

文章编号: 1008-9357(2025)02-0097-11

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20250107001

多肽诊疗体系的胞内原位组装

王昊, 宋娜, 余志林

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

摘要: 多肽因具有合成简单、室温稳定、免疫原性低等优势, 近年来成为药物与医用材料领域广受青睐的分子。然而, 受限于其生物降解造成的半衰期短、生物利用度低等瓶颈问题, 多肽从基础研究到临床转化存在巨大的鸿沟, 如何提高其消化酶稳定性与生物利用度成为推动其临床转化的关键。针对该领域的挑战, 本综述详细总结了课题组利用胞内可控组装技术保障多肽酶稳定性、构筑形貌适应性递送体系、克服递送生理屏障的系统性工作, 重点介绍了组装调节过程、建立复杂组装体系以及开发生物医用功能材料的最新策略。同时, 我们就活细胞精准原位组装开发面临的挑战提供了前瞻性观点, 以展示其未来在创造生物材料方面的巨大潜力。

关键词: 多肽; 自组装; 刺激响应; 药物递送; 癌症治疗

中图分类号: O636

文献标志码: A

In Situ Self-Assembly of Peptides into Theranostics in Living Cells

WANG Hao, SONG Na, YU Zhilin

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

Abstract: Due to the advantages of easy synthesis, structural stability and low immunogenicity, peptides represent one of the most popular molecules in the field of drugs and medical materials in the past few decades. However, their clinical translation remains hindered by issues such as poor bioavailability and a short half-life resulting from enzymatic degradation. Addressing these limitations is crucial for bridging the gap between basic research and clinical application. *In situ* self-assembly of peptides refers to as the processes for manipulating the covalent interactions and further organization of peptides into nanostructures at targeting sites. It allows for precise regulation of the structural features of peptide nanostructures, thus offering a method to overcome delivery biological barriers. In addition, the ordered assembly gives rise to some impressive effects on modulating the association between peptides and targets. Therefore, *in situ* assembly of peptides serves as a burgeoning research topic for development of peptide-based biomaterials. To address the challenges for developing peptide biomedical materials, this review summarizes the progress recently achieved by our group focusing on intracellular controllable assembly of peptides into theranostic agents with enhanced delivery efficiency and bioactivity. We first introduce the underlying mechanism for manipulating peptide assembly, with an emphasis on the stimulus-responsive reactions, such as

收稿日期: 2025-01-07

基金项目: 国家自然科学基金 (52273130)

作者简介: 王昊 (1994—), 男, 河北沧州人, 博士生, 主要研究方向为多肽生物医用材料。E-mail: 1120220539@mail.nankai.edu.cn

通信联系人: 余志林, E-mail: yzh026@nankai.edu.cn

引用格式: 王昊, 宋娜, 余志林. 多肽诊疗体系的胞内原位组装 [J]. 功能高分子学报, 2025, 38(2): 97-107.

Citation: WANG Hao, SONG Na, YU Zhilin. *In Situ* Self-Assembly of Peptides into Theranostics in Living Cells [J]. Journal of Functional Polymers, 2025, 38(2): 97-107.

hydrolysis and redox reactions. Subsequently, we discuss the establishment of complex assembly systems in living cells to optimize the bioactivity of peptides. Eventually, recent strategies for developing functional materials for biomedical applications are briefly highlighted. We also provide our forward conceiving perspectives on the challenges in the development of in situ assembly in living cells to demonstrate its great potential in creating biomaterials for healthcare in the future.

Key words: peptide; self-assembly; stimuli-responsiveness; drug-delivery; cancer therapy

生命体中生物分子的精准自组装对于复杂生物结构的构筑与功能至关重要。基于非共价相互作用构筑超分子组装体系对于发展人工组装材料起到关键作用^[1-3]。截至目前,组装纳米结构能以有机小分子、无机物、聚合物和生物分子为原料制备而成,并通过自下而上的策略展现多种形貌和功能。从溶液介质延伸到活细胞中进行精确控制组装已成为一种在病灶部位构筑纳米结构以实现生物医学应用的新策略^[4]。通过刺激响应反应,单体分子在生命体中特定靶标位点形成复杂有序结构的过程称为原位自组装^[5-8]。多肽因其非共价相互作用及其优异的生物相容性,成为活细胞中原位组装的重要构筑基元。与溶液中的组装体系相比,活细胞中的多肽组装受到空间、黏性介质和不确定刺激等因素的影响,因此更为复杂。尽管在复杂的生理条件下控制组装过程存在挑战,但是多肽在活细胞中的自组装为生物医用材料提供了更多的可能性,从而有利于解决药物脱靶问题并提高疾病诊断与治疗效果。

本文总结了活细胞中多肽原位组装的新兴研究方向,重点是调控组装过程的新策略,建立复杂的组装体系,并开发其在生物医学中的应用(图1)。我们通过引入刺激响应反应调控多肽原位组装,合理利用外部与内部刺激并通过化学反应来调整多肽之间的非共价相互作用。为了阐明多肽原位组装在提高诊疗效果方面的优势,我们还通过在活细胞中引入特定的组装策略来强调原位组装系统的复杂性,并进一步讨论多肽原位组装在疾病诊断和治疗中的应用。最终,我们将就活细胞原位组装开发的挑战提供前瞻性的思想观点,以展

