二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装及应用

贾怡^{1,2}, 李琦^{1,2}, 李峻柏^{1,2*}

1. 中国科学院化学研究所, 北京 100190;

2. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: jbli@iccas.ac.cn

2016-04-01 收稿, 2016-06-22 修回, 2016-06-29 接受, 2017-01-09 网络版发表

国家自然科学基金(21433010, 21320102004, 21321063, 21303221)和国家重点基础研究发展计划(2013CB932802)资助

摘要 二苯丙氨酸二肽(L-Phe-L-Phe, FF)是引起阿尔兹海默症的关键识别序列, 具有优异自组装性能, 是制备生物功能性纳米材料的重要组装基元. 迄今为止, 研究者已制备出多种FF基微纳米结构, 但是如何有效地控制自组装材料的形状和尺寸一直都是研究的关键和热点. 近年来, 本课题组通过改变组装条件以及引入外源小分子等方法来调控FF基肽分子的组装, 成功实现了对肽基组装材料的形状、结构和功能的调控. 这些研究不仅丰富了FF基肽分子的组装结构, 同时也为其他肽基纳米材料的制备和生物功能材料的开发提供了新的策略和重要的实验依据.

关键词 二苯丙氨酸, 自组装, 微管, 微棒, 纤维, 纳米球, 药物载体, 光波导

仿生体系的分子组装是化学、物理学、生物学和材料学等交叉领域的一个边缘研究热点. 以模拟自然现象或生物体结构和功能为基础, 用分子自组装的手段构建仿生或生物启发的纳米结构化材料是其主要的一个研究方向. 生物活性分子, 包括肽、蛋白质、DNA和磷脂等, 是仿生体系自组装的主要研究对象. 其中, 肽基元由于相对容易合成、稳定性好且易于化学修饰或生物功能化等优势成为了最佳的自组装基元. 随着肽分子组装研究的开展, 研究人员发展了一系列由几个氨基酸组成的寡肽分子; 运用这些寡肽分子作为组装单元, 制备了各种微纳米结构的功能材料, 并将其用于组织工程^[1,2]、药物输运^[3,4]以及疫苗研制^[5,6]等不同领域. 在这些寡肽分子中, 由2个苯丙氨酸(phenylalanine, F)分子缩合得到的二苯丙氨酸二肽分子(diphenylalanine, FF)由于其简单的结构以及优异的自组装性能引起了研究人员的广泛关注. 目前, 通过二苯丙氨酸及其衍生物的自组装得到

了管状、带状、纤维状、平板状、花状等多种形貌的纳米材料^[7-12]. 随着研究的深入, 研究人员期望拓展FF基组装材料的多样性及其功能, 这些寡肽分子的可控组装也成为了研究热点^[10,13]. 在过去的几年里, 本课题组^[7,9-12,14-21]通过改变组装条件以及引入外源小分子等方法来调控FF基肽分子的组装, 实现了对肽基组装材料的形状、结构和功能的调控. 本文将对本课题组近几年在二苯丙氨酸及其衍生物可控组装方面的研究进展作简要介绍.

1 二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的可控组装

近年来, 虽然人们利用FF二肽及其衍生物自组装得到了各种各样的纳米结构, 但是如何人为地调控FF基分子的组装仍然面临挑战. 本课题组尝试通过改变组装条件(溶剂、浓度)、引入外源小分子等方法来调控FF基分子的自组装, 取得了一定的研究成果.

引用格式: 贾怡, 李琦, 李峻柏. 二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装及应用. 科学通报, 2017, 62: 469-477

Jia Y, Li Q, Li J B. Assembly and application of diphenylalanine dipeptide nanostructures (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 469-477, doi: 10.1360/N972016-00424

