

肽基生物可激活的活体自组装纳米材料及生物医学应用

李茹祥^{1,2}, 任涵^{1,2}, 刘秀梅², 陈志坚¹, 李莉莉², 王浩²

1 天津大学 化工学院, 天津 300350

2 国家纳米科学中心 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190

李茹祥, 任涵, 刘秀梅, 陈志坚, 李莉莉, 王浩. 肽基生物可激活的活体自组装纳米材料及生物医学应用. 生物工程学报, 2022, 38(2): 650-665.

LI RX, REN H, LIU XM, CHEN ZJ, LI LL, WANG H. Peptide-based bioactivated *in vivo* assembly nanomaterials and its biomedical applications: a review. Chin J Biotech, 2022, 38(2): 650-665.

摘要: 在生理环境下原位构筑自组装纳米材料, 由于其生物体内的可控性、相容性及功能性优势, 在临床应用方面具有广泛前景。利用病理条件在体内触发响应, 能够在多重弱键相互作用下自发形成高级有序结构。其中内源性组装触发因素, 如酶、pH、活性氧和配受体相互作用等, 通过生物可激活的体内自组装 (bioactivated *in vivo* assembly, BIVA) 纳米技术, 将材料原位自组装成多种可控结构, 包括纳米颗粒、纳米纤维、凝胶等。而不同的自组装纳米结构带来了新的生物效应, 例如组装诱导滞留效应、靶向增强效应、多价键效应、膜扰动等, 实现了高效药物递送、增强靶向和治疗、优化生物分布、提高成药性等功能, 为肽基自组装材料的生物医学应用提供创新思路和方向。文中系统总结了基于 BIVA 技术的肽基自组装材料响应设计及其不同的生物医学应用, 并对其未来前景进行展望。

关键词: 多肽; 自组装; 纳米技术; 细菌感染; 癌症

Received: April 8, 2021; **Accepted:** May 21, 2021; **Published online:** January 10, 2022

Supported by: National Key Research and Development Program of China (2018YFE0205400); National Natural Science Foundation of China (51873045); the Youth Innovation Promotion Association of the Chinese Academy of Sciences (2017053)

Corresponding authors: WANG Hao. Tel/Fax: +86-10-82545759; E-mail: wanghao@nanoctr.cn

LI Lili. Tel/Fax: +86-10-82545524; E-mail: lill@nanoctr.cn

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFE0205400); 国家自然科学基金 (51873045); 中国科学院青年创新促进会 (2017053)

Peptide-based bioactivated *in vivo* assembly nanomaterials and its biomedical applications: a review

LI Ruxiang^{1,2}, REN Han^{1,2}, LIU Xiumei², CHEN Zhijian¹, LI Lili², WANG Hao²

1 School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350, China

2 CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials & Nanosafety, CAS Center for Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology (NCNST), Beijing 100190, China

Abstract: Based on the self-assembly process occurring in the human body all the time, self-assembled nanomaterials were designed by the researchers. The self-assembled nanomaterials have controllability, biocompatibility and functional advantages *in vivo*. The self-assembled nanomaterials constructed *in situ* under a physiological environment display various biological characteristics which can be used for imaging, therapy, and broad clinical applications. *In situ* self-assembled nanomaterials can boost drug function, reduce toxic and side effects, prolong imaging time and enlarge signal-to-noise ratio. By using pathological conditions to trigger specific responses *in vivo*, well-ordered nanoaggregates can be spontaneously formed by multiple weak bonding interactions. The assembly shows higher accumulation and longer retention *in situ*. Endogenous triggers for *in situ* assembly, such as enzymes, pH, reactive oxygen species and ligand receptor interaction, can be used to transform the materials into a variety of controllable nanostructures including nanoparticles, nanofibers and gels through bioactivated *in vivo* assembly (BIVA) strategies. BIVA strategies can be applied for treatment, imaging or participate in the physiological activities of cells at the lesion site. This review summarized and prospected the design of self-assembled peptide materials based on BIVA technology and their biomedical applications. The nanostructures of the self-assembly enable some beneficial biological effects, such as assembly induced retention (AIR) effect, enhanced targeting effect, multivalent bond effect, and membrane disturbance. Thus, the BIVA nanotechnology is promising for efficient drug delivery, enhancement of targeting and treatment, as well as optimization of the biological distribution of drugs.

Keywords: peptide; self-assembly; nanotechnology; bacterial infections; cancer

多肽由氨基酸通过肽键共价连接而成，广泛存在于自然界生物体内，在人体内发挥多种生物学功能^[1]。因此相较于传统材料，肽基纳米材料具有更好的生物相容性、较低的毒性以及多种生物活性，是理想的生物材料，近些年受到广泛关注。人们对多肽合成方法^[2-3]、结构设计^[4]和生物应用^[5]进行了广泛的研究。然而多肽在体内不稳定、易被降解、生物利用度较低，这些都限制了肽基纳米材料的进一步临床转化。

利用目前快速发展的超分子自组装策略能够解决一部分问题，超分子自组装旨在利用分子间非共价键的相互作用，构建出规整有序的组装体^[6]，并形成一维、二维和三维结构^[7]。目前，利用各种非共价作用力如离子键^[8]、氢键^[9]、疏水键^[10]和 π - π 堆积^[11-12]等设计的体内自组装肽基纳米材料快速发展^[13-15]。虽然已经有文献报道了多肽自组装在生物医学中的应用^[14]，但是缺少体内活性物响应，进而诱发活体自组装

的系统性综述。利用病灶部位异常的酶^[16-17]、pH、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等方式来触发自组装的生物可激活的体内自组装 (bioactivated *in vivo* assembly, BIVA) 策略, 能够在生理环境下原位构建组装体, 降低对正常组织的生物毒性, 能够实现高效精准的药物递送并增强药效, 对肽基纳米材料的临床应用转化起到了关键作用^[18]。

BIVA 自组装材料可以通过酶、pH、ROS 和配受体结合等内源性刺激条件进行响应^[19-24], 详述如下: (1) 酶, 病灶部位存在相对于正常组织过表达的酶, 通过使用这些酶对多肽序列进行剪切, 使得剪切残基亲疏水等性质发生变化, 进而诱导其原位自组装成高级有序结构; (2) pH, 主

要是通过病灶部位病理环境与正常环境 pH 的不同来响应, 比如肿瘤部位的 pH 6.5–6.8 响应, 材料可以在肿瘤的微酸环境中质子化或断键, 进而组装; (3) ROS, 利用肿瘤或炎症部位产生的过量 ROS 将材料氧化, 触发组装; (4) 配受体相互作用 (ligand-receptor interaction), 利用受体蛋白或者局部阳离子作为响应条件, 从而触发材料的自组装。如图 1 所示, 基于 BIVA 策略的药物治疗效果小、副作用小, 为小分子药物载体和纳米药物的开发提供了新的思路。同时基于 BIVA 策略的组装体具有功能多样性和多种生物效应: (1) 我们 2015 年首次提出组装诱导滞留 (aggregation/assembly induced retention, AIR) 效应^[25], BIVA 体系能实现病灶