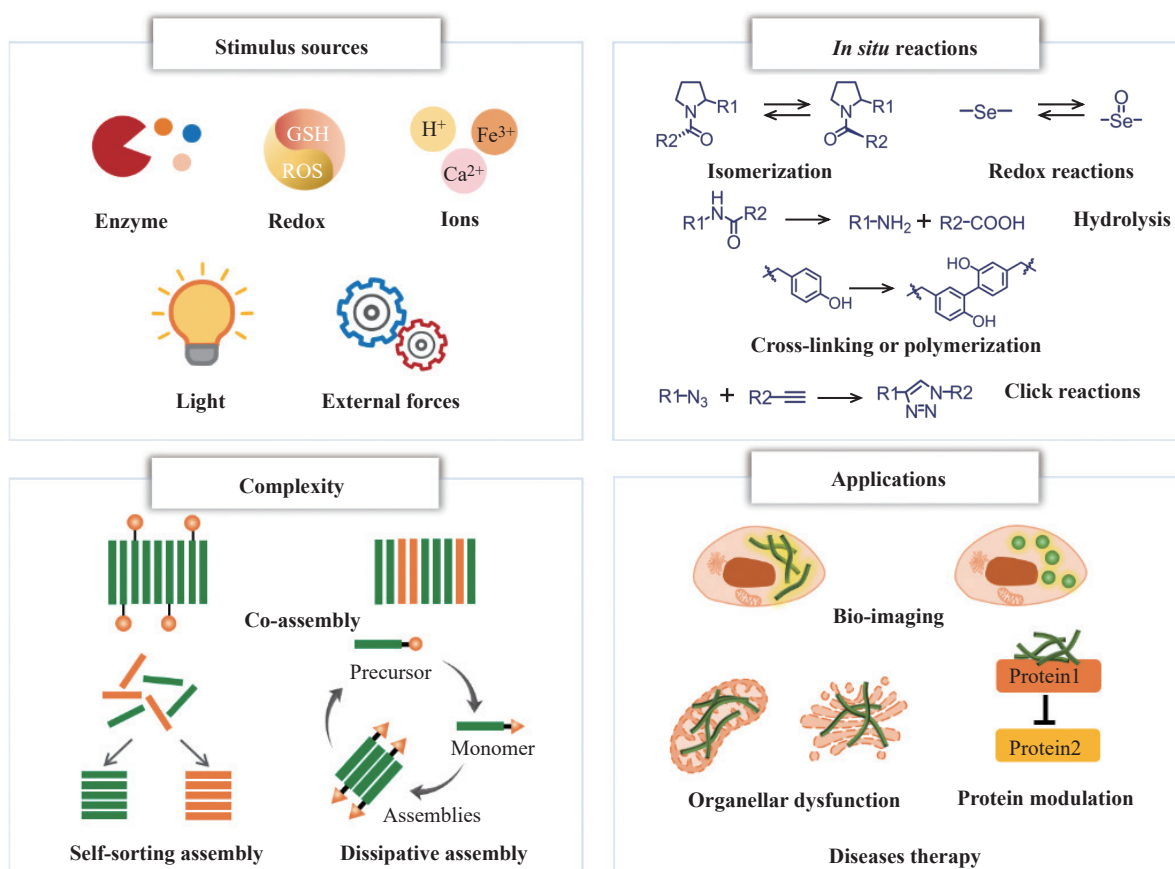


图1 聚焦于多肽原位组装的刺激源、化学反应、复杂性及其应用

Fig. 1 *In situ* assembly of peptides focusing on stimulus sources, reactions, complexity, and application

示其在未来构建生物医用材料方面的巨大潜力。多肽原位组装也可以在细胞外微环境中进行, 本文不展开讨论。

1 多肽原位组装的调控

多肽的组装倾向与其氨基酸序列密切相关。因此, 利用刺激响应反应调控多肽序列并控制其非共价相互作用是调节活细胞中多肽原位组装的潜在策略。许多常规化学反应(主要包括水解、氧化、还原、异构化、重排、聚合和点击反应)可以作为多肽原位组装的刺激响应反应^[9]。值得注意的是, 多肽发生化学反应的选择性对于调节其组装以防止内部生物成分的干扰至关重要。此外, 具有生物相容性的外部与内部刺激源都可以用于操控原位组装^[10,11]。外部刺激源以光和机械力为主, 而内部刺激源主要包括酶、离子和生物氧化还原剂。在生物医药领域, 内部刺激源通常是细胞内疾病生物标志物, 用于选择性调节病理病灶的原位组装^[12,13]。

从多肽骨架或单个氨基酸残基的侧链中水解亲水或大体积单元, 是调控多肽疏水相互作用的高效策略, 进而控制多肽在活细胞中的自组装过程。一些在病灶处过表达的细胞内酶能够选择性地识别特定序列或残基并催化其水解切割。例如组织蛋白酶 B 和半胱天冬蛋白酶-3 可以裂解 GFLG 和 DEVD 序列^[14,15], 而碱性磷酸酶 (ALP) 和芳基硫酸酯酶催化多肽骨架的酪氨酸侧链中的磷酸盐和硫酸根基团水解^[16,17]。ALP 诱导的芳香族 D 型肽自组装代表了活细胞中多肽原位组装领域的开创性工作^[16]。本课题组近期报道了一种在溶酶体芳基硫酸酯酶诱导含有两个硫酸化酪氨酸残基水解的 bola 两性多肽的原位组装策略^[17]。酯酶和转移酶 (如 γ -谷氨酰转移酶) 水解不利于多肽组装的基团, 可以促进其原位组装^[18,19]。酸诱导的脲键水解也是一种潜在的方法, 当多肽通过溶酶体介导的途径被细胞内化时, 可以调整多肽的非共价相互作用^[20]。此外, 病理微环境中活性氧 (ROS) 和谷胱甘肽 (GSH) 的过表达, 可裂解不稳定的共价键, 从而调节胞内多肽原位组装^[21]。这些共价键通常包含 ROS 敏感的酮键和硼酯键以及 GSH 敏感的二硫键^[22,23]。将亲水性亚砷/硒氧化物还原为疏水性硫醚/硒醚部分也被用于在活细胞中开发多肽的原位组装^[24]。

异构化和重排在调节蛋白质的整体构象及其分子间相互作用中起着关键作用, 因而有助于开发刺激响应多肽的自组装。本课题组开发了基于 pH 敏感的 4-氨基-脯氨酸 (Amp) 酰胺键的顺反异构化, 在纳米纤维和纳米颗粒之间发生形貌转变的多肽原位组装体系 (图 2)^[25]。虽然 xaa-Amp 酰胺键在中性 pH 条件下采用顺式构象, 但降低溶液 pH 将导致其定量异构化为反式构象。此外, ROS 诱导的自牺牲硼酸裂解导致丝氨酸残基处的 O, N-酰基重排, 从而使缩酚酸肽在具有高 ROS 水平的癌细胞中组装成纳米纤维^[26]。此外, 酪氨酸可以通过酪氨酸酶交联或聚合, 从而提供一种多肽共价连接策略^[27,28]。生物正交和点击反应可以针对生命系统中的外部成分发生, 而不受自然生化过程的干扰^[29]。在生理条件下, 多肽之间的点击化学允许它们精