1.1 溶剂调控二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装

溶剂是影响超分子组装的关键因素之一^[22,23]. 早期报道中是采用溶解-稀释的方法, 将FF溶解在六氟异丙醇(HFIP)中, 然后向其中滴入超纯水稀释进行组装, 可得到FF纳米管或纳米线的结构^[24,25]. 通过简单地改变溶剂来调控FF及其衍生物的组装, 得到了不同形貌的微纳米结构. 例如, 本课题组^[15]将超纯水换成有机溶剂四氢呋喃, 自组装后得到了牡丹花状的FF介晶结构. 如果将溶剂换成二甲亚砜(DMSO)或是吡啶, FF仅仅组装形成了片层结构, 而没有发生进一步的组装. 更有趣的是, 当使用氯仿或芳香性溶剂(如甲苯、对二甲苯等)时, FF能够自组装成纳米纤维, 并进一步缠绕, 最终形成宏观的有机凝胶网络结构^[16]. 值得一提的是, 在氯仿和芳香性溶剂中可以普遍地观察到凝胶化现象, 而其他溶剂如甲醇、丙酮、环己烷、二氯甲烷和*N,N*-二甲基甲酰胺等则没有凝胶化过程出现. 这说明所选择的溶剂对凝胶的形成以及微观形貌有着一定的影响. 为了进一步研究和理解溶剂在凝胶形成过程中的作用以及对凝胶微观形貌和物理化学性质的影响, 本课题组^[21]在甲苯中引入不同体积比例的乙醇来改变溶剂的物理性质, 进而观察FF在不同混合溶剂中自组装行为的变化. 研究发现, 当混合溶剂中乙醇的体积分数为10%时, 得到的是不透明的凝胶. 如图1(b)所示, 此时样品同样是由纤维组成的网络结构, 但纤维的直径要比在纯甲苯凝胶中(图1(a))的小, 约为70~110 nm, 且纤维束的比例减小. 继续增加乙醇的体积分数到25%, 10 min后会形成半透明的凝胶, 该凝胶不稳定, 随着放置时间的延长, 约8 h就会由凝胶完全转变为花状晶体结构(图1(c), (d)). 当乙醇在混合溶剂中的体积分数增加至40%甚至更高时, 体系不再形成凝胶, 而是直接形成晶体沉淀(图1(e), (f)). 可以看出, 混合溶剂中乙醇的含量对FF的组装结构有着重要的影响. 当混合溶剂中乙醇的含量逐渐从0增加到100%时, FF的自组装结构相应从有机凝胶纤维转变为花状的微晶. 光谱数据分析表明, 乙醇的加入使混合溶剂的极性增加, 溶剂同凝胶剂分子之间的作用力增加, 尤其是氢键作用增加, 导致FF在混合溶剂中的自组装结构随着其中乙醇体积分含量的增加而从有机凝胶向晶体转变, 即只有混合溶剂中乙醇的含量在一定范围内才能形成稳定的凝胶.

此外, 在研究FF的衍生物阳离子二肽(H-Phe-Phe-NH₂-HCl, CDP)的自组装行为时也发现了类似的现象. 在该研究中, 本课题组^[12]采用缓慢溶剂蒸发的方法组装CDP. 当使用纯乙醇为溶剂时, 得到的是四方截面的单晶微米棒; 而使用乙醇/水混合溶剂时, 得到的是四方截面的微米管(图2). 光谱分析证实所得到的微米棒与微米管都具有 β -折叠二级结构, 并且具有相似分子排列方式; 而导致组装结构不同的主要原因被认为是由于溶剂的极性不同, 使得CDP分子之间所形成的氢键强弱不同.

