新型聚类肽生物高分子材料及其在生物医用领域的应用

林敏, 孙静*

青岛科技大学高分子科学与工程学院, 山东省高等学校生物基高分子材料重点实验室, 青岛 266042

* 联系人, E-mail: jingsun@qust.edu.cn

2020-08-30 收稿, 2020-11-12 修回, 2020-12-23 接受, 2021-01-07 网络版发表

国家自然科学基金(51722302, 21674054, 52073153)和山东省自然科学基金(ZR2019JQ17)资助

摘要 聚类肽高分子是一种具有良好生物相容性的新型生物高分子材料. 聚类肽高分子具有与聚肽高分子相似的主链结构, 其取代基位于主链氮原子上, 其主链上不含有手性中心和 $\text{-NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ -氢键相互作用. 因此, 聚类肽高分子具有较为柔顺的主链结构、良好的溶解性, 以及优异的蛋白酶稳定性. 此外, 聚类肽高分子的性能主要由侧链结构和性质决定, 通过对聚类肽高分子侧链结构的合理设计, 可以有效调控其性能. 聚类肽高分子具有类似蛋白质的主链结构, 从而使其具有优良生物相容性以及潜在的生物活性. 本文首先对聚类肽高分子这类新型高分子材料进行了介绍, 进一步对聚类肽高分子常用的合成方法、刺激响应性聚类肽高分子材料、分子自组装构筑新型微纳结构进行了概述, 最后对聚类肽高分子在抗菌、防污涂层、基因转染、药物传递、以及诊疗学等生物医用领域的相关应用及其未来的发展进行了详细的总结阐述.

关键词 聚类肽高分子, 生物医用高分子, 开环聚合, 自组装, 刺激响应性

蛋白质是组成细胞、组织的重要成分, 在生命活动中具有极其重要的意义. 聚肽高分子与蛋白质主链结构相似, 因此其具有优异的生物相容性和可降解性, 在生物医用领域具有良好的研究价值. 聚肽高分子主链的氢键相互作用以及手性中心的存在, 赋予了聚肽高分子不同的二级结构(α -螺旋、 β -折叠等), 可进一步自组装形成不同的纳米结构. 但强氢键相互作用也会使聚肽高分子的溶解性变差, 不利于聚肽高分子的发展^[1,2]. 聚类肽高分子与聚肽的主链结构相似, 但其侧链取代基位于主链氮原子上, 因此聚类肽高分子主链上不含有手性中心和 $\text{-NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ -氢键相互作用. 聚类肽高分子具有较好的主链柔顺性、良好的溶解性、酶稳定性以及优异的生物相容性和生物活性, 在抗菌、基因转染、药物传递、诊疗学等生物医用领域有着广泛的应用^[3,4].

聚类肽高分子的合成方法常采用固相合成和开环聚合两种方法. 由于聚类肽高分子的性质主要由侧链的结构和性质决定^[5], 通过对聚类肽高分子侧基的有效调控, 可以赋予聚类肽高分子不同的结构和性能, 如二级结构、刺激响应性、结晶性等. 这些结构与性能结合自身良好的生物相容性, 使得聚类肽高分子在生物医用领域具有重要的研究价值^[6]. 本文主要对聚类肽高分子最新研究进展、其在生物医用领域的应用以及未来发展进行了详细的介绍.

1 聚类肽高分子的合成方法

目前, 聚类肽高分子的合成主要采用固相合成和开环聚合两种方法. 固相合成法可以实现化学结构的精准调控, 但成本高, 步骤繁琐, 得到的类肽分子量较低. 而开环聚合操作简单, 产率高, 可用于制备结构可

引用格式: 林敏, 孙静. 新型聚类肽生物高分子材料及其在生物医用领域的应用. 科学通报, 2021, 66: 2231-2244

Lin M, Sun J. The recent progress of novel polypeptoid materials and biomedical applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 2231-2244, doi: 10.1360/TB-2020-1090

控、高分子量的聚类肽高分子材料^[5].

1.1 固相合成

聚类肽高分子的固相合成与聚肽高分子相似. 1992年, Zuckermann课题组^[7]提出了一种“亚单体”固相合成法, 进一步提高了固相合成的效率, 简化了合成步骤, 提高了类肽序列的精准调控能力. “亚单体”固相合成法的合成过程如图1(a)所示, 主要包括两个反应过程: (1) 溴乙酸在 N,N' -二异丙基碳二亚胺(DIC)的作用下与树脂载体末端的仲胺发生酰化反应; (2) 树脂载体末端的溴原子与伯胺发生 S_N2 亲核取代反应, 树脂载体末端再次转化为仲胺. 仲胺继续与溴乙酸发生乙酰化反应, 不断重复上述两个过程可得到不同序列的类肽材料.

1.2 开环聚合

近年来, 开环聚合由于操作简单, 可以制备高产率、高分子量的聚类肽高分子材料, 因此得到了广泛的应用.

1.2.1 单体的合成方法

目前, 开环聚合的单体有 N -取代羧酸酐(NNCA)和 N -取代硫代羧酸酐(NNTA)两种, 合成过程如图1(b)所示. 已经报道了多种合成 N -取代甘氨酸的方法, 例如, 利用伯胺与卤代乙酸乙酯制备 N -取代甘氨酸^[8], 利用

乙醛酸和伯胺的反应制备 N -取代甘氨酸^[9]. 此外, 本课题组^[10]报道了利用天然氨基酸与醛基的席夫碱反应制备 N -取代甘氨酸的方法.

N -取代甘氨酸制备NNCA也有两个途径: 第一种为 N -取代甘氨酸在光气(COCl_2)作用下直接发生环化反应, 该方法合成的单体提纯困难, 同时光气毒性较大, 限制了这种方法的发展. 目前, 最常见的制备NNCA的方法是: 首先对 N -取代甘氨酸中的仲胺进行保护, 保护后的 N -取代甘氨酸在亲电试剂的作用下进一步环化得到NNCA^[11].

NNTA的合成路线与NNCA大致相似. 首先采用2-乙氧基甲酰硫醇硫基乙酸与 N -取代甘氨酸进行反应, 进一步在三氯化磷(PCl_3)或三溴化磷(PBr_3)的作用下, 发生环化反应, 制备NNTA^[12].

