

· 综述 ·

自组装多肽在生物医药领域的研究进展

张晨羽, 李雪, 钱海*, 黄文龙**

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘要 自组装多肽可利用分子间非共价键作用力自发或触发自组装, 形成有序的纳米结构, 表现出单个多肽分子或低级分子聚集体所没有的独特特性与功能, 近年来该领域已成为分子自组装研究的热点之一。根据自组装是否受外界环境的调控将其分为自发型和触发型两种类型, 详细介绍了自组装多肽的分类以及其在生物医药领域中的应用前景, 包括作为抗肿瘤药物及抗生素药物; 作为药物载体改善药物的性质, 实现药物靶向性; 以及在细胞培养支架、组织修复、生物医学检测等方面的应用。

关键词 自组装多肽; 释药载体; 靶向; 应用

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2015)02-0250-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150219

Self-assembled peptide: insights and biomedicine applications

ZHANG Chenyu, LI Xue, QIAN Hai*, HUANG Wenlong**

Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Self-assembled peptides occur via inter-molecular non-covalent assembly, spontaneity or triggering, and the formed nanostructures have been found to have certain features and functions which are not shown by the original peptide molecules or low-hierarchical molecules. There are growing attentions on the self-assembled peptide. This review provides detailed classifications of self-assembled peptides, i. e., spontaneity and triggering, according to how the self-assemble responds or adjusts to outer environment. In addition, the summary offers potentials of their applications in biomedicine, such as anti-tumor and anti-bacterial medicine, drug carriers modifying pharmaceutical features of drugs, enhanced drug targeting, matrix as cell culture, tissue regeneration, and biomedicinal detection.

Key words self-assembled peptides; drug carrier; targeting; applications

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81172932, No. 81273376)

分子自组装是近年来备受关注的研究领域。分子通过分子间的相互作用形成具有有序结构的聚集体, 表现出单个分子或低级分子聚集体所没有的特性与功能。通过调控分子间的相互作用和协同效应影响自组装行为的研究, 为化学、物理、生物及材料等学科交叉融合提供了新的契机^[1]。

多肽自组装作为分子自组装的重要组成部分, 具有生物相容性良好、易于改造、可降解以及抗免

疫反应等特性, 已成为材料科学、组织工程和药物传递等领域中的研究热点之一。多肽依靠分子间的非共价键相互作用(如疏水作用、范德华力、氢键、 π - π 堆积作用等), 自组装成各种高度有序的纳米结构, 如纳米纤维、纳米管、囊泡、纳米粒等^[2](图1)。这些纳米结构可用于抗肿瘤及杀灭微生物药物的设计, 作为药物载体可以改善药物的性质, 达到特异性靶向和缓释作用, 还可以用于细胞

培养及生物医学检测,为医药领域发展带来新动力。本文详细介绍多肽的自组装的分类以及在生物医药领域的应用。

1 多肽自组装的分类

多肽分子的自组装是其内部分子间作用力相互影响的结果。作用力达到平衡时,便形成特殊而有序的纳米结构。而外界环境的变化可能会影响内部作用力的平衡。根据多肽自组装是否需要外界环境的调控,可将其分为两类,自发型自组装结构和触发型自组装结构。