1.2 浓度调控二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装

组装基元的浓度也是控制组装体形貌非常重要的因素. Shelnutt研究组^[26]发现降低组装基元浓度可使FF纳米管转变为纳米囊泡. 本课题组^[17,27]在研究CDP自组装时也发现了类似的现象(图3). 在生理pH条件下, 高浓度的CDP依靠分子间氢键以及 π - π 相互作用自组装为纳米管; 降低CDP浓度时, 纳米管会逐渐转变成囊泡; 再次浓缩囊泡溶液时, 又可恢复为纳米管结构. 利用显微镜捕捉到“珍珠链”状的中间态, 这说明CDP自组装结构在纳米管与囊泡之间的转变过程是一个可逆的过程, 而且这一过程受CDP浓度的控制. 在稀释过程中, CDP的二级结构逐渐由 α -螺旋转变为 β -折叠, 这同样也证明了自组装结构的转变. 当肽的浓度减小时, 纳米管紧密有序结构被打破, 肽分子重新排列组装, 形成分子排列比较松散的囊泡状结构, 尤其是在浓缩过程中出现的“珍珠链”过渡态, 有可能是纳米管形成的前驱体. 在此基础上, 对分子结构进行模拟发现, CDP分子具有与表面活性剂相似的行为, 在水溶液中自组装时其极性基团与疏水的芳香基团分离形成双层, 进而形成与表面活性剂类似的组装体. 以这种自组装结构的多层模型为基础, 推导了一个与管球形态转变相关的理论模型, 发现结构转变主要与聚集相和溶液相间界面张力 γ 以及温度 T 有关^[17]. 通过结合Delaunay构建的方法, 该理论模型合理地解释了分子自组装过程中的结构转变现象.

1.3 外源小分子调控二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装

对于FF及其衍生物, 在含水溶液中形成纳米管

图1 在不同体积比例的乙醇/甲苯混合溶剂中得到的FF组装体的扫描电子显微镜(SEM)图. 乙醇的体积百分数如下: (a) 0%; (b) 10%; (c, d) 25%; (e) 40%; (f) 70%; (g, h) 100%^[21]

Figure 1 Scanning electron microscope (SEM) images of samples formed at different ethanol contents: (a) 0%; (b) 10%; (c, d) 25%; (e) 40%; (f) 70%; (g, h) 100%^[21]

是其主要组装趋势; 在有机溶液中, 纳米纤维是其主要的主要的组装结构, 而球状结构很少有报道. 本课题组^[28]将带有负电荷的磷钨酸分子引入到带正电荷的阳离子二肽CDP的组装中, 得到了杂化纳米球的结

构. 研究发现磷钨酸分子与CDP之间可以通过静电作用形成大的配合物, 当一个磷钨酸分子周围结合3个CDP分子时, 能够形成稳定的纳米球. 由于静电作用是形成纳米球的主要驱动力, 所以组装得到的纳

图2 微米棒(a, b)与微米管(c, d)的SEM图. 图(b)中内插图为微米棒的选区电子衍射照片^[12]

Figure 2 SEM images of microrods (a, b) and microtubes (c, d). The insert in Figure 2(b) is the selected area of electronic diffraction pattern of microrods^[12]

米球具有很好的pH响应性和温度敏感性, 也就是说, 可以进一步通过控制体系的pH以及温度来控制纳米球的组装与解组装.

偶氮苯分子是最近研究较热的一种具有光响应性的开关型分子. 本课题组^[9]选择3种带负电荷的偶氮苯分子通过静电作用和 π - π 相互作用与CDP组装, 分别得到了海胆状、花状和平板状结构(图4). 机理研究发现由于偶氮苯分子带负电, 与CDP的静电作用对于每个偶氮苯分子都存在, 因此有效的 π - π 相互作用成了控制组装结构的关键因素. 当偶氮苯分子有效的插入CDP分子层间形成较强的 π - π 相互作用时,

图3 (网络版彩色)阳离子二肽CDP的纳米管和囊泡结构的转变及其理论模拟. (a) 球; (b) “珍珠链”状结构; (c) 管状结构^[17,27]

Figure 3 (Color online) Illustration of transition of the CDPNTs into vesicles and the construction of a sphere (a), a necklace-like structure (b), and a tube (c) with constant mean curvature by Delaunay's method^[17,27]

就会组装为比较致密的结构, 反之则形成相对比较疏松的结构. 此外, 本课题组^[14]还选择了另一种光致异构型的磺酸基偶氮苯分子(EPABS)与CDP共组装, 并成功地实现了紫外光及可见光交替照射下的组装结构的可逆转变. 在可见光条件下, 反式的EPABS与CDP通过静电作用及较强的 π - π 作用共组装形成枝状结构; 而在紫外光下, 顺式EPABS则由于强的亲水性及高的空间位阻从组装结构上脱离, 造成共组装结构的解体, 此时由CDP自组装形成囊泡状结构. 这种光诱导的结构转变能够可逆地重复多次.