1.2.2 开环聚合引发体系

NNCA开环聚合通常采用伯胺为引发剂, 合成过程如图1(c)所示. 伯胺引发开环聚合的机理与伯胺引发聚肽单体 N -羧基内酰胺(NCA)中的“normal amine mechanism”机理相似, 即亲核试剂进攻NNCA开环引发聚合, 发生链增长过程, 聚合物的分子量可随单体转化率的增加而线性增长. 但NNCA在聚合过程中可能会发生二聚反应, 生成2,5-二酮哌嗪^[13]. 2009年, Zhang课题组^[14]利用 N -杂化卡宾为催化剂制备了结构可控的环状和线形的均聚物和嵌段共聚物. 2016年, 他们进一步报

图1 聚类肽合成过程. (a) “亚单体”固相合成法; (b) NNCA和NNTA单体的合成; (c) 伯胺引发NNCA开环聚合

Figure 1 The synthetic process of polypeptide. (a) “Submonomer” solid-phase synthesis; (b) synthesis of NNCA and NNTA monomers; (c) NNCA ring-opening polymerization initiated by primary amine

道了利用二氮杂二环(DBU)引发NNCA开环聚合,制备了分布较窄的聚类肽高分子^[15]。凌君课题组^[16,17]相继报道了采用伯胺和稀土催化剂引发NNTA聚合体系。此外,陶友华课题组^[18]报道了利用氨基酸为原料的Ugi反应用于制备聚类肽高分子。该反应可在室温、空气中进行,且不需添加催化剂,反应条件温和,同时引入不同的功能性基团用于生物材料的制备。

2 刺激响应性聚类肽高分子及种类

刺激响应性高分子是一类自身结构或理化性质随外界环境的改变而作出响应的高分子。常见的刺激响应性高分子有温度响应性高分子、光响应性高分子、pH响应性高分子以及氧化还原响应性高分子等。刺激响应性高分子材料在学术界以及工业界都有重要的研究价值。

2.1 刺激响应性聚类肽高分子的合成方法

通过向聚类肽高分子侧链引入功能性基团,可赋予聚类肽高分子不同的刺激响应性。聚类肽高分子的功能化有两种不同的方法:一种是功能单体法;另一种为后修饰法。含有刺激响应性基团(简单的烷基除外)单体的合成,常常会引入易水解基团,不易制备,同时会影响聚合反应的进行。而后修饰法较为简单易行,目前是制备刺激响应性材料的主要方法^[19]。

2015年, Schlaad课题组^[20]报道了通过点击化学对聚(*N*-(丙炔基)甘氨酸)(PNPG)和聚(*N*-(丙烯基)甘氨酸)(PNAG)进行后修饰的方法,制备了不同功能化的聚类肽高分子。该方法为制备更多的功能化聚类肽高分子提供了重要的合成方法。近几年来,随着开环聚合技术的逐渐成熟,一些相对复杂的功能化单体也被成功地合成出来,并通过开环聚合制备了结构可控、分散度较窄的聚类肽高分子。

2.2 温度响应性聚类肽高分子

温度响应性高分子是一类具有广阔前景的刺激响应性材料,在基础研究和应用方面都有着广泛的研究价值。目前报道的温度响应性聚类肽高分子,大多是亲水性聚肌氨酸(Psar)或聚(*N*-(乙基)甘氨酸)(PNEG)和疏水性聚(*N*-(丁基)甘氨酸)(PNBG)组成的无规共聚物。这类聚合物在水中具有低临界共溶温度(lower critical solution temperature, LCST)现象,可通过调控亲疏水链段的组成,对聚合物的浊点温度进行调控^[16,17,21]。Schlaad

课题组^[22]首先报道了含有不同结构的C3(C3=正丙基、烯丙基、炔丙基以及异丙基)侧基的聚类肽高分子。这些聚类肽高分子在水中表现出LCST现象,并且浊点温度与侧链的结构有关。

本课题组^[23]通过点击化学将甲氧基寡聚乙二醇(OEG_x)引入到均聚物PNPG的侧链中,制备了均聚物PNPG-*g*-OEG_x。如图2(a)所示,由于聚合物PNPG-*g*-OEG_x中存在硫醚键,寡聚乙二醇与水之间的相互作用随温度而变化,PNPG-*g*-OEG_x水溶液表现出LCST现象和可逆的相转变行为。通过调节聚合物的聚合度、侧链OEG长度以及浓度,可以对浊点温度进行有效调控。

我们进一步将巯基乙胺和巯基乙酸通过点击化学引入到均聚物PNPG和PNAG中,制备了PNAG-COOH、PNAG-NH₂、PNPG-(COOH)₂和PNPG-(NH₂)₂四种不同的温度及pH响应性聚合物。温度响应性聚类肽高分子与结构的关系如图2(b)所示。PNAG-COOH和PNPG-(COOH)₂是首次被报道的具有高临界共溶温度(upper critical solution temperature, UCST)的聚类肽高分子。通过研究发现,这类聚类肽高分子在水溶液中的相转变行为,是由氢键相互作用引起的。同时还发现聚合物的浊点温度受聚合物的聚合度、侧基的化学结构以及溶液pH的影响^[24]。

2.3 光响应聚类肽高分子

光作为刺激源,不仅可以远程控制,还可以通过对光强、波长、辐射时间以及功率等的控制,实现对光响应高分子性能的有效调控。邻硝基苄基作为一种常见的光响应性基团,在光响应水凝胶^[25]、光响应胶束^[26]、超支化聚合物^[27]、光响应自组装^[28]以及药物释放^[29]等方面有着广泛的应用。

本课题组^[30]成功地将邻硝基苄基基团引入到聚类肽高分子的单体中,并通过开环聚合成功制备了聚乙二醇-*b*-聚(*N*-(*S*-(邻硝基苄基)硫代)乙基甘氨酸)(PEG-*b*-PNSN)嵌段共聚物,这也是首次报道的含有邻硝基苄基的聚类肽高分子。如图3所示,我们进一步研究了聚合物PEG-*b*-PNSN的光响应性、自组装以及光照对于自组装行为的影响,发现聚合物中邻硝基苄基的脱落量会随光照时间的延长而不断增加。聚乙二醇与含邻硝基苄基的聚类肽高分子嵌段的亲疏水性,使该聚合物在水溶液中自组装成球形、囊泡和短的棒状结构,其组装结构受聚合度的影响。组装体在紫外光照后,会脱保护形成自由巯基,巯基则会在空气中进一步氧化,

图2 (网络版彩色)温度响应性聚类肽水溶液透射率随温度的变化曲线图。(a) PNPG-g-OEG_x; (b) PNAG-COOH, PNAG-NH₂^[24]

Figure 2 (Color online) The plots of transmittance as a function of temperature for aqueous solutions of thermoresponsive polypeptides. (a) PNPG-g-OEG_x; (b) PNAG-COOH, PNAG-NH₂^[24]

产生的二硫键使组装体交联,起到稳定组装体的作用。此外,凌君课题组^[31]将邻硝基苄基引入到NNTA中,利用伯胺引发成功地制备了光响应和温度响应的聚类肽高分子。

2.4 氧化还原响应聚类肽高分子

氧化还原反应广泛地存在于生物体内,氧化还原响应性材料在药物递送、基因转染等生物医用领域得到了广泛的应用。2018年,本课题组^[32]通过开环聚合和点击化学合成了一系列侧链为寡聚乙二醇修饰的温度以及氧化还原双响应的聚类肽高分子。通过改变侧基的组成、OEG链长和聚合度,可在约25~60°C的范围内对聚合物浊点进行调控。进一步通过硫醚键的氧化/还原响应性能,实现了对聚合物浊点温度的进一步调控。凌君课题组^[33]利用聚(*N*-3-(甲硫基)丙基甘氨酸)-*b*-聚肌氨酸(pMeSPG-*b*-pSar)两亲性嵌段共聚物,制备了氧化

还原响应聚合物囊泡。这类囊泡在活性氧的存在下可发生裂解,有望在药物递送、生物传感、生物检测和微反应器中得到应用。

含有刺激响应性基团的聚类肽高分子合成步骤通常较为复杂,从而限制了刺激响应性聚类肽高分子的发展。开发简单、高效的方法制备刺激响应性聚类肽高分子,并进一步利用多种刺激响应性基团构筑多重刺激响应性聚类肽高分子材料,对于发展新型刺激响应性高分子材料具有重要意义。

