

引用本文: 王淑雅, 余志林. 形貌适应性多肽组装生物医用材料 [J]. 离子交换与吸附, 2025, 41(5): 418-431.

Citation: WANG Shu-ya, YU Zhi-lin. Morphology-Adaptable Peptide Assemblies for Biomedical Applications [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2025, 41(5): 418-431.

· 综述 ·

文章编号: 1001-5493(2025)05-0418-14

DOI: 10.16026/j.cnki.iea.2025050418

形貌适应性多肽组装生物医用材料*

王淑雅, 余志林**

(南开大学化学学院, 功能高分子材料教育部重点实验室, 药物化学生物学全国重点实验室, 天津 300071)

摘要: 形貌适应性多肽组装体作为新型生物医用材料, 由于其动态组装特性与精准刺激响应能力, 在生物医学领域展现出独特优势。文章系统综述多肽组装形貌转变的分子机制, 阐述氢键、疏水作用及 π - π 堆积作用等非共价力对形貌调控的关键作用。聚焦pH值、酶及氧化还原物质等内源性刺激, 揭示了生物微环境对组装形貌动态调控的分子机制, 进一步探讨形貌适应性多肽组装体在肿瘤靶向递送、组织工程及生物成像中的应用。该材料通过纳米结构原位形貌转变实现药物精准释放、细胞外基质重构及成像信号放大, 显著提升治疗与诊断效能。尽管临床转化仍面临清晰结构表征与规模化制备的挑战, 但其精准的生物适配性为下一代生物材料设计提供了革新方法。

关键词: 多肽, 自组装, 刺激响应, 药物递送, 组织工程

中图分类号: R318.08 **文献标志码:** A

1 前言

近年来, 多肽因其结构简单、易合成、生物相容性好且易于功能化修饰的优势成为研究的热点, 尤其在生物医用领域被视为理想的功能材料之一, 广泛应用于药物递送^[1]、生物成像^[2]和组织工程^[3]等。多肽是由天然和非天然氨基酸按照特定顺序通过酰胺键连接而成的氨基酸寡聚物。多肽骨架和侧链之间广泛存在氢键、库仑力、疏水作用等非共价作用力, 这些作用力协同稳定多肽二级结构(如 α -螺旋和 β -折叠), 驱动其自组装构建复杂纳米结构^[4]。氨基酸种类繁多且便于修饰, 可通过设计引入靶向基团^[5]、刺激响应基团^[6]等功能性基团, 极大地丰富多肽的功能。由于与天然蛋白质结构成分相似, 多肽还具有模拟蛋白质结构与功能的潜力, 这拓宽了多肽在生物材料领域的应用^[7]。

在超分子组装研究领域, 多肽组装体呈现出显著的形貌可调节特性。传统研究多集中于热力学稳态组装体(如纳米颗粒、纤维及纳米管等)的构建^[8]。近年来, 不同类型的动态多肽组装体得到了大力发展。动态组装主要是指在环境刺激调控下, 多肽通过构象转变实现纳米结构的形貌转变^[9,10], 形成与环境适应的形貌并可据环境需要发生响应变换(如纳米颗粒 \rightleftharpoons 纳米纤维 \rightleftharpoons 水凝胶相变), 即形貌适应性多肽组装体。

形貌适应性多肽组装体通过不同的刺激手段调控多肽非共价作用, 进而影响多肽构象, 使多肽组装形貌可以适应环境转变。在不同的刺激条件(如pH值、酶、氧化还原物质等)下, 多肽可以形成多种形貌结构并且形貌之间可以转化, 从而更好地适应复杂的生物环境, 呈现生物环境依赖的结构特征, 更好地发挥其材料功能。例如在肿瘤靶向递送系统中, 纳米颗粒可通过EPR效

* 收稿日期: 2025-02-09

基金项目: 国家自然科学基金(项目号52273130)。

作者简介: 王淑雅(2001—), 硕士研究生。

**通信作者: 余志林, E-mail: yzh026@nankai.edu.cn.

应(高通透性和滞留效应)增强肿瘤渗透,而纤维结构可有效延长滞留与富集^[11]。这种根据微环境变化动态调整自身结构与功能的自适应性,使多肽在开发智能药物载体、仿生细胞外基质及医学成像领域展现出巨大优势。然而,精准调控多肽非共价作用是构建形貌适应性组装体、实现其功能化的核心挑战。基于此,本文从多肽组装的基础理论出发,系统阐述典型组装形貌(纳米颗粒、纳米纤维、纳米管等)的构建原理,重点解析生物体内的酶、pH值、氧化还原物质等热门的内源性调控策略及多肽组装机制,并对其在时空特异性药物控释、动态仿生支架构建等生物医学场景中的应用前景进行前瞻性评述。

2 常见多肽组装形貌及其组装机制

通过分子间非共价相互作用的协同调控,多肽自组装可形成多样化的纳米至微米级超分子结构。相关研究表明,组装体的形貌特征(如纳米管径、层状周期等)与其生物功能呈现显著

构效关系。通过精密设计多肽序列(如氨基酸组成、电荷分布及两亲性特征),并结合环境刺激(如pH值、离子强度、温度等)响应,可动态调控 β -折叠、 α -螺旋等二级结构,进而引导分子发生定向聚集。该过程受氢键、疏水作用、 π - π 堆积作用等多重非共价作用力的共同支配,最终达到热力学稳定态与动力学路径之间的动态平衡,实现从纳米纤维、纳米管到微米级水凝胶等跨尺度有序结构的可控构筑。以下根据几种典型的多肽自组装形貌,系统阐述其结构特征及组装机制(图1)。

2.1 多肽纳米颗粒

多肽纳米颗粒是一种零维纳米结构,直径一般在十几到几百纳米,可在药物递送和抗菌剂中发挥重要作用^[12]。例如,若肿瘤部位存在血管异常和渗漏的情况,尺寸为10~200 nm的多肽纳米颗粒药物相较于普通游离药物的效果更好,不仅可以增强渗透和保留,还具有良好的生物相容性、高载药率和低毒副作用等优点。

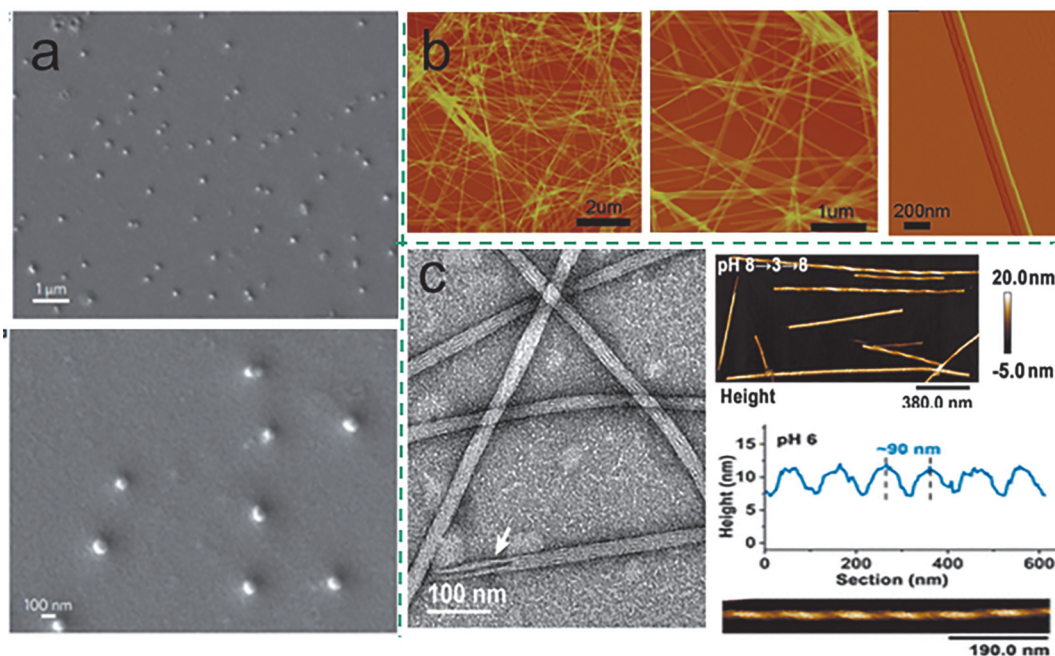


图1 常见的多肽组装体形貌(纳米颗粒、纳米纤维/纳米带、纳米管): (a) 自组装阳离子肽形成的纳米颗粒的TEM表征^[12]; (b) 由含有4个氨基酸和1个烷基链的两亲性多肽组装成纳米带的SEM图像^[13]; (c) IIIGGHK形成的纳米管的TEM、AFM表征图像^[37]。