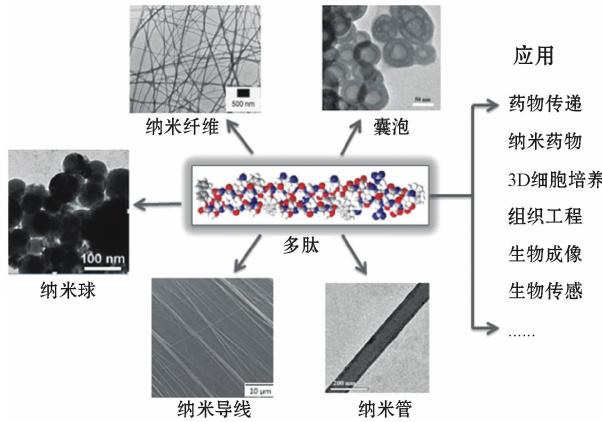


图1 多肽自组装形成的纳米结构及其应用

1.1 自发型自组装

自发型自组装是指多肽溶解在水溶液中,可以自发地形成组装体。Zhang 等^[3]设计了一系列类似表面活性剂的短肽 A₆D、V₆D、V₆D₂ 及 L₆D₂,具有亲水性的头部天冬氨酸(D),以及多个疏水性氨基酸组成的尾部,如丙氨酸(A)、缬氨酸(V)及亮氨酸(L)。每条多肽长度约 2 nm,与生物磷脂相似,在水溶液中两条多肽疏水性的尾部相互靠拢避免与水接触,而亲水头部则分布在外侧,彼此相互作用形成封闭的环,然后顶部依次叠加,多个环组合在一起,使体系能量最低化,最终形成纳米管以及囊泡。Cavalli 等^[4]报道了两亲性脂肽 ALPs,包含疏水性的磷脂尾巴以及亲水的多肽片段(Leu-Glu)_n,($1 \leq n \leq 4$),可在空气和水的界面以 β -折叠的结构自组装成单分子层。

1.2 触发型自组装

触发型多肽自组装是指通过改变外界环境(如 pH、温度、离子浓度、光照、受体-配体敏感等^[5-8])引导的自组装。目前大部分的研究主要集

中在这种类型上,其良好的可控性为多肽自组装技术在材料和医药方面的潜在应用提供了基础。已报道的触发型多肽自组装有以下 4 种:

1.2.1 pH 敏感型自组装 外界 pH 环境的变化会影响氨基酸残基的电性,从而影响多肽分子间的静电作用。Schneider 等合成的 MAX1 多肽由疏水性的缬氨酸(V)和亲水性的赖氨酸(K)交替排列组成,并在肽序中间引入 Val-DPro-LPro-Thr 片段构建 U 型弯曲,形成 β -发夹结构。酸性条件下,带正电的游离氨基静电排斥,升高溶液的 pH 可屏蔽静电作用,使得 MAX1 中的赖氨酸在外侧,缬氨酸在内侧,形成一个稳定的 β -发夹结构,自组装成纳米纤维并进一步形成水凝胶。Kang 等^[9]合成的连接十六烷酸的多肽 C₁₆H₃₂O₂-RLRRRLRARARA,在碱性溶液中可以形成稳定的水凝胶,但在浓盐酸蒸汽中凝胶溶解。多肽可以随着溶液中 pH 的改变实现溶液与水凝胶状态的互相转换。

1.2.2 光敏感型自组装 在多肽分子中引入光敏基团,可影响多肽的自组装行为。Chen 等^[10]用偶氮苯基联连接对称的两条 α -螺旋肽(Ac-ARA₄EAAA),在紫外光($\lambda = 365$ nm)和可见光的交替照射下,偶氮苯基团能实现反式和顺式结构互变,从而导致分子的 Z 型和 U 型结构之间的可逆转变,影响自组装的行为。在酸性条件下,紫外光照射使自组装结构从纳米纤维变成纳米球,接着使用可见光照射,纳米纤维形态恢复。而在碱性条件下可实现纳米球和囊泡的可逆互变。

1.2.3 温度敏感型自组装 温度的改变影响多肽的溶解度,温度过高时会破坏体系中的氢键作用,对多肽自组装形成的机制和速率均造成影响。Rughani 等^[11]发现,温度升高后,多肽 MLD(KVKVKVKVKV^DP^LPTKVKVKVKV)发生自聚,诱导多肽二级结构向 β -折叠转变,进一步形成交联的纤维结构,最终使多肽成胶,并且胶体受到外力破坏后可以迅速恢复强度。

1.2.4 受体-配体敏感型自组装 Gao 等^[12]近年来开发了一系列酶敏感多肽自组装结构。利用酶的特性特异性的将多肽链上的某一基团从肽链中解离出来,或者催化多肽与另一化合物发生连接,从而改变多肽的亲疏水性特性,最终实现自组装^[13]。常用的酶有酯酶、磷酸酯酶、嗜热菌蛋白酶、胰蛋白酶、 β -内酰胺酶和凝血酶等^[14]。Yang