3 分子自组装构筑聚类肽微纳结构

分子自组装技术涉及化学、生物学等多学科研究领域,具有潜在的应用价值。两亲性嵌段共聚物可以在选择性溶剂中,通过分子自组装形成复杂而又稳定的多种微纳结构,具有重要的研究意义。例如,高分子组装体在生物体内能够改变药物动力学和体内分布,延

图3 (网络版彩色)光响应聚类肽高分子自组装示意图^[30]

Figure 3 (Color online) Self-assembly diagram of photoresponsive polypeptides^[30]

长体内循环时间。实体瘤的高通透性和滞留效应会使材料在肿瘤部位聚集,便于肿瘤细胞通过细胞内吞作用摄取。目前,利用聚合物药物组装体治疗肿瘤已经进入临床试验阶段。其中以 N -(2-羟丙基)甲基丙烯酸酰胺(HPMA)为基础的聚合物组装体具有良好的水溶性和生物相容性,在肿瘤治疗及成像领域得到了广泛的研究^[34,35]。同时聚乙二醇(PEG)化的聚集体能够延长血液循环时间,提高肿瘤部位的药物递送效率和组装体的稳定性^[34,36]。超支化聚合物也能够改变组装体的水溶性,提高血液循环时间以及组装体的稳定性。例如,将超支化的糖类组装体用于癌症的光动力治疗和成像的研究^[37,38]。两亲性聚类肽高分子具有优良的结构可控性以及较好的生物相容性,得到了广泛关注^[39]。

Chen课题组^[40,41]和Zuckermann课题组^[42]相继报道了采用固相合成法制备的含有2-苄乙基的类肽分子,可自组装成不同的二维纳米片结构。本课题组^[43]最近报道了利用开环聚合的方法制备了聚乙二醇- b -聚(N -(2-苄乙基)甘氨酸)(PEG- b -PNPE)嵌段共聚物。研究发现纳米片的组装过程受到PNPE链段长度的影响很大。当PNPE嵌段较短时,聚合物在水中可直接形成纳米片结构。PNPE链长增加后,聚合物需在甲醇中才可以形成纳米纤维结构,进一步通过向体系中缓慢加水,发现单个纳米纤维通过平行排列,逐渐演变为纳米薄片结构,并通过低温冷冻透射电子显微镜观察到了这一过程。

2017年,Barz课题组^[44]报道利用开环聚合,合成了

聚肌氨酸和乙基磺酰基取代聚半胱氨酸(PSar- b -PCys(SO_2Et))的两亲性嵌段共聚物。他们通过二级结构的变化驱动自组装,并采用后修饰的方法,对聚合物纳米结构的核进行交联和功能化,实现对纳米结构的尺寸和形状的控制。最近,Zuckermann课题组^[45]报道了利用固相合成法制备了亲水性的聚(N -2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基甘氨酸)(Nte)和疏水性的带有不同的亲电和供电取代基的聚(N -(2-苄乙基)甘氨酸)组成的嵌段共聚物。这些聚合物在水中可以形成二维纳米片晶体,他们利用原子成像以及分子动力学模拟,研究了不同的取代原子对于晶体原子尺度的影响,为制备精确的二维纳米仿生材料提供了借鉴意义。

本课题组^[46]还将聚(N -(辛基)甘氨酸)(PNOG)引入到嵌段共聚物中,通过自组装制备了不同的二维纳米材料。首先合成了聚乙二醇- b -聚(N -(辛基)甘氨酸)(PEG- b -PNOG)两嵌段共聚物。如图4(a)所示,通过PNOG链段结晶驱动PEG- b -PNOG通过球-棒-片等多层次自组装,形成二维纳米片结构。这种组装行为模拟了蛋白质多层次结晶行为。为了进一步研究PNOG对于自组装行为的影响,我们又向上述体系中引入了具有pH响应的聚谷氨酸嵌段,制备了聚乙二醇- b -聚谷氨酸- b -聚(N -(辛基)甘氨酸)(PEG- b -PGA- b -PNOG)三嵌段共聚物。由于聚氨基酸链段的引入,PNOG的结晶性大大降低,因此PNOG链段在水中的疏水性是聚合物水溶液自组装的主要驱动力。由于PGA在水中的二级结构受到

图4 (网络版彩色)含有PNOG嵌段聚类肽高分子的自组装示意图. (a) PEG-*b*-PNOG^[46]; (b) PEG-*b*-PGA-*b*-PNOG^[9]; (c) (PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG^[47]

Figure 4 (Color online) Self-assembly diagram of block copolymers contained PNOG. (a) PEG-*b*-PNOG^[46]; (b) PEG-*b*-PGA-*b*-PNOG^[9]; (c) (PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG^[47]

pH的影响,如图4(b)所示,组装的形貌会随水溶液pH的变化由纳米片向纳米条带转变,并且这种转变会随着pH的改变呈现完全可逆的行为.这种具有pH响应的二维纳米材料,在纳米科学和生物医用领域有着较好的应用潜力^[9].

我们进一步报道了一种温度响应性结晶驱动自组装现象,这也是采用温度来调控结晶驱动自组装行为.首先合成了两嵌段共聚物聚(*N*-(烯丙基)甘氨酸)-*b*-聚(*N*-(辛基)甘氨酸)(PNAG-*b*-PNOG),利用点击化学将OEG引入到PNAG嵌段中,制备了(PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG两嵌段共聚物.由于PNAG-*g*-EG₃嵌段在水中具有温度响应性,因此(PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG在水溶液表现出LCST现象和可逆的相转变行为.如图4(c)所示,在室温下PNAG-*g*-EG₃嵌段和PNOG嵌段的亲疏水性作为组装驱动力,(PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG嵌段聚合物自组装形成球形结构.温度升高到浊点温度后,PNAG-*g*-EG₃在水中的聚集态发生转变,促进PNOG结晶,最终组装成为长而柔顺的棒形结构.而当温度回复至室温时,由于结晶相的存在,使得棒形结构得以保留.进一步采用同一种聚合物,直接比较微纳结构对细胞摄取

行为的影响.由于棒型结构这种独特的性质,使其更容易被不同类型的细胞摄取,也为不同结构的组装体在生物医用方面的应用提供了借鉴作用^[47].

4 聚类肽高分子在生物医用领域的应用

聚类肽高分子与蛋白质具有相似的主链结构及生物活性,为其在生物医用领域的应用提供了优良的基础.目前,聚类肽高分子在防污、抗菌、药物递送、基因转染以及诊疗学等生物医用领域得到了广泛的关注.

4.1 聚类肽高分子在抗菌中的应用

由于抗生素的过度使用,导致了耐药细菌的产生,极大地威胁着人类的生命安全^[48].抗菌肽(AMPs)是一种来源于生物体内的新型抗菌剂,具有良好的生物相容性及广谱抗菌性,因此近年得到越来越多的研究.但AMPs的生物利用率低,稳定性差,在体内循环过程中容易发生酶解反应,因此限制了其在临床中的应用^[49].聚类肽高分子与AMPs主链结构类似,并且具有高的稳定性和低的酶解反应,同时还兼具了AMPs的广谱抗菌性和不易产生耐药性的优势.