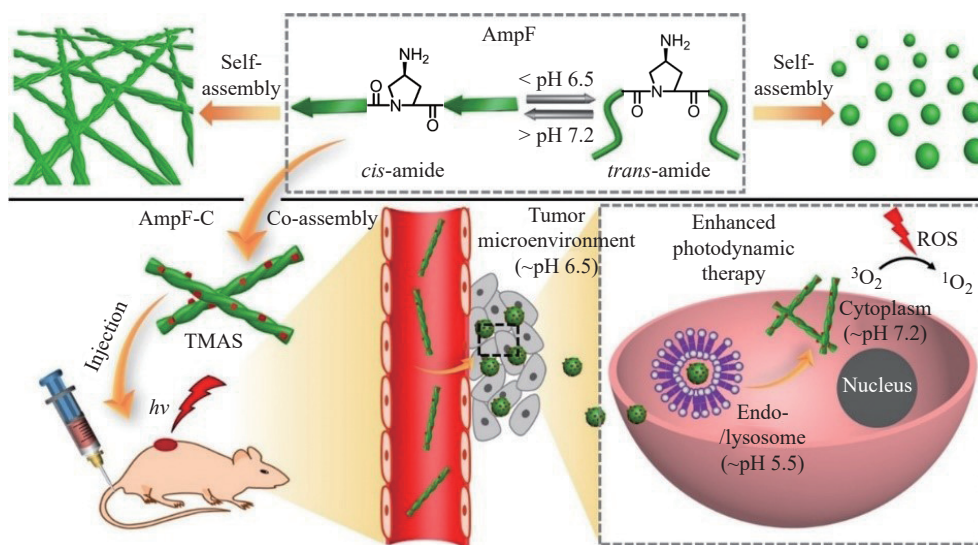


图 2 基于 4-氨基脯氨酸的肿瘤微环境可逆酸响应多肽纳米药物构建及抗肿瘤作用机制^[25]

Fig. 2 Reversible acid-responsive self-assembly of peptides into nanomedicines based on the isomerization of 4-aminoproline^[25]

组装序列和功能单元组成。最近,本课题组^[38,39]阐明了多肽原位共组装的多样性,以制备用于疾病诊断和治疗的生物学功能材料。此外,多肽可以通过活细胞中的种子进行模板化或加速原位组装^[40]。不同序列多肽的共组装是整合多种单体的另一种策略,例如外消旋肽的共组装^[41]。

自分类组装是一种正交共组装体系,其中不同的组装基元根据它们的选择性相互识别形成有序的纳米结构,包括自我识别(自恋型自分类)或自我歧视(社会型自分类)^[42]。自分类是生物体中的常见现象,例如不同蛋白质同时形成组装体,这种现象激发了包括多肽在内的各种人工自分类材料的发展。与独立组装过程相比,原位自分类体系允许在活细胞中同时形成不同形貌的组装体,从而提供多个平台靶向细胞信号通路并调控细胞命运。基于对多肽组装机制的深刻理解,根据多肽单体堆积模式的差异,本课题组^[43]开发了活细胞中多肽的原位自分类体系(图 4),涉及的单体是通过二硫键连接的 E6 结构片段与含有 GSH 响应性的硒代甲硫氨酸的 bola-两亲性多肽片段 EVM^{SeO} 所构成的 E3C16E6 分子。GSH 还原形成 E3C16SH 和 EVM^{Se} 分子,分别基于叉指和反平行堆叠相互作用自分类形成螺旋和扁平纳米带。将细胞器靶向单元引入该多肽,可同时在高尔基体和内质网周围形成多肽纳米结构。

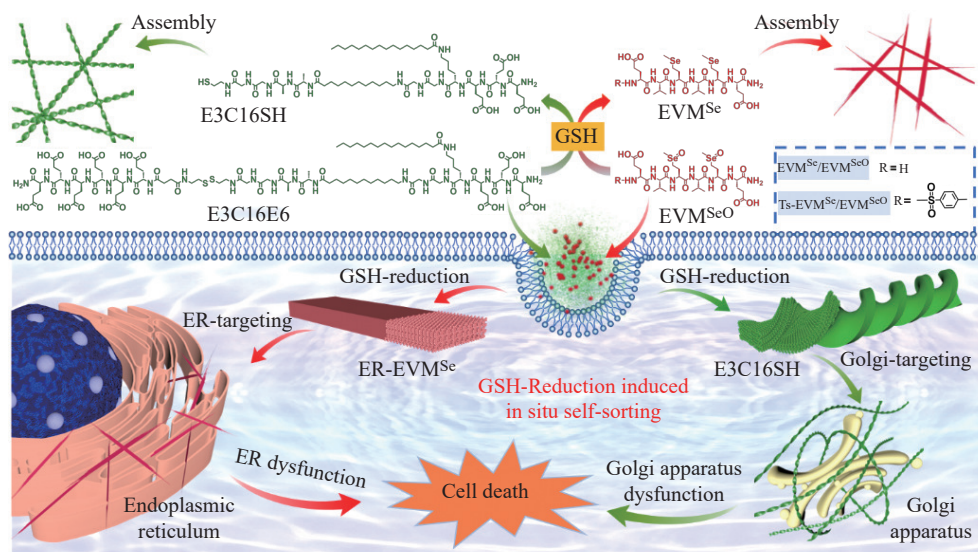


图 4 活细胞中谷胱甘肽响应原位自分类多肽组装体系^[43]

Fig. 4 GSH-induced *in situ* self-sorting peptides assemblies within living cells^[43]

耗散组装通过外部能源(如光、热、pH 等)驱动,使得组装体能够在动态的、生物相容的条件下保持其结构稳定性。这种过程在特定环境下可以实现自我修复,具有更强的适应性^[44]。相比之下,传统的自组装体系通常依赖静态的热力学驱动,在变化的环境条件下可能不稳定。尽管建立了各种耗散组装体系,但在活细胞中构建燃料驱动的化学反应循环仍然具有挑战性,这主要由于反应条件或试剂的生物相容性以及反应选择性差。本课题组^[45]通过将 *N*-甲基吡啶基与 GSH 响应性的硒代甲硫氨酸引入多肽,获得同时具有线粒体靶向和氧化还原响应性的六肽 PM^{SeO}, 构筑了在活化的巨噬细胞中以 GSH 为燃料的耗散组装体系(图 5)。多肽经过氧化还原响应自组装,并且仅在经 GSH 还原后,形成的组装体具有线粒体靶向特征。在脂多糖刺激的巨噬细胞中,还原肽组装体与线粒体的结合促进了线粒体的 ROS 对还原肽的可逆氧化,使多肽从线粒体解离以重新进入细胞质被 GSH 还原,形成的亚稳态多肽-线粒体复合物为非热力学平衡自组装,从而在活化的巨噬细胞中建立多肽的耗散组装。与传统组装体系结构功能持续输出相比,耗散组装体系具有循环动态调控能力。由于外部能量的持续输入,组装体可以在时间尺度上进行重组、变化和调节,并且在生物环境条件下,通过持续的能量供应可维持特定结构的稳定性,因而更易于在生物医学领域实现有价值的应用。传统的自组装体系通常基于热力学平衡,而耗散组装通过外部驱动维持亚稳态,从而能实现更为复杂和灵活的结构调控,因此填补了传统自组装体系无法动态调整和响应生理变化的空白。耗散组装能够将药物递送、生物成像、与其他治疗功能集成到独立体系中,而这种多功能集成的目标在传统组装体系中难以达成。因此,耗散组装未来在开发多模态诊疗系统中具有一定优势。