等^[15]设计的两亲性多肽萘乙酸-FFGEY, 利用萘乙酸的疏水作用以及亲水端多肽链间的氢键作用, 自组装成纳米纤维结构。磷酸激酶能使肽链上的羟基磷酸化, 导致多肽的亲水性增加, 自组装结构被破坏, 纳米纤维分解。再加入磷酸酯酶去磷酸化, 纳米纤维结构很快恢复并更有序。因此通过激酶/磷酸酯酶开关可以调控多肽的磷酸化和去磷酸化, 进而调节自组装行为。Williams 等^[16]发现嗜热菌蛋白酶或胰凝乳蛋白酶可以催化 9-芴甲氧羰基(Fmoc)保护的苯丙氨酸(F)和二肽 FF 反应, 生成的 Fmoc-FFF 三肽可以自组装。

2 多肽自组装在生物医药领域的应用

多肽自组装形成的纳米材料具有生物活性高、毒性低、生物相容性好、修饰改造简单等优点, 在生物医药领域呈现出良好的应用前景, 如抗肿瘤和抗生素药物设计、药物传递、细胞培养支架及组织修复, 以及生物医学检测等^[17]。

2.1 抗肿瘤药物

多肽自组装在形成不同形态聚集体的过程中, 会结合周围的水分子, 对肿瘤细胞内的生理环境造成影响, 改变细胞质的黏度, 扰乱细胞内的正常生理平衡, 从而达到杀灭肿瘤细胞的目的。

Yang 等^[18]制备的酯酶敏感的两亲性多肽前体 C₁₀H₇CH₂C(O)-FF-NHCH₂CH₂OCOCH₂CH₂COOH 通过自由扩散进入肿瘤细胞内, 利用肿瘤细胞内高表达的酯酶, 脱去丁二酸释放出两亲性的多肽, 自

组装得到纳米纤维, 最终形成水凝胶, 从而影响肿瘤细胞内正常的生理平衡达到杀灭肿瘤细胞的效果。实验结果表明该两亲性多肽能杀死大部分的 HeLa 细胞, 而对正常成纤维细胞 NIH3T3 几乎无影响, 具有选择性。

PTP-7b 肽(FLGALFKALSHLL)可以在溶液中形成 α 螺旋构象, 被吸引到带负电荷的细胞膜并插入到膜上。随着多肽逐渐聚集浓度增大, 可自组装形成聚集体, 深入到细胞膜内造成跨膜聚集。由于膜内外环境的差异, 聚集体深入到膜内的部分变成游离肽, 与细胞膜上极性的磷脂分子组装成类似外排小泡的聚合物, 不断被细胞膜外排, 最终导致膜的整体性被破坏, 细胞快速裂解^[19]。

另外, Chen 等^[20]设计的 A_mK_n(2≤m≤13; 1≤n≤4)系列两亲性短肽容易发生自组装, 形成较为规则、尺寸在 10~100 nm 的纳米小球和纳米短棒, 优先与肿瘤细胞的细胞膜结合, 插入磷脂膜内部, 破坏肿瘤细胞的稳定性, 并进入细胞内部作用于细胞器, 诱导细胞凋亡, 具有很强的抗肿瘤活性。

2.2 抗生素类药物

当前日益严重的微生物耐药性问题迫切需要新型抗菌制剂的出现。近年来发现很多自组装多肽具有良好的抗菌效果, 这种新型抗生素通过选择不同的氨基酸组成提高它们对细菌细胞膜的选择性和渗透性, 降低细胞溶血作用发生的可能性, 设计较为灵活, 引起了众多研究者的关注^[21~22](表 1)。

表 1 自组装多肽在抗菌方面的应用

多肽序列	自组装结构	应用
胆固醇-G ₃ R ₆ YGRKKRRQRRR ^[26]	纳米粒	对细菌、酵母及真菌有强抑制作用
VVKVVRVKV ^D P ^L PTKVVKVRVKV ^[27]	纳米纤维	能杀死耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
(KIGAKI) ₃ -T ^D P ^L -PG-(KIGAKI) ₃ ^[28]	纳米纤维	抑制大肠杆菌生长
Ac-A _m K-NH ₂ (m=3,6,9) ^[29]	纳米管, 双层膜	抗微生物试剂, 稳定膜蛋白
C ₁₆ H ₃₁ -KXK(X=A,G,L,K) ^[30]	纳米纤维, 胶束	抗菌作用
FLGALFRALSRL ^[31]	纳米纤维	选择性地抑制细菌生长
KLKLLLLLKLK-NH ₂ ^[32]	纳米纤维, 棒状	杀灭细菌, 无溶血作用