2008年, Barron课题组^[50]报道了一系列螺旋结构的阳离子抗菌类肽分子. 该系列的类肽分子具有极低的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)和较低的细胞毒性. 2012年, Kirshenbaum课题组^[51]报道了一系列的环状抗菌类肽分子, 并且具有优异的抗菌性能. 他们还进一步证明了具有相同结构的环状类肽抗菌性能优于线形的类肽分子. 2015年, Zuckermann课题组^[52]合成了22种含阳离子的两亲性类肽分子, 系统研究了类肽分子中电荷分布和疏水性对于抗菌活性的影响.

4.2 聚类肽高分子在防污涂层中的应用

侧基含有寡聚乙二醇的聚类肽高分子和聚肌氨酸是两种具有优异防污性能的材料. 2005年, Messersmith课题组^[53]报道了利用3-羟基-L-酪氨酸和赖氨酸交替共聚的五聚体, 进行端基修饰的聚(*N*-(2-甲氧基乙基)甘氨酸)(PMP1), 其化学结构如图5所示. 其中, 五聚体短肽用于模拟天然贻贝黏附蛋白, 使PMP1固定到基材表面. 表面吸附PMP1的基材表现出优异的防御细胞、血液以及蛋白质吸附的能力, 并且基材的防污能力可以持续数月之久. 2008年, 他们又进一步报道了含羟基单体的聚类肽防污材料^[54]. 2017年, Zhang课题组^[55]报道了利用开环聚合制备了含有3种不同寡聚乙二醇侧基修饰的聚类肽高分子, 用于防污性能的研究. 2014年, Segalman课题组和Zuckermann课题组^[56]报道了将寡聚(*N*-(2-甲氧基乙基)甘氨酸)和寡聚(*N*-(七氟丁基)甘氨酸)的共聚物, 通过点击化学接枝到聚苯乙烯-*b*-聚(环氧乙烷-*co*-烯丙基缩水甘油醚)(PS-*b*-P(EO-*co*-AGE))侧基上, 制备了具有防污和释放污垢的涂层. 他们还进一步将侧基含有寡聚乙二醇的聚类肽高分子和

寡聚(*N*-(七氟丁基)甘氨酸)引入到有机硅的侧基中, 制备了具有防污效果的涂层^[57]. 我们课题组^[58]也报道了将寡聚(乙二醇)苄基引入到NNCA中, 利用苄胺引发, 成功地制备了具有良好生物相容性的聚类肽高分子.

2012年, Messersmith课题组^[59]将PMP1中的聚(*N*-(2-甲氧基乙基)甘氨酸)利用聚肌氨酸(Psar)代替, 并成功地制备了具有优异防污性能的聚类肽涂层. 2017年, 李鹏课题组^[60]报道了一种将赖氨酸和苯丙氨酸无规共聚物和聚肌氨酸, 引入到硅橡胶的表面, 制备了具有防污和抗菌双层效果的涂层.

4.3 聚类肽高分子在基因转染中的应用

基因治疗在遗传病、肿瘤、病毒感染等疾病治疗方面, 已经得到了广泛的研究和应用. 基因载体是将基因或者核酸药物输送到病变细胞的一种物质, 在基因治疗过程中起着至关重要的作用. 高的转染效率和低的细胞毒性是基因载体应该具备的两个基本条件.

2006年, Zuckermann课题组^[61]报道了一种阳离子寡聚类肽-磷脂络合物(DMPE-(NaeNmpeNmpe)₃), 该材料具有高的转染效率和低的细胞毒性. 2017年, Zhang课题组^[62]报道了一种阳离子聚类肽高分子, 并用于基因转染的研究. 他们首先通过开环聚合和点击化学制备了一系列的阳离子聚合物. 通过细胞摄取及细胞毒性筛选出合适聚合度的聚类肽高分子, 利用基因转染效率对疏水基团的长度和癸基侧基的长度进行优化, 因此确定了具有最佳性能的基因载体P11, 结构如图6所示. 研究结果表明, 体内和体外的基因转染效率均高于常用的基因载体试剂聚乙烯亚胺(PEI). 2018年, Chen课题组^[63]报道了一种含氟的类肽分子组装的纳米花状结构, 用于基因转染的研究.

4.4 聚类肽高分子在药物递送中的应用

由两亲性嵌段共聚物组装形成的囊泡或胶束, 在药物递送领域具有较好的研究价值. 2016年, Zhang课题组^[64]报道了一种聚(*N*-(乙基)甘氨酸)-*b*-[聚(*N*-(丙炔基)甘氨酸)-*r*-聚(*N*-(癸基)甘氨酸)][PNEG-*b*-P(NPgG-*r*-NDG)]的两亲性嵌段共聚物. PNEG-*b*-P(NPgG-*r*-NDG)在水中形成胶束, PNEG作为亲水嵌段分布在胶束的外部, P(NPgG-*r*-NDG)作为疏水链段分布在胶束的内部, 胶束内部的炔基与含二硫键的二叠氮化物交联剂交联, 进而提高聚合物胶束的稳定性和载药率. 当体系中加入还原剂二硫苏糖醇后, 胶束则释放出包裹的阿霉素,

图5 PMP1化学结构^[53]

Figure 5 The chemical structure of PMP1^[53]

图6 (网络版彩色)P11的化学结构和基因转染效率^[62]

Figure 6 (Color online) The chemical structure and the transfection efficiencies of P11^[62]

进而抑制HepG2细胞的生长。

本课题组^[65]最近报道了一种光响应性的药物递送系统。首先合成了光响应性的聚合物聚乙二醇-*b*-聚(*N*-(*S*-(邻硝基苄基)硫代)乙基甘氨酸)-*co*-聚(*N*-(2-苄乙基)甘氨酸)(PEG-*b*-PNSN-*co*-PNPE)。因其在水溶液中能够组装成空心囊泡结构,进一步采用囊泡包裹模型药物,并通过光照使囊泡解体,形成球形纳米粒子,从而释放包裹的药物,研究结果证明光照可明显提高药物释放速率。

最近, Zuckermann课题组^[66]利用固相合成法,制备了含有阳离子和寡聚乙二醇的不同结构的类肽共聚物,用于保护八面结构的DNA折纸(OCs),保护后的OCs结构如图7所示。经过实验和分子动力学模拟,brush型保护后的OCs有利于双链DNA稳定。其中,PE2保护的OCs具有最佳的保护效果,即在不同的生理条件下,保护后的OCs始终保持结构稳定性,因此在生物分子和药物的固定以及递送方面具有很重要的意义。

4.5 聚类肽高分子在诊疗学中的应用

蛋白质间的相互作用在细胞和生命过程中具有重要的意义。采用化学方法对这种作用进行积极的调控,是一种有效的新疗法,在治疗学中具有潜在的应用价值。研究发现天然多肽与蛋白质具有很好的结合性,而药物动力学表明多肽的稳定性较差,因此限制了其在药物治疗学领域的应用和发展。寡聚类肽具有与天然多肽相似的侧基,同时保留了多肽主链的极性,不但与蛋白质具有优异的结合性,而且稳定性较好,因此在药物治疗领域具有巨大的潜力^[67]。