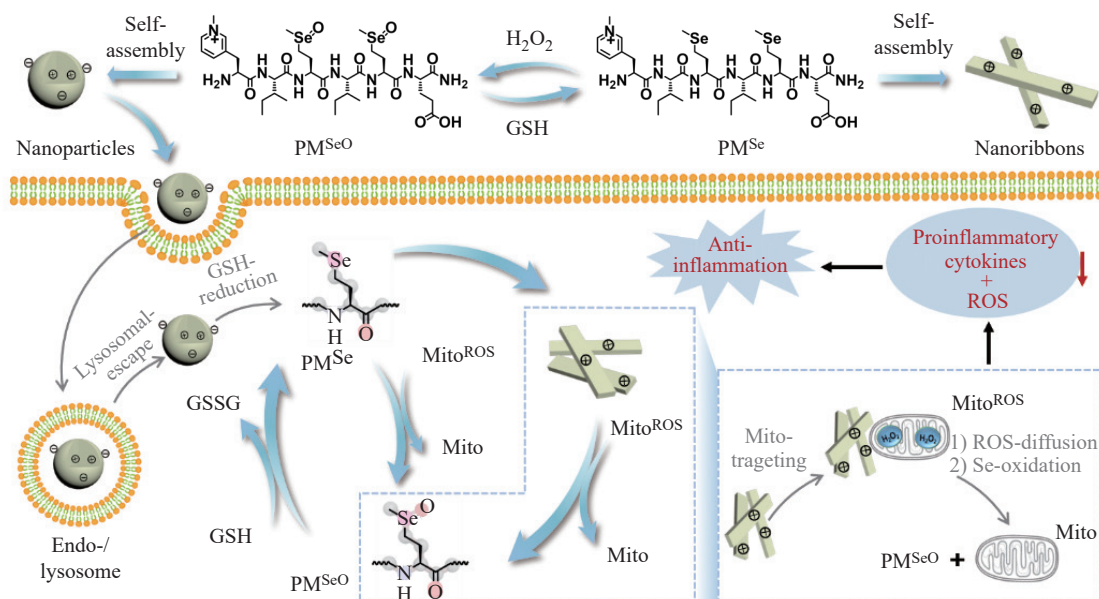


图 5 活细胞中 GSH 驱动的线粒体介导多肽耗散组装体系^[45]

Fig. 5 Organelle-mediated dissipative self-assembly of peptides driven by GSH in living cells^[45]

科研人员在溶液中已经开发出多种复杂的多肽自组装体系,在生理条件下重现这些体系对于在活细胞中开发多肽原位组装至关重要。阻碍多肽自组装体系在活细胞中重现的主要挑战在于生物相容性以及组装过程的选择性,本课题组开发的耗散组装体系在一定程度上克服了上述难题。我们相信溶液中的复杂组装,如活性超分子组装和动力学捕获组装将越来越多地在活细胞中被开发出来,从而有望在活细胞中原位形成生物医用制剂。

3 多肽原位组装的应用

原位多肽组装体具有对多肽原位组装复杂性的调控,同时在靶向部位精确定制纳米结构的优势,因此其在生物医学领域中展现出极大的潜力^[46-48]。原位多肽有序组装体通常由多肽单体或无序聚集体通过形貌转变形成。由于多肽组装体尺寸较长,所以在细胞内的滞留时间长,因而在大多数情况下,原位形成的多肽组装体可以延长细胞内负载药物的保留时间。此外,多肽的有序堆叠还可以优化功能组分的性质,例如用于信号检测和信号通路调节的探针或配体,荧光探针的光学特性可以因有序堆叠而得到增强^[49],增加多肽组装体表面配体的局部密度与空间距离可以提高配体的靶向结合能力^[39]。

原位形成的多肽组装体可以通过修饰探针以进行疾病诊断。徐兵与饶江宏课题组分别开创性地报道了利用原位形成的多肽纳米结构进行生物成像的工作。徐兵课题组^[16]合成了一种含有 4-硝基-2,1,3-苯并噁二唑的荧光前体,该前体通过 ALP 诱导的水解转变为水凝胶化剂,从而在原位自组装成纳米纤维,利用疏水环境点亮局部富集的荧光团。饶江宏、梁高林、叶德举以及 Bulte 课题组^[31,50-52]分别开发了通过半胱氨酸和 CBT 之间的双响应点击缩合为包括荧光成像、光声成像、拉曼成像、正电子发射断层扫描和磁共振成像的不同成像模式的原位探针。本课题组^[49]设计并合成了一种原位激活的多肽荧光探针,以 NTR 响应的 2-硝基咪唑作为荧光猝灭剂,在硝基还原酶诱导的肿瘤缺氧区域发生形貌转变与荧光恢复(图 6)。此外,孙红燕课题组^[53]在活细胞中开发了一种去琥珀酰化诱导多肽组装,用于 SIRT5 活性成像和线粒体功能的调节。

通过组装肽或药物功能化多肽原位形成的多肽纳米结构具有调节内在生物过程的活性,因而可用于治疗多种疾病。将靶向配体引入多肽结构使原位形成的多肽组装体展现出优异的细胞器靶向功能,如靶向溶酶体、线粒体、内质网和高尔基体^[54-57]。细胞生存需要细胞器发挥重要功能,通过对细胞器功能的定向调控有望在活细胞中开发原位治疗剂。此外,各种药物分子可以通过共价键引入原位组装多肽中,进而以不同的模式开展疾病治疗,包括化疗、光动力治疗、光热治疗、免疫治疗及其组合治疗^[58,59]。本课题组^[60]通过将 β -