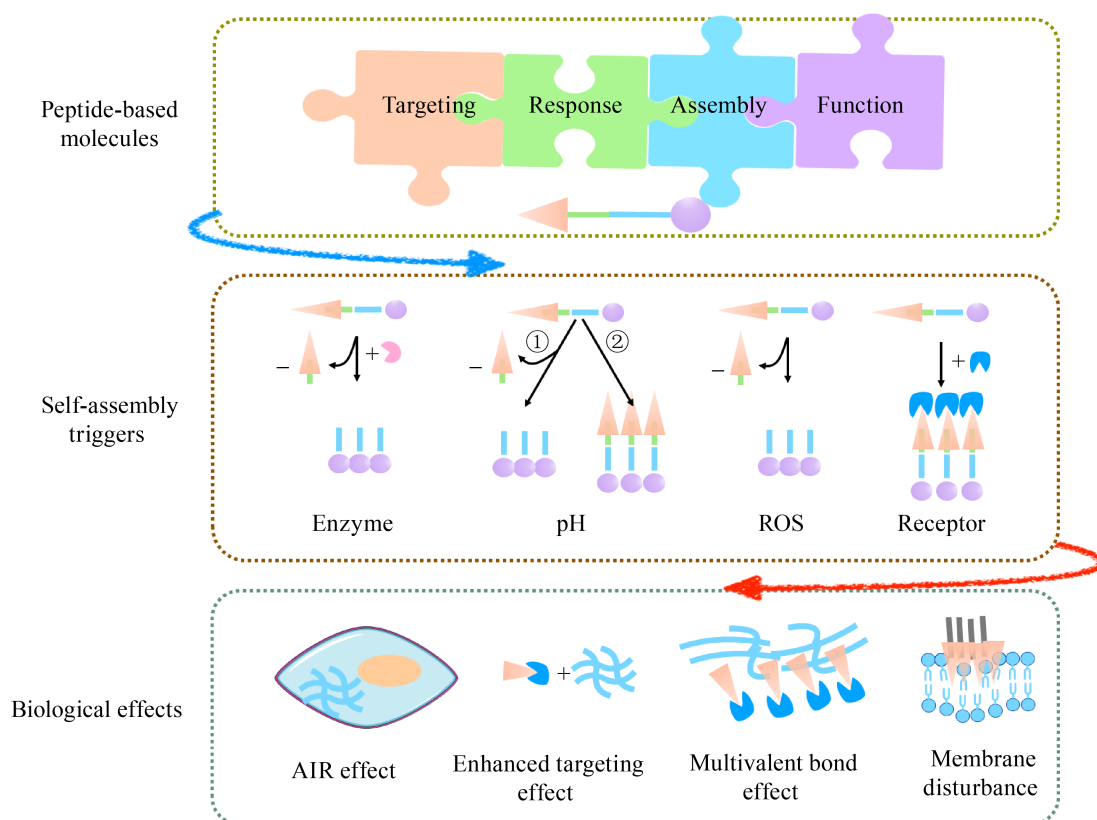


图 1 生物可激活的体内自组装 (BIVA) 纳米材料的示意图

Figure 1 Schematic illustration of bioactivated *in vivo* assembly (BIVA) nanomaterials including modular molecule designs, conditioned assembly mechanisms, and biological effect.

部位内源性诱导的原位自组装,达到长效滞留与富集目的,这被称为组装诱导滞留效应。

(2) 靶向增强效应,带有靶向肽的分子识别病灶区域。(3) 多价键效应,纤维长成后,增强了配受体结合能力,沿着其长轴分布的配体在一维层面密度增加。(4) 膜扰动:组装的动态过程能够扰动细胞膜。

1 内源性组装触发因素

BIVA 策略的内源性触发因素包括 pH、酶、受体蛋白、离子、RNA 等。如图 2 所示,病灶区域微环境异常,如肿瘤的微酸性环境,能够作为触发因素。同时细胞膜表面的某些阳离子、酶、受体,细胞内的 RNA、酶,以及线粒体旺盛活动产生的 ROS,同样能够作为 BIVA 策略的触发因素。

1.1 酶

病理环境异常的生理活动,决定了其会过表达疾病相关的酶,利用病灶区域的酶进行酶剪切,实现内源性响应已经是常用方法。例如

使用预聚合的高分子聚合物颗粒,包裹药物递送至病灶区域,来实现高效的药物递送^[26]。

小分子探针能够与多肽共价结合,通过酶响应原位释放探针残基,残基组装实现响应区域的高效富集,增强成像能力。2016 年, Li 等^[27]设计了一种细菌感染的光声探针,如图 3 所示,利用酶响应肽段 PLGVRG,连接了具有光声成像功能的叶绿素衍生物 Ppa,和能够形成多重氢键并特异性靶向革兰氏阳性菌的万古霉素 (vancomycin, Van)。在响应细菌的肌炎模型中,该分子尾静脉注射到小鼠体内,通过 Van 靶向至感染区域的金黄色葡萄球菌表面并聚集,利用阳性菌过表达的明胶酶进行剪切,这增加了 Ppa 部分剪切残基的疏水性,降低了空间位阻,诱发残基组装成为超分子聚集体,并滞留在感染部位。与非响应细菌的肌炎区域相比,响应细菌肌炎区域的光声信号明显增强,实现了对感染部位的光声造影。

同年, Li 等^[28]利用带有光声成像功能的 P18、胱天蛋白酶 (Caspase-1) 响应肽段 YVHDX 和细胞穿透肽 TAT 设计了分子 P18-YVHDC-TAT。

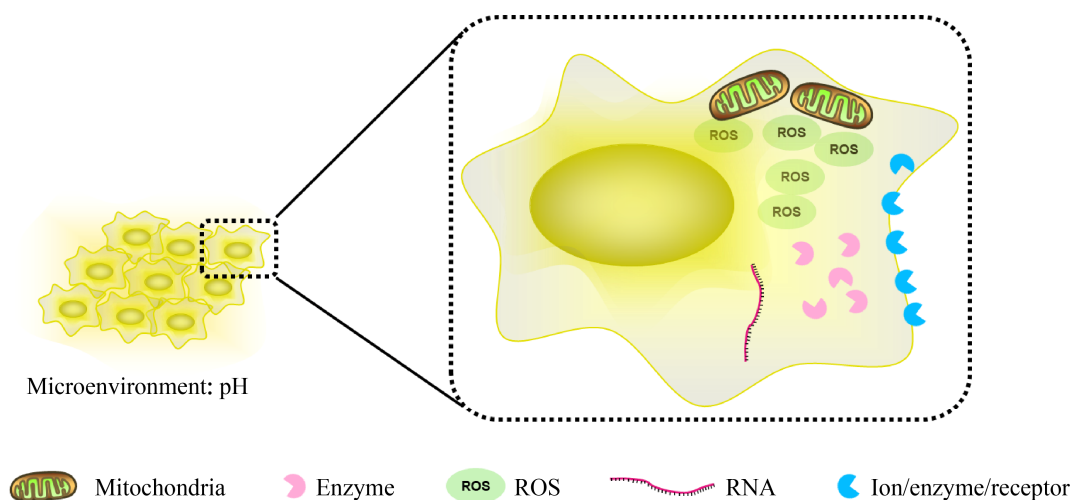


图 2 内源性触发因素及其分布

Figure 2 Endogenous triggering factors and their distribution.

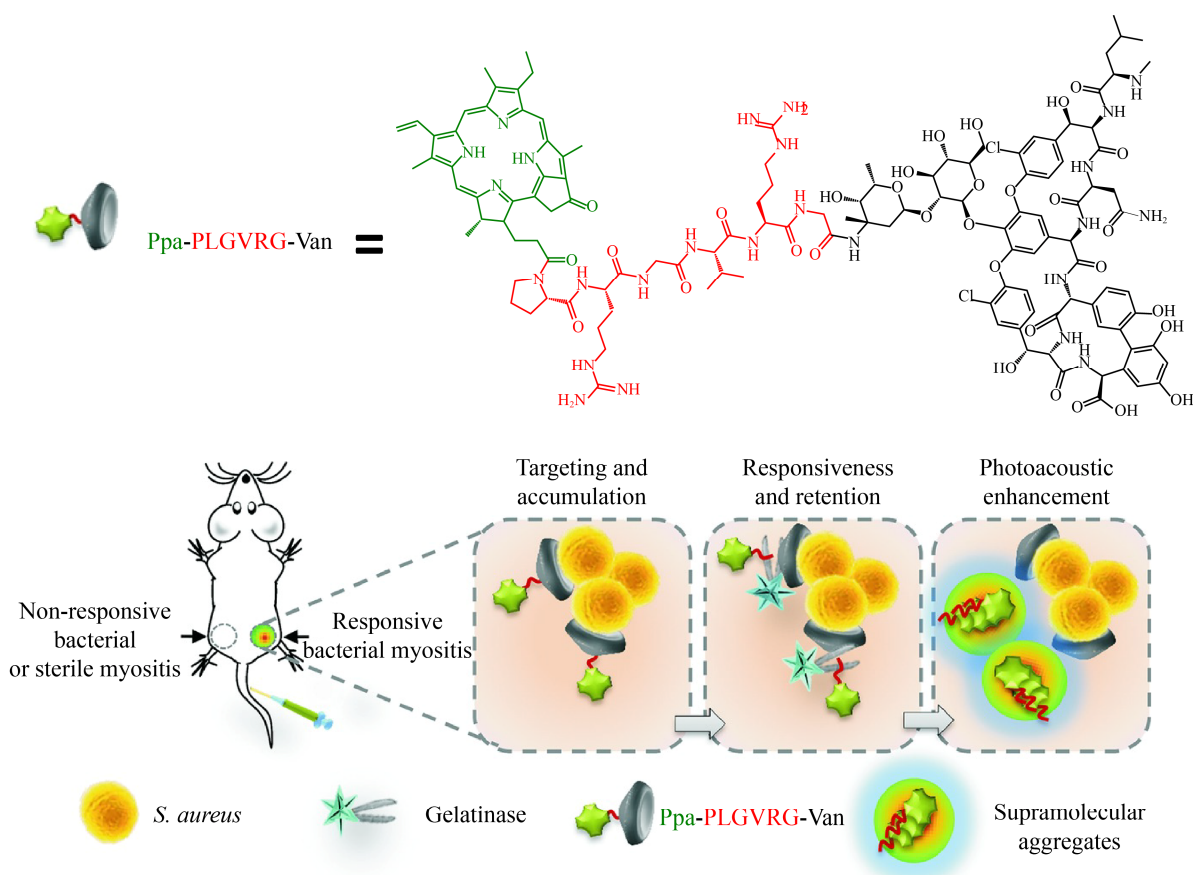


图 3 基于体内原位聚集策略的细菌感染成像示意图^[27]

Figure 3 Illustration of bacterial infection imaging based on an *in vivo* aggregation strategy^[27].

