/j.issn1000-3304.2022.223901-8.
- 5 Rasines Mazo, A.; Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Chan, N. J. A.; Qiu, W. L.; Duan, W.; O'Brien-Simpson, N. M.; Qiao, G. G. Ring opening polymerization of α -amino acids: advances in synthesis, architecture and applications of polypeptides and their hybrids. *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49(14), 4737–4834.
- 6 Wang, L.; Wang, N. X.; Zhang, W. P.; Cheng, X. R.; Yan, Z. B.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. Y. Therapeutic peptides: Current applications and future directions. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **2022**, 7(1), 48.
- 7 戚家乐, 姚远, 陶鑫峰, 林绍梁. 含芳香侧链聚类肽的合成与自组装. *高分子学报*, **2022**, 53(12), 1475–1483.
- 8 Merrifield, R. B. Solid-phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149–2154.
- 9 杨佳臻, 邹昊洋, 丁建勋, 陈学思. 脲氨酸基聚氨基酸纳米材料的可控合成及其生物医学应用. *高分子学报*, **2021**, 52(8), 960–977.
- 10 Meng, Y. B.; Wu, J. Facile and one-step direct synthesis of poly(valine) as a robust drug nanocarrier for enhanced breast cancer therapy. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2022**, 40(9), 1016–1027.
- 11 Muttenthaler, M.; King, G. F.; Adams, D. J.; Alewood, P. F. Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2021**, 20(4), 309–325.
- 12 Singh, S. B. Discovery and development of dolastatin 10-derived antibody drug conjugate anticancer drugs. *J. Nat. Prod.*, **2022**, 85(3), 666–687.
- 13 Wang, L. H.; Dong, C.; Li, X.; Han, W. Y.; Su, X. L. Anticancer potential of bioactive peptides from animal sources. *Oncol. Rep.*, **2017**, 38(2), 637–651.
- 14 Zhang, J. H.; Wang, Y. C.; Rodriguez, B. J.; Yang, R. S.; Yu, B.; Mei, D. Q.; Li, J. B.; Tao, K.; Gazit, E. Microfabrication of peptide self-assemblies: inspired by nature towards applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, 51(16), 6936–6947.
- 15 Huo, Y. H.; Hu, J.; Yin, Y. Y.; Liu, P.; Cai, K. Y.; Ji, W. Self-assembling peptide-based functional biomaterials. *ChemBioChem*, **2023**, 24(2), e202200582.
- 16 Bouck, G.; Brown, D. Self-assembly in development. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **2003**, 27(1), 71–94.
- 17 Zhu, L.; Zhang, M. Q.; Jing, H. R.; Zhang, X. P.; Xu, L. L.; Ma, R. J.; Huang, F.; Shi, L. Q. Bioinspired self-assembly nanochaperone inhibits tau-derived PHF₆ peptide aggregation in alzheimer's disease. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2022**, 40(9), 1062–1070.
- 18 Khanra, S.; Abdullah-Al Mamun, M.; Ferreira, F. F.; Ghosh, K.; Guha, S. Functionalized self-assembled peptide nanotubes with cobalt ferrite nanoparticles for applications in organic electronics. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2018**, 1(3), 1175–1187.
- 19 Adler-Abramovich, L.; Marco, P.; Arnon, Z. A.; Creasey, R. C. G.; Michaels, T. C. T.; Levin, A.; Scurr, D. J.; Roberts, C. J.; Knowles, T. P. J.; Tendler, S. J. B.; Gazit, E. Controlling the physical dimensions of peptide nanotubes by supramolecular polymer coassembly. *ACS Nano*, **2016**, 10(8), 7436–7442.
- 20 Schnaider, L.; Brahmachari, S.; Schmidt, N. W.; Mensa, B.; Shaham-Niv, S.; Bychenko, D.; Adler-Abramovich, L.; Shimon, L. J. W.; Kolusheva, S.; DeGrado, W. F.; Gazit, E. Self-assembling dipeptide antibacterial nanostructures with membrane disrupting activity. *Nat. Commun.*, **2017**, 8(1), 1365.
- 21 Wang, S. T.; Lin, Y. Y.; Spencer, R. K.; Thomas, M. R.; Nguyen, A. I.; Amdursky, N.; Pashuck, E. T.; Skaarure, S. C.; Song, C. Y.; Parmar, P. A.; Morgan, R. M.; Ercius, P.; Aloni, S.; Zuckermann, R. N.; Stevens, M. M. Sequence-dependent self-assembly and structural diversity of islet amyloid polypeptide-derived β -sheet fibrils. *ACS Nano*, **2017**, 11(9), 8579–8589.
- 22 Zhou, X.; Cornel, E. J.; Fan, Z.; He, S. S.; Du, J. Z. Bone-targeting polymer vesicles for effective therapy of osteoporosis. *Nano Lett.*, **2021**, 21(19), 7998–8007.
- 23 Cui, H. G.; Muraoka, T.; Cheetham, A. G.; Stupp, S. I. Self-assembly of giant peptide nanobelts. *Nano Lett.*, **2009**, 9(3), 945–951.
- 24 Xu, P. F.; Gao, L.; Cai, C. H.; Lin, J. P.; Wang, L. Q.; Tian, X. H. Helical toroids self-assembled from a binary system of polypeptide homopolymer and its block copolymer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(34), 14281–14285.
- 25 Tang, J. D.; Mura, C.; Lampe, K. J. Stimuli-responsive, pentapeptide, nanofiber hydrogel for tissue engineering. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(12), 4886–4899.
- 26 Bhalla, S.; Melnekoff, D. T.; Aleman, A.; Leshchenko, V.; Restrepo, P.; Keats, J.; Onel, K.; Sawyer, J. R.; Madduri, D.; Richter, J.; Richard, S.; Chari, A.; Cho, H. J.; Dudley, J. T.; Jagannath, S.; Laganà, A.; Parekh, S. Patient similarity network of newly diagnosed multiple myeloma identifies patient subgroups with distinct genetic features and clinical implications. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(47), eabg9551.
- 27 Ji, W.; Tang, Y. M.; Makam, P.; Yao, Y. F.; Jiao, R. R.; Cai, K. Y.; Wei, G. H.; Gazit, E. Expanding the structural diversity and functional scope of diphenylalanine-based peptide architectures by hierarchical coassembly. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143(42), 17633–17645.