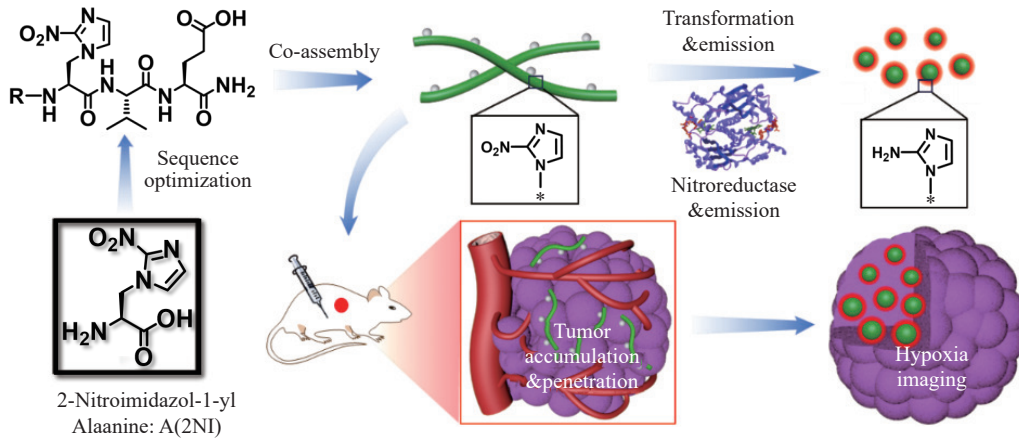


图 6 基于硝基还原酶响应多肽组装构筑乏氧激活超分子荧光探针^[49]

Fig. 6 Hypoxia-activated supramolecular fluorescence probes-based nitroreductase-responsive *in situ* peptide assembly^[49]

半乳糖-丝氨酸残基引入 bola-两亲性序列中设计了一种糖基化肽, 其中 β -半乳糖同时作为靶向配体和反应基团。糖肽在与化疗药物伊立替康以及治疗肽功能化序列共组装后, 得到的纳米结构 SgVE 在活细胞中经历了糖基化多肽的级联靶向-水解-形貌转变组装, 过程类似于病毒感染, 以实现高效的药物递送和针对结肠癌的联合化疗(图 7)。

多肽原位组装在药物递送等诸多领域展现出潜在应用价值。由于炎症或细菌感染所致的病理病变组织表现出类似于肿瘤微环境的特征, 因此探索原位形成的多肽组装体以提供更有效的疾病诊断、治疗新策略非常重要^[61,62]。多肽原位组装也展现了其在组织工程和疫苗开发等领域的应用^[63]。徐兵课题组^[64]报道了酶响应 D 型磷酸化多肽经历 ALP 诱导的去磷酸化以形成螺旋纳米纤维, 经胞吐作用形成类细胞外基质的细胞间纳米纤维。Schneider 课题组^[65]报道了多肽水凝胶在塌陷血管处的光诱导多相转变, 以帮助缝合血管。Collier 课题组^[66]开发了一种多肽佐剂 (KEYA)₂₀Q11, 其组装成具有 2 型免疫和 T_H2 T-细胞反应的纳米纤维, 以及对共组装肽表位的应答。此外, 多肽原位组装与蛋白质结合可以用于调节细胞内生命过程。在了解病理机制的基础上, 调整多肽组装体的功能以操控细胞命运对于发展新型治疗方法具有重要意义, 诱导细胞凋

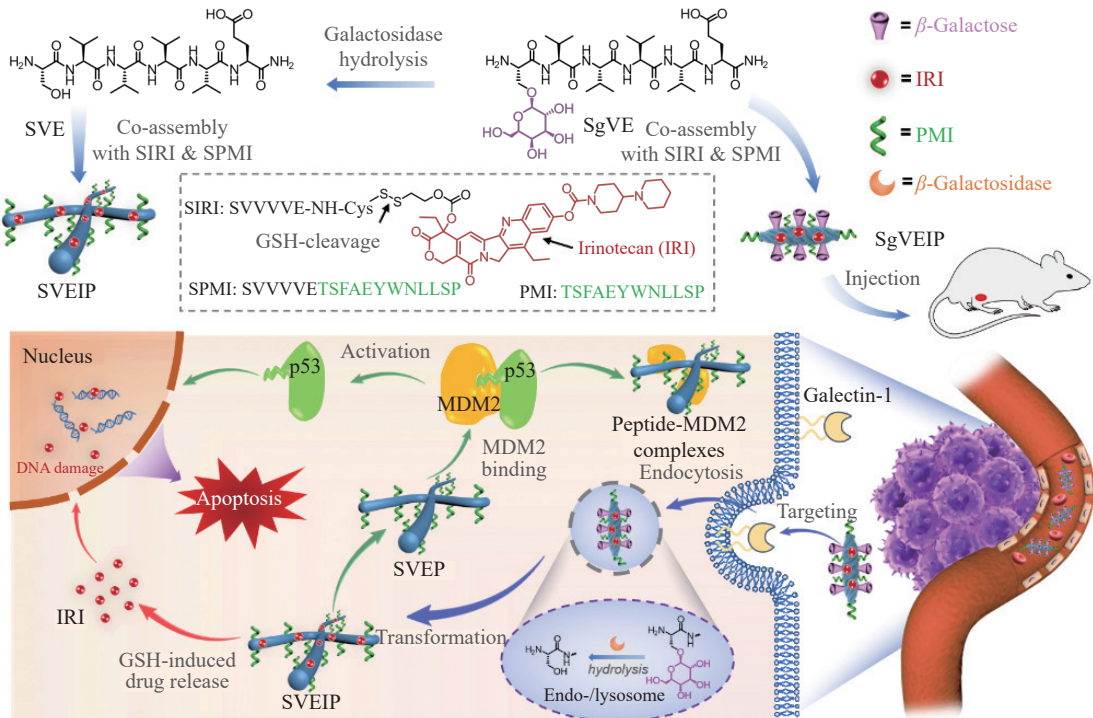


图 7 半乳糖苷酶响应多肽原位组装用于肿瘤联合治疗^[60]

Fig. 7 Galactosidase-responsive *in situ* assembly of peptides for combined chemotherapy^[60]

亡的多肽组装体就是例证^[67]。

4 总结与展望

活细胞中多肽原位自组装将超分子化学与生物学、材料化学和医学化学相结合,最近已成为新兴的跨学科研究领域。本文简要总结了过去几年活细胞中多肽原位组装所取得的研究进展。活细胞中的原位自组装原则上是一类组装前体在生理条件下经刺激响应发生的自组装。因此,在活细胞中开发多肽的原位组装对刺激响应性和生物相容性都有较高要求。前者可以通过外部或内部刺激实现,而后者既要求组装前体的生物相容性,又要求前体发生的刺激响应反应的选择性。同时由于生理环境复杂,多肽原位组装的适应性及其在多模态诊疗、智能响应等领域的潜力仍然是值得深入探讨的方向。首先,多模态诊疗是近年来癌症治疗领域的重要趋势之一。传统的化疗或放疗等治疗方式,往往具有效果不佳或副作用较大等问题。多肽原位组装体具有可调控的组装特性,能够在体内响应外部刺激,从而实现特定病变区域的靶向治疗。通过精巧的设计,多肽组装体结合药物递送与成像技术,实现诊断和治疗的高效结合^[68]。其次,智能响应体系是多肽原位组装体在生物医药领域应用的重要研究方向。由于多肽具有良好的生物相容性及可调控的自组装特性,它们能够根据生理环境的变化,精确响应并发生自组装或解组装^[69]。通过多模态治疗策略以及智能响应能力,多肽组装体可以在体内复杂环境中及时调整结构与功能,从而能够在提升治疗效果的同时,降低毒副作用,为生物医学的发展提供有力的支持。