TAT 能够穿过细胞膜，使分子被胞内胱天蛋白酶剪切，残基由于强疏水作用聚集， π - π 堆积诱发组装，并可利用光声信号强度实现对酶的动态监测。

2019 年，Peng 等^[29]报道了一种荧光分子标记肽的单体，能够通过缺氧神经母细胞瘤细胞中过表达的谷氨酰胺转移酶 2 (TG2) 发生催化聚合，转化为弹性蛋白样聚肽 (ELPs)，进而形成纳米颗粒，实现了在肿瘤细胞内的高效富集和成像。在 TG2 过表达的 HeLa 细胞中，该成像探针对缺氧细胞表现出显著的特异性，24 h 后在细胞内滞留率达 55%，为低氧脑肿瘤细胞的生物成像提供了新途径。

2019 年，Wang 等^[30]利用 4-氯-7-硝基-2,1,3-苯并氧杂恶二唑 (NBD-Cl)，合成了一种化合物 1 (NBD-GFFpYG-CCK6)。其中 NBD-GFFpY 作为磷酸酶响应的酶促自组装前体，在碱性磷酸酶 (ALP) 作用下脱除磷酸根，增强残基疏水性并降低分子间空间位阻，诱发组装，并可利用光声信号强度实现对酶的动态监测。

成像时利用聚集诱导发光 (aggregation-induced emission, AIE) 分子作为剪切残基，既能够利用 AIE 分子的疏水性实现组装，又能够通过聚集诱导发光增强信噪比。2021 年，Lu 等^[31]利用 AIE 分子设计了一种肽基荧光探针。探针分子包含一个自组装的 FF 肽四苯乙烯

(TPE)、一个成纤维细胞激活蛋白 (FAP- α) 响应肽段、亲水性肽段和靶向肿瘤细胞的 RGD 靶向肽。FAP- α 是胰腺癌细胞上显著过表达的膜蛋白, 当该探针靶向到肿瘤部位, 由 FAP- α 特异性剪切, FF-TPE 残基由于强疏水作用和 π - π 堆积, 能够自发形成规整组装, 点亮 TPE 荧光。该探针能有效检测肿瘤细胞上的 FAP- α , 具有较高的特异性。同时, 在肿瘤相关成纤维细胞表面原位组装的纳米纤维增强了探针的积累, 延长了细胞成像的滞留时间。

利用酶促的原位组装功能, 能够调控响应区域的生理活动。2019 年, Xu 等^[32]使用 NBD-FFYG 与半乳糖结合, 得到了能在衰老细胞选择性组装形成凝胶的酶响应肽衍生物。材料分子以单体形式游离到细胞周围, 在衰老细胞过表达的 β -半乳糖苷酶 (β -gal) 剪切作用下, 脱除半乳糖, 残基疏水性提升, 自组装形成凝胶。这种策略能够通过原位组装缓解内皮细胞衰老, 同时可以诱导细胞凋亡, 选择性清除衰老的内皮细胞。该工作是利用糖水解酶进行原位组装的第一例报道, 将促进纳米材料对于许多医学应用的发展, 如癌症的治疗和诊断、细胞衰老的延缓和伤口愈合等。

2020 年, Liang 等^[33]使用抗癌药物苯丁酸氮芥 (CRB) 与肽段 YYY 共价结合, 对不同位置的 Y 氨基酸进行磷酸基修饰后, 得到 3 种不同的肽衍生物 CRB-pYYY、CRB-YpYY 和 CRB-YYpY, 并在生理条件下形成寡聚体、短纤维和类囊泡形貌, 肿瘤部位 ALP 酶剪切后残基相同, 脱磷酸化后增强了残基疏水性并降低分子间空间位阻, 得到相同的原位组装结构。有趣的是, 抗肿瘤实验证明, CRB-YpYY 对肿瘤具有最佳的抑制能力, 这为酶响应自组装分子的设计提供了指导。

预组装颗粒能够运输内源性蛋白质, 并于

酶响应后释放。2020 年, He 等^[34]首次报道了利用 BIVA 策略运输内源性蛋白质。该研究使用一种带负电荷的酶可切割肽 MitoFlag, 能够将核组蛋白 (H2B) 运输到癌细胞的线粒体中。最初, MitoFlag 在生理条件下形成纳米颗粒, 外露的负电荷片段与 H2B 的核定位序列发生配受体相互作用, 阻止 H2B 进入细胞核, 当颗粒运动到线粒体附近, 线粒体上的肠激酶 (ENTK) 将 Flag 剪切, 分子两亲性结构发生变化, 颗粒形貌转变为纤维结构, 形成保留 H2B 在线粒体上的复合物, 并促进 H2B 进入线粒体。该工作利用 BIVA 体系, 帮我们更好地理解细胞间交流。

1.2 pH

肿瘤部位与正常组织存在代谢差异, 肿瘤微环境呈现弱酸性 (pH 6.5–6.8), 利用这种差异实现肿瘤部位的特异性响应是目前常用的策略^[35–36]。例如, 纳米药物载体利用 pH 响应, 实现对包载的 DOX 药物的肿瘤部位释放^[37]; 或者酸响应序列诱发组装^[38]。

2015 年, Qiao 等^[39]报道了线粒体穿透肽 KLAK、聚胺酯和聚乙二醇共价结合得到的 pH 响应共聚物, 自组装成为类胶束结构, 作为 KLAK 和 DOX 递送载体, 协同进行肿瘤杀伤。该共聚物在 pH 为 7.4 的溶液中, 自组装形成平均粒径 15.6 nm 的纳米颗粒, 聚氨酯形成疏水内核包裹 DOX 药物, 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 形成亲水外壳稳定胶束结构并且保护表面 KLAK 肽段不受酶的降解。组装体注射进入活体内后, 颗粒通过肿瘤细胞的介导内吞作用将自身负载的细胞穿透肽和 DOX 带入细胞中, 在核内体或溶酶体的酸性环境下, 由于聚乙二醇修饰的聚氨酯叔胺的电离和聚合物链的亲水性增加, 疏水核不再紧密, 胶束粒径增大到 285 nm, 释放 DOX 并与胶束表面的

KLAK 共同杀伤肿瘤细胞。

2017年, Qiao 等^[40]报道了将 pH 响应的细胞毒性肽 KLAK、金属基质蛋白酶 (MMP-2) 响应肽以及聚乙二醇共聚形成 pH 和酶双响应的聚合物, 对细胞毒性肽进行递送。静脉注射后, 共聚物在血液当中自组装形成 100 nm 左右的纳米颗粒 P-S-H, 聚乙二醇作为保护壳, 核中有 pH 响应肽 HLAH。当 P-S-H 到达肿瘤部位后, 受到过表达的 MMP-2 酶和酸性 pH 刺激, PEG 壳酶切脱落, HLAH 质子化使得颗粒重构, 导致新的纳米颗粒形成, 细胞毒性肽在颗粒表面活化, 实现了药物在肿瘤部位的有效富集, 增强了抗肿瘤能力, 同时降低了治疗剂量下的毒性作用。

2019年, Cong 等^[41]报道了在聚硫酸酯骨架上共价结合顺式乌头酸酐 (CAA) 修饰的细胞毒性肽 KLAK 和细胞穿透肽 TAT, 得到聚合物 PT-K-CAA。经小鼠尾静脉注射后, CAA 增强了分子亲水性, 聚合物能够以分子的形式穿透实体肿瘤。一旦到达肿瘤微环境, 在微酸环境中 CAA 降解, 使得聚合物疏水性增强自组装形成 100 nm 左右的颗粒, KLAK 暴露在颗粒表面实现对肿瘤细胞的杀伤。相比于预组装材料, 这种原位自组装材料具有更高的穿透性和更好的治疗效果。

1.3 活性氧 (ROS)