Figure 1 Conventional morphologies of peptide assemblies (nanoparticles, nanofibers/nanoribbons, nanotubes): (a) TEM image of nanoparticles formed by assembled cationic peptides^[12]; (b) SEM image of nanoribbons assembled from peptide amphiphiles containing four amino acids and an alkyl tail^[13]; (c) TEM and AFM characterizations of peptide nanotubes formed by IIIGGHK^[37]。

在多肽纳米颗粒的形成过程中, 疏水作用和 π - π 堆积作用起着关键作用。常见的多肽纳米颗粒单体分子具有两亲性结构, 该结构同时具有亲水性和疏水性^[13]。在水性介质中, 两亲性分子通过自组装形成具有明确相界面的有序结构: 其疏水尾链受熵驱动发生疏水塌缩, 聚集胶束、囊泡等热力学稳定结构的疏水内核; 而亲水头基则通过氢键、静电作用与水分子缔合, 暴露在聚集体外围, 从而实现体系亲疏水动态平衡^[14]。由于疏水作用有较强的温度依赖性, 暴露的疏水区域会随温度升高而增大, 其影响强度随温度非线性增强。Dai等^[15]通过温度操纵控制纳米颗粒形成的过程, 设计了具有独特温度响应性的多组二嵌段弹性蛋白样肽(ELP), 通过选择性氧化蛋氨酸残基, 可以准确调节ELP的热相变特性; 同时还可以促进高温下多肽的自组装行为, 形成稳定的纳米颗粒。这种依靠温度的调控方式为纳米颗粒多肽提供了更高的灵活性和更大的应用潜力, 能够更有效地适应各种应用场景。 π - π 堆积作用是芳香基团之间易发生的非共价相互作用, 一般可分为面-面(F型叠层)和边-面(T型叠层)两种堆积模式。 π - π 堆积作用会促进含芳香侧基的多肽分子相互作用, 在氢键或静电相互作用等的辅助驱动下, 聚集形成纳米颗粒^[16,17]。尤其是芳香环和共轭结构广泛存在于药物分子中, 扩大了多肽纳米颗粒在药物递送应用中的优势^[18]。

2.2 多肽纳米纤维/纳米带

多肽纳米带和多肽纳米纤维都是一维生长结构, 二维堆积驱动力的差异导致其形成不同结构。早期神经退行性疾病中发现了淀粉样蛋白纤维的形成, 之后的研究表明, 自然界中的许多淀粉样肽片段都能组装成原纤维^[19]。这种原纤维形成的主要驱动力来自多肽间的分子间氢键^[20,21], 通过肽-肽主链之间氢键作用驱动多肽堆积, 从而形成核心的 β -折叠结构, 并在此基础上进一步生长成纳米纤维, 此外, 静电相互作用也促进了多肽纤维的组装^[22]。在溶液中, 这些纤维可以在三维空间中延伸并聚集, 进一步形成纤维网络, 最终形成水凝胶网络^[23]。目前已开发一系列简单的 β -折叠多肽, 这些 β -折叠多肽骨架两侧分别存在互补的正负电性侧链或亲疏水侧链^[24]。这类多肽一般形成双层结构,

即亲水侧在纳米纤维外部, 疏水侧则在纤维内部, 其亲水部分可以与水分子相互作用, 形成含水量极高的水凝胶^[25]。因此, 具有典型亲疏水特性的谷氨酸和赖氨酸常被引入序列中以构建离子自互补肽(图1(b)), 还可以将特定残基引入多肽, 通过调整肽之间的疏水作用和排斥力, 实现特定形状纳米带的构筑^[22,26]。

多肽纳米带通常表现出宽阔的带状结构, 范围从几十到几百纳米不等, 并且具有平坦的表面, 可以观察到其具有多层平行排列的 β -折叠片状结构。Wang等^[27]设计了一系列短肽, 通过改变X位点的氨基酸亲疏水/带电性质、侧链氢键的相互作用、 β -折叠的排列方式, 进而产生了纳米带/纳米纤维两种不同的结构。另外, 环境也可对纳米结构产生影响。Cui等^[25]设计了C₁₆H₃₁-O-VEVE脂肽, 其纳米带结构的形成取决于溶液中肽的浓度。在低浓度下形成的纳米带较窄并且部分发生扭曲, 随着浓度的增加, 纳米带相应变宽。pH值也可以通过改变多肽之间的静电排斥力调控纳米结构^[28]。因此, 可根据具体需求精确控制多肽纳米纤维/纳米带的宽度和高度, 封装或吸附功能分子, 从而提高其在错综复杂的生物环境中的稳定性。由此可知, 多肽在药物递送和生物传感等先进领域显示出巨大的潜力^[5]。

2.3 多肽纳米管

纳米管是一种具有空心管状结构的纳米组装体。既往研究中, 碳纳米管(CNTs)凭借其中空结构及较大的长径比被广泛应用于药物递送、生物分子装载等领域^[29]。鉴于CNTs的潜在生物毒性, 其生物医用受到了一定程度的限制, 而多肽纳米管具有较好的形态可控性、良好的生物相容性和多功能性, 使其在生物应用领域展现出巨大潜力^[30,31]。

受淀粉样蛋白纤维化现象的启发, 设计芳香短肽Fmoc-FF是制备多肽纳米管的典型方法。以Fmoc-FF为代表的部分疏水性二肽, 在结晶时会形成具有一定孔径的亲水性纳米通道, 在有有机溶剂稀释到水溶液、对多肽水溶液的加热/冷却等过程中可以形成大通道的纳米管^[32]。这种纳米管管壁的形成主要是因为三维芳香基团堆积和氢键网络的作用, 形成了稳定的层压多孔结构。在此基础上, Huang等^[33]构建了一种新

的水解酶模型，利用Fmoc-FFH-CONH得到了结构均匀和长径比高的多肽纳米管。

另外，可利用环肽设计多肽纳米管。受天然抗生素短杆菌素A形成 β -螺旋孔的生物启发，Ascoli等^[34]首先提出了通过堆叠环肽来构建肽纳米管的概念。Ghadiri等^[35]1993年设计了第一个依赖于D,L-环肽的一维定向组装纳米管，交替排列D型和L型氨基酸残基实现了环肽酰胺键的垂直排列，使多肽骨架分子间氢键进一步单向堆叠成稳定的 β -折叠，最终形成纳米管结构，同时还可以利用静电相互作用对环肽纳米管的长度等形貌特征实现精确调控^[36]。多肽纳米管的可控结构突破了传统材料的技术瓶颈，在药物递送等领域展现出显著优势^[37]。

综上所述，多肽组装体的形貌多样性为在不同生物微环境下调控其形貌奠定了基础，而如何实现多肽纳米结构在生物环境下的有效调控成为多肽组装的研究热点。聚焦于动态多肽组装体系的开发，刺激响应基团被引入多肽结构中，其响应机制使得多肽组装体能够根据环境信号适应性改变形貌结构，从而更好地实现生物功能。这类智能材料不仅保留了多肽分子的生物相容性和精准组装优势，还通过动态结构重排赋予其时空可控的药物递送、原位组织再生和生物传感等新功能，突破了传统生物材料功能单一的局限性，为生物医学材料的创新发展开辟了新路径。

3 活体形貌适应性多肽组装体的调控手段

相较于体外环境，生物体内的微环境更加复杂，其中涉及多种生理物质(如离子、酶、氧化还原物质)的共同作用。内源性刺激响应多肽组装体不仅可以根据所处环境发生动态形貌转变，还可以避免外源性调控手段(如光、热、磁)可能引发的生物相容性问题，因此，自适应型多肽组装材料在复杂生物环境中展现出较高的研究价值与广阔的应用前景。其中pH值、酶及氧化还原物质作为三类典型的生物内源信号，被广泛用于多肽组装调控而备受关注。

3.1 pH值调控的形貌适应性多肽组装体

生命体中大部分区域pH值呈现中性状态，某些部位环境呈现不同的pH值来发挥特定的生

物作用。不同部位的pH值差异为选择性激活纳米材料功能提供了特异性的刺激条件^[38]。如胃肠道系统的不同区域具有不同程度的酸性pH值，胃液pH值可低至1。癌细胞快速增殖加快了糖酵解和乳酸的产生，使得肿瘤微环境的pH值约为6.8，区别于正常组织，因此利用pH响应对癌症靶向药物递送成为一种传统方法^[39]。这种独特且区域特异性的pH值差别也可调节多肽自组装，构筑形貌适应性组装体系，实现药物递送等生物功能。