- 28 Zhang, C.; Lu, H. Helical nonfouling polypeptides for biomedical applications. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2022**, 40(5), 433–446.
- 29 Wang, Q. G.; Yang, Z. M.; Zhang, X. Q.; Xiao, X. D.; Chang, C.; Xu, B. A supramolecular-hydrogel-encapsulated hemin as an artificial enzyme to mimic peroxidase. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(23), 4285–4289.
- 30 Tian, X. B.; Sun, F. D.; Zhou, X. R.; Luo, S. Z.; Chen, L. Role of peptide self-assembly in antimicrobial peptides. *J. Pept. Sci.*, **2015**, 21(7), 530–539.
- 31 Lai, Z. H.; Jian, Q.; Li, G. Y.; Shao, C. X.; Zhu, Y. J.; Yuan, X. J.; Chen, H. Y.; Shan, A. S. Self-assembling peptide dendron nanoparticles with high stability and a multimodal antimicrobial mechanism of action. *ACS Nano*, **2021**, 15(10), 15824–15840.
- 32 Li, S. K.; Zou, Q. L.; Li, Y. X.; Yuan, C. Q.; Xing, R. R.; Yan, X. H. Smart peptide-based supramolecular photodynamic metallo-nanodrugs designed by multicomponent coordination self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140(34), 10794–10802.
- 33 Liu, Y.; Jiang, Z. Y.; Tong, S. Z.; Sun, Y. F.; Zhang, Y.; Zhang, J. Y.; Zhao, D. Y.; Su, Y. Z.; Ding, J. X.; Chen, X. S. Acidity-triggered transformable polypeptide self-assembly to initiate tumor-specific biomineratization. *Adv. Mater.*, **2023**, 2203291.
- 34 Sun, M.; Wang, C. Y.; Lv, M. C.; Fan, Z.; Du, J. Z. Mitochondrial-targeting nanoprodrugs to mutually reinforce metabolic inhibition and autophagy for combating resistant cancer. *Biomaterials*, **2021**, 278, 121168.
- 35 Sun, M.; Wang, C. Y.; Lv, M. C.; Fan, Z.; Du, J. Z. Intracellular self-assembly of peptides to induce apoptosis against drug-resistant melanoma. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144(16), 7337–7345.
- 36 Wang, J.; Liu, K.; Xing, R. R.; Yan, X. H. Peptide self-assembly: thermodynamics and kinetics. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45(20), 5589–5604.
- 37 Hauser, C. A.; Zhang, S. G. Peptides as biological semiconductors. *Nature*, **2010**, 468(7323), 516–517.
- 38 Kholkin, A.; Amdursky, N.; Bdikin, I.; Gazit, E.; Rosenman, G. Strong piezoelectricity in bioinspired peptide nanotubes. *ACS Nano*, **2010**, 4(2), 610–614.
- 39 Yan, X. H.; Zhu, P. L.; Li, J. B. Self-assembly and application of diphenylalanine-based nanostructures. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(6), 1877–1890.
- 40 Dong, R. J.; Zhou, Y. F.; Huang, X. H.; Zhu, X. Y.; Lu, Y. F.; Shen, J. Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Adv. Mater.*, **2015**, 27(3), 498–526.
- 41 Elgersma, S. V.; Ha, M.; Yang, J. L. J.; Michaelis, V. K.; Unsworth, L. D. Charge and peptide concentration as determinants of the hydrogel internal aqueous environment. *Materials*, **2019**, 12(5), 832.
- 42 Ulijn, R. V.; Smith, A. M. Designing peptide based nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37(4), 664–675.
- 43 Zou, R. F.; Wang, Q.; Wu, J. C.; Wu, J. X.; Schmuck, C.; Tian, H. Peptide self-assembly triggered by metal ions. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44(15), 5200–5219.
- 44 Santoso, S.; Hwang, W.; Hartman, H.; Zhang, S. G. Self-assembly of surfactant-like peptides with variable glycine tails to form nanotubes and nanovesicles. *Nano Lett.*, **2002**, 2(7), 687–691.
- 45 Song, Q.; Cheng, Z. H.; Kariuki, M.; Hall, S. C. L.; Hill, S. K.; Rho, J. Y.; Perrier, S. Molecular self-assembly and supramolecular chemistry of cyclic peptides. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(22), 13936–13995.
- 46 Nasrolahi Shirazi, A.; Tiwari, R. K.; Oh, D.; Banerjee, A.; Yadav, A.; Parang, K. Efficient delivery of cell impermeable phosphopeptides by a cyclic peptide amphiphile containing tryptophan and arginine. *Mol. Pharm.*, **2013**, 10(5), 2008–2020.
- 47 Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. Artificial transmembrane ion channels from self-assembling peptide nanotubes. *Nature*, **1994**, 369(6478), 301–304.
- 48 Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture. *Nature*, **1993**, 366(6453), 324–327.
- 49 Insua, I.; Montenegro, J. 1D to 2D self assembly of cyclic peptides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(1), 300–307.
- 50 Zhou, X.; Yan, N.; Cornel, E. J.; Cai, H. D.; Xue, S. B.; Xi, H.; Fan, Z.; He, S. S.; Du, J. Z. Bone-targeting polymer vesicles for simultaneous imaging and effective malignant bone tumor treatment. *Biomaterials*, **2021**, 269, 120345.
- 51 李怡静, 龚雪峰, 王冬, 杨洲, 曹晖, 王磊. 基于多肽的药物递送系统研究进展. *高分子学报*, **2022**, 53(5), 445–456.
- 52 Zhuang, Z. L.; Cai, C. H.; Jiang, T.; Lin, J. P.; Yang, C. Y. Self-assembly behavior of rod-coil-rod polypeptide block copolymers. *Polymer*, **2014**, 55(2), 602–610.
- 53 Dragulescu-Andrasi, A.; Rapireddy, S.; Frezza, B. M.; Gayathri, C.; Gil, R. R.; Ly, D. H. A simple γ -backbone modification preorganizes peptide nucleic acid into a helical structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(31), 10258–10267.
- 54 Buchberger, A.; Simmons, C. R.; Fahmi, N. E.; Freeman, R.; Stephanopoulos, N. Hierarchical assembly of nucleic acid/coiled-coil peptide nanostructures. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(3), 1406–1416.
- 55 Yokoi, H.; Kinoshita, T.; Zhang, S. G. Dynamic reassembly of peptide RADA16 nanofiber scaffold. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2005**, 102(24), 8414–8419.