Montenegro 等^[23]制备了 D- 和 L-氨基酸交替的环状八肽 cyclo-(^DKQ^DRW^DLW^DLW), 可通过分子间的氢键作用形成纳米管, 再选择性嵌入细菌的脂质双分子层中形成跨膜管状通道转运离子, 增加膜的穿透性, 能够杀灭小鼠体内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。这种独特的作用机制缩短了杀菌时间, 并

可以降低耐药性的产生。

Yang 等^[24]设计的含有萘乙酸疏水端基的两亲性肽 C₁₀H₇CH₂C(O)-FFY-(PO(OH)₂), 进入细菌体内利用其内环境中过度表达的磷酸酯酶, 分解掉多肽链上磷酸基团, 改变多肽的亲疏水性, 自组装形成纳米纤维, 进一步形成水凝胶, 造成细菌内

正常生理环境被破坏,达到杀灭细菌的目的。

另外,Chairatana 等^[25]对人体 α -防御肽 HD6 (AFTCHCRRSCYSTEYSYGTCTVMGINHRFCCL) 进行研究发现这种肽可杀灭革兰阴性和阳性细菌,并防止人体胃肠病原体李斯特菌侵入。其抗菌机制为 HD6 容易自组装形成纳米纤维,进而形成纳米网络捕获细菌,防止其向其他组织扩散,达到阻止细菌入侵的目的。

2.3 药物传递和缓控释

两亲性多肽可自组装形成纳米管、囊泡、胶束等聚集形态。其疏水端用于锚定细胞膜,与非极性药物非共价作用,而亲水端也能用于药物靶向和增加水溶性,通过静电作用与药物形成复合物,可作为药物、基因的载体^[33-34],是一类性能优异的药物缓释材料(表 2)。如两亲性多肽 Ac-AAVLLL-WEE 能够自组装成囊泡,包裹疏水性酰菁通过内吞作用转运入细胞中起到杀灭细胞的效果,同时囊泡本身没有细胞毒性^[35]。另外,Hua 等^[36]合成的多肽 SAMTA7 (RADARADARADAPVGLIGRADA-RADARADA) 可将紫杉醇包裹进自组装结构中,延长其在血液中的停留时间并降低毒性,另外肽序中

含有 PVGLIG 的片段,能特异性靶向到基质金属蛋白酶 MMP-2 高表达的肿瘤细胞内(HT1080),显著提高紫杉醇的抗肿瘤活性。

CADY-1 两亲性肽(GLWWKAWWKAWWKSL-WWRKRKRKA)可以自组装形成具有细胞穿透活性的纳米结构。这种独特的特征使其成为有效的细胞穿透性的药物输送系统。这种两亲性多肽能进行自组装将阿霉素包裹在内形成稳定复合物,既可降低阿霉素的毒性反应,还能够携带其穿过细胞膜,增强阿霉素的治疗作用^[37]。

Xu 等^[38-39]将两亲性五肽(Fomc-FFRGDF)用于抗增生药物的缓释,取得了很好的效果。该肽的 Fmoc 端基的 π - π 相互作用堆积在一起,而肽链端通过反式氢键作用,在生理条件下自组装形成均一稳定的具有纳米纤维微观结构的多肽水凝胶。将抗增生药物氟尿嘧啶包裹在多肽凝胶内,用于兔眼滤过手术治疗。病理学和免疫组化研究结果表明,多肽凝胶能持续释放氟尿嘧啶,有效抑制了滤过性手术后成纤维细胞的增殖,防止滤过泡瘢痕化,使兔眼压在术后 28 d 内均维持在较低水平,提高了兔眼滤过手术的成功率,达到缓释的效果。

表 2 多肽自组装在药物传递方面的应用

多肽序列	自组装结构	应 用
Ac-(AF) ₆ -H ₅ K ₁₅ -NH ₂ ^[40]	核-壳结构的纳米胶束	基因和药物传递
FEFEFKFK ^[41]	水凝胶	将利多卡因和氟比洛芬运送至局部黏膜
C ₁₆ H ₃₁ -GTAGLIGQERGDS ^[42]	长纳米纤维	细胞黏附,迁移和药物传递
VVVVVVKKGGRGS ^[43]	壳-核结构的胶束	抗肿瘤药物传递
Ac-(RADA) ₄ -NH ₂ ^[44-45]	纳米纤维	脂溶性药物(吲哚洛尔、奎宁和噻吗洛尔马来酸)的控制释放
RGDSK-RNT ^[46]	纳米纤维	地塞米松缓控释
KFG ^[47]	纳米球	肿瘤偏酸微环境下释放阿霉素
Indomethacin-Hyp-Ala ^[48]	水凝胶	在水和有机溶剂中均能成胶,具有抗炎效果