构成多肽的氨基酸残基中含有不同的带电基团，为构建pH响应形貌适应性组装体提供了调控位点。常见的可电离氨基酸包括组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)、谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)等。如Lys和Arg具有碱性较强的侧基(氨基/胍基)，在特定pH值下可发生可逆质子化，使整个肽的亲疏水性变化，破坏非共价作用力的平衡，驱动材料解离/自组装^[40]。这些天然氨基酸调控组装的机制在于质子化-去质子化对非共价作用的影响，这种影响在组装调控灵敏性方面存在不足，因此发展pH响应非天然氨基酸具有重要的意义。Li等^[41]构建了一种基于4-氨基脯氨酸酰胺键顺反异构的pH响应组装多肽AmpF，其由中间位置的4-氨基脯氨酸(Amp)残基和两侧的二苯丙氨酸片段组成。基于递送途径中不同的pH值环境，非天然脯氨酸酰胺键发生pH适应的顺反异构化，能够有效改变多肽构象，使组装在纳米纤维和纳米颗粒之间进行适应性形貌转变，从而有助于克服药物递送生理屏障，提高药物递送效率及治疗效果。

利用pH响应调控多肽组装及解组装也是控制其形貌的常见方法。Zhang等^[42]设计合成了一种形貌自适应纳米催化材料FeFKC(图2)，能实现多步形貌转换，并在其形貌转变过程中最大化生物功能。FeFKC是对多肽FeFK进行顺乌头酸酐酸化修饰(CAA)而成的，主要由具有催化活性的铁卟啉核心、组装肽序列FF以及线粒体靶向肽序列[(KLAKLAK)₂]组成。当FeFKC暴露于弱酸性条件(pH=6.5)下时，FeFKC将脱去部分CAA并从单链自适应转变为纳米颗粒，增强其组织穿透性能；摄取后被运送至溶酶体，环境酸性更强(pH=5.0)，FeFKC的CAA修饰会完全脱离，发生级联形貌转变，形成纳米纤维。

这一过程能够促进纳米材料的溶酶体逃逸。在靶向线粒体序列[(KLAKLAK)₂]存在的条件下, 纳米纤维结构靶向线粒体、催化H₂O₂转化生成

ROS, 从而诱导肿瘤细胞死亡。该研究利用pH值调控展示了形貌适应性多肽组装材料在肿瘤治疗中的巨大应用潜力。

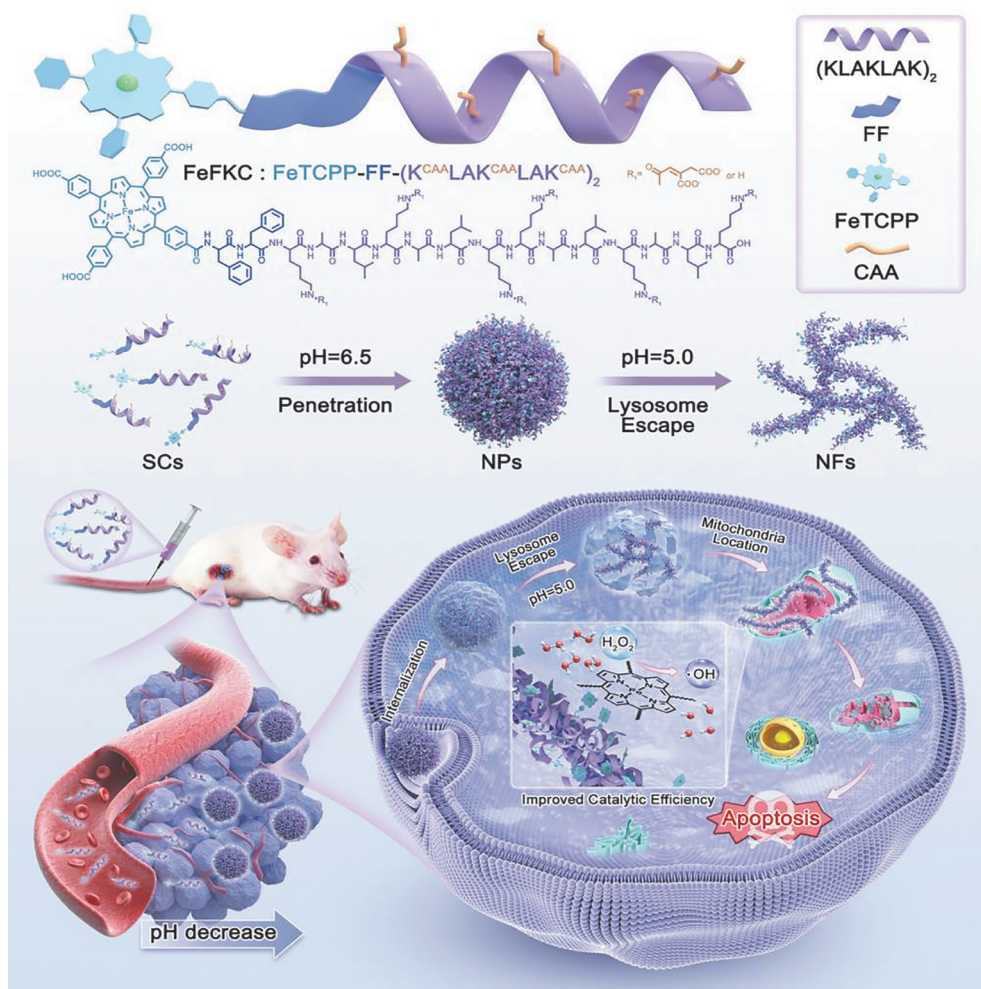


图2 FeFKC的分子结构及其靶向递送到肿瘤细胞进行纳米催化治疗的示意图(FeFKC在肿瘤的微酸性微环境中从单链(SCs)转化为纳米颗粒(NPs),从而增强肿瘤细胞对其摄取。随后FeFKC在溶酶体较低pH值环境中重组为纳米纤维(NFs),这些NF从溶酶体中逃逸并靶向线粒体,发挥催化活性并产生细胞毒性^[42]).

Figure 2 Molecular structure of FeFKC and schematic illustration of its targeted delivery to tumor cells for nanocatalytic therapy. (FeFKC transforms from single chains (SCs) into nanoparticles (NPs) in the mildly acidic microenvironment of tumors, thus enhancing its uptake by tumor cells. Subsequently, FeFKC reassembles into nanofibers (NFs) in the lower pH environment of lysosomes. These NFs escape from the lysosomes and target mitochondria to exert catalytic activity and generate cytotoxicity^[42]).

3.2 酶调控的形貌适应性多肽组装体

酶作为催化剂在生物体内发挥着关键作用, 其催化反应具有温和、高特异性、高灵敏度等特点。这种高选择性和特异性可以使酶精确识别特定的多肽序列并催化底物转化, 从而为调控多肽组装提供了一种有效方法^[43]。在病理环境中, 酶水平上调是一种常见现象, 例如基质金属蛋白酶(MMP)、透明质酸酶(HAase)、甲

基转移酶(PIMT)、碱性磷酸酶(ALP)等都经常处于过表达状态, 为在病灶部位选择性调控多肽组装提供了可能^[44]。

通过在多肽链上引入酶靶点, 使多肽结构在特定酶的作用下发生可控组装或解组装。基质金属蛋白酶和碱性磷酸酶是癌细胞内调控多肽组装的代表性蛋白酶。基质金属蛋白酶可以介导肽键断裂, 改变多肽片段, 从而实现形貌

转变^[45]。碱性磷酸酶则可以催化去磷酸化反应,将磷酸单酯裂解为磷酸根离子和醇,从而实现多肽形貌转变^[46]。2004年Yang等^[47]首先将ENS(酶促非共价反应)与多肽自组装结合(图3(a)),通过ALP催化Fmoc-酪氨酸磷酸盐脱磷转化为水凝胶因子Fmoc-酪氨酸,其芳香相互作用使Fmoc-酪氨酸在水中的分子间氢键增强,协同驱动纳米纤维形成,并最终交联成三维水凝胶网络。此策略启发了生命体中不同ALP响应形貌转变多肽组装体系的构建(图3(b)~(d))^[48-50]。

Wang等^[51]设计了一种具有形貌适应性的智能超分子自组装肽TEP-FFG-CRApY。TEP-FFG-CRApY由光敏剂分子TPA-Eth-Py(TEP)、疏水性芳香族氨基酸序列FFG、GPX4蛋白靶向肽序列CRAWYQNpYCALRR三部分组成。TEP-FFG-CRApY在水性条件下自组装成纳米颗粒,并在体内/溶酶体摄取到肿瘤细胞的过程中通过ALP响应转化为纳米纤维,促进溶酶体膜通透化(LMP)。该过程中释放了靶向GPX4的TEP-FFG-CRAY纳米纤维,通过破坏溶酶体膜的稳