2019年, Cheng 等^[42]首次报道了 ROS 触发细胞内形貌转变, 并利用其多价键相互作用的例子。该工作设计了一种聚合物-多肽偶联物 (PPCs), 由一种通过可水解的缩硫酮与聚乙二醇结合的组装肽 KLVFF、线粒体靶向的细胞毒性肽 KLAK 和聚乙烯醇骨架组成。预先自组装的 PPCs 纳米颗粒可以进入细胞并靶向线粒体, 并且由于大多数肿瘤细胞线粒体周围过度生成 ROS, 缩硫酮基团被氧化降解, 聚乙二醇外壳

脱落, 纳米颗粒向纤维转变, 纤维上规整排布的 KLAK 强化了与线粒体的多价键作用, 从而具有对癌细胞的选择性细胞毒性和强大的体内肿瘤抑制作用。

1.4 配受体相互作用

生物体内配体和受体的结合一般通过分子间作用力来发生, 当配体接近受体的识别域, 能够产生长程静电相互作用和短程氢键作用。这种相互作用, 同样能够触发组装。例如, 利用分子与蛋白质的配受体相互作用, 能够诱发组装。

2017年, Hu 等^[43]设计了一种可变形的层粘连蛋白 (LN) 模拟肽, 通过构建人工细胞外基质 (AECM), 来抑制肿瘤侵袭和转移。如图 4 所示, 材料分子分为 3 种功能组分: (1) 具有聚集诱导发光特征的疏水 BP 用于荧光成像和形成纳米颗粒; (2) KLVFF 肽段用于后 β -片层结构的形成, 进而形貌转变微纤维结构; (3) RGD-YIGSR 肽段用于肿瘤细胞靶向。材料分子通过快速沉淀法形成了纳米颗粒。在静脉注射后, 纳米颗粒与肿瘤细胞表面的受体结合, 发生形貌转变成为纤维附着在细胞表面, 进一步缠绕聚集形成 AECM, 在肺转移模型中, 与对照组相比, 能有效抑制乳腺癌 (82.3%) 和黑色素瘤 (50.0%) 的转移。

2018年, Li 等^[44]报道了一种在肿瘤部位形貌转变成为纤维的超分子纳米材料 BP-KLVFF-RRRKRR, 通过捕获血管内皮生长因子 (VEGF), 实现抗血管生成治疗肿瘤。材料分子可分为 3 种功能组分: (1) 具有聚集诱导发光特征的疏水 BP 用于荧光成像和形成纳米颗粒; (2) KLVFF 肽段用于后 β -片层结构的形成, 进而形貌转变为纤维结构; (3) RRRKRR 肽段作为配体与 VEGF 特异性结合并随后诱导形貌转变。在体外, 材料分子预先组装成为纳米颗

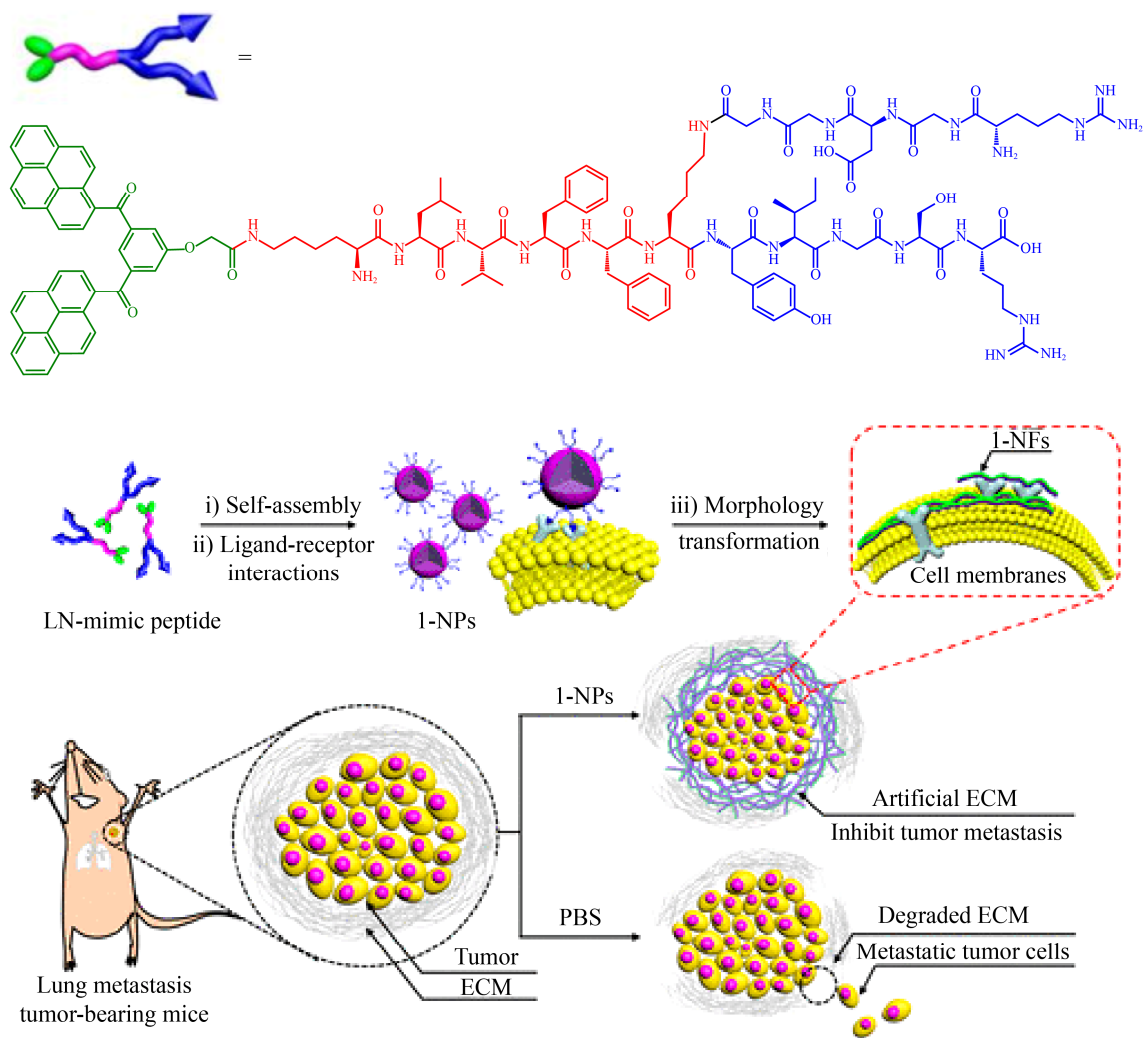


图 4 基于可转化纳米粒子的 AECM 的仿生构建示意图, 用于高效抑制肿瘤侵袭和转移^[43]

Figure 4 Schematic illustration of the biomimetic construction of AECM based on transformable nanoparticles for high-efficient inhibition of tumor invasion and metastasis^[43].

粒, 并与肿瘤部位高表达的 VEGF 结合, 诱导向纤维的形貌转化, 纤维网络中的配体又进一步捕获游离的 VEGF, 实现了对肿瘤血管新生的抑制, 减少肿瘤细胞营养供应, 起到抑制肿瘤迁移 (抑制率为 65.9%) 的作用。

RNA 同样能够与材料产生配受体相互作用。2019 年, Wang 等^[45]设计了一种和胸腺嘧啶共价结合的肽衍生物 D-2, 该分子还包括能够与三磷酸腺苷特异性结合的 D 氨基酸七肽 KKFKLKL、疏水环境响应的荧光探针 NBD-Cl

(4-氯-7-硝基-2,1,3-苯并氧杂二唑)。七肽能够与 RNA 发生配受体相互作用, 并使得 D-2 分子从寡聚体变为纤维结构, 之后进入细胞核并在核内聚集, 纤维上的胸腺嘧啶引发 DNA 复制过程中的 DNA 损伤, 进而诱导细胞凋亡。这项研究为组装体递送进入核内、触发对肿瘤细胞的核内损伤提供了借鉴和思路。

细菌细胞壁表面带有负电荷, 能够与带有正电的 α 螺旋肽发生配受体相互作用, 触发组装。2020 年, Fan 等^[46]设计了一种人体防御素

肽-6 (HD-6) 的模拟肽 HDMP。该分子由 3 部分组成: (1) 能够与革兰氏阳性菌的脂磷壁酸 (LTA) 配受体结合的肽段 RLYLRIGRR; (2) 组装肽 KLVFF; (3) 具有疏水作用的 BP 部分。HDMP 首先自组装成纳米颗粒, 特异性地结合到金黄色葡萄球菌的细胞壁上, 正负电结合, 组装体重构, 形成由分子间氢键稳定结合的纤维结构。这种纤维网络可以捕获细菌, 抑制细菌侵袭。