尽管多肽组装体在理论上具有巨大的应用潜力,但其在体内的适应性仍面临一些挑战。首先,受人体血液中蛋白质的干扰以及酶的降解等因素的影响,多肽组装体的稳定性和功能都有可能被改变。其次,尽管多肽本身具有较好的生物相容性,但需要更细致全面地评估其在体内的代谢过程及降解产物的生物安全性。在实际应用中,如何平衡多肽组装体的生物降解速率与其治疗效果,以及如何避免因过度降解所带来的毒性问题都需要着重考虑。因此,未来的研究需要深入探讨多肽组装体在复杂的体内环境中的稳定性、降解途径及其与生物体的相互作用。通过优化多肽的化学结构、提高其选择性和响应性,同时结合新型的表征技术,可以更好地理解和控制多肽原位组装体在体内的行为,进而推动其在多模态诊疗和智能响应等领域的应用。总之,虽然多肽原位组装在临床应用中仍面临一定的挑战,但其在多模态诊疗、智能响应以及个性化治疗等方面展现出巨大的潜力,随着技术和理论的发展,未来有望在生物医药领域实现更广泛的应用。

参考文献:

- [1] ZHANG J, WANG Y, RODRIGUEZ B. J, YANG R, YU B, MEI D, LI J, TAO K, GAZIT E. Microfabrication of peptide self-assemblies: Inspired by nature towards applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 6936-6947.
- [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 [J]. *Chem Rev*, 2021, 121: 13915-13935.
- [3] PANJA S, ADAMS D J. Stimuli responsive dynamic transformations in supramolecular gels [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 5165-5200.
- [4] KIM J, LEE S, KIM Y, CHOI M, LEE I, KIM E, YOON, C G, PU K, KANG H, KIM J S. *In situ* self-assembly for cancer therapy and imaging [J]. *Nat Rev Mater*, 2023, 8: 710-725.
- [5] ZHANG X, WANG J, ZHANG Y, YANG Z, GAO J, GU Z. Synthesizing biomaterials in living organisms [J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52: 8126-8164.
- [6] XIONG W, SONG N, MO X, ZHANG Z, SONG J, WANG Y, LI J, YU Z. *In situ* formulation of biomaterials for disease therapy: Recent advances in peptide assembly strategies [J]. *Coord Chem Rev*, 2025, 523: 216251.
- [7] HU J J, LIN N, ZHANG Y, XIA F, LOU X. Nanofibers in organelles: From structure design to biomedical applications [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202313139.
- [8] LIU H, WANG H. From cells to subcellular organelles: Next-generation cancer therapy based on peptide self-assembly [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 209: 115327.
- [9] SCHAUENBURG D, WEIL T. Chemical reactions in living systems [J]. *Adv Sci*, 2024, 11: e2303396.

- [10] 宋佳, 张紫薇, 张婕, 秦飞扬, 徐首红. 双重敏感 mPEG-PDPA-P(AAm-co-AN) 聚合物自组装体的药物递送 [J]. 功能高分子学报, 2023, 36(1): 58-68.
SONG J, ZHANG Z W, ZHANG J, QIN F Y, XU S H. Self-assembly of dual-sensitive mPEG-PDPA-P(AAm-co-AN) for drug delivery [J]. Journal of Functional Polymers, 2023, 36(1): 58-68.
- [11] 陈阳, 姚文倩, 丁明宇, 靳海宝, 林绍梁. 星状嵌段偶氮苯类肽的自组装与光响应性 [J]. 功能高分子学报, 2025, 38(1): 1-9.
CHEN Y, YAO W Q, DING M Y, JIN H B, LIN S L. Self-assembly and photo-responsive capacity of star-type block azopeptides [J]. Journal of Functional Polymers, 2025, 38(1): 1-9.
- [12] MO X, ZHANG Z, SONG J, WANG Y, YU Z. Self-assembly of peptides in living cells for disease theranostics [J]. J Mater Chem B, 2024, 12: 4289-4306.
- [13] CHAGRI S, NG D Y W, WEIL T. Designing bioresponsive nanomaterials for intracellular self-assembly [J]. Nat Rev Chem, 2022, 6: 320-338.
- [14] LOCK L L, REYES C D, ZHANG P, CUI H. Tuning cellular uptake of molecular probes by rational design of their assembly into supramolecular nanoprobes [J]. J Am Chem Soc, 2016, 138: 3533-3540.
- [15] LIU X, ZHAN W, GAO G, JIANG Q, ZHANG X, ZHANG H, SUN X, HAN W, WU F G, LIANG G. Apoptosis-amplified assembly of porphyrin nanofiber enhances photodynamic therapy of oral tumor [J]. J Am Chem Soc, 2023, 145: 7918-7930.
- [16] GAO Y, SHI J, YUAN D, XU B. Imaging enzyme-triggered self-assembly of small molecules inside live cells [J]. Nat Commun, 2012, 3: 1033.
- [17] CHEN N, ZHANG Z, LIU X, WANG H, GUO R C, WANG H, HU B, SHI Y, ZHANG P, LIU Z, YU Z. Sulfatase-induced *in situ* formulation of antineoplastic supra-PROTACs [J]. J Am Chem Soc, 2024, 146: 10753-10766.
- [18] PIRES R A, ABUL-HAIJA Y M, COSTA D S, NOVOA-CARBALLAL R, REIS R L, ULIJN R V, PASHKULEVA I. Controlling cancer cell fate using localized biocatalytic self-assembly of an aromatic carbohydrate amphiphile [J]. J Am Chem Soc, 2015, 137: 576-579.
- [19] ZHOU Q, SHAO S, WANG J, XU C, XIANG J, PIAO Y, ZHOU Z, YU Q, TANG J, LIU X, GAN Z, MO R, GU Z, SHEN Y. Enzyme-activatable polymer-drug conjugate augments tumour penetration and treatment efficacy [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14: 799-809.
- [20] CONG Y, JI L, GAO Y J, LIU F H, CHENG D B, HU Z, QIAO Z Y, WANG H. Microenvironment-induced *in situ* self-assembly of polymer-peptide conjugates that attack solid tumors deeply [J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58: 4632-4637.
- [21] HU B, LIAN Z, ZHOU Z, SHI L, YU Z. Reactive oxygen species-responsive adaptable self-assembly of peptides toward advanced biomaterials [J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3: 5529-5551.
- [22] CHENG D B, ZHANG X H, GAO Y J, JI L, HOU D, WANG Z, XU W, QIAO Z Y, WANG H. Endogenous reactive oxygen species-triggered morphology transformation for enhanced cooperative interaction with mitochondria [J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(18): 7235-7239.
- [23] SONG N, SUN Z, WANG B, LIU X, HU B, CHEN N, ZHANG S, YU Z. Suicide gene delivery by morphology-adaptable enantiomeric peptide assemblies for combined ovarian cancer therapy [J]. Acta Biomater, 2024, 175: 250-261.
- [24] SONG N, ZHOU Z, SONG Y, LI M, YU X, HU B, YU Z. *In situ* oxidation-regulated self-assembly of peptides into transformable scaffolds for cascade therapy [J]. Nano Today, 2021, 38: 101198.
- [25] LI M, NING Y, CHEN J, DUAN X, SONG N, DING D, SU X, YU Z. Proline isomerization-regulated tumor microenvironment-adaptable self-assembly of peptides for enhanced therapeutic efficacy [J]. Nano Lett, 2019, 19: 7965-7976.
- [26] PIESZKA M, HAN S, VOLKMANN C, GRAF R, LIEBERWIRTH I, LANDFESTER K, NG D Y W, WEIL T. Controlled supramolecular assembly inside living cells by sequential multistaged chemical reactions [J]. J Am Chem Soc, 2020, 142: 15780-15789.
- [27] ZHANG Q L, ZHENG D, DONG X, PAN P, ZENG S M, GAO F, CHENG S X, ZHANG X Z. A strategy based on the enzyme-catalyzed polymerization reaction of Asp-Phe-Tyr tripeptide for cancer immunotherapy [J]. J Am Chem Soc, 2021, 143(13): 5127-5140.
- [28] SUN M, WANG C, LV M, FAN Z, DU J. Intracellular self-assembly of peptides to induce apoptosis against drug-resistant melanoma [J]. J Am Chem Soc, 2022, 144: 7337-7345.
- [29] TANG W, BECKER M L. "Click" reactions: A versatile toolbox for the synthesis of peptide-conjugates [J]. Chem Soc Rev, 2014, 43: 7013-7039.
- [30] ZHANG N Y, HOU D Y, HU X J, LIANG J X, WANG M D, SONG Z Z, YI L, WANG Z J, AN H W, XU W, WANG H. Nano proteolysis targeting chimeras (PROTACs) with anti-hook effect for tumor therapy [J]. Angew Chem Int Ed, 2023, 62: e202308049.