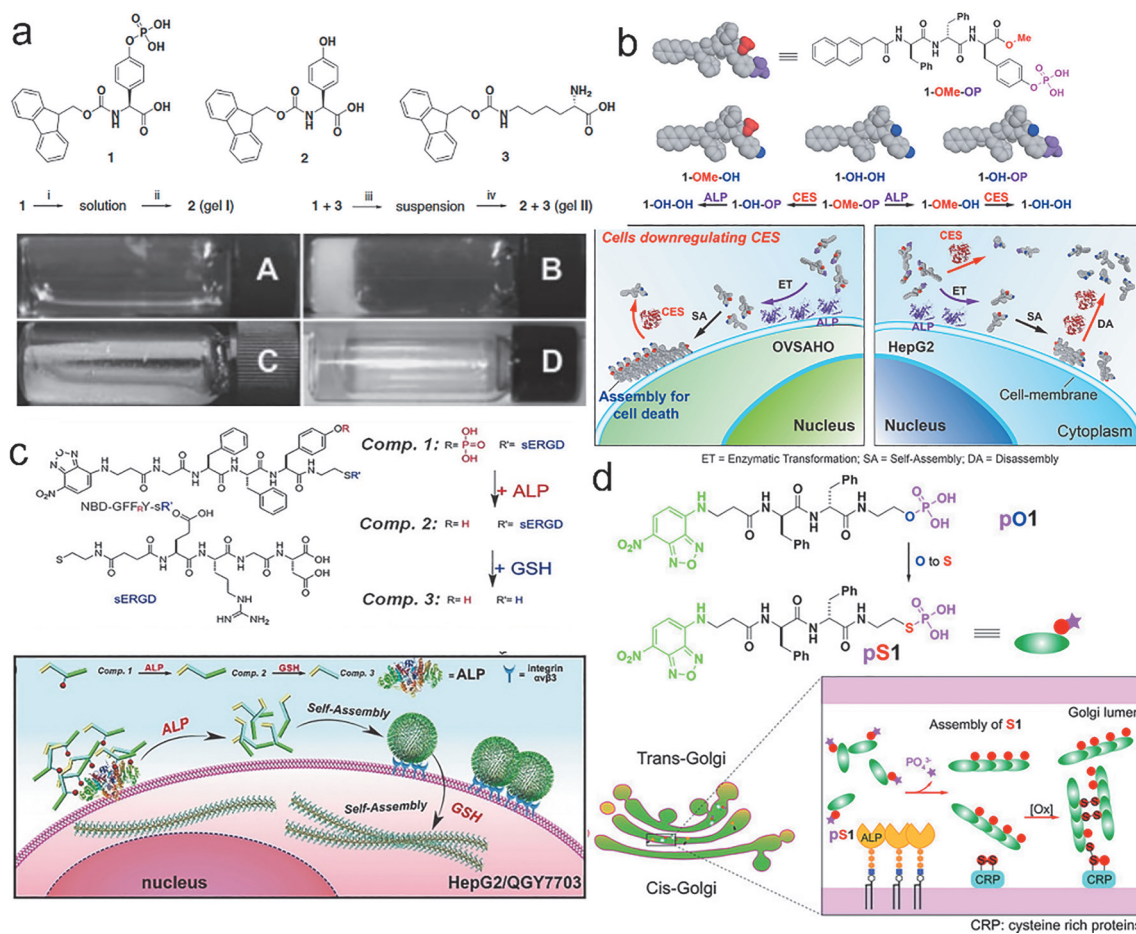


图3 利用ALP调控的多肽形貌自适应生物医药体系: (a) ALP促反应形成超分子水凝胶的结构及其光学图像; (b) 多肽前体在胞内ALP环境自适应组装成纳米原纤维,在正常细胞内可以被CES解离,从而选择性抑制低表达CES的癌细胞; (c) 磷酸酶诱导NBD-GFFpY-ss-ERGD自组装形成纳米颗粒及谷胱甘肽驱动自组装成纳米纤维,并杀死癌细胞; (d) 硫代磷酸肽的酶促形貌转变及形成具有二硫键的纳米纤维,靶向并积累在高尔基体上,对高尔基体进行成像和抑制癌细胞^[47-49]。

Figure 3 A morphology-adaptable assembled peptide biomedical system regulated by ALP: (a) Structure and optical image of the ALP-promoted formation of a supramolecular hydrogel; (b) Design of a peptide precursor that adaptably assembles into nanofibrils under the intracellular ALP-overexpressed environment. In normal cells, it was degraded by CES, thereby selectively inhibiting cancer cells with low CES expression: (c) Design of NBD-GFFpY-ss-ERGD aggregating into nanoparticles through dephosphorylation and then assembling into nanofibers through glutathione-reduction in liver cancer cells to kill cancer cells; (d) The phosphorothioate peptide undergoes an enzyme-induced morphological transformation into nanofibers with disulfide bonds, targets and accumulates on the Golgi apparatus for Golgi apparatus imaging and cancer cell inhibition^[47-49].

定性实现其自身的溶酶体逃逸。纳米纤维分子堆积比TEP-FFG-CRAPY纳米颗粒中的分子堆积更有序,展现出比纳米颗粒更高的荧光强度和活性氧(ROS)生成能力,在光照射下选择性降解GPX4蛋白,诱导铁死亡;同时大量泄漏的 Fe^{2+} ,进一步通过Fenton反应扩增铁死亡。该体系通过形貌适应性转变有效地诱导细胞进行级联铁死亡,展现出形貌适应性多肽灵活的时空可控特性。

3.3 氧化还原调控的形貌适应性多肽组装体

疾病细胞,特别是肿瘤细胞,一般处于氧化应激状态,氧化还原物质水平偏高,为选择构建氧化还原响应多肽组装体提供了刺激源。病理细胞内显著升高的氧化还原物质(如谷胱甘肽、ROS等)可以与多肽上负载的氧化还原敏感基团发生反应,从而调控其自组装行为。正常组织中的生理性GSH和ROS的浓度不足以激活响应^[52],而肿瘤微环境中的异常代谢可特异性触发氧化还

原敏感基元驱动多肽自组装^[53]。因此,可利用氧化还原物质特异性触发多肽分子中二硫键断裂或硫醚氧化等,改变其亲疏水平衡及组装行为,最终达到定位释放、治疗增效的目的。

谷胱甘肽在细胞中无处不在,是真核细胞中最丰富的低分子量多肽,并在许多肿瘤细胞内表达水平升高,是治疗癌症的常见突破口^[54]。其半胱氨酸基团的反应性巯基可以有效还原二硫键,为多肽的形貌自适应转变提供条件:可将环肽中的二硫键还原,诱导其构象变为线性,从而使其组装形貌变化;同时还可以通过断裂二硫键除去亲水性聚集抑制单元,激活自组装成分来调控形貌转变。Song等^[55]设计了具有GSH反应性的形态可转换对映体多肽R3R6和r3R6,二硫键连接了类磷脂型两亲型多肽和亲水性精氨酸多肽片段。对映体多肽组装成纳米颗粒,能够同时包载质粒DNA(pDNA)和PTX(图4),通过实验证实其具有较强的细胞毒性和

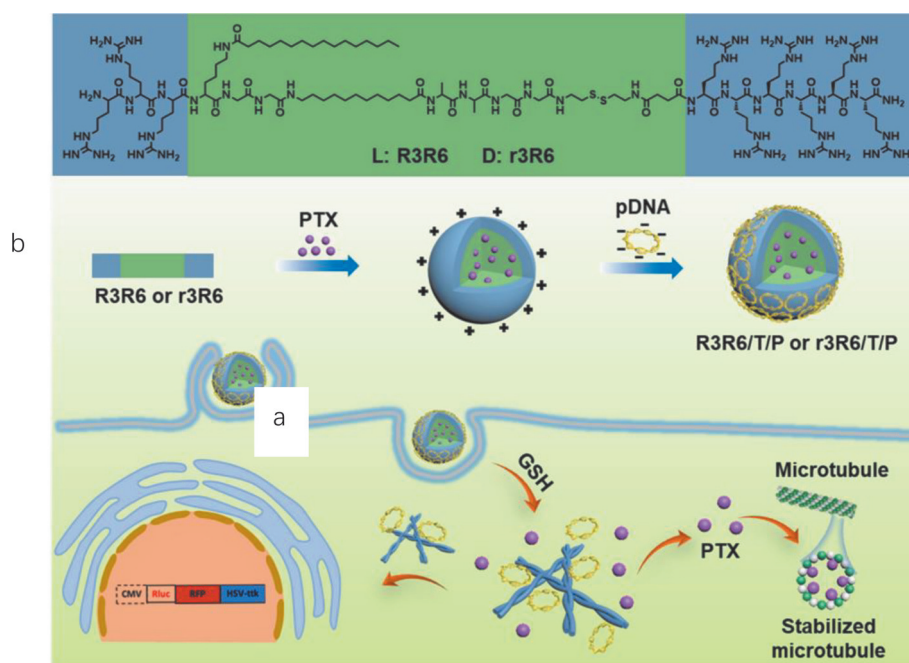


图4 GSH反应性对映体肽组装体作为共同递送自杀基因和化疗药物以及针对卵巢癌的综合基因化疗的可转化载体的示意图:(a)对映体肽R3R6和r3R6的化学结构;(b)通过对映体肽R3R6或r3R6与自杀基因编码的pDNA和化疗药物PTX的共组装,构建基于对映体肽R3R6/r3R6与PTX的共组装体,多肽的二硫键被细胞内GSH裂解,从而促进从纳米颗粒到纳米纤维的形态转变以及pDNA和PTX的共释放^[55]。