2 生物效应

如图 5 和表 1 所示, BIVA 策略具有很多生物效应, 包括: (1) AIR 效应, 能够用于细胞内^[47]或细胞外^[48]探针成像, 多肽组装体有原位滞留的能力, 可以延长成像时间。(2) 靶向增强效应, 靶向加酶促组装, 增强了材料的精准递送能力^[49-51]。(3) 多价键效应, 纤维表面规整排列的配体, 能够增强配体的结合能力, 从而杀死细胞^[52]或增强抗菌肽抗菌效果^[53]。(4) 膜扰动, 组装的动态过程可以扰动膜, 使得药物更容易入胞^[54]。

2.1 组装诱导滞留效应 (AIR effect)

与小分子在体内的自由扩散不同, BIVA 体系能够实现病灶部位内源性响应诱导的原

位自组装, 组装体聚集在肿瘤区域, 并且实现病灶部位的长时间滞留, 这称为组装诱导滞留效应^[55-56]。

AIR 效应能够增强感染或肿瘤部位药物积累和保留, 增强药效。2020 年, He 等^[57]设计的药物递送材料分子, 利用 BIVA 体系纤维的组装诱导滞留能力, 选择性杀死肿瘤细胞, 为提高肿瘤细胞识别和降低正常细胞毒性提供了新的思路。

AIR 效应能够使得造影剂高效滞留于病灶部位, 2018 年, Cai 等^[47]开发了一种光声探针 MPC 用于对胞内细菌进行可视化观测。MPC 包括 3 个组成部分: 能够靶向巨噬细胞的甘露糖; 胱天蛋白酶识别并剪切的肽段 YVHDC; 组装后光声信号增强的烷基化叶绿素衍生物 P18-AL。MPC 在生理环境中形成二聚化的三明治结构, 当靶向并进入巨噬细胞时, 巨噬细胞因被金葡菌感染而释放的胱天蛋白酶, 对 MPC 进行酶剪切, P18-AL 释放并由于 π - π 堆积触发组装进而增强光声信号。基于这种方法, 感染部位的平均光声信号比控制部位增强了约 2.6 倍。这种光声造影剂为细胞内细菌感染的诊断提供了一种新的方法。

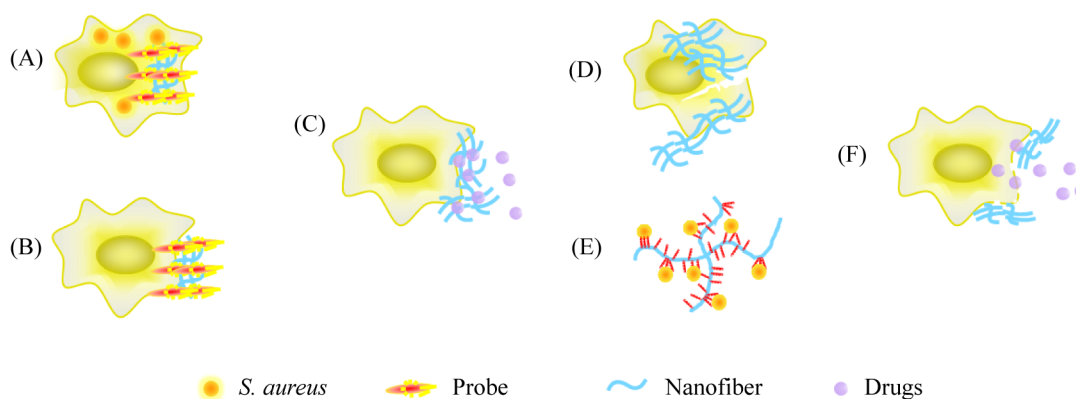


图 5 生物效应及其应用

Figure 5 Biological effect and its applications. (A-B) AIR effect. (C) Enhanced targeting effect. (D-E) Multivalent bond effect. (F) Membrane disturbance.

2019年,Zhao等^[48]设计了一种近红外肽基探针分子(GTDTKTGPAKLVFFC(Cy)TDTG),其中5个苏氨酸(T)中含有亲水羟基、天冬氨酸(D)和赖氨酸(K)等氨基酸提高亲水性和水溶性,GPA为FAP- α 的酶剪切序列,半胱氨酸(C)的巯基用来与近红外菁类染料Cy结合。同时在生理条件下,侧链上的羧基和氨基维持了电荷平衡。该探针可在癌症相关成纤维细胞表面经酶剪切,残基成为两亲性分子,特异性形成纳米纤维。AIR效应使探针增强了在肿瘤周围的聚集和滞留,提高了肿瘤部位信号强度并增强了信噪比。通过体外成像证明,给药24h后,与不组装的分子相比,探针在肿瘤中的信号增强5.5倍,同时选择性组装扩大了代谢差异,使肿瘤中的信号强度分别比肝脏和肾脏高4倍和5倍以上。该探针还增强了肿瘤成像的敏感性,可以看到直径约2mm的微小肿瘤。

2.2 靶向增强效应

具有靶向能力的分子,同时增加其对病理环境的响应,能够提升材料对病灶的识别能力^[58]。

2018年,Peters等^[49]利用共组装策略,实现了对较大药物肽分子的多功能化。该策略利用:(1)源于糖皮质激素膜联蛋白A1的一种肽Ac2-26,通过与血管内皮细胞、白细胞和巨噬细胞上表达的甲酰肽受体2(FPR2)的相互作用,在动脉粥样硬化病变中减轻斑块负担。(2)金属基质蛋白酶2/9(MMP2/9)响应的肽序列GGGPQGIWGQGK。(3)ROS响应的寡聚化脯氨酸。(4)ApoA1 PA:能够靶向动脉粥样硬化区域氧化低密度脂蛋白的载脂蛋白模拟肽。(5)组装片段PA:烷基化VVAAEE肽段。共价方式得到2种内源性响应分子,ROS响应的ROS-Ac2-26 PA和MMP2/9响应的

MMP-Ac2-26 PA,并设计了一种BIVA共组装结构:ROS-Ac2-26 PA:MMP-Ac2-26 PA:ApoA1 PA:PA=1:1:4:4,ApoA1 PA实现对动脉粥样硬化区域的靶向,ROS和MMP响应肽响应后,两亲性分子疏水端疏水能力增强,触发组装成纤维,并持续释放Ac2-26。该工作利用了多个内源性响应肽原位共组装成为纤维,这大大增强了对病灶区域的靶向能力。

2019年,Wang等^[54]报道了一种用于预防肿瘤复发的变形诱导定位(transformation induced localization,TIL)平台,如图6所示,该工作使用靶向肿瘤细胞的肽段RGD、亲水性聚合物PEG、肿瘤部位过表达的人组织蛋白酶B(CtsB)特异性酶切片段GFLG、组装片段LVFF和疏水的抗癌药物喜树碱(CPT)组成前药CPT-LVFFGFLG-PEG-RGD(CPT-LFPR),通过靶向RGD和实体瘤组织的高通透性和滞留(EPR)效应,组装的前药纳米颗粒可在肿瘤细胞内聚集。纳米颗粒在肿瘤细胞高表达的CtsB酶识别剪切后,亲水的PEG外壳脱去,形貌转变成为纤维结构,使纳米药物能够长期滞留在肿瘤部位并持续释放游离药物,从而有效抑制局部肿瘤复发。TIL策略的提出,为非植入方式来抑制术后局部肿瘤复发铺平了道路。

同年,Cheng等^[51]又利用该分子提出了一种自催化形态转变平台,通过动力学控制来提高药物的肿瘤特异性积累。前体药物从纳米颗粒到纤维结构的原位重组是基于成核生长动力学的。在多次给药过程中,可以实现自催化形态转化,跳过缓慢的成核过程,瞬间构建庞大的纳米组装体,并且从纤维药物库中持续释放的游离药物有效地抑制了肿瘤的生长。这种动力学自催化快速构建药物库的方法,为药物的快速聚集和缓慢释放提供了新方法。