图4 磺酸基偶氮苯调控CDP组装得到的微米结构的SEM图. (a, b) 海胆状结构; (c, d) 花状结构; (e, f) 平板状结构^[9]

Figure 4 SEM images of microstructures through co-assembly of CDP and three sulfonic azobenzenes: (a, b) urchin-like structures, (c, d) flower-like structures and (e, f) plate-like structures^[9]

鉴于CDP分子的两端均含有氨基,我们期望通过小分子醛与氨基之间温和的西佛碱反应来调控CDP的组装.选择小分子的戊二醛(GA)作为交联剂,将其水溶液加入到CDP/HFIP溶液中,室温静置24 h后,得到了浅黄色的沉淀^[20].SEM图片显示这种浅黄色沉淀是一种尺寸均匀的实心纳米球,其粒径约为450 nm(图5).光谱数据分析表明,CDP与GA之间确实发生了西佛碱反应,生成了水溶性较差的CDP-2GA-CDP和CDP-3GA-CDP基元,并最终缓慢生长为CDP纳米球.类似的,将GA分子加入到FF的凝胶纤维体系中,共孵育1个月后可以得到有序的FF肽晶体片^[19].研究表明,醛基和肽分子的氨基之间的西佛碱反应促使了线性FF的分子内环化以及结晶.后续研究发现,用甲醛(FA)分子替换GA,同时结合溶剂热法,可以极大地加快反应速度,10 min即可得到FF肽晶体片^[29].

1.4 多因素协同调控二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装

上述研究均是通过改变单一因素来调控FF及其衍生物的组装,在最近的研究中发现,FF组装体的形貌也取决于多因素的协同调控.本课题组^[10]通过调控超声时间、二肽浓度和溶剂组成,成功实现了二肽FF组装体的可控组装及转变.研究发现,在一定的六氟异丙醇(HFIP)/水比例下,超声时间较长、FF浓度较大时更容易形成FF微棒结构;而减少超声时间和FF浓度,FF会自组装成微管和纳米纤维结构.光谱分析表明,FF微棒与FF微管、纳米纤维具有相似的分子排列.之所以得到不同的形貌,推断是由于晶体成核增长的速度以及过饱和度不同导致.

2 二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的应用

鉴于FF基有序纳米结构组装形貌的多样性和组

图5 (网络版彩色)CDP纳米球的形貌表征. (a) SEM图; (b) 透射电子显微镜(TEM)图; (c) 原位单个粒子的cryo-TEM图,内插图为粒径的柱状分布图; (d) 通过DLS得到的粒径分布图(PDI=0.030)^[20]

Figure 5 (Color online) SEM (a) and TEM (b) images of CDP nanospheres; (c) cryo-TEM image of a single CDP nanosphere. Inset: a histogram for size-distribution of CDP nanospheres based on the TEM measurement; (d) size-distribution of CDP nanospheres measured by DLS (PDI=0.030)^[20]

装性能的可控性等优点, FF基组装体的应用引起了科学家极大的兴趣和广泛研究. 目前关于它们的应用主要包括组织工程、功能物种载体、癌症治疗、生物催化及生物模板等. 以下简要介绍一下本课题组在FF基组装体应用的研究概况和取得的成果.

2.1 药物载体

肽基组装材料对广泛的功能性客体展现了有效的封装、运输和释放能力. 例如, 上面提到的GA调控组装得到的酶响应的CDP纳米粒子^[20]. 这些纳米粒子在纯水和磷酸缓冲盐溶液(PBS, pH 7.2)中可以稳定存在, 但是在胰酶存在的条件下很容易被降解, 这一性质可以被利用来开发新的药物载体. 将抗癌药物阿霉素(DOX)与CDP共组装, DOX的装载效率可以达到50%以上. 体外释放实验表明DOX在含胰酶的PBS中展现了非常好的缓释性能. 更重要的是, 即使是在药物浓度非常低的条件下, 与游离的DOX相比, CDP-DOX复合物都展现出非常好地抑制癌细胞增生的性能. 最近的研究表明, CDP分子还可以调控光敏剂的组装. 组装得到的光敏剂纳米粒子不仅尺寸和组分可调, 还具有pH响应、表面活性剂响应和酶响应的多重响应性释放行为. 这些纳米粒子被用来高效装载和输运光敏药物, 展现出了很好地光动力抗癌疗效^[30].