- [31] YE D, SHUHENDLER A J, CUI L, TONG L, TEE S S, TIKHOMIROV G, FELSHER D W, RAO J. Bioorthogonal cyclization-mediated *in situ* self-assembly of small-molecule probes for imaging caspase activity *in vivo* [J]. *Nat Chem*, 2014, 6: 519-526.
- [32] ZHAN J, CAI Y, HE S, WANG L, YANG Z. Tandem molecular self-assembly in liver cancer cells [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(7): 1813-1816.
- [33] YANG X, LU H, TAO Y, ZHOU L, WANG H. Spatiotemporal control over chemical assembly in living cells by integration of acid-catalyzed hydrolysis and enzymatic reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 23797-23804.
- [34] WANG L, ZHANG K, ZHANG X, TAN Y, GUO L, XIA Y, WANG X. Mismatched supramolecular interactions facilitate the reprocessing of super-strong and ultratough thermoset elastomers [J]. *Adv Mater*, 2024, 36: e2311758.
- [35] WANG L, GUO L, ZHANG K, XIA Y, HAO J, WANG X. Development of tough thermoplastic elastomers by leveraging rigid-flexible supramolecular segment interplays [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(29): e202301762.
- [36] ABBAS M, ZOU Q, LI S, YAN X. Self-assembled peptide- and protein-based nanomaterials for antitumor photodynamic and photothermal therapy [J]. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605021.
- [37] RAYMOND D M, NILSSON B L. Multicomponent peptide assemblies [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 3659-3720.
- [38] LI M, SONG Y, SONG N, WU G, ZHOU H, LONG J, ZHANG P, SHI L, YU Z. Supramolecular antagonists promote mitochondrial dysfunction [J]. *Nano Lett*, 2021, 21: 5730-5737.
- [39] SONG Y, LI M, SONG N, LIU X, WU G, ZHOU H, LONG J, SHI L, YU Z. Self-amplifying assembly of peptides in macrophages for enhanced inflammatory treatment [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 6907-6917.
- [40] CHENG D B, WANG D, GAO Y J, WANG L, QIAO Z Y, WANG H. Autocatalytic morphology transformation platform for targeted drug accumulation [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 4406-4411.
- [41] RASKATOV J A, SCHNEIDER J P, NILSSON B L. Defining the landscape of the pauling-corey rippled sheet: An orphaned motif finding new homes [J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(10): 2488-2501.
- [42] SAFONT-SEMPERE M M, FERNÁNDEZ G, WÜRTHNER F. Self-sorting phenomena in complex supramolecular systems [J]. *Chem Rev*, 2011, 111: 5784-5814.
- [43] LIU X, LI M, LIU J, SONG Y, HU B, WU C, LIU A A, ZHOU H, LONG J, SHI L, YU Z. *In situ* self-sorting peptide assemblies in living cells for simultaneous organelle targeting [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 9312-9323.
- [44] VAN ROSSUM S A P, TENA-SOLSONA M, VAN ESCH J H, EELKEMA R, BOEKHOVEN J. Dissipative out-of-equilibrium assembly of man-made supramolecular materials [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 5519-5535.
- [45] WANG H, SONG Y, WANG W, CHEN N, HU B, LIU X, ZHANG Z, YU Z. Organelle-mediated dissipative self-assembly of peptides in living cells [J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 330-341.
- [46] ZHANG L, JING D, JIANG N, ROJALIN T, BAEHR C. M, ZHANG D, XIAO W, WU Y, CONG Z, LI J J, LI Y, WANG L, LAM K S. Transformable peptide nanoparticles arrest HER2 signalling and cause cancer cell death *in vivo* [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 145-153.
- [47] ZHANG K, ZHANG H, GAO Y H, WANG J Q, LI Y, CAO H, HU Y, WANG L. A monotargeting peptidic network antibody inhibits more receptors for anti-angiogenesis [J]. *ACS Nano*, 2021, 15: 13065-13076.
- [48] WANG J, HU L, ZHANG H, FANG Y, WANG T, WANG H. Intracellular condensates of oligopeptide for targeting lysosome and addressing multiple drug resistance of cancer [J]. *Adv Mater*, 2022, 34: e2104704.
- [49] HU B, SONG N, CAO Y, LI, M, LIU X, ZHOU Z, SHI L, YU Z. Noncanonical amino acids for hypoxia-responsive peptide self-assembly and fluorescence [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 13854-13864.
- [50] WANG C, DU W, WU C, DAN S, SUN M, ZHANG T, WANG B, YUAN Y, LIANG G. Cathepsin B-initiated cypate nanoparticle formation for tumor photoacoustic imaging [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202114766.
- [51] WANG Y, BAI H, MIAO Y, WENG J, HUANG Z, FU J, ZHANG Y, LIN J, YE D. Tailoring a near-infrared macrocyclization scaffold allows the control of *in situ* self-assembly for photoacoustic/PET bimodal imaging [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202200369.
- [52] YUAN Y, ZHANG J, QI X, LI S, LIU G, SIDDHANTA S, BARMAN I, SONG X, MCMAHON M T, BULTE J W M. Furin-mediated intracellular self-assembly of olsalazine nanoparticles for enhanced magnetic resonance imaging and tumour therapy [J]. *Nat Mater*, 2019, 18: 1376-1383.
- [53] YANG L, PELTIER R, ZHANG M, SONG D, HUANG H, CHEN G, CHEN Y, ZHOU F, HAO Q, BIAN L, HE M L, WANG Z, HU Y, SUN H. Desuccinylation-triggered peptide self-assembly: Live cell imaging of SIRT5 activity and mitochondrial activity modulation [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 18150-18159.
- [54] CHEN W H, LUO G F, ZHANG X Z. Recent advances in subcellular targeted cancer therapy based on functional materials [J]. *Adv*