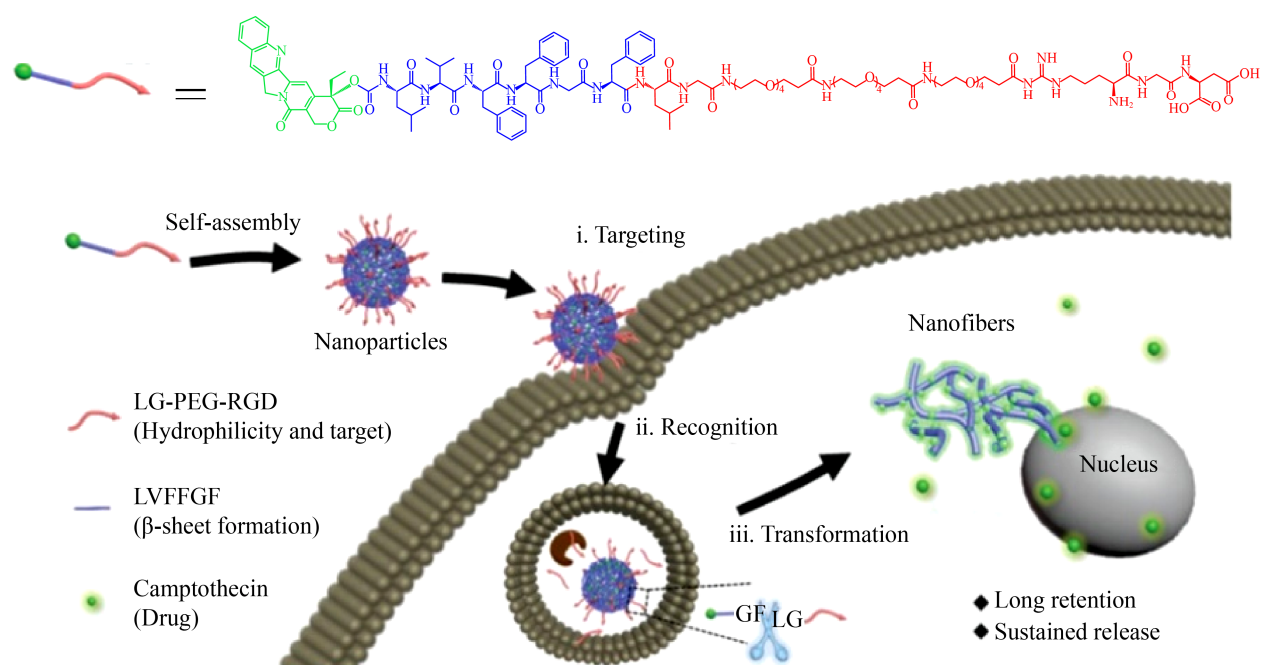


图 6 转化诱导定位 (TIL) 平台抑制术后局部肿瘤复发的示意图^[50]

Figure 6 Schematic illustration of the transformation induced localization (TIL) platform for suppression of postsurgical local tumor recurrence^[50].

2.3 多价键效应

多价键效应是一种依赖于纳米纤维结构实现的功能。纤维长成后，沿着纤维长轴分布的配体能够实现规整排列，从而增强配受体间的结合能力，例如纳米纤维负载的 DNA、多价键效应增强 DNA^[59]和蛋白^[60]的结合等。

2016 年，Xu 等^[52]利用 BP、肽基组装序列 KLVVV 和靶向肽 RGD 共价偶联得到了在 Ca^{2+} 配位诱导下形貌转变的荧光探针 BP-KLVFF-RGD (BKP)。BKP 自身会自组装形成纳米颗粒，当其到达肿瘤细胞（如恶性胶质瘤细胞）时，RGD 能够与过表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 特异性识别，并在 Ca^{2+} 配位的作用下形貌转变成为纤维，纤维的多价键效应增强了配受体的结合能力，纤维的缠绕使细胞死亡。

2017 年，Qi 等^[53]提出了一种原位变形策略，克服了许多抗菌的纳米系统非靶向积累的毒副作用，使得药物能在感染部位特异性积累

并长期保留。如图 7 所示，该工作设计了一种聚合物-肽偶联物 CPC-1，其包含 3 部分：壳聚糖骨架、带有 PEG 末端修饰的白明胶酶酶解肽 (GPLGVRGC) 和抗菌肽 KLAK。CPC-1 最初会自组装成带有聚乙二醇外壳的纳米颗粒，疏水核在内部，功能肽在外壳保护之下。当这些颗粒被广谱细菌，如金黄色葡萄球菌分泌的明胶酶剪切后，PEG 保护壳脱去，纳米结构的亲疏水平衡被打破，纳米颗粒自发转化为纤维结构，增强滞留和聚集能力，并通过增强的分子间相互作用稳定下来，导致抗菌肽暴露在纤维表面，产生多价键作用，增强了抗菌活性。

2.4 膜扰动

如何对耐化疗药物的肿瘤细胞进行药物增敏，一直是热点问题之一。分子的自组装是一个动态过程，利用组装的动态过程，能够增加膜通透性实现药物增敏，2019 年，Wang 等^[54]第一次通过识别反应聚合 (recognition-reaction-

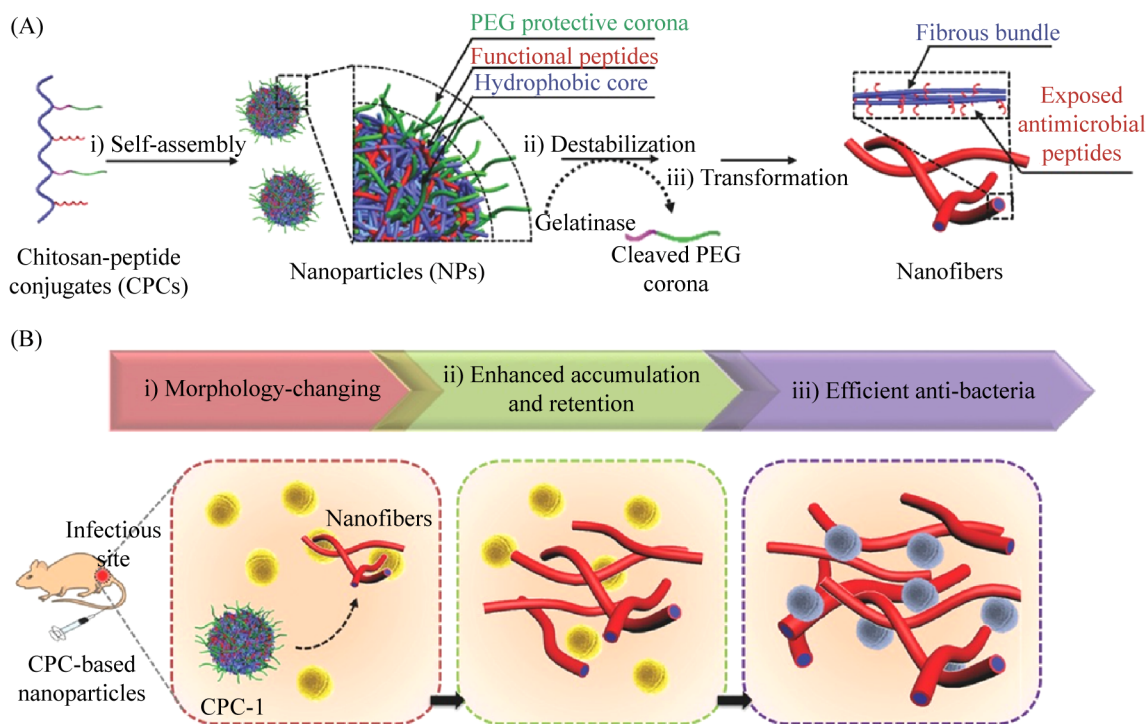


图 7 CPCs 的组装和原位酶促形貌转变策略^[53]

Figure 7 Illustration of the self-assembly of CPCs and the principle of enzyme-induced morphology transformation^[53].

aggregation, RRA) 策略, 在肿瘤细胞膜上原位构建自组装的纤维结构, 提高了肾细胞癌的化疗药物敏感性。该工作设计了 2 种分子, P1-DBCO: 二苯并环辛炔 (DBCO) 共价结合碳酸酐酶 IX (CAIX) 靶向肽 SCYNTNHVPLSPKY; P2-N₃: 利用叠氮基团修饰荧光分子的肽衍生物 APIAQKDELEKLVFFAEC (Cy), 能够在点击反应前保持单分散状态, 反应后触发组装。RRA 策略是一个 3 步的级联过程: (1) 识别: 能够特异性识别在肾细胞癌中大量表达, 而在健康组织中几乎没有表达的碳酸酐酶 IX (CAIX)。 (2) 反应: 随后引入 P2-N₃, 通过点击化学与 P1-DBCO 反应生成能够组装的肽衍生物分子 P3。 (3) 聚集: 反应扩展了疏水单元, 打破了亲疏水平衡, 使得原来的分散状态无法维持, P3 原位组装形成纤维结构, 并且由于组装的动态过程即氢键