2.2 光波导材料

FF和CDP均可以自组装形成微管、微棒或晶体片的结构^[10,12,18,19,29]. 这些微管、微棒或晶体片的表面光滑, 并且均为晶体结构, 因而非常适合作为光波导材料. 以CDP微棒为例, 为了得到具有光学性质的单晶微棒, 向CDP的组装体系中掺入染料分子异硫氰酸荧光素(FITC)^[12]. 掺入FITC前后, 组装体的XRD谱图没有发生明显的改变, 这说明FITC的引入没有改变CDP微棒原有的分子排列, 仍然保持着晶体的结构. 当从CDP微棒的中间激发时, 在两端均检测到了强烈的光斑(图6); 当移至微棒的上端点部位激发时, 在微棒的下端点检测到了强烈的光斑, 这是典型的光波导特征, 说明掺杂FITC染料的微米棒具有良好的光波导性质.

2.3 SERS基底

肽的超分子构造存在各种各样的形貌, 可以作

图6 (网络版彩色)掺杂FITC的CDP微棒的光波导性质. (a) 微棒光学照片; (b, c) 分别从中间和顶端部位激发时的波导现象(圆圈处为激发点, 箭头所指处为出光处)^[12]

Figure 6 (Color online) Bright-field image (a) and optical waveguiding images (b, c) of a single CDP-FITC microrod. The circle marks the excitation area, and the arrow denotes the out-coupling of photoluminescence emission at the other end

为一大类重要的生物模板来设计和制备特殊功能的无机金属纳米结构. 本课题组^[31]以FF花状自组装体作为模板, 利用刻蚀设备控制喷金时间, 将一定厚度的金原子溅射到其结构表面. 选取合适的溶剂除去模板分子后, 得到完整复制了FF花状形貌的金壳结构. 单片组装体放大的TEM图显示金纳米粒子相互之间紧密排列, 平均直径大约为15 nm. 鉴于紧密排列堆积但不聚集的胶体粒子阵列构成的表面对拉曼信号有明显的增强作用, 将得到的金壳结构用作为表面增强拉曼散射(Surface Enhanced Raman Scattering, SERS)的活性基底. 以4-巯基苯甲酸(4-MBA)作为探针分子, 对比了平整的金基底和组装得到的金壳结构表面的SERS信号. 结果表明, 金壳结构上吸附的4-MBA产生了显著增强的Raman信号, 并且增强因子达到 2×10^4 以上. 此方法同样适用于许多其他金属纳米结构的制备, 为创造具有普遍性的、可调控的SERS基底提供了可能.

3 结论

综上所述, 本课题组通过改变组装条件以及引入外源小分子成功实现了对FF基组装材料的形状、结构和功能的调控, 初步探索了这类肽基纳米结构的潜在应用价值, 这些研究为更深入地研究肽分子的

组装提供了大量的理论和实验基础. 随着生物与纳米技术等相关学科的日益成熟, 尤其是新的组装体或杂化体系的建立, 对生物分子自组装的实验和理论应用提出了更高的要求. 因此, 仍需进一步研究肽类分子

以及其他生物分子的组装结构、组装动力学并有效调控其组装. 同时, 为了使这些材料不仅仅具有学术上的研究意义, 而且能够最终实现社会价值, 材料的功能化和应用的开发也将是未来研究的焦点问题.