- 56 Yang, P. P.; Luo, Q.; Qi, G. B.; Gao, Y. J.; Li, B. N.; Zhang, J. P.; Wang, L.; Wang, H. Host materials transformable in tumor microenvironment for homing theranostics. *Adv. Mater.*, **2017**, 29(15), 1605869.
- 57 Zhang, M. Z.; Chen, X. X.; Li, C.; Shen, X. Charge-reversal nanocarriers: an emerging paradigm for smart cancer nanomedicine. *J. Control. Release*, **2020**, 319, 46–62.
- 58 Kennedy, B. F.; Wijesinghe, P.; Sampson, D. D. The emergence of optical elastography in biomedicine. *Nat. Photonics*, **2017**, 11(4), 215–221.
- 59 Dias, G. G.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; da Silva Júnior, E. N. Quinone-based fluorophores for imaging biological processes. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47(1), 12–27.
- 60 Sack, I. Magnetic resonance elastography from fundamental soft-tissue mechanics to diagnostic imaging. *Nat. Rev. Phys.*, **2023**, 5(1), 25–42.
- 61 Dobrucki, L. W.; Sinusas, A. J. PET and SPECT in cardiovascular molecular imaging. *Nat. Rev. Cardiol.*, **2010**, 7(1), 38–47.
- 62 Signore, A.; Mather, S. J.; Piaggio, G.; Malviya, G.; Dierckx, R. A. Molecular imaging of inflammation/infection: nuclear medicine and optical imaging agents and methods. *Chem. Rev.*, **2010**, 110(5), 3112–3145.
- 63 Liu, D. Q.; Cornel, E. J.; Du, J. Z. Renoprotective angiographic polymersomes. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(1), 2007330.
- 64 Liarou, E.; Varlas, S.; Skoulas, D.; Tsimblouli, C.; Sereti, E.; Dimas, K.; Iatrou, H. Smart polymersomes and hydrogels from polypeptide-based polymer systems through α -amino acid *N*-carboxyanhydride ring-opening polymerization. From chemistry to biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.*, **2018**, 83, 28–78.
- 65 Hardman, R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ. Health Perspect.*, **2006**, 114(2), 165–172.
- 66 Derfus, A. M.; Chan, W. C. W.; Bhatia, S. N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett.*, **2004**, 4(1), 11–18.
- 67 Lim, X. The nanolight revolution is coming. *Nature*, **2016**, 531(7592), 26–28.
- 68 Fan, Z.; Sun, L. M.; Huang, Y. J.; Wang, Y. Z.; Zhang, M. J. Bioinspired fluorescent dipeptide nanoparticles for targeted cancer cell imaging and real-time monitoring of drug release. *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, 11(4), 388–394.
- 69 Tao, K.; Fan, Z.; Sun, L. M.; Makam, P.; Tian, Z.; Ruegsegger, M.; Shaham-Niv, S.; Hansford, D.; Aizen, R.; Pan, Z.; Galster, S.; Ma, J. J.; Yuan, F.; Si, M. S.; Qu, S. N.; Zhang, M. J.; Gazit, E.; Li, J. B. Quantum confined peptide assemblies with tunable visible to near-infrared spectral range. *Nat. Commun.*, **2018**, 9(1), 3217.