2.4 细胞培养支架和组织修复

自组装多肽在水溶液中能自发组装形成水凝胶,可作为细胞培养的一种潜在基质,它具有以下优点^[49]:①水凝胶的物理性质类似体内正常细胞外的微环境,将细胞包裹在 3D 纳米结构中,表面积和体积比大,且含水量大,利于细胞的黏附、增殖、迁移和分化,改善细胞功能;②其空腔及间隙可使一些大分子物质、营养物质及代谢产物自由通过;③具有低毒、较好的生物相容性和生物降解性的优点;④多肽序列便于设计改造。自组装多肽材料在生物组织工程中得到了广泛应用,作为支架材料的应用前景非常广阔^[50]。

Kyle 等^[51]报道的 RAD16 和 EAK16 类型的离子交互型多肽,极性和非极性氨基酸交替排列,易在空间上通过氢键作用诱导形成 β -折叠构象,在水溶液中自组装形成纳米纤维并进一步形成水凝胶,不仅能使细胞存活和移动^[52],还能使生长因子和营养素等缓慢扩散进出^[53],是可控制细胞分化的理想培养基质和再生医学的理想材料^[54-55]。其中最具有代表性的多肽 RADA16-I (Ac-RADARA-DARADARADA-NH₂) 已经商品化(PuraMatrix),广泛应用于多种组织和细胞培养^[56]。Matson 等^[57]将含有 RADA16-II 自组装形成的水凝胶与 PC12 神经细胞共同培养,发现该多肽水凝胶不仅能使该

神经细胞附着生长,还能使其发射出较长的神经轴突,促进体外神经元之间活性突触的形成。除此之外,此材料还不会引起免疫反应和组织炎症,有很好的生物相容性。Chen 等^[58]设计的 MAX 系列肽可以形成 β -发夹结构,在 DMEM 细胞培养基中自组装成多肽水凝胶,可作为细胞生长的支架材料。

2.5 生物医学检测

β -内酰胺类抗生素(β -lactams)是临床最常用的一类抗生素,其化学结构中具有 β -内酰胺环,通过抑制细菌细胞壁的肽聚糖合成而达到杀菌的效果。但是,产生 β -内酰胺酶分解此类抗生素的耐药菌的出现增加了感染性疾病治愈的难度,并迫使人类寻找新的对抗微生物感染的方法。因此,检测 β -内酰胺酶是否存在并筛选其抑制剂具有重要意义。Yang 等^[59]将头孢烯结构与自组装短肽 Fmoc-FF 通过连接臂偶连在一起,当存在 β -内酰胺酶时,头孢烯结构中的内酰胺环断裂,从而释放出多肽 Fmoc-FF,迅速自组装成纳米纤维并进一步形成水凝胶。实验结果表明,广谱 β -内酰胺酶耐药菌和超广谱耐药菌中有成胶的现象,而作为对照的敏感大肠杆菌无水凝胶产生。这种方法相对于传统的荧光法和比色测定法具有简单、快速、准确的优点,并且肉眼就可观察到是否成胶,无需专业仪器,成本低,易于检测,有望应用于临床。

3 总结与展望

多肽通过超分子自组装形成纳米纤维、纳米管、囊泡及胶束等纳米聚集体,具有易自组装且结构稳定、生物相容性良好、细胞毒性小、可生物降解且降解产物易被吸收代谢等优点,被广泛应用于纳米药物、药物传递、3D 细胞培养、组织工程及生物传感等。

但是多肽自组装技术仍然面临很多挑战:如自组装机制需进一步阐明,自组装聚集体的结构不能准确预测和控制,多肽水凝胶机械强度较低等,仍需要继续研究和改进。自组装多肽还需进一步改性使其具有特殊功能。相信随着这一领域的不断发展,将会对生物医药和材料学等领域产生新的发展。

参考文献

[1] Petkau-Milroy K, Brunsved L. Supramolecular chemical biology:

bioactive synthetic self-assemblies [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, 11(2):219–232.