参考文献

- Cheng T Y, Chen M H, Chang W H, et al. Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering. *Biomaterials*, 2013, 34: 2005–2016
- Du M, Zhu P, Yan X, et al. Honeycomb self-assembled peptide scaffolds by the breath figure method. *Chem Eur J*, 2011, 17: 4238–4245
- French K M, Somasuntharam I, Davis M E. Self-assembling peptide-based delivery of therapeutics for myocardial infarction. *Adv Drug Del Rev*, 2016, 96: 40–53
- Hosseinkhani H, Hong P D, Yu D S. Self-assembled proteins and peptides for regenerative medicine. *Chem Rev*, 2013, 113: 4837–4861
- Boato F, Thomas R M, Ghasparian A, et al. Synthetic virus-like particles from self-assembling coiled-coil lipopeptides and their use in antigen display to the immune system. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 9015–9018
- Rudra J S, Tian Y F, Jung J P, et al. A self-assembling peptide acting as an immune adjuvant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 622–627
- Liu X, Zhu P, Fei J, et al. Synthesis of peptide-based hybrid nanobelts with enhanced color emission by heat treatment or water induction. *Chem Eur J*, 2015, 21: 9461–9467
- Yan X, Zhu P, Li J. Self-assembly and application of diphenylalanine-based nanostructures. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 1877–1890
- Ma H, Fei J, Cui Y, et al. Manipulating assembly of cationic dipeptides using sulfonic azobenzenes. *Chem Commun*, 2013, 49: 9956–9958
- Li Q, Jia Y, Dai L, et al. Controlled rod nanostructured assembly of diphenylalanine and their optical waveguide properties. *ACS Nano*, 2015, 9: 2689–2695
- Li Q, Ma H, Jia Y, et al. Facile fabrication of diphenylalanine peptide hollow spheres using ultrasound-assisted emulsion templates. *Chem Commun*, 2015, 51: 7219–7221
- Li Q, Ma H, Wang A, et al. Self-assembly of cationic dipeptides forming rectangular microtubes and microrods with optical waveguiding properties. *Adv Opt Mater*, 2015, 3: 194–198
- Wang M, Du L, Wu X, et al. Charged diphenylalanine nanotubes and controlled hierarchical self-assembly. *ACS Nano*, 2011, 5: 4448–4454
- Ma H, Fei J, Li Q, et al. Photo-induced reversible structural transition of cationic diphenylalanine peptide self-assembly. *Small*, 2015, 11: 1787–1791
- Su Y, Yan X, Wang A, et al. A peony-flower-like hierarchical mesocrystal formed by diphenylalanine. *J Mater Chem*, 2010, 20: 6734–6740
- Yan X, Cui Y, He Q, et al. Organogels based on self-assembly of diphenylalanine peptide and their application to immobilize quantum dots. *Chem Mater*, 2008, 20: 1522–1526
- Yan X, Cui Y, He Q, et al. Reversible transitions between peptide nanotubes and vesicle-like structures including theoretical modeling studies. *Chem Eur J*, 2008, 14: 5974–5980
- Yan X, Li J, Muehewald H. Self-assembly of hexagonal peptide microtubes and their optical waveguiding. *Adv Mater*, 2011, 23: 2796–2801
- Yan X, Su Y, Li J, et al. Uniaxially oriented peptide crystals for active optical waveguiding. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 11186–11191
- Zhang H, Fei J, Yan X, et al. Enzyme-responsive release of doxorubicin from monodisperse dipeptide-based nanocarriers for highly efficient cancer treatment *in vitro*. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 1193–1204
- Zhu P, Yan X, Su Y, et al. Solvent-induced structural transition of self-assembled dipeptide: From organogels to microcrystals. *Chem Eur J*, 2010, 16: 3176–3183
- Mason T O, Chirgadze D Y, Levin A, et al. Expanding the solvent chemical space for self-assembly of dipeptide nanostructures. *ACS Nano*, 2014, 8: 1243–1253
- Wang J, Liu K, Yan L, et al. Trace solvent as a predominant factor to tune dipeptide self-assembly. *ACS Nano*, 2016, 10: 2138–2143