Figure 4 Schematic diagram of GSH-responsive enantiomeric peptide assemblies as transformable carriers for co-delivering suicide genes and chemotherapeutic drugs and for combined gene-chemotherapy against ovarian cancer: (a) Chemical structures of the enantiomeric peptides R3R6 and r3R6; (b) Construction of co-assemblies based on the enantiomeric peptides R3R6/r3R6 and PTX through the co-assembly of the enantiomeric peptides R3R6 or r3R6 with pDNA encoding the suicide gene and the chemotherapeutic drug PTX. The disulfide bonds of the polypeptides are cleaved by intracellular GSH, thus promoting the morphological transformation from nanoparticles to nanofibers and the co-release of pDNA and PTX^[55].

优秀的摄取能力。在肿瘤细胞内多肽经历了GSH响应的二硫键切割转化成纳米纤维，释放包封的化疗药物PTX，并且由于还原肽和pDNA之间的强络合，进一步促进了pDNA转位到细胞核中。这种在GSH环境内形貌可转换的手性多肽组装体可在肿瘤部位准确、同步地释放自杀基因和化疗药物，从而为开发自杀基因递送载体和建立卵巢癌新治疗模式提供新的策略。

另一种对氧化还原响应型生物材料有吸引力的胞内标志物是ROS，其主要产生于线粒体氧化代谢过程中^[56]。许多病理现象常伴随ROS爆发而发生，氧化应激的病理特异性微环境为开发响应性自组装治疗体系提供了精准的靶点。Luo等^[57]设计了用于动脉粥样硬化治疗的形貌自适应硒肽，其可以靶向动脉粥样硬化斑块并原位激活抗单核细胞黏附功能。该硒肽分子结构包括VCAM-1斑块靶向模块、ROS响应硒氨基酸连接子和两条十八烷基疏水链。装载了辛伐他汀的硒肽可以自组装成纳米颗粒靶向递送至动脉粥样硬化斑块组织中，相比无靶向纳米药物，其药物富集效果提升2.2倍。在炎症组织高表达的ROS刺激下，硒肽可以发生 β -消除化学反应释放抗炎药物，缓解巨噬细胞的炎症反应；同时其氧化代谢产物十八烷基硒酸能够原位形成纳米胶束，亚硒酸基团较大的电负半径增强了与P-选择素结合域中阳离子氨基酸的静电相互作用，从而抑制单核细胞黏附。该ROS调控的硒肽纳米组装体在动脉粥样硬化小鼠模型中的斑块抑制效果相较于单独使用药物辛伐他汀提升2.6倍。

4 形貌适应性多肽组装体在生物体内的应用

通过整合上述环境敏感模块(酶切位点、pH响应基团或氧化还原敏感单元)，形貌自适应多肽组装体可在生物体内复杂微环境中实现可控的结构重构与功能切换，这一特性使其能够契合组织修复、疾病诊断以及精准治疗等多种医学需求，在生物医学领域展现出显著的创新价值。以下从药物递送、组织工程以及生物成像3个关键方向展现其在生物体内的应用潜力。

4.1 药物递送

与传统药物递送载体相比，自组装递送药物具有独特的优势，可实现更简单的药物释放，

无须破坏化学键即可释放药物^[58,59]，还可以通过调控组装体尺寸与表面特性，增强EPR效应及主动靶向能力，提升病灶区药物浓度。与普通的自组装药物递送体系相比，形貌转变适应多肽不仅可以提升递送的特异性和安全性，在释放药物后多肽还可以转变其构象，再次发挥功能协同治疗^[60]。递送的药物涉及抗癌药物，如阿霉素(DOX)、紫杉醇(PTX)和喜树碱(CPT)等^[61]。Song等^[62]提出了一种递送二氢卟吩(Ce6)和喜树碱的方法，即将这些药物附加到母体六肽EIM上，形成结合肽Ce6-EIM和CPT-EIM(图5)。EIM与10%的Ce6-EIM、CPT-EIM共组分别产生PEIM、DEIM和DPEIM并形成纳米带的结构。在激光照射下掺入的Ce6原位生成单线态氧(ROS)，同时实现光动力癌症治疗和蛋氨酸氧化。其中蛋氨酸氧化的过程可使共组装体形貌转变为纳米颗粒，进一步穿透肿瘤细胞，同时利用二硫键共价连接化疗药物CPT经胞内GSH响应释放，最终消除4T1乳腺肿瘤小鼠的肿瘤^[62]。

4.2 组织工程

细胞外基质(ECM)中存在大量用于细胞间通信的蛋白质纳米纤维网络，这种复杂的结构使人工开发ECM面临巨大的挑战^[63]。目前，多肽水凝胶在ECM研究中因其优异的生物相容性和生物降解性而受到关注。其另一个优势是可以通过调整分子结构精确调控水凝胶的形态^[64,65]。已有研究设计出在凝胶和溶胶状态之间可逆转换的智能凝胶，该凝胶通过调节亚砷基团的手性影响水凝胶网络，从而调控多肽的共组装行为，赋予材料动态可逆相变特性^[66]；另有研究利用受损组织的环境特性以及光、热、机械力等外部刺激触发凝胶的原位响应，使ECM可以动态适配组织修复的阶段需求，而这些智能人工ECM系统正是通过形貌自适应的多肽实现的^[67]。

Guo等^[68]设计了一系列含D型氨基酸的磷酸化自组装短肽，研究其诱导细胞成球的能力及机制(图6)。短肽通过胞吞作用进入细胞后，经碱性磷酸酶去磷酸化自组装成水凝胶。随着时间的推移，水凝胶的微观结构在24h内逐渐转变为螺旋纳米纤维。通过胞吐作用，这些多肽被运送至细胞间隙，充当细胞间水凝胶的基

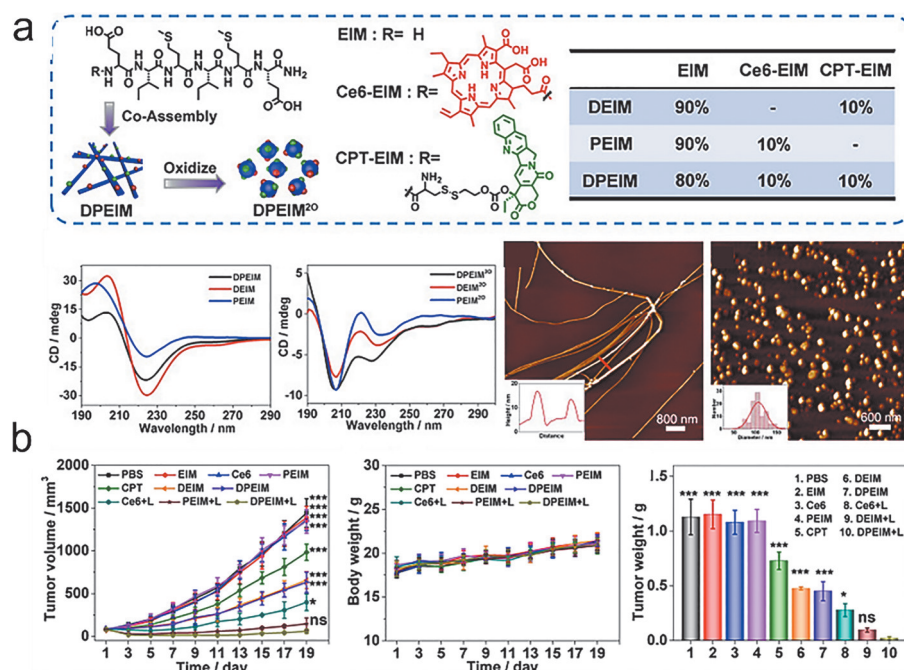


图 5 由原位 ROS 生成控制的具有级联治疗效果的肽可转化支架 DPEIM,促进了肿瘤渗透并增强了组合光动力和化疗疗效:(a)通过多肽 EIM、Ce6-EIM 和 CPT-EIM 共组装制备递送支架 DPEIM,以及共组装体 DEIM、PEIM 和 DPEIM 的示意图及其 AFM 图像;(b)4T1 乳腺荷瘤小鼠的治疗效果及不同治疗方式的小鼠肿瘤的体积、质量的变化曲线^[62]。

Figure 5 The transformable scaffold DPEIM controlled by *in-situ* ROS generation and featuring cascade therapeutic effects to promote tumor penetration and enhance the combined photodynamic and chemotherapy efficacy: (a) Schematic diagrams and AFM images of the preparation of the delivery scaffold DPEIM via the co-assembly of peptides EIM, Ce6-EIM, and CPT-EIM, as well as the co-assemblies DEIM, PEIM, and DPEIM; (b) Therapeutic effects in 4T1 breast tumor-bearing mice, and the curves of volume and mass changes of mouse tumors under different treatment methods^[62].