- [2] Fiechman G, Gazit E. Self-assembly of short peptides to form hydrogels; design of building blocks, physical properties and technological applications [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(4):1671–1682.
- [3] Hamley IW. Self-assembly of amphiphilic peptides [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(9):4122–4138.
- [4] Cavalli S, Handgraaf JW, Tellers EE, et al. Two-dimensional ordered β -sheet lipopeptide monolayers [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(42):13959–13966.
- [5] Wang H, Ren C, Song Z, et al. Enzyme-triggered self-assembly of a small molecule: a supramolecular hydrogel with leaf-like structures and an ultra-low minimum gelation concentration [J]. *Nanotechnology*, 2010, 21(22):225606.
- [6] Ou C, Wang H, Yang Z, et al. Precursor-involved and conversion rate-controlled self-assembly of a ‘supergelator’ in thixotropic hydrogels for drug delivery [J]. *Chinese J Chem*, 2012, 30(8):1781–1787.
- [7] Li X, Gao Y, Kuang Y, et al. Enzymatic formation of a photoresponsive supramolecular hydrogel [J]. *Chem Commun*, 2010, 46(29):5364–5366.
- [8] Parrott MC, Luft JC, Byrne JD, et al. Tunable bifunctional silyl ether cross-linkers for the design of acid-sensitive biomaterials [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(50):17928–17932.
- [9] Kang YJ, Zhou XR, Luo SZ. Synthesis and characterization of a pH-responsive amphiphilic peptide hydrogel composed of pal-RL-RRLRARARA [J]. *China Sci Paper (中国科技论文)*, 2012, 6(7):437–441.
- [10] Chen CS, Xu XD, Li SY, et al. Photo-switched self-assembly of a gemini α -helical peptide into supramolecular architectures [J]. *Nanoscale*, 2013, 5(14):6270–6274.
- [11] Rughani RV, Branco MC, Pochan DJ, et al. De novo design of a shear-thin recoverable peptide-based hydrogel capable of intrafibillar photopolymerization [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(19):7924–7930.
- [12] Gao Y, Yang Z, Kuang Y, et al. Enzyme-instructed self-assembly of peptide derivatives to form nanofibers and hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2010, 94(1):19–31.
- [13] Dehsorkhi A, Hamley I W, Seitsonen J, et al. Tuning self-assembled nanostructures through enzymatic degradation of a peptide amphiphile [J]. *Langmuir*, 2013, 29(22):6665–6672.
- [14] Hirst AR, Roy S, Arora M, et al. Biocatalytic induction of supramolecular order [J]. *Nat Chem*, 2010, 2(12):1089–1094.
- [15] Yang Z, Liang G, Wang L, et al. Using a kinase/phosphatase switch to regulate a supramolecular hydrogel and forming the supramolecular hydrogel *in vivo* [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(9):3038–3043.
- [16] Williams RJ, Mart RJ, Ulijn RV. Exploiting biocatalysis in peptide self-assembly [J]. *Pep Sci*, 2010, 94(1):107–117.