1994年, Zuckermann课题组^[68]报道了从5000多个合成的类肽二聚体以及三聚体中筛选出的两种G-蛋白偶联受体的配体(CHIR 2279、CHIR 4531),这也是首次报道的具有高亲和力的非天然化学物质的配体。其

中, CHIR 2279为 α_1 -肾上腺素受体的拮抗剂, $K_i=5$ nmol/L; CHIR 4531为 γ -阿片受体的拮抗剂, $K_i=6$ nmol/L。1996年,他们进一步对CHIR 2279配体的药物动力学进行了研究,CHIR 2279在体外可溶且代谢稳定,并在动物体内具有受体拮抗剂活性^[69]。2008年,他们又报道了一种类肽三聚体CHIR-5585拮抗剂(尿激酶型纤溶酶原激活物受体的抑制剂)。经鼻腔给药后,CHIR-5585可有效地绕过血脑屏障,将其递送至中枢神经系统^[70]。2014年, Barron课题组^[71]报道了含有一种阳离子的两亲性类肽分子,对肿瘤生长具有显著的抑制作用。

血管内皮生长因子(VEGF)/VEGF受体(VEGFR)信号通路,与正常的血管发育和肿瘤生长过程密切相关。在临床研究中,VEGF/VEGFRs的过表达则是一种不良的预后指标^[72]。2008年, Kodadek课题组^[73]报道了寡聚类肽经过二聚化后,制备与VEGFR2具有高亲和力的配体GU40C4。体内和体外实验表明, GU40C4有效地抑制血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)的活化、血管生长以及肿瘤的生长。2010年, Dean课题组^[74]报道了将GU40C4与端基连接8个GdDOTA分子的树枝状聚赖氨酸,通过不同的连接剂连接,制备了具有高弛豫时间的核磁共振成像(MRI)探针。该探针在体内与VEGFR2具有高的亲和力,可利用MRI对VEGFR2进行分子成像。2011年, Hao等人^[75]报道了利用偶联剂将DOTA连接到GU40C4上,利用⁶⁴Cu对其进行标记,制备了⁶⁴Cu-DOTA-GU40C4正电子发射断层扫描(PET)的示踪剂,用于前列腺癌中VEGFR2过表达的成像。

2016年, Silva课题组^[76]报道了利用Ugi多组分反应,制备了豆香素衍生物标记的类肽分子,用于线粒体的定位和成像。2016年, Bradley课题组^[77]报道了基于FRET的荧光底物与阳离子类肽分子偶联后的产物,用于Caspase-3活性的检测和定量分析。

图7 不同分子结构的类肽分子对DNA折纸保护作用类型. (a) PE1、PE2和PE3为brush型; (b) PE4、PE5为block型

Figure 7 Peptoids with different molecular architectures for DNA origami protection. (a) PE1, PE2, and PE3 represent brush-type peptoids; (b) PE4 and PE5 are block-type peptoids

2013年, Zuckermann课题组^[78]将生物抗体序列引入到两亲性类肽分子中, 其结构如图8所示, 两侧的两亲性类肽分子组装成双层的纳米片结构, 生物抗体则在纳米片的表面形成环状肽结构. 该纳米片表面的抗体可被蛋白酶和酪蛋白激酶 II 识别. 该生物纳米片模型不仅具有生物识别功能, 还为金纳米结构的生长提供了模板. ADP3是一种与A β 42具有高亲和性和特异性的类肽分子, 可用于阿尔茨海默病(AD)的早期检测^[79]. 2017年, Zuckermann课题组^[80]将ADP3引入到上述生物纳米片模型中, ADP3在纳米片表面形成环状结构. 将该纳米片固定到3D传感器芯片上, 并通过表面引发聚合, 在金的表面制备聚(甲基丙烯酸寡聚(乙二醇)酯-co-甲基丙烯酸羟乙酯)(poly(OEGMA-co-HEMA))基质. 该

纳米芯片用于等离子体共振成像检测AD血清, 含ADP3的类肽纳米片可以增强A β 42在传感器表面的捕获效率, 提高鉴别AD血清的灵敏度. 最近, 他们将这种传感器用于检测血浆和血清中的A β 42, 进而对轻度认知障碍(aMCI)和阿尔茨海默病进行诊断^[81]. 2019年, Zuckermann课题组^[82]报道了利用Langmuir-Blodgett法制备了面积大、膜厚均匀、结构稳定的单层和双层膜结构, 并应用于生物传感器中.

蛋白质是组成细胞、组织的重要成分, 在生命活动中具有极其重要的意义. 聚类肽高分子结合了蛋白质分子主链结构特征, 同时又有效地消除了强烈的氢键相互作用, 在结构和性能上具有优良的可调控性, 是一种具有重要生物医用价值的高分子材料, 近年来在

图8 (网络版彩色)纳米片结构的类肽分子序列^[78]

Figure 8 (Color online) Peptoid sequences for nanosheets^[78]

抗菌、防污、基因转染、药物递送以及诊疗学等领域得到了广泛的应用. 其中包括: 阳离子型聚类肽高分子作为有效的基因转染试剂; 模拟天然抗菌肽结构的类肽分子可作为优良的抗菌剂; 两亲性嵌段共聚物组装形成的囊泡或胶束等具有不同微纳结构的纳米材料, 用于基因转染以及药物释放等领域的研究; 侧链含有寡聚乙二醇的聚类肽高分子以及聚肌氨酸在防污领域取得了很好的效果; 采用固相合成法将精准分子序列引入到材料结构中, 应用于诊疗领域等.

5 总结与展望

聚类肽高分子是近年来发展起来的一种新型高分子材料, 在很多领域尤其是生物医用领域有着重要的研究价值和实际意义. 固相合成与开环聚合是目前最常用的制备聚类肽高分子的方法. 相对于固相合成的方法, 采用开环聚合可以制备大批量聚类肽材料, 具有较好的实际应用价值, 然而侧链的种类大多为脂肪族和芳香族基团. 复杂的功能性基团往往会引入易水解基团, 不利于开环聚合的进行. 采用后修饰法对聚类肽

高分子进行功能化, 可大大丰富聚类肽高分子的种类, 然而步骤较为繁琐, 接枝效率很难达到100%. 探索简便而又高效的合成方法, 对于新型功能化聚类肽高分子的发展和应用具有深远的意义.

开发新的功能化侧链基团有利于拓展聚类肽的种类、发掘聚类肽高分子的新应用. 将多种刺激响应性能, 如: 光响应性、pH响应性、温度响应性以及氧化还原响应性等有机结合起来, 构筑多重刺激响应性聚类肽高分子, 对智能材料领域, 包括智能抗菌、智能表面、生物检测以及智能水凝胶等领域的发展有重要的价值. 通过对聚类肽高分子结构的精准调控, 如: 在主链结构中赋予其手性, 以此来构筑更多的功能性微纳组装体, 赋予聚类肽高分子更多的性能. 进一步结合聚类肽高分子本身优良的生物活性和生物相容性、较高的酶稳定性和体内利用率等优势, 必将拓宽这类材料在药物递送、生物传感器、基因转染、抗菌材料等生物医用领域中的应用. 此外, 还可以利用聚类肽高分子与天然蛋白质相似的主链结构这一结构优势, 积极开发人体仿生材料.