质,进而促进连接蛋白的纤维形成,诱导细胞成球。推测多肽纳米纤维与纤连蛋白可能在分泌囊泡中相互作用,形成可逆的纳米级细胞间连接,进而将细胞黏附在一起。适应性多肽组装体从纳米颗粒到纳米纤维的转化结合了转胞吞作用,最终阻止了细胞球体的形成。该研究表明,形貌自适应多肽组装体能够影响 ECM 蛋白的组装行为,介导 ECM 的重构,调控细胞间的黏附行为,具有广阔的再生医学和组织工程应用前景。

4.3 生物成像

多肽组装体因其优异的靶向富集能力与信号放大效应,成为极具潜力的分子探针开发平台^[69]。形貌适应性多肽因其可智能响应病灶微环境变化,可实现生物标志物的动态示踪与高灵敏度成像^[70]。通过组装动力学调控延长体内循环时间,突破传统探针的快速代谢瓶颈,其有序超分子结构产生的信号协同效应可显著提升成像信噪比^[71,72]。

Xu 等^[73]合成了一种含 Gd 纳米粒子的“智能”

多肽探针 Ac-Asp-Glu-Val-Asp-Cys(StBu)-Lys(DOTA (Gd))-CBT(DEVDGS-Gd-CBT)。其中 Ac-DEVD 是 Caspase-3 的高度特异性底物序列,常用于构建细胞凋亡成像或治疗所需的智能探针,并且该序列具有理想的亲水性,可改善探针的溶解情况。摄取 DEVDGS-Gd-CBT 后,其被胞内过表达的 Caspase-3 切割,生成 CS-Gd-CBT,并在胞内还原条件下通过点击反应产生环状二聚体 Gd-Dimer,并进一步自组装形成纳米颗粒。“智能”探针可以自适应胞内环境进行形貌转变,使低磁场下斑马鱼断尾部位的 T₁ 加权磁共振成像被增强。与普通探针相比,其在体外、细胞和斑马鱼模型中分别实现了 1.14 倍、1.36 倍和 1.86 倍的 T₁ 加权 MRI 信号增强(图 7(b))。

5 前景与展望

本文综述了形貌适应性多肽组装体的常见类型及形成机制、生物体内调控手段及其应用,重点展示了形貌适应性多肽组装体作为新兴生物材料的巨大优势。与传统纳米材料相比,多

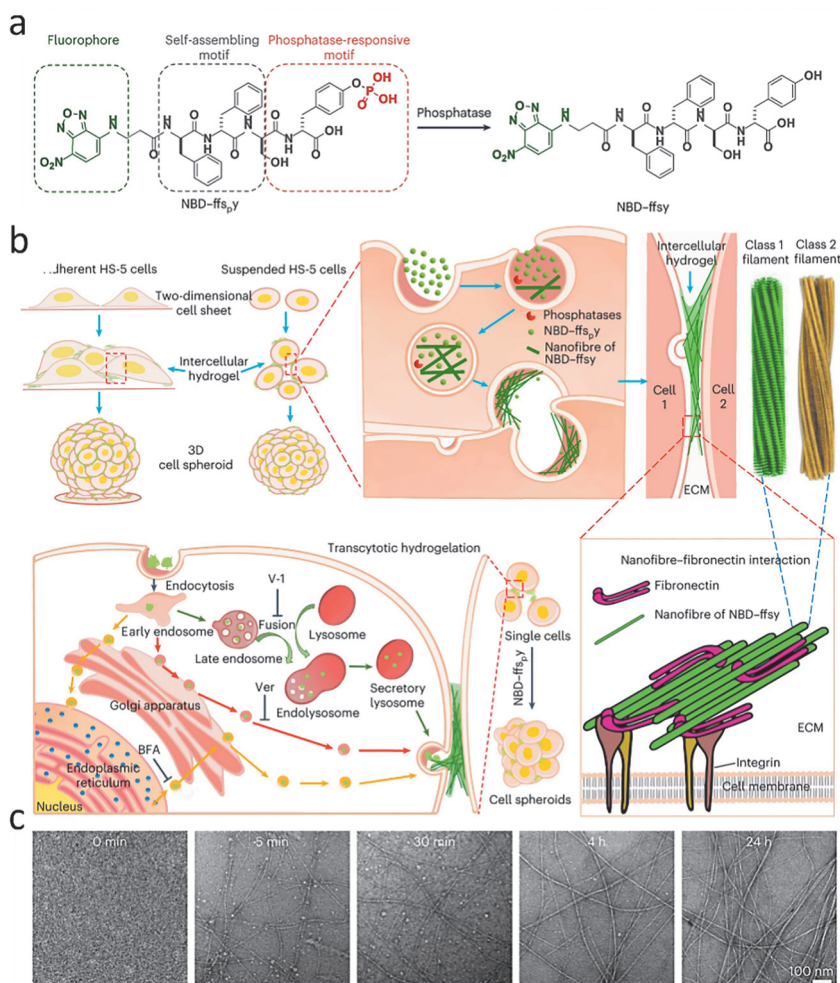


图6 自组装的D肽纳米纤维形成细胞间水凝胶: (a) NBD-ff_s_y 包含三个片段及其响应磷酸酶的反应; (b) 形成细胞间水凝胶的D肽组装体的转胞吞去磷酸化示意图,这些水凝胶可能与纤连蛋白相互作用并使分散的细胞能够形成细胞球状体; (c) ALP添加后NBD-ffs的TEM图像^[68]。

Figure 6 Self-assembled D-peptide nanofibers form an intercellular hydrogel: (a) NBD-ff_s_y consists of three segments and its reaction in response to phosphatase; (b) Schematic diagram of the transcytosis-mediated dephosphorylation of the D-peptide assembly that forms the intercellular hydrogel. These hydrogels may interact with fibronectin and enable dispersed cells to form cell spheroids; (c) TEM image of NBD-ffs after the addition of ALP^[68]。

肽材料在组装形貌多样性、生物相容性和安全性方面具有独特优势,而适应性形貌转变结构则凭借高效的时空控制性和灵活的组装过程脱颖而出。刺激调控手段的多样性提高了其在生物应用中的特异性,同时形貌结构的相互转化使其能更好地适应复杂的生物环境。

然而,自组装多肽材料仍面临一些挑战。首先,多肽组装体在体内的稳定性和可控性亟待提高。由于多肽对环境变化的高度敏感性,其在正常生理波动下更容易被过早分解或改变性能。其次,当前对于形貌自适应多肽的结构设计、调控手段与病理特征之间的关系了解尚浅,其调控精度仍需提高,且适用范围有限。

最后,材料的大规模制备和临床转化仍面临诸多困难,现有工艺效率低、成本高,表征手段也相对有限,药代动力学和生物安全性研究仍需进一步推进^[74]。因此,未来的研究需解决这些问题,从而使形貌适应性多肽能够在生物纳米材料中发挥更大作用。

综上所述,本文重点介绍了形貌适应性多肽并讨论了基于其超分子结构的自适应组装过程及生物医学应用的最新进展,回顾了生物环境中响应性调控的典型案例,为后续自适应体系的开发提供了借鉴与指导。预计这些形貌适应性多肽组装材料将在促进人类健康和科学技术进步方面发挥重要作用。

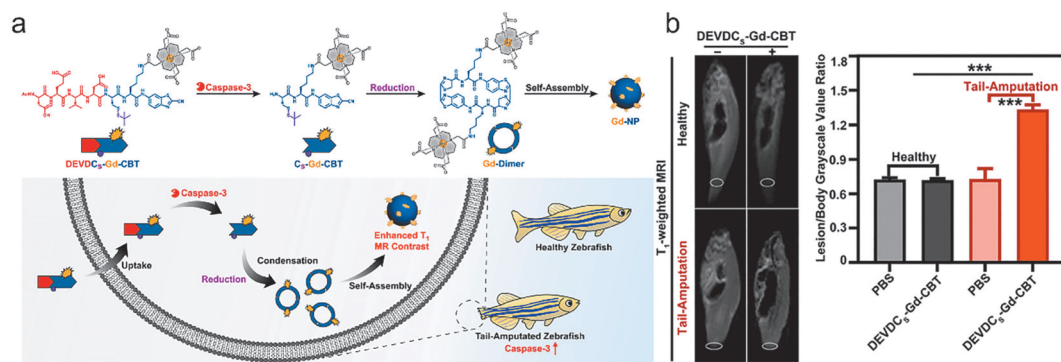


图7 Caspase-3触发的胞内多肽钆纳米颗粒自组装,用于体内细胞凋亡 T_1 加权磁共振成像:(a) 探针DEVDCS-Gd-CBT的化学结构及作用机制,该探针在还原条件下响应半胱天冬酶-3形成钆纳米颗粒(Gd-NPs)及其用于加权磁共振成像示意图;(b) 分别在的健康/断尾斑马鱼注射DEVDCS-Gd-CBT/PBS T_1 加权磁共振图像及其损伤部位/身体灰度值比率^[73]。