生成过程中产生的机械力, 扰动了细胞膜, 使得细胞膜的通透性增加, 然后增强了化疗药物的敏感性。

3 总结与展望

基于 BIVA 纳米技术肽基自组装材料, 最独特的优势就是能够实现材料在人体内的可控组装, 这表现在两点: 一是自组装和响应片段具有明确的分子和结构, 能够作为分子模块参与模块化设计, 这为自组装纳米医用材料的分子设计提供了一个模板和平台, 具有很强的普适性和灵活性, 我们能够通过替换每个模块来适应不同的病症和需求, 相当于为纳米医学提供了一种新的材料库。二是分子对于病理区域的特异性识别能力强, 材料分子在病理区域识别响应物质诱发组装, 这为组装增加了限制条

表 1 BIVA 响应物及应用

Table 1 BIVA response substance and applications

Stimulations	Response substances	Applications	Biological effects	References
Enzymes				
Gelatinase	PLGVRG	Conjugat with peptide for morphology switching to imaging or enhance antibacterial activity	Multivalent bond effect, AIR effect	[27,53]
Caspase-1	YVHDX	Monitor the activity of caspase-1 and thtransform morphology to image	Enhanced targeting effect, AIR effect	[28,55]
TG2	Polymeric active sites (Q and K)	Catalyze polymerization of peptide monomers and imaging	AIR effect	[29]
Phosphatase	GFFpY	Phosphatase promotes pericellular hydrogelation and inhibits cancer cells	AIR effect	[30]
FAP- α	GPA	Turn on fluorecence and monitor the activity of FAP- α	AIR effect	[31,48]
β -gal	FFY(Gal)G	Induce supramolecular hydrogelation for selective identification and removal of senescent cells	Enhanced targeting effect	[32]
ENTK	DDDDK	Turn the micelles to nanofibers and release cargoes	Enhanced targeting effect	[34]
MMP2/9	GGGPQGIWGQGK	Conjugation with peptide and release functional peptides	AIR effect	[49]
CtsB	GFLG	<i>In situ</i> construct drug depots to suppress postsurgical local tumor relapse	AIR effect	[50]
ROS				
	Thioketal	Induce the transformation into nanofibers to enhance destructiveness to mitochondria	Multivalent bond effect	[42]
	Oligoproline	Conjugation with peptide and release functional peptides		[49]
pH				
	Poly(β -amino ester)s	Enlarge the partical size and release DOX	AIR effect	[39]
	HLAH	Reconstruct nanopartical and expose toxic peptide	Enhanced targeting effect	[40]
	Cis-aconitic anhydride	Turn the micelles to nanofibers and expose toxic peptide	Multivalent bond effect	[41]
Ligand-receptor interaction				
Ca ²⁺	RGD	Turn the micelles to nanofibers and inhibit or kill cancer cells	Multivalent bond effect	[43,52]
VEGF	RRRKRR	Turn the nanoparticals to nanofibers and inhibit angiogenesis	Multivalent bond effect	[44]
RNA	KKFKLKL	Condensate with RNA for targeting cell nucleolus	AIR effect	[45]
LTA	RLYLRIgRR	Turn the nanoparticals to nanofibers and capture gram-positive bacteria	Multivalent bond effect	[46]
Click reaction				
	DBCO and N ₃	Extended hydrophobic unit to aggregate into superstructures and enhance chemodrug sensitivity	Membrane disturbance	[54]

件, 使得组装体只在病理区域出现、长效滞留和聚集, 并发挥进一步的功能。而正常组织由于只有少量甚至没有响应物质, 基本无法触发组装, 以更容易代谢的单分子形式, 被人体代

谢。这个过程放大了识别差异, 最终自组装材料基本都以组装体形式存在于病灶部分。

随着纳米医学的发展, 纳米药物如何对病灶部位进行高效成像, 以及提升药物效果、降

低药物副作用一直是纳米生物学的重要研究方向。BIVA 策略的材料通过对病理环境进行响应,如过表达的酶、受体蛋白、异常的 pH 以及大量产生的 ROS 等,能够实现对病灶的特异性识别。同时通过响应后在病灶部位的原位组装,该策略能够实现多种生物效应,提升成像分子和药物的靶向和滞留能力,加强病灶部位和正常组织的分布差异。

然而, BIVA 策略仍存在着挑战和不足,主要是递送效率仍有待提升。BIVA 纳米材料以单体形式存在时,容易被人体代谢;同时大部分组装促发因素如 ROS、pH 等由于特异性不强,很难保证高精度的原位组装。因此 BIVA 纳米材料未来的发展方向在于提高递送效率、降低递送损失、开发更高精度的原位组装响应模式。推动 BIVA 策略的发展将有助于纳米生物医药在增强疗效、降低副作用和长效滞留等方面的进一步优化,为推向临床应用提供有力支撑。

REFERENCES

- [1] Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 2016, 532(7597): 64-68.
- [2] Merrifield RB. Solid phase peptide synthesis. I. the synthesis of a tetrapeptide. *J Am Chem Soc*, 1963, 85(14): 2149-2154.
- [3] 杨新宇, 朱彤, 李瑞峰, 等. 从药物多肽到蛋白质全合成: 酶促拼接的方法原理与前沿应用. *合成生物学*, 2021, 2(1): 33-45.
Yang XY, Zhu T, Li RF, et al. Enzymatic ligation technologies for the synthesis of pharmaceutical peptides and proteins. *Synth Biol J*, 2021, 2(1): 33-45 (in Chinese).
- [4] Rol Á, Todorovski T, Martin-Malpartida P, et al. Structure-based design of a Cortistatin analogue with immunomodulatory activity in models of inflammatory bowel disease. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1869.
- [5] Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, et al. Trends in peptide drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 309-325.
- [6] Gunnlaugsson T. Supramolecular pathways: accessible self-assembly. *Nat Chem*, 2016, 8(1): 6-7.
- [7] 李峰, 门冬, 王殿冰, 等. 生物大分子自组装合成多维纳米生物结构与器件. *生物工程学报*, 2017, 33(3): 404-421.
Li F, Men D, Wang DB, et al. Synthesis of multi-dimensional nano biostructures and biodevices through self-assembly of biomacromolecules. *Chin J Biotech*, 2017, 33(3): 404-421 (in Chinese).
- [8] Kim K, Bae B, Kang YJ, et al. Natural polypeptide-based supramolecular nanogels for stable noncovalent encapsulation. *Biomacromolecules*, 2013, 14(10): 3515-3522.
- [9] Cui HG, Webber MJ, Stupp SI. Self-assembly of peptide amphiphiles: from molecules to nanostructures to biomaterials. *Biopolymers*, 2010, 94(1): 1-18.
- [10] Zhang RY, Sung SHP, Feng GX, et al. Aggregation-induced emission probe for specific turn-on quantification of soluble transferrin receptor: an important disease marker for iron deficiency *Anemia* and kidney diseases. *Anal Chem*, 2018, 90(2): 1154-1160.
- [11] Li SK, Zou QL, Li YX, et al. Smart peptide-based supramolecular photodynamic metallo-nanodrugs designed by multicomponent coordination self-assembly. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(34): 10794-10802.
- [12] Jeena MT, Jeong K, Go EM, et al. Heterochiral assembly of amphiphilic peptides inside the mitochondria for supramolecular cancer therapeutics. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 11022-11033.
- [13] Ouberai MM, Dos Santos ALG, Kinna S, et al. Controlling the bioactivity of a peptide hormone *in vivo* by reversible self-assembly. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1026.
- [14] 于伟康, 张珊珊, 杨占一, 等. 超分子多肽自组装在生物学中的应用. *生物工程学报*, 2021, 37(7): 2240-2255.
Yu WK, Zhang SS, Yang ZY, et al. Application of supramolecular peptide self-assembly in biomedicine. *Chin J Biotech*, 2021, 37(7): 2240-2255 (in Chinese).
- [15] Liu K, Xing RR, Zou QL, et al. Simple peptide-tuned self-assembly of photosensitizers towards anticancer photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(9): 3036-3039.
- [16] Lee SS, Huang BJ, Kaltz SR, et al. Bone regeneration with low dose BMP-2 amplified by biomimetic supramolecular nanofibers within collagen scaffolds. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 452-459.
- [17] Chen C, Song ZG, Zheng XY, et al. AIEgen-based