参考文献

- Kukula H, Schlaad H, Antonietti M, et al. The formation of polymer vesicles or "peptosomes" by polybutadiene-*block*-poly(L-glutamate)s in dilute aqueous solution. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 1658–1663
- Rodríguez-Hernández J, Lecommandoux S. Reversible inside-out micellization of pH-responsive and water-soluble vesicles based on polypeptide diblock copolymers. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 2026–2027
- Xuan S, Zuckermann R N. Diblock copolypeptoids: A review of phase separation, crystallization, self-assembly and biological applications. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 5380–5394
- Sun J, Li Z B. Studies on polypeptoid and its structure-property relationship (in Chinese). *Acta Polym Sin*, 2018, 1: 1–8 [孙静, 李志波. 聚类肽高分子材料及其结构与性能的研究. *高分子学报*, 2018, 1: 1–8]
- Zhang D, Lahasky S H, Guo L, et al. Polypeptoid materials: Current status and future perspectives. *Macromolecules*, 2012, 45: 5833–5841
- Sun J, Zuckermann R N. Peptoid polymers: A highly designable bioinspired material. *ACS Nano*, 2013, 7: 4715–4732
- Simon R J, Kania R S, Zuckermann R N, et al. Peptoids: A modular approach to drug discovery. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 9367–9371
- Robinson J W, Schlaad H. A versatile polypeptoid platform based on *N*-allyl glycine. *Chem Commun*, 2012, 48: 7835–7837
- Ni Y, Sun J, Wei Y, et al. Two-dimensional supramolecular assemblies from pH-responsive poly(ethyl glycol)-*b*-poly(L-glutamic acid)-*b*-poly(*N*-octylglycine) triblock copolymer. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 3367–3374
- Fu X, Li Z, Wei J, et al. Schiff base and reductive amination reactions of α -amino acids: A facile route toward *N*-alkylated amino acids and peptoid synthesis. *Polym Chem*, 2018, 9: 4617–4624
- Chan B A, Xuan S, Li A, et al. Polypeptoid polymers: Synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers*, 2018, 109: e23070
- Tao X, Deng C, Ling J. PEG-amine-initiated polymerization of sarcosine *N*-thiocarboxyanhydrides toward novel double-hydrophilic PEG-*b*-polysarcosine diblock copolymers. *Macromol Rapid Commun*, 2014, 35: 875–881
- Secker C, Brosnan S M, Luxenhofer R, et al. Poly(α -peptoid)s revisited: Synthesis, properties, and use as biomaterial. *Macromol Biosci*, 2015, 15: 881–891
- Guo L, Zhang D. Cyclic poly(α -peptoid)s and their block copolymers from *N*-heterocyclic carbene-mediated ring-opening polymerizations of *N*-substituted *N*-carboxylanhydrides. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 18072–18074
- Li A, Lu L, Li X, et al. Amidine-mediated zwitterionic ring-opening polymerization of *N*-alkyl *N*-carboxyanhydride: Mechanism, kinetics, and

- architecture elucidation. *Macromolecules*, 2016, 49: 1163–1171
- 16 Tao X, Deng Y, Shen Z, et al. Controlled polymerization of *N*-substituted glycine *N*-thiocarboxyanhydrides initiated by rare earth borohydrides toward hydrophilic and hydrophobic polypeptoids. *Macromolecules*, 2014, 47: 6173–6180
 - 17 Tao X, Du J, Wang Y, et al. Polypeptoids with tunable cloud point temperatures synthesized from *N*-substituted glycine *N*-thiocarboxyanhydrides. *Polym Chem*, 2015, 6: 3164–3174
 - 18 Zhang X, Wang S, Liu J, et al. Ugi reaction of natural amino acids: A general route toward facile synthesis of polypeptoids for bioapplications. *ACS Macro Lett*, 2016, 5: 1049–1054
 - 19 Gangloff N, Ulbricht J, Lorson T, et al. Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra- and macromolecular engineering. *Chem Rev*, 2016, 116: 1753–1802
 - 20 Secker C, Robinson J W, Schlaad H. Alkyne-X modification of polypeptoids. *Eur Polym J*, 2015, 62: 394–399
 - 21 Lahasky S H, Hu X, Zhang D. Thermoresponsive poly(α -peptoids): Tuning the cloud point temperatures by composition and architecture. *ACS Macro Lett*, 2012, 1: 580–584
 - 22 Robinson J W, Secker C, Weidner S, et al. Thermoresponsive poly(*N*-C₃ glycine)s. *Macromolecules*, 2013, 46: 580–587
 - 23 Tian J, Sun J, Li Z. Biomimetic pegylated polypeptoids with thermoresponsive properties. *Polymer*, 2018, 138: 132–138
 - 24 Xing C, Shi Z, Tian J, et al. Charge-determined LCST/UCST behavior in ionic polypeptoids. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 2109–2116
 - 25 Negri G E, Deming T J. Triggered copolypeptide hydrogel degradation using photolabile lysine protecting groups. *ACS Macro Lett*, 2016, 5: 1253–1256
 - 26 Li P, Zhang J, Dong C M. Photosensitive poly(*o*-nitrobenzyloxycarbonyl-L-lysine)-*b*-PEO polypeptide copolymers: Synthesis, multiple self-assembly behaviors, and the photo/pH-thermo-sensitive hydrogels. *Polym Chem*, 2017, 8: 7033–7043
 - 27 Li P, Dong C M. Phototriggered ring-opening polymerization of a photocaged L-lysine *N*-carboxyanhydride to synthesize hyperbranched and linear polypeptides. *ACS Macro Lett*, 2017, 6: 292–297
 - 28 Ji S, Xu L, Fu X, et al. Light- and metal ion-induced self-assembly and reassembly based on block copolymers containing a photoresponsive polypeptide segment. *Macromolecules*, 2019, 52: 4686–4693
 - 29 Liu G, Zhou L, Guan Y, et al. Multi-responsive polypeptidosome: Characterization, morphology transformation, and triggered drug delivery. *Macromol Rapid Commun*, 2014, 35: 1673–1678
 - 30 Wei J, Sun J, Yang X, et al. Self-crosslinking assemblies with tunable nanostructures from photoresponsive polypeptoid-based block copolymers. *Polym Chem*, 2020, 11: 337–343
 - 31 Li Y, Tom J C, Biehl P, et al. Block polypeptoids: Synthesis, characterization, and response toward irradiation with UV light and temperature. *Macromolecules*, 2020, 53: 5218–5226
 - 32 Fu X, Tian J, Li Z, et al. Dual-responsive pegylated polypeptoids with tunable cloud point temperatures. *Biopolymers*, 2019, 110: e23243
 - 33 Deng Y, Chen H, Tao X, et al. Oxidation-sensitive polymersomes based on amphiphilic diblock copolypeptoids. *Biomacromolecules*, 2019, 20: 3435–3444
 - 34 Chen K, Liao S, Guo S, et al. Multistimuli-responsive PEGylated polymeric bioconjugate-based nano-aggregate for cancer therapy. *Chem Eng J*, 2020, 391: 123543
 - 35 Cai H, Dai X, Wang X, et al. A nanostrategy for efficient imaging-guided antitumor therapy through a stimuli-responsive branched polymeric prodrug. *Adv Sci*, 2020, 7: 1903243
 - 36 Guo S, Wang X, Dai Y, et al. Enhancing the efficacy of metal-free MRI contrast agents via conjugating nitroxides onto PEGylated cross-linked poly(carboxylate ester). *Adv Sci*, 2020, 7: 2000467
 - 37 Zhang X, Wu Y, Li Z, et al. Glycodendron/pyropheophorbide-a (Ppa)-functionalized hyaluronic acid as a nanosystem for tumor photodynamic therapy. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 116749
 - 38 Pan D, Zheng X, Zhang Q, et al. Dendronized-polymer disturbing cells' stress protection by targeting metabolism leads to tumor vulnerability. *Adv Mater*, 2020, 32: 1907490
 - 39 Edwards-Gayle C J C, Hamley I W. Self-assembly of bioactive peptides, peptide conjugates, and peptide mimetic materials. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 5867–5876
 - 40 Jiao F, Chen Y, Jin H, et al. Self-repair and patterning of 2D membrane-like peptoid materials. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 8960–8967
 - 41 Jin H, Jiao F, Daily M D, et al. Highly stable and self-repairing membrane-mimetic 2D nanomaterials assembled from lipid-like peptoids. *Nat Commun*, 2016, 7: 12252
 - 42 Nam K T, Shelby S A, Choi P H, et al. Free-floating ultrathin two-dimensional crystals from sequence-specific peptoid polymers. *Nat Mater*, 2010, 9: 454–460
 - 43 Wei Y, Tian J, Zhang Z, et al. Supramolecular nanosheets assembled from poly(ethylene glycol)-*b*-poly(*N*-(2-phenylethyl)glycine) diblock copolymer containing crystallizable hydrophobic polypeptoid: Crystallization driven assembly transition from filaments to nanosheets.