- 24 Reches M, Gazit E. Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes. *Science*, 2003, 300: 625–627
- 25 Kim J, Han T H, Kim Y I, et al. Role of water in directing diphenylalanine assembly into nanotubes and nanowires. *Adv Mater*, 2010, 22: 583–587
- 26 Song Y, Challa S R, Medforth C J, et al. Synthesis of peptide-nanotube platinum-nanoparticle composites. *Chem Commun*, 2004, (9): 1044–1045
- 27 Yan X, He Q, Wang K, et al. Transition of cationic dipeptide nanotubes into vesicles and oligonucleotide delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 2431–2434
- 28 Yan X, Zhu P, Fei J, et al. Self-assembly of peptide-inorganic hybrid spheres for adaptive encapsulation of guests. *Adv Mater*, 2010, 22: 1283–1287
- 29 Li Y, Yan L, Liu K, et al. Solvothermally mediated self-assembly of ultralong peptide nanobelts capable of optical waveguiding. *Small*, 2016, 12: 2575–2579
- 30 Liu K, Xing R, Zou Q, et al. Simple peptide-tuned self-assembly of photosensitizers towards anticancer photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 3036–3039
- 31 Su Y, He Q, Yan X, et al. Peptide mesocrystals as templates to create an Au surface with stronger surface-enhanced raman spectroscopic properties. *Chem Eur J*, 2011, 17: 3370–3375

Summary for “二苯丙氨酸二肽有序纳米结构的组装及应用”

Assembly and application of diphenylalanine dipeptide nanostructures

JIA Yi^{1,2}, LI Qi^{1,2} & LI JunBai^{1,2*}

¹ Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding author, E-mail: jbli@iccas.ac.cn

The self-assembly of biomaterials to form well-ordered hierarchical structures provides great opportunities in biomedical applications. In the past decades, a great many of researches have been focused on self-assembly of peptide molecules owing to their structural simplicity, chemical versatility, biocompatibility, facile synthesis, and widespread applications. Well defined peptide assemblies could be effectively achieved by hydrogen bonding, electrostatic, hydrophobic and π - π stacking interactions. One well-known and the simplest peptide building block is diphenylalanine (FF), the core recognition motif of the Alzheimer's β -amyloid polypeptide. It is a major building block for the preparation of biological functional nanomaterials. So far, researchers have developed a variety of FF-based micro/nanostructures, such as nanotubes, microtubes, microrods, nanowires, and nanovesicles, etc. However, how to effectively control the shape and size of the self-assembled materials has always been the key concern of the research. In recent years, our group has conducted substantial researches on controlled assembly of FF and its derivatives by simply changing the assembly condition (solvents, peptide concentrations, ultrasonic) or introduction of exogenous small molecules (polyoxometalates, sulfonic azobenzenes, aldehydes). For example, our group obtained hexagonal FF microtubes in water and peony-lower-like mesocrystal in the organic solvent tetrahydrofuran. When the organic solvent was changed to chloroform or toluene, FF organogels were obtained. Moreover, the structural transition from organogels to flower-like microcrystals were observed by changing the components of solvent. Similarly, upon a change in the peptide concentration, reversible shape transition between self-assembled dipeptide nanotubes and vesicle-like structures is achieved. In view of positive charge of cationic dipeptide, negatively charged small molecules (polyoxometalates and sulfonic azobenzenes) were added into the assembly system and colloidal spheres, urchin-like, flower-like and plate-like structures were obtained, respectively. Apart from non-covalent interactions, our group also exploited covalent Schiff's reaction between the aldehyde group and the primary amine of peptide in the self-assembly of peptides by introducing aldehyde molecules, yielding peptides nanospheres and crystalline platelet structures. These peptide assemblies with diverse structures were successfully applied in drug delivery, optical waveguiding and SERS substrates. These researches not only enrich the FF-based nanomaterials, but also provide new strategy and important experimental basis for the preparation of other peptides-based nanomaterials and biological function materials. With the development of biology and nanotechnology, especially the establishment of the new assemblies or hybrid systems, higher requirements for the experiment, theory and application of biomolecular self-assembly are put forward. Therefore, further study on the assembly structure, the assembly dynamics and effectively control the assembly of peptides and other biological molecules are highly demanded. At the same time, in order to make the materials not only possess academic research significance, but also ultimately realize the social value, the exploitation of the functionalization and application of the materials will also be the focus of future research issues.

diphenylalanine, self-assembly, microtube, microrod, fiber, nanosphere, drug carrier, optical waveguide

doi: 10.1360/N972016-00424