- [17] Tsitsilianis C. Responsive reversible hydrogels from associative "smart" macromolecules [J]. *Soft Matter*, 2010, **6** (11) : 2372 – 2388.
- [18] Yang ZM, Xu KM, Guo ZF, et al. Intracellular enzymatic formation of nanofibers results in hydrogelation and regulated cell death [J]. *Adv Mater*, 2007, **19** (20) : 3152 – 3156.
- [19] Chen L, Patrone N, Liang JF. Peptide self-assembly on cell membranes to induce cell lysis [J]. *Biomacromolecules*, 2012, **13** (10) : 3327 – 3333.
- [20] Chen C, Pan F, Zhang S, et al. Antibacterial activities of short designer peptides: a link between propensity for nanostructuring and capacity for membrane destabilization [J]. *Biomacromolecules*, 2010, **11** (2) : 402 – 411.
- [21] Debnath S, Shome A, Das D, et al. Hydrogelation through self-assembly of Fmoc-peptide functionalized cationic amphiphiles: potent antibacterial agent [J]. *J Phys Chem B*, 2010, **114** (13) : 4407 – 4415.
- [22] Shankar SS, Benke SN, Nagendra N, et al. Self-assembly to function: design, synthesis, and broad spectrum antimicrobial properties of short hybrid E-vinylogous lipopeptides [J]. *J Med Chem*, 2013, **56** (21) : 8468 – 8474.
- [23] Montenegro J, Ghadiri MR, Granda JR. Ion channel models based on self-assembling cyclic peptide nanotubes [J]. *Accounts Chem Res*, 2013, **46** (12) : 2955 – 2965.
- [24] Yang Z, Liang G, Guo Z, et al. Intracellular hydrogelation of small molecules inhibits bacterial growth [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2007, **46** (43) : 8216 – 8219.
- [25] Chairatana P, Nolan EM. Molecular basis for self-assembly of a human host-defense peptide that entraps bacterial pathogens [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136** (38) : 13267 – 13276.
- [26] Liu L, Xu K, Wang H, et al. Self-assembled cationic peptide nanoparticles as an efficient antimicrobial agent [J]. *Nat Nanotechnol*, 2009, **4** (7) : 457 – 463.
- [27] Salick DA, Pochan DJ, Schneider JP. Design of an injectable β -hairpin peptide hydrogel that kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Adv Mater*, 2009, **21** (41) : 4120 – 4123.
- [28] Liu Y, Yang Y, Wang C, et al. Stimuli-responsive self-assembling peptides made from antibacterial peptides [J]. *Nanoscale*, 2013, **5** (14) : 6413 – 6421.
- [29] Xu H, Wang J, Han S, et al. Hydrophobic-region-induced transitions in self-assembled peptide nanostructures [J]. *Langmuir*, 2009, **25** (7) : 4115 – 4123.
- [30] Makovitzki A, Baram J, Shai Y. Antimicrobial lipopolypeptides composed of palmitoyl Di-and tricationic peptides: *in vitro* and *in vivo* activities, self-assembly to nanostructures, and a plausible mode of action [J]. *Biochemistry-us*, 2008, **47** (40) : 10630 – 10636.
- [31] Chen L, Liang JF. Peptide fibrils with altered stability, activity, and cell selectivity [J]. *Biomacromolecules*, 2013, **14** (7) : 2326 – 2331.
- [32] Naidoo VB, Rautenbach M. Self-assembling organo-peptide bola-philes with KLK tripeptide head groups display selective antibacterial activity [J]. *J Pept Sci*, 2013, **19** (12) : 784 – 791.
- [33] Collier JH, Rudra JS, Gasiorowski JZ, et al. Multi-component extracellular matrices based on peptide self-assembly [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, **39** (9) : 3413 – 3424.
- [34] Branco MC, Pochan DJ, Wagner NJ, et al. The effect of protein structure on their controlled release from an injectable peptide hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2010, **31** (36) : 9527 – 9534.
- [35] van Hell AJ, Crommelin DJA, Hennink WE, et al. Stabilization of peptide vesicles by introducing inter-peptide disulfide bonds [J]. *Pharm Res*, 2009, **26** (9) : 2186 – 2193.
- [36] Hua D, Kong W, Zheng X, et al. Potent tumor targeting drug release system comprising MMP-2 specific peptide fragment with self-assembling characteristics [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2014, **8** : 1839.
- [37] Li Y, Zheng X, Cao Z, et al. Self-assembled peptide (CADY-1) improved the clinical application of doxorubicin [J]. *Int J Pharm*, 2012, **434** (1) : 209 – 214.
- [38] Xu XD, Chen CS, Lu B, et al. Coassembly of oppositely charged short peptides into well-defined supramolecular hydrogels [J]. *J Phys Chem B*, 2010, **114** (7) : 2365 – 2372.
- [39] Xu XD, Liang L, Chen CS, et al. Peptide hydrogel as an intraocular drug delivery system for inhibition of postoperative scarring formation [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2010, **2** (9) : 2663 – 2671.
- [40] Wiradharma N, Tong YW, Yang YY. Self-assembled oligopeptide nanostructures for co-delivery of drug and gene with synergistic therapeutic effect [J]. *Biomaterials*, 2009, **30** (17) : 3100 – 3109.
- [41] Tang C, Miller AF, Saiani A. Peptide hydrogels as mucoadhesives for local drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2014, **465** (1) : 427 – 435.
- [42] Kim JK, Anderson J, Jun HW, et al. Self-assembling peptide amphiphile-based nanofiber gel for bioresponsive cisplatin delivery [J]. *Mol Pharm*, 2009, **6** (3) : 978 – 985.
- [43] Liang J, Wu WL, Xu XD, et al. pH responsive micelle self-assembled from a new amphiphilic peptide as anti-tumor drug carrier [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **114** : 398 – 403.
- [44] Liu J, Zhang L, Yang Z, et al. Controlled release of paclitaxel from a self-assembling peptide hydrogel formed *in situ* and antitumor study *in vitro* [J]. *Int J Nanomed*, 2011, **6** : 2143 – 2153.
- [45] Briuglia ML, Urquhart AJ, Lamprou DA. Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel [J]. *Int J Pharm*, 2014, **474** (1) : 103 – 111.
- [46] Chen Y, Song S, Yan Z, et al. Self-assembled rosette nanotubes encapsulate and slowly release dexamethasone [J]. *Int J Nanomed*, 2011, **6** : 1035.
- [47] Moitra P, Kumar K, Kondaiah P, et al. Efficacious anticancer drug delivery mediated by a pH-sensitive self-assembly of a conserved tripeptide derived from tyrosine kinase NGF receptor [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2014, **53** (4) : 1113 – 1117.