- [Macromolecules](#), 2019, 52: 1546–1556
- 44 Klinker K, Schäfer O, Huesmann D, et al. Secondary-structure-driven self-assembly of reactive polypept(o)ides: Controlling size, shape, and function of core cross-linked nanostructures. [Angew Chem Int Ed](#), 2017, 56: 9608–9613
- 45 Xuan S, Jiang X, Spencer R K, et al. Atomic-level engineering and imaging of polypeptoid crystal lattices. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2019, 116: 22491–22499
- 46 Shi Z, Wei Y, Zhu C, et al. Crystallization-driven two-dimensional nanosheet from hierarchical self-assembly of polypeptoid-based diblock copolymers. [Macromolecules](#), 2018, 51: 6344–6351
- 47 Wang Z, Lin M, Bonduelle C, et al. Thermoinduced crystallization-driven self-assembly of bioinspired block copolymers in aqueous solution. [Biomacromolecules](#), 2020, 21: 3411–3419
- 48 Ling L L, Schneider T, Peoples A J, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. [Nature](#), 2015, 517: 455–459
- 49 Rahman M A, Bam M, Luat E, et al. Macromolecular-clustered facial amphiphilic antimicrobials. [Nat Commun](#), 2018, 9: 5231
- 50 Chongsiriwatana N P, Patch J A, Czyzewski A M, et al. Peptoids that mimic the structure, function, and mechanism of helical antimicrobial peptides. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2008, 105: 2794–2799
- 51 Huang M L, Shin S B Y, Benson M A, et al. A comparison of linear and cyclic peptoid oligomers as potent antimicrobial agents. [ChemMedChem](#), 2012, 7: 114–122
- 52 Mojsoska B, Zuckermann R N, Jenssen H. Structure-activity relationship study of novel peptoids that mimic the structure of antimicrobial peptides. [Antimicrob Agents Chemother](#), 2015, 59: 4112–4120
- 53 Statz A R, Meagher R J, Barron A E, et al. New peptidomimetic polymers for antifouling surfaces. [J Am Chem Soc](#), 2005, 127: 7972–7973
- 54 Statz A R, Barron A E, Messersmith P B. Protein, cell and bacterial fouling resistance of polypeptoid-modified surfaces: Effect of side-chain chemistry. [Soft Matter](#), 2008, 4: 131–139
- 55 Xuan S, Gupta S, Li X, et al. Synthesis and characterization of well-defined PEGylated polypeptoids as protein-resistant polymers. [Biomacromolecules](#), 2017, 18: 951–964
- 56 van Zoelen W, Buss H G, Ellebracht N C, et al. Sequence of hydrophobic and hydrophilic residues in amphiphilic polymer coatings affects surface structure and marine antifouling/fouling release properties. [ACS Macro Lett](#), 2014, 3: 364–368
- 57 Patterson A L, Wenning B, Rizis G, et al. Role of backbone chemistry and monomer sequence in amphiphilic oligopeptide- and oligopeptoid-functionalized PDMS- and PEO-based block copolymers for marine antifouling and fouling release coatings. [Macromolecules](#), 2017, 50: 2656–2667
- 58 Fu X, Li Z, Lin M, et al. Biomimetic polypeptoids with para-oligo(ethylene glycol) benzyl side-chains synthesized from α -amino acids. [Eur Polym J](#), 2019, 119: 281–288
- 59 Lau K H A, Ren C, Sileika T S, et al. Surface-grafted polysarcosine as a peptoid antifouling polymer brush. [Langmuir](#), 2012, 28: 16099–16107
- 60 Gao Q, Li P, Zhao H, et al. Methacrylate-ended polypeptides and polypeptoids for antimicrobial and antifouling coatings. [Polym Chem](#), 2017, 8: 6386–6397
- 61 Utku Y, Dehan E, Ouerfelli O, et al. A peptidomimetic siRNA transfection reagent for highly effective gene silencing. [Mol BioSyst](#), 2006, 2: 312–317
- 62 Zhu L, Simpson J M, Xu X, et al. Cationic polypeptoids with optimized molecular characteristics toward efficient nonviral gene delivery. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2017, 9: 23476–23486
- 63 Song Y, Wang M, Li S, et al. Efficient cytosolic delivery using crystalline nanoflowers assembled from fluorinated peptoids. [Small](#), 2018, 14: 1803544
- 64 Li A, Zhang D. Synthesis and characterization of cleavable core-cross-linked micelles based on amphiphilic block copolypeptoids as smart drug carriers. [Biomacromolecules](#), 2016, 17: 852–861
- 65 Yang X, Wang Z, Sun J. Morphological transitions of photoresponsive vesicles from amphiphilic polypeptoid copolymers for controlled release. [Polymers](#), 2020, 12: 798
- 66 Wang S T, Gray M A, Xuan S, et al. DNA origami protection and molecular interfacing through engineered sequence-defined peptoids. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2020, 117: 6339–6348
- 67 Zuckermann R N, Kodadek T. Peptoids as potential therapeutics. [Curr Opin Mol Ther](#), 2009, 11: 299–307
- 68 Zuckermann R N, Martin E J, Spellmeyer D C, et al. Discovery of nanomolar ligands for 7-transmembrane G-protein-coupled receptors from a diverse *N*-(substituted)glycine peptoid library. [J Med Chem](#), 1994, 37: 2678–2685
- 69 Gibbons J A, Hancock A A, Vitt C R, et al. Pharmacologic characterization of CHIR 2279, an *N*-substituted glycine peptoid with high-affinity binding for α 1-adrenoceptors. [J Pharmacol Exp Ther](#), 1996, 277: 885
- 70 Ross T M, Zuckermann R N, Reinhard C, et al. Intranasal administration delivers peptoids to the rat central nervous system. [Neurosci Lett](#), 2008, 439: 30–33