Figure 7 Caspase-3-triggered intracellular self-assembly of polypeptide-gadolinium nanoparticles for T_1 -weighted magnetic resonance imaging of apoptosis in vivo: (a) Chemical structure and mechanism of the probe DEVDCS-Gd-CBT. Under reducing conditions, this probe responds to caspase-3 to form gadolinium nanoparticles (Gd-NPs), along with a schematic diagram of its application in weighted magnetic resonance imaging; (b) T_1 -weighted magnetic resonance images of healthy/tail-amputated zebrafish injected with DEVDCS-Gd-CBT/PBS, respectively, and the ratio of the gray-scale value of the lesion site to the body^[73].

参考文献

- Feng Y, Liu C, Cui W, et al. Engineering supramolecular peptide nanofibers for in vivo platelet-hitchhiking beyond ligand-receptor recognition[J]. *Science Advances*, **2024**, 10(43): 2072.
- Hu B, Song N, Cao Y, et al. Noncanonical amino acids for hypoxia-responsive peptide self-assembly and fluorescence[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2021**, 143(34): 13854-13864.
- Yang M, Zhang Z C, Yuan F Z, et al. An immunomodulatory polypeptide hydrogel for osteochondral defect repair [J]. *Bioactive Materials*, **2023**, 19: 678-689.
- Santis E D, Ryadnov M G. Peptide self-assembly for nanomaterials: The old new kid on the block[J]. *Chemical Society Reviews*, **2015**, 44(22): 8288-8300.
- Liu X, Li M, Liu J, et al. In situ self-sorting peptide assemblies in living cells for simultaneous organelle targeting [J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2022**, 144(21): 9312-9323.
- Chen N, Zhang Z, Liu X, et al. Sulfatase-induced in situ formulation of antineoplastic supra-PROTACs[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2024**, 146(15): 10753-10766.
- 余志林. 基于氨基酸响应性的多肽可控自组装及其生物医用材料[J]. *离子交换与吸附*, **2020**, 36(3): 287-288.
- Ge C, Zhu J, Ye H, et al. Rational construction of protein-mimetic nano-switch systems based on secondary structure transitions of synthetic polypeptides[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2023**, 145(20): 11206-11214.
- Liu H, Wang R, Wei J, et al. Conformation-directed micelle-to-vesicle transition of cholesterol-decorated polypeptide triggered by oxidation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2018**, 140(21): 6604-6610.
- Zhang W, Gao C. Morphology transformation of self-assembled organic nanomaterials in aqueous solution induced by stimuli-triggered chemical structure changes[J]. *Journal of Materials Chemistry A*, **2017**, 5(31): 16059-16104.
- Wang B, Hu S, Teng Y, et al. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **2024**, 9(1): 3700-3764.
- Xia Y, Chen Q, Banin U. Introduction: Anisotropic nanomaterials[J]. *Chemical Reviews*, **2023**, 123(7): 3325-3328.
- Ge W, Wang L, Zhang J, et al. Self-assembled nanoparticles as cancer therapeutic agents[J]. *Advanced Materials Interfaces*, **2021**, 8(1): 2001602.
- Liu L, Xu K, Wang H, et al. Self-assembled cationic peptide nanoparticles as an efficient antimicrobial agent[J]. *Nature Nanotechnology*, **2009**, 4(7): 457-463.

- 15 Dai M, Georgilis E, Goudounet G, et al. Refining the design of diblock elastin-like polypeptides for self-assembly into nanoparticles[J]. *Polymers*, **2021**, 13(9): 1470.
- 16 Xie J, Zhao X, Zhang P, et al. Codelivery of BCL2 and MCL1 inhibitors enabled by phenylboronic acid-functionalized polypeptide nanovehicles for synergetic and potent therapy of acute myeloid leukemia[J]. *Advanced Science*, **2023**, 10(8): 2204866.
- 17 Lv S, Li M, Tang Z, et al. Doxorubicin-loaded amphiphilic polypeptide-based nanoparticles as an efficient drug delivery system for cancer therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, **2013**, 9(12): 9330-9342.
- 18 Yuan H, Jiang M, Fang H, et al. Recent advances in poly(amino acids), polypeptides, and their derivatives in drug delivery[J]. *Nanoscale*, **2024**, 17(7): 3549-3584.
- 19 Nielsen L, Khurana R, Coats A, et al. Effect of environmental factors on the kinetics of insulin fibril formation: Elucidation of the molecular mechanism[J]. *Biochemistry*, **2001**, 40(20): 6036-6046.
- 20 Wetzel R. Kinetics and thermodynamics of amyloid fibril assembly[J]. *Accounts of Chemical Research*, **2006**, 39(9): 671-679.
- 21 任涵,李茹祥,陈志坚,等. 自组装多肽的修饰方法及其应用[J]. *有机化学*, **2021**, 41(10): 3983-3994.
- 22 Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly[J]. *Nature Biotechnology*, **2003**, 21(10): 1171-1178.
- 23 Zhang S. Emerging biological materials through molecular self-assembly[J]. *Biotechnology Advances*, **2002**, 20(5): 321-339.
- 24 Zhang S, Holmes T C, DiPersio C M, et al. Self-complementary oligopeptide matrices support mammalian cell attachment[J]. *Biomaterials*, **1995**, 16(18): 1385-1393.
- 25 Cui H, Muraoka T, Cheetham A G, et al. Self-assembly of giant peptide nanobelts[J]. *Nano Letters*, **2009**, 9(3): 945-951.
- 26 Xu H, Yu H, Chen Y, et al. Self-assembly of wide peptide nanoribbons via the formation of nonpolar zippers between β -sheets[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2023**, 659: 130739.
- 27 Wang M, Wang J, Zhou P, et al. Nanoribbons self-assembled from short peptides demonstrate the formation of polar zippers between β -sheets[J]. *Nature Communications*, **2018**, 9(1): 5118.
- 28 Hartgerink J D, Beniash E, Stupp S I. Self-assembly and mineralization of peptide-amphiphile nanofibers[J]. *Science*, **2001**, 294(5547): 1684-1688.
- 29 Bacanu A, Pelletier J F, Jung Y, et al. Inferring scale-dependent non-equilibrium activity using carbon nanotubes [J]. *Nature Nanotechnology*, **2023**, 18(8): 905-911.
- 30 Zhang L, Li M, Wang M, et al. Tailored Cross- β assemblies establish peptide “dominos” structures for anchoring undruggable pharmacophores[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, 61(51): e202212527.
- 31 Valéry C, Artzner F, Paternostre M. Peptide nanotubes: Molecular organisations, self-assembly mechanisms and applications[J]. *Soft Matter*, **2011**, 7(20): 9583-9594.
- 32 Amdursky N, Molotskii M, Gazit E, et al. Elementary building blocks of self-assembled peptide nanotubes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, 132(44): 15632-15636.
- 33 Huang Z, Guan S, Wang Y, et al. Self-assembly of amphiphilic peptides into bio-functionalized nanotubes: A novel hydrolase model[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, **2013**, 1(17): 2297-2304.
- 34 Ascoli F, De Angelis G, Del Bianco F, et al. New structures of LD-alternating polypeptides in solution and in the solid state[J]. *Biopolymers*, **1975**, 14(5): 1109-1114.
- 35 Ghadiri M R, Granja J R, Milligan R A, et al. Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture[J]. *Nature*, **1993**, 366(6453): 324-327.
- 36 Pouget E, Fay N, Dujardin E, et al. Elucidation of the self-assembly pathway of lanreotide octapeptide into β -sheet nanotubes: Role of two stable intermediates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, 132(12): 4230-4241.
- 37 Ma X, Zhao Y, Jiang X, et al. Controlled assembly and disassembly of higher-order peptide nanotubes[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2024**, 16(8): 9787-9798.
- 38 Kanamala M, Wilson W R, Yang M, et al. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: a review[J]. *Biomaterials*, **2016**, 85: 152-167.