- 70 He, S. Q.; Song, J.; Qu, J. L.; Cheng, Z. Crucial breakthrough of second near-infrared biological window fluorophores: Design and synthesis toward multimodal imaging and theranostics. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47(12), 4258–4278.
- 71 An, H. W.; Hou, D. Y.; Zheng, R.; Wang, M. D.; Zeng, X. Z.; Xiao, W. Y.; Yan, T. D.; Wang, J. Q.; Zhao, C. H.; Cheng, L. M.; Zhang, J. M.; Wang, L.; Wang, Z. Q.; Wang, H.; Xu, W. H. A near-infrared peptide probe with tumor-specific excretion-retarded effect for image-guided surgery of renal cell carcinoma. *ACS Nano*, **2020**, 14(1), 927–936.
- 72 Lv, M. C.; Jan Cornel, E.; Fan, Z.; Du, J. Z. Advances and perspectives of peptide and polypeptide-based materials for biomedical imaging. *Adv. Nanobiomed Res.*, **2021**, 1(5), 2000109.
- 73 Buck, A. K.; Nekolla, S.; Ziegler, S.; Beer, A.; Krause, B. J.; Herrmann, K.; Scheidhauer, K.; Wester, H. J.; Rummeny, E. J.; Schwaiger, M.; Drzezga, A. *J. Nucl. Med.*, **2008**, 49(8), 1305–1319.
- 74 Pant, K.; Sedláček, O.; Nadar, R. A.; Hrubý, M.; Stephan, H. Radiolabelled polymeric materials for imaging and treatment of cancer: Quo vadis? *Adv. Healthcare Mater.*, **2017**, 6(6), 1601115.
- 75 Ehman, E. C.; Johnson, G. B.; Villanueva-Meyer, J. E.; Cha, S.; Leynes, A. P.; Larson, P. E. Z.; Hope, T. A. PET/MRI: where might it replace PET/CT? *J. Magn. Reson. Imaging*, **2017**, 46(5), 1247–1262.
- 76 Torre, L. A.; Bray, F.; Siegel, R. L.; Ferlay, J.; Lortet Tieulent, J.; Jemal, A. Global cancer statistics, 2012. *Ca-Cancer J. Clin.*, **2015**, 65, 87–108.
- 77 Davenport, A. P.; Scully, C. C. G.; de Graaf, C.; Brown, A. J. H.; Maguire, J. J. Advances in therapeutic peptides targeting G protein-coupled receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2020**, 19(6), 389–413.
- 78 胡祖佳, 颜舒婷, 戚家乐, 陶鑫峰, 林绍梁. 基于NNTA可控聚合的环形聚类肽合成与表征. *高分子学报*, **2021**, 52(7), 708–716.
- 79 Zheng, P.; Liu, Y.; Chen, J. J.; Xu, W. G.; Li, G.; Ding, J. X. Targeted pH-responsive polyion complex micelle for controlled intracellular drug delivery. *Chin. Chem. Lett.*, **2020**, 31(5), 1178–1182.
- 80 Jiang, J.; Shen, N.; Ci, T. Y.; Tang, Z. H.; Gu, Z.; Li, G.; Chen, X. S. Combretastatin A4 nanodrug-induced MMP9 amplification boosts tumor-selective release of doxorubicin prodrug. *Adv. Mater.*, **2019**, 31(44), e1904278.
- 81 Fan, Z.; Chang, Y.; Cui, C. C.; Sun, L. M.; Wang, D. H.; Pan, Z.; Zhang, M. J. Near infrared fluorescent peptide nanoparticles for enhancing esophageal cancer therapeutic efficacy. *Nat. Commun.*, **2018**, 9(1), 2605.
- 82 Davis, M. E.; Chen, Z. G.; Shin, D. M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, 7(9), 771–782.