- [Mater](#), 2019, 31: e1802725.
- [55] JANA B, JIN S, GO E M, CHO Y, KIM D, KIM S, KWAK S K, RYU J H. Intra-lysosomal peptide assembly for the high selectivity index against cancer [J]. [J Am Chem Soc](#), 2023, 145: 18414-18431.
- [56] JEENA M T, PALANIKUMAR L, GO E M, KIM I, KANG M G, LEE S, PARK S, CHOI H, KIM C, JIN S M, BAE S C, RHEE H W, LEE E, KWAK S K, RYU J H. Mitochondria localization induced self-assembly of peptide amphiphiles for cellular dysfunction [J]. [Nat Commun](#), 2017, 8: 26.
- [57] TAN W, ZHANG Q, QUIÑONES-FRÍAS M C, HSU A Y, ZHANG Y, RODAL A, HONG P, LUO H R, XU B. Enzyme-responsive peptide thioesters for targeting golgi apparatus [J]. [J Am Chem Soc](#), 2022, 144: 6709-6713.
- [58] QIN S Y, FENG J Q, CHENG Y J, LIU W L, ZHANG A Q, WANG L, WANG H, ZHANG X Z. A comprehensive review on peptide-bearing biomaterials: From *ex situ* to *in situ* self-assembly [J]. [Coord Chem Rev](#), 2024, 502: 215600.
- [59] WANG F, SU H, XU D, DAI W, ZHANG W, WANG Z, ANDERSON C F, ZHENG M, OH R, WAN F, CUI H. Tumour sensitization via the extended intratumoural release of a STING agonist and camptothecin from a self-assembled hydrogel [J]. [Nat Biomed Eng](#), 2020, 4: 1090-1101.
- [60] TIAN F, GUO R C, WU C, LIU X, ZHANG Z, WANG Y, WANG H, LI G, YU Z. Assembly of glycopeptides in living cells resembling viral infection for cargo delivery [J]. [Angew Chem Int Ed](#), 2024: e202404703.
- [61] ZHU Y, SHMIDOV Y, HARRIS E A, THEUS M H, BITTON R, MATSON J B. Activating hidden signals by mimicking cryptic sites in a synthetic extracellular matrix [J]. [Nat Commun](#), 2023, 14: 3635.
- [62] LI S, DONG S, XU W, TU S, YAN L, ZHAO C, DING J, CHEN X. *In situ* enzyme-induced self-assembly of antimicrobial-antioxidative peptides to promote wound healing [J]. [Adv Funct Mater](#), 2023, 33: 2214454.
- [63] WU B, LIANG J, YANG X, FANG Y, KONG N, CHEN D, WANG H. A programmable peptidic hydrogel adjuvant for personalized immunotherapy in resected stage tumors [J]. [J Am Chem Soc](#), 2024, 146(12): 8585-8597.
- [64] GUO J, WANG F, HUANG Y, HE H, TAN W, YI M, EGELMAN E H, XU B. Cell spheroid creation by transcytotic intercellular gelation [J]. [Nat Nanotechnol](#), 2023, 18: 1094-1104.
- [65] SMITH D J, BRAT G A, MEDINA S H, TONG D, HUANG Y, GRAHAMMER J, FURTMÜLLER G J, OH B C, NAGY-SMITH K J, WALCZAK P, BRANDACHER G, SCHNEIDER J P. A multiphase transitioning peptide hydrogel for suturing ultrasmall vessels [J]. [Nat Nanotechnol](#), 2016, 11: 95-102.
- [66] VOTAW N L, COLLIER L, CURVINO E J, WU Y, FRIES C N, OJEDA M T, COLLIER J H. Randomized peptide assemblies for enhancing immune responses to nanomaterials [J]. [Biomaterials](#), 2021, 273: 120825.
- [67] GUO R C, WANG N, WANG W, ZHANG Z, LUO W, WANG Y, DU H, XU Y, LI G, YU Z. Artificial peptide-protein necrosomes promote cell death [J]. [Angew Chem Int Ed](#), 2023, 62: e202314578.
- [68] GE L, XU H, JIANG X, YU J. Oligopeptide self-assembly: Mechanisms, stimuli-responsiveness, and biomedical applications [J]. [CCS Chem](#), 2024, 6: 69-90.
- [69] LIU X, TIAN F, ZHANG Z, LIU J, WANG S, GUO R C, HU B, WANG H, ZHU H, LIU A A, SHI L, YU Z. *In vivo* self-sorting of peptides via *in situ* assembly evolution [J]. [J Am Chem Soc](#), 2024, 146: 24177-24187.

(责任编辑: 王吉晶)