- 39 Dai Y, Xu C, Sun X, et al. Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment[J]. *Chemical Society Reviews*, **2017**, 46(12): 3830-3852.
- 40 Song J, Mo X, Liu X, et al. Arginine methylation regulates self-assembly of peptides[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, **2023**, 44(23): 2300308.
- 41 Li M, Ning Y, Chen J, et al. Proline isomerization-regulated tumor microenvironment-adaptable self-assembly of peptides for enhanced therapeutic efficacy[J]. *Nano Letters*, **2019**, 19(11): 7965-7976.
- 42 Zhang X H, Song B L, Yi N B, et al. Programmable morphology-adaptive peptide nanoassembly for enhanced catalytic therapy[J]. *Advanced Materials*, **2025**, 37(6): 2417089.
- 43 Mu J, Lin J, Huang P, et al. Development of endogenous enzyme-responsive nanomaterials for theranostics[J]. *Chemical Society Reviews*, **2018**, 47(15): 5554-5573.
- 44 Mason E E. Enzymes in health and disease[J]. *JAMA*, **1961**, 175(8): 732.
- 45 Wang Z, Guo J, Sun J, et al. Thermoresponsive and protease-cleavable interferon-polypeptide conjugates with spatiotemporally programmed two-step release kinetics for tumor therapy[J]. *Advanced Science*, **2019**, 6(16): 1900586.
- 46 Gao J, Zhan J, Yang Z. Enzyme-instructed self-assembly (EISA) and hydrogelation of peptides[J]. *Advanced Materials*, **2020**, 32(3): 1805798.
- 47 Yang Z, Gu H, Fu D, et al. Enzymatic formation of supramolecular hydrogels[J]. *Advanced Materials*, **2004**, 16(16): 1440-1444.
- 48 Tan W, Zhang Q, Wang J, et al. Enzymatic assemblies of thiophosphopeptides instantly target golgi apparatus and selectively kill cancer cells[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, **2021**, 60(23): 12796-12801.
- 49 Feng Z, Wang H, Zhou R, et al. Enzyme-instructed assembly and disassembly processes for targeting downregulation in cancer cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139(11): 3950-3953.
- 50 Zhan J, Cai Y, He S, et al. Tandem molecular self-assembly in liver cancer cells[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, 57(7): 1813-1816.
- 51 Wang H, Jiao D, Feng D, et al. Transformable supramolecular self-assembled peptides for cascade self-enhanced ferroptosis primed cancer immunotherapy[J]. *Advanced Materials*, **2024**, 36(21): 2311733.
- 52 Sies H, Mailloux R J, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2024**, 25(9): 701-719.
- 53 Li D, Zhang R, Liu G, et al. Redox-responsive self-assembled nanoparticles for cancer therapy[J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2020**, 9(20): 2000605.
- 54 Xiong Y, Xiao C, Li Z, et al. Engineering nanomedicine for glutathione depletion-augmented cancer therapy[J]. *Chemical Society Reviews*, **2021**, 50(10): 6013-6041.
- 55 Song N, Sun Z, Wang B, et al. Suicide gene delivery by morphology-adaptable enantiomeric peptide assemblies for combined ovarian cancer therapy[J]. *Acta Biomaterialia*, **2024**, 175: 250-261.
- 56 Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2020**, 21(7): 363-383.
- 57 Luo Z, Jiang Y, Liu Z, et al. Selenopeptide nanomedicine ameliorates atherosclerosis by reducing monocyte adhesions and inflammations[J]. *Nano Research*, **2024**, 17(7): 6332-6341.
- 58 Cao Y, Zhao X, Miao Y, et al. How the versatile self-assembly in drug delivery system to afford multimodal cancer therapy[J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2025**, 14(3): 2403715.
- 59 陈臻睿,张艳丽,邓飞,等. 苯硼酸酯化驱动的自组装胶束用于蛋白质药物的负载与胞内递送[J]. *离子交换与吸附*, **2022**, 38(3): 217-230.
- 60 Zhang D, Qi G B, Zhao Y X, et al. In situ formation of nanofibers from purpurin18-peptide conjugates and the assembly induced retention effect in tumor sites[J]. *Advanced Materials*, **2015**, 27(40): 6125-6130.
- 61 漆李矜,黄琪杨,高晴好,等. 氨基酸基材料在基因与药物传递领域的应用[J]. *高分子学报*, **2025**, 56(1): 1-25.
- 62 Song N, Zhou Z, Song Y, et al. In situ oxidation-regulated self-assembly of peptides into transformable scaffolds for cascade therapy[J]. *Nano Today*, **2021**, 38: 101198.
- 63 Miller A E, Hu P, Barker T H. Feeling things out: Bidirectional signaling of the cell-ecm interface, implications in the mechanobiology of cell spreading, migration, proliferation, and differentiation[J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2020**, 9(8): 1901445.

- 64 Wang Y, He X, Bruggeman K F, et al. Peptide programmed hydrogels: Peptide programmed hydrogels as safe sanctuary microenvironments for cell transplantation[J]. *Advanced Functional Materials*, **2020**, 30(9): 2070053.
- 65 Xia T, Cheng X, Sun X, et al. Photoswitchable nanofiber-nanoparticle transformation in a cosolvent gel-sol system [J]. *ACS Materials Letters*, **2022**, 4(10): 1962-1966.
- 66 Shintani Y, Katagiri H, Ikeda M. Oxidation-responsive supramolecular hydrogel based on a simple fmoc-cysteine derivative capable of showing autonomous gel-sol-gel transitions[J]. *Advanced Functional Materials*, **2024**, 34(25): 2312999.
- 67 Wang H, Feng Z, Xu B. Intercellular instructed-assembly mimics protein dynamics to induce cell spheroids[J]. *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, 141(18): 7271-7274.
- 68 Guo J, Wang F, Huang Y, et al. Cell spheroid creation by transcytotic intercellular gelation[J]. *Nature Nanotechnology*, **2023**, 18(9): 1094-1104.
- 69 Zhang K, Gao Y J, Yang P P, et al. Self-assembled fluorescent organic nanomaterials for biomedical imaging[J]. *Advanced Healthcare Materials*, **2018**, 7(20): 1800344.
- 70 An H W, Li L L, Wang Y, et al. A tumour-selective cascade activatable self-detained system for drug delivery and cancer imaging[J]. *Nature Communications*, **2019**, 10(1): 4861.
- 71 Asampille G, Verma B K, Swain M, et al. An ultra-stable redox-controlled self-assembling polypeptide nanotube for targeted imaging and therapy in cancer[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, **2018**, 16(1): 101.
- 72 Sun Y, Liang Y, Dai W, et al. Peptide-drug conjugate-based nanocombination actualizes breast cancer treatment by maytansinoid and photothermia with the assistance of fluorescent and photoacoustic images[J]. *Nano Letters*, **2019**, 19(5): 3229-3237.
- 73 Xu H D, Cheng X, Sun X, et al. Caspase-3-triggered intracellular gadolinium nanoparticle formation for T₁-weighted magnetic resonance imaging of apoptosis in vivo[J]. *Nano Letters*, **2023**, 23(13): 6178-6183.
- 74 王满满, 吴灿, 孙金盼, 等. 刺激响应型自组装多肽递送系统用于癌症治疗的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, **2025**, 42(12): 2160-2168.

Review

Morphology-Adaptable Peptide Assemblies for Biomedical Applications

WANG Shu-ya, YU Zhi-lin*

(Key Laboratory of Functional Polymer Materials, Ministry of Education, State Key Laboratory of Medical Chemical Biology, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Morphology-adaptable assemblies of peptides, as a new category of biomaterials, exhibit unique advantages in biomedical applications due to their dynamic structural feature and precise stimuli-responsiveness. This review systematically summarizes the molecular mechanisms of morphological transformation in peptide assembly, elucidated the critical roles of non-covalent interactions, including hydrogen bonding, hydrophobic effects, and π - π stacking, in morphology regulation. Focusing on endogenous stimuli such as pH value, enzymes, and redox gradients, uncover the mechanisms by which biological microenvironments regulate assembly processes, highlight the applications of morphology-adaptable peptide assemblies in tumor-targeted drug delivery, tissue engineering, and bioimaging. These systems are featured by spatiotemporal drug release, extracellular matrix remodeling, and signal amplification through in situ morphological transformations, thereby significantly enhancing therapeutic and diagnostic efficacy. Despite challenges in clinical translation regarding precise characterizations and scalable production, the precise adaptability of these peptide assemblies provides paradigm-shifting strategies for design of next-generation biomaterials.

Keywords Peptides, Self-assembly, Stimuli-responsiveness, Drug delivery, Tissue engineering

* Corresponding author: YU Zhi-lin, E-mail: yzh026@nankai.edu.cn.