- 83 Degors, I.; Wang, C. F.; Rehman, Z. U.; Zuhorn, I. S. Carriers break barriers in drug delivery: endocytosis and endosomal escape of gene delivery vectors. *Acc. Chem. Res.*, **2019**, 52(7), 1750–1760.
- 84 Cao, J.; Huang, D.; Peppas, N. A. Advanced engineered nanoparticulate platforms to address key biological barriers for delivering chemotherapeutic agents to target sites. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2020**, 167, 170–188.
- 85 Gao, C. Y.; Wang, Y.; Ye, Z. H.; Lin, Z. H.; Ma, X.; He, Q. Biomedical micro-/nanomotors: from overcoming biological barriers to *in vivo* imaging. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(6), e2000512.
- 86 Xu, F. N.; Huang, X. H.; Wang, Y.; Zhou, S. B. A size-changeable collagenase-modified nanoscavenger for increasing penetration and retention of nanomedicine in deep tumor tissue. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(16), e1906745.
- 87 Sun, M.; Yue, T.; Wang, C. Y.; Fan, Z.; Gazit, E.; Du, J. Z. Ultrasound-responsive peptide nanogels to balance conflicting requirements for deep tumor penetration and prolonged blood circulation. *ACS Nano*, **2022**, 16(6), 9183–9194.
- 88 de Palma, M.; Biziato, D.; Petrova, T. V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, **2017**, 17(8), 457–474.