- [48] Roy R, Deb J, Jana SS, et al. Peptide conjugates of a nonsteroidal anti-inflammatory drug as supramolecular gelators: synthesis, characterization, and biological studies [J]. *Chem Asian J*, 2014, 9(11):3196–3206.
- [49] Huang R, Qi W, Feng L, et al. Self-assembling peptide-polysaccharide hybrid hydrogel as a potential carrier for drug delivery [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(13):6222–6230.
- [50] Huang H, Ding Y, Sun XS, et al. Peptide hydrogelation and cell encapsulation for 3D culture of MCF-7 breast cancer cells [J]. *Plos One*, 2013, 8(3):e59482.
- [51] Kyle S, Aggeli A, Ingham E, et al. Production of self-assembling biomaterials for tissue engineering [J]. *Trends Biotechnol*, 2009, 27(7):423–433.
- [52] Galler KM, Aulisa L, Regan KR, et al. Self-assembling multidomain peptide hydrogels: designed susceptibility to enzymatic cleavage allows enhanced cell migration and spreading [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(9):3217–3223.
- [53] Gelain F, Unsworth LD, Zhang S. Slow and sustained release of active cytokines from self-assembling peptide scaffolds [J]. *J Control Release*, 2010, 145(3):231–239.
- [54] Bakota EL, Aulisa L, Galler KM, et al. Enzymatic cross-linking of a nanofibrous peptide hydrogel [J]. *Biomacromolecules*, 2010, 12(1):82–87.
- [55] Nune M, Kumaraswamy P, Maheswari Krishnan U, et al. Self-assembling peptide nanofibrous scaffolds for tissue engineering: novel approaches and strategies for effective functional regeneration [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2013, 14(1):70–84.
- [56] Arosio P, Owczarz M, Wu H, et al. End-to-end self-assembly of RADA 16-I nanofibrils in aqueous solutions [J]. *Biophys J*, 2012, 102(7):1617–1626.
- [57] Matson JB, Stupp SI. Self-assembling peptide scaffolds for regenerative medicine [J]. *Chem Commun*, 2012, 48(1):26–33.
- [58] Chen C, Gu Y, Deng L, et al. Tuning gelation kinetics and mechanical rigidity of β -hairpin peptide hydrogels via hydrophobic amino acid substitutions [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(16):14360–14368.
- [59] Yang Z, Ho PL, Liang G, et al. Using β -lactamase to trigger supramolecular hydrogelation [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(2):266–267.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2015 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中医学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药代动力学等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:《中文核心期刊要目总览》、中国科技论文统计源数据库、中国科学引文数据库等列为药学类核心期刊,屡获国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010年连续3次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为1.171,位居中国药学学术期刊第4位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定 价:30元/期,全年180元

地 址:南京童家巷24号

邮政编码:210009

电 话:025-83271566

传 真:025-83271279

E-mail:xuebao@cpu.edu.cn

<http://www.zgykdxxb.cn>