- theranostic system: targeted imaging of cancer cells and adjuvant amplification of antitumor efficacy of paclitaxel. *Chem Sci*, 2017, 8(3): 2191-2198.
- [18] Jeena MT, Palanikumar L, Go EM, et al. Mitochondria localization induced self-assembly of peptide amphiphiles for cellular dysfunction. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 26.
- [19] An HW, Qiao SL, Li LL, et al. Bio-orthogonally deciphered binary nanoemitters for tumor diagnostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30): 19202-19207.
- [20] Qiao SL, Wang Y, Lin YX, et al. Thermo-controlled *in situ* phase transition of polymer-peptides on cell surfaces for high-performance proliferative inhibition. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(27): 17016-17022.
- [21] An HW, Qiao SL, Hou CY, et al. Self-assembled NIR nanovesicles for long-term photoacoustic imaging *in vivo*. *Chem Commun*, 2015, 51(70): 13488-13491.
- [22] Tong HX, Chen YJ, Li ZH, et al. Glutathione activatable photosensitizer-conjugated pseudopolyrotaxane nanocarriers for photodynamic theranostics. *Small*, 2016, 12(45): 6223-6232.
- [23] Sun J, Du K, Diao JJ, et al. GSH and H₂O₂ co-activatable mitochondria-targeted photodynamic therapy under normoxia and hypoxia. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(29): 12122-12128.
- [24] Wu JY, Chen J, Feng YJ, et al. Tumor microenvironment as the “regulator” and “target” for gene therapy. *J Gene Med*, 2019, 21(7): e3088.
- [25] Zhang D, Qi GB, Zhao YX, et al. *In situ* formation of nanofibers from purpurin18-peptide conjugates and the assembly induced retention effect in tumor sites. *Adv Mater*, 2015, 27(40): 6125-6130.
- [26] Wang Y, Qiao SL, Wang H. Facile synthesis of peptide cross-linked nanogels for tumor metastasis inhibition. *ACS Appl Nano Mater*, 2018, 1(2): 785-792.
- [27] Li LL, Ma HL, Qi GB, et al. Pathological-condition-driven construction of supramolecular nanoassemblies for bacterial infection detection. *Adv Mater*, 2016, 28(2): 254-262.
- [28] Li LL, Zeng Q, Liu WJ, et al. Quantitative analysis of caspase-1 activity in living cells through dynamic equilibrium of chlorophyll-based nano-assembly modulated photoacoustic signals. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(28): 17936-17943.
- [29] Peng B, Zhao X, Yang MS, et al. Intracellular transglutaminase-catalyzed polymerization and assembly for bioimaging of hypoxic neuroblastoma cells. *J Mater Chem B*, 2019, 7(37): 5626-5632.
- [30] Wang YH, Zhan J, Chen YM, et al. Selective pericellular hydrogelation by the overexpression of an enzyme and a membrane receptor. *Nanoscale*, 2019, 11(29): 13714-13719.
- [31] Lu SZ, Guo XY, Zhang FL, et al. Bioactivated *in vivo* assembly (BIVA) peptide-tetraphenylethylene (TPE) probe with controllable assembled nanostructure for cell imaging. *Chin Chem Lett*, 2021, 32(6): 1947-1952.
- [32] Xu TY, Cai YB, Zhong XL, et al. β -galactosidase instructed supramolecular hydrogelation for selective identification and removal of senescent cells. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(50): 7175-7178.
- [33] Liang CH, Wang ZY, Xu TY, et al. Preorganization increases the self-assembling ability and antitumor efficacy of peptide nanomedicine. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(20): 22492-22498.
- [34] He HJ, Guo JQ, Lin XY, et al. Enzyme-instructed assemblies enable mitochondria localization of histone H2B in cancer cells. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(24): 9330-9334.
- [35] Ke WD, Li JJ, Mohammed F, et al. Therapeutic polymersome nanoreactors with tumor-specific activable cascade reactions for cooperative cancer therapy. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2357-2369.
- [36] Li ZH, Wang HB, Chen YJ, et al. pH-and NIR light-responsive polymeric prodrug micelles for hyperthermia-assisted site-specific chemotherapy to reverse drug resistance in cancer treatment. *Small*, 2016, 12(20): 2731-2740.
- [37] Liu YX, Li LL, Qi GB, et al. Dynamic disordering of liposomal cocktails and the spatio-temporal favorable release of cargoes to circumvent drug resistance. *Biomaterials*, 2014, 35(10): 3406-3415.
- [38] Zhang K, Yang PP, He PP, et al. Peptide-based nanoparticles mimic fibrillogenesis of laminin in tumor vessels for precise embolization. *ACS Nano*, 2020, 14(6): 7170-7180.
- [39] Qiao ZY, Hou CY, Zhang D, et al. Self-assembly of cytotoxic peptide conjugated poly(β -amino ester)s for synergistic cancer chemotherapy. *J Mater Chem B*, 2015, 3(15): 2943-2953.
- [40] Qiao ZY, Zhao WJ, Gao YJ, et al. Reconfigurable peptide nanotherapeutics at tumor microenvironmental pH. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(36): 30426-30436.
- [41] Cong Y, Ji L, Gao YJ, et al. Microenvironment-induced *in situ* self-assembly of polymer-peptide conjugates that attack solid tumors deeply. *Angew*

- Chem Int Ed Engl, 2019, 58(14): 4632-4637.
- [42] Cheng DB, Zhang XH, Gao YJ, et al. Endogenous reactive oxygen species-triggered morphology transformation for enhanced cooperative interaction with mitochondria. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(18): 7235-7239.
- [43] Hu XX, He PP, Qi GB, et al. Transformable nanomaterials as an artificial extracellular matrix for inhibiting tumor invasion and metastasis. *ACS Nano*, 2017, 11(4): 4086-4096.
- [44] Li BN, He PP, Yang PP, et al. *In situ* construction of nanonetworks from transformable nanoparticles for anti-angiogenic therapy. *J Mater Chem B*, 2018, 6(32): 5282-5289.
- [45] Wang HM, Feng ZQQ, Tan WY, et al. Assemblies of D-peptides for targeting cell nucleolus. *Bioconj Chem*, 2019, 30(10): 2528-2532.
- [46] Fan Y, Li XD, He PP, et al. A biomimetic peptide recognizes and traps bacteria *in vivo* as human defensin-6. *Sci Adv*, 2020, 6(19): eaaz4767.
- [47] Cai Q, Fei Y, Hu LM, et al. Chemotaxis-instructed intracellular *Staphylococcus aureus* infection detection by a targeting and self-assembly signal-enhanced photoacoustic probe. *Nano Lett*, 2018, 18(10): 6229-6236.
- [48] Zhao XX, Li LL, Zhao Y, et al. *In situ* self-assembled nanofibers precisely target cancer-associated fibroblasts for improved tumor imaging. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(43): 15287-15294.
- [49] Peters EB, Tsihlis ND, Karver MR, et al. Atheroma niche-responsive nanocarriers for immunotherapeutic delivery. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(3): e1801545.
- [50] Cheng DB, Zhang XH, Gao YJ, et al. Site-specific construction of long-term drug depot for suppression of tumor recurrence. *Small*, 2019, 15(39): e1901813.
- [51] Cheng DB, Wang D, Gao YJ, et al. Autocatalytic morphology transformation platform for targeted drug accumulation. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(10): 4406-4411.
- [52] Xu AP, Yang PP, Yang C, et al. Bio-inspired metal ions regulate the structure evolution of self-assembled peptide-based nanoparticles. *Nanoscale*, 2016, 8(29): 14078-14083.
- [53] Qi GB, Zhang D, Liu FH, et al. An “on-site transformation” strategy for treatment of bacterial infection. *Adv Mater*, 2017, 29(36): 1703461. DOI: 10.1002/adma.201703461.
- [54] Wang ZQ, An HW, Hou DY, et al. Addressable peptide self-assembly on the cancer cell membrane for sensitizing chemotherapy of renal cell carcinoma. *Adv Mater*, 2019, 31(11): e1807175.
- [55] Li LL, Liu WJ, Cai Q, et al. *In situ* supramolecular assembly induced by pathological condition for high retention of bioimaging agent delivery. *J Control Release*, 2017, 259: e82-e83.
- [56] Hu XF, Yang PP, He JP, et al. *In vivo* self-assembly induced retention of gold nanoparticles for enhanced photothermal tumor treatment. *J Mater Chem B*, 2017, 5(30): 5931-5936.
- [57] He HJ, Liu S, Wu DF, et al. Enzymatically formed peptide assemblies sequester proteins and relocate inhibitors to selectively kill cancer cells. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(38): 16445-16450.
- [58] Feng ZQQ, Wang HM, Xu B. Instructed assembly of peptides for intracellular enzyme sequestration. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(48): 16433-16437.
- [59] Serrano CM, Freeman R, Godbe J, et al. DNA-peptide amphiphile nanofibers enhance aptamer function. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2(7): 2955-2963.
- [60] Moyer TJ, Kassam HA, Bahnson ESM, et al. Shape-dependent targeting of injured blood vessels by peptide amphiphile supramolecular nanostructures. *Small*, 2015, 11(23): 2750-2755.

(本文责编 郝丽芳)