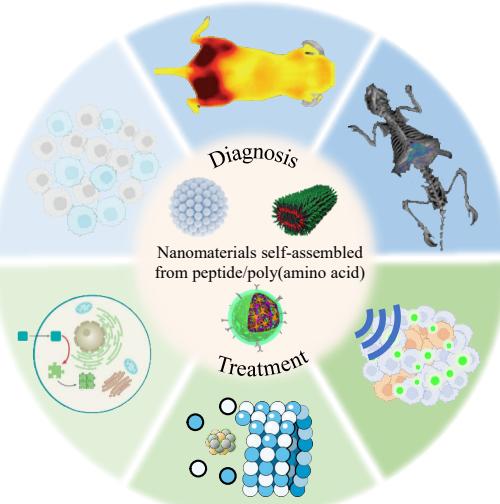
Feature Article

Nanomaterials Self-assembled from Peptide/Poly(amino acid) for Cancer Theranostics

Run-xin Teng, Zhen Fan*, Jian-zhong Du*

(Department of Polymeric Materials, School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 201804)

Abstract Owing to the excellent biocompatibility, chemical diversity and sequence dependent bioactivity, peptides/poly(amino acids) have been widely used in biomedical applications, especially in tumor theranostics. However, there are still certain drawbacks of peptide/poly(amino acid) to overcome for future clinical applications, such as limited optical properties, short half-life and fast clearance rate. In this feature article, we describe the sequence design, side chain modification and self-assembled spatial structure of peptide/poly(amino acid). Such factors endow them with additional optical properties and enhanced pharmacokinetic, pharmacodynamic and immunological properties. We focus on the applications of biomaterials self-assembled from peptides/poly(amino acids) in the aspect of tumor diagnosis and treatment. Additionally, we propose important challenges and future prospects of peptide/poly(amino acid)-based biomaterials for tumor diagnosis and treatment.



Keywords Peptide, Poly(amino acid), Self-assembly, Tumor theranostics

* Corresponding authors: Zhen Fan, E-mail: fanzhen2018@tongji.edu.cn

Jian-zhong Du, E-mail: jzdu@tongji.edu.cn