- 71 Huang W, Seo J, Willingham S B, et al. Learning from host-defense peptides: Cationic, amphipathic peptoids with potent anticancer activity. [PLoS One](#), 2014, 9: e90397
- 72 Cai W, Hong H. Peptoid and positron emission tomography: An appealing combination. [Am J Nucl Med Mol Imaging](#), 2011, 1: 76–79
- 73 Udugamasooriya D G, Dineen S P, Brekken R A, et al. A peptoid “antibody surrogate” that antagonizes VEGF receptor 2 activity. [J Am Chem Soc](#), 2008, 130: 5744–5752
- 74 De León-Rodríguez L M, Lubag A, Udugamasooriya D G, et al. MRI detection of VEGFR2 *in vivo* using a low molecular weight peptoid-(Gd)8-dendron for targeting. [J Am Chem Soc](#), 2010, 132: 12829–12831
- 75 Hao G, Hajibeigi A, León-Rodríguez L M D, et al. Peptoid-based PET imaging of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) expression. [Am J Nucl Med Mol Imaging](#), 2011, 1: 65–75
- 76 Passos S T A, Correa J R, Soares S L M, et al. Fluorescent peptoids as selective live cell imaging probes. [J Org Chem](#), 2016, 81: 2646–2651
- 77 Pérez-López A M, Soria-Gila M L, Marsden E R, et al. Fluorogenic substrates for *in situ* monitoring of caspase-3 activity in live cells. [PLoS One](#), 2016, 11: e0153209
- 78 Olivier G K, Cho A, Sanii B, et al. Antibody-mimetic peptoid nanosheets for molecular recognition. [ACS Nano](#), 2013, 7: 9276–9286
- 79 Reddy M M, Wilson R, Wilson J, et al. Identification of candidate IgG biomarkers for Alzheimer’s disease via combinatorial library screening. [Cell](#), 2011, 144: 132–142
- 80 Zhu L, Zhao Z, Cheng P, et al. Antibody-mimetic peptoid nanosheet for label-free serum-based diagnosis of Alzheimer’s disease. [Adv Mater](#), 2017, 29: 1700057
- 81 Gao H, Liu M, Zhao Z, et al. Diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease by the plasma and serum amyloid-beta 42 assay through highly sensitive peptoid nanosheet sensor. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2020, 12: 9693–9700
- 82 Murray D J, Kim J H, Grzincic E M, et al. Uniform, large-area, highly ordered peptoid monolayer and bilayer films for sensing applications. [Langmuir](#), 2019, 35: 13671–13680

Summary for “新型聚类肽生物高分子材料及其在生物医用领域的应用”

The recent progress of novel polypeptoid materials and biomedical applications

Min Lin & Jing Sun*

Key Laboratory of Biobased Polymer Materials Shandong Provincial Education Department, School of Polymer Science and Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China

* Corresponding author, E-mail: jingsun@qust.edu.cn

Polypeptoids are a type of novel biomedicine polymer materials with excellent biocompatibility. Polypeptoids have backbones similar to that of polypeptides, except that their pendant chains are attached to the nitrogen atoms. Thus, polypeptoids lack chiral centers and $\text{—NH}\cdots\text{O=C—}$ hydrogen bonding along the backbone. Polypeptoids can be synthesized using two typical approaches, the solid-phase submonomer synthesis method and the ring-opening polymerization (ROP). In contrast to the former that offers sequence specificity, near-absolute monodispersity, but with short chain length and low yield, controlled ROP offers polypeptoids with high molecular weights and high yields.

Lately, stimuli-responsive polypeptoids have received increasing attention because of their promising applications in biotechnology owing to their biocompatibility, biodegradability, and bioactivity. The properties of polypeptoids are mainly dominated by the sidechain identity, which offers a unique and facile way to tailor the properties of the polymers by structural design of the side chains. A few types of stimuli-responsive polypeptoids, such as thermoresponsive, photoresponsive, and redox-responsive polypeptoid-based polymers, were typically prepared by ROP of functional monomers and post-modification of the well-defined precursors. Thermoresponsive polypeptoids are capable to exhibit a reversible phase transition in a controlled manner to temperature. They have great potential for biomedical applications, such as drug carriers, smart hydrogels and stimuli-responsive surfaces. The thermoresponsive polypeptoid containing oligo (ethylene glycol) (OEG), amino and carboxyl group was synthesized using post-modification. Photoresponsive polypeptoids have received considerable attention as a class of promising smart materials. Due to their high selectivity and efficiency, photoresponsive polypeptoids offer excellent potential in drug delivery, polymer therapeutics, and smart surfaces. The *o*-nitrobenzyl group has received increasing attention due to its good stability under acidic and basic conditions and highly controllable photochemical properties. The photoresponsive polypeptoid with *o*-nitrobenzyl group was prepared using ROP of functional monomers. The redox-responsive polypeptoids have drawn considerable attention recently due to their potential applications in drug and gene delivery, especially for cancer therapy. The most extensively investigated redox-responsive groups are based on thiol chemistry, such as the disulfide bond and the thioether group.

The nanostructured polypeptoids show great potential for biological and chemical applications. The diblock copolypeptoids can self-assemble to form a variety of nanostructures due to their capacity of microphase separation and crystallization. For example, the poly(ethylene glycol)-*block*-poly(*N*-octylglycine) (PEG-*b*-PNOG) could form a 2D nanosheet structure, which is driven by the crystallization of PNOG block in a selective solvent. In addition, the poly(ethyl glycol)-*block*-poly(L-glutamic acid)-*block*-poly(*N*-octylglycine) (PEG-*b*-PGA-*b*-PNOG) triblock copolymers could form the nanodisks and nanosheets at different pH, which is driven by the hydrophobicity of the PNOG blocks. Further, the amphiphilic poly(*N*-allylglycine)-*b*-poly(*N*-octylglycine) (PNAG-*b*-PNOG) conjugated with thiol-terminated triethylene glycol monomethyl ethers ((PNAG-*g*-EG₃)-*b*-PNOG) in aqueous solution could assemble different nanostructures. Specifically, the thermoresponsive property of PNAG-*g*-EG₃ initiates the assembly process, promoted by subsequent crystallization of PNOG and physically locks the morphology eventually. The peptoid prepared using the solid-phase submonomer synthesis method results in the formation of giant, free-floating sheets with thickness of only 2.7 nm in aqueous solution.

Polypeptoids possess substantial flexibility of the main chain, good solubility, and enzymatic stability, showing great potential in biomedical applications, such as antimicrobial, antifouling, gene transfection, drug delivery and therapeutics. In this article, we will discuss the recent progress of polypeptoids and their biomedical applications.

The polypeptoid possess substantial flexibility of the main chain, good solubility, and enzymatic stability, which show great potential for the biomedical applications, such as antimicrobial, antifouling, gene transfection, drug delivery and therapeutics. In this review, we will discuss the recent progress of the polypeptoid and biomedical applications.

polypeptoid, biomedical polymer, ring-opening polymerization, self-assembly, stimuli-responsive

doi: [10.1360/TB-2020-1090](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1090)