

· 综述 ·

仿病毒衣壳自组装体及其生物医学应用*

徐翔晖 李芸焜 简也挺 王 刚 何 斌 顾忠伟**

(四川大学 国家生物医学材料工程技术研究中心 成都 610064)

摘 要 仿病毒衣壳结构自组装体具有重要的基础研究和应用价值,是化学、材料、生物医学等多学科前沿交叉领域.本文从天然病毒衣壳的基本结构和特征出发,立足于从结构仿生到功能仿生的角度,综述了以天然病毒衣壳蛋白质和人工合成材料为组装基元构建仿病毒衣壳自组装体的策略,及其形态结构的调控和功能优化等.重点论述了近年来合成肽类分子在仿病毒衣壳自组装体结构和功能方面的进展.同时,就仿病毒衣壳自组装体在药物控释、基因传递等生物医学领域的应用也做了论述.

关键词 生物启发型自组装, 仿病毒衣壳, 药物/基因传递系统, 肽类自组装体

分子基元在弱相互作用下能自发组装为一个稳定、具有一定空间结构的自组装体的现象在自然界中广泛存在^[1].20 世纪末,随着分子自组装的本质规律被逐步认识和揭示,分子组装已经同化学、生物、物理、纳米科学等领域相互渗透融合,促成了许多新的重大研究方向^[2].自组装在解释生命现象和探索生命起源方面得到研究者极大的关注和认同,通过生物启发型仿生自组装的方式构筑不同尺度、不同形态结构以及不同性质和功能的自组装体的研究已取得巨大的进展^[3].

生物界中,单分子通过非共价键合的自组装构成了生命体中不可或缺的功能单元,如蛋白质的四级结构、脱氧核糖核酸的双螺旋结构、生物膜的双分子层结构等^[4].功能单元通过进一步的组装修配整合成为具有基本生命特征的病毒和细胞等结构,其具有的高级行为和功能是合成材料无法企及的^[5].研究者们尝试通过模仿生命体组装修配方式来设计和创造新的功能材料,主要开展的仿生组装修配研究有:揭示生物界组装修配体的本质规律,通过调控固有组装修配体行为,实现对其结构、功能的进一步整合与优化;模仿和利用自然界组装修配规律,调控合成材料形成不同尺度的结构,实现由结构仿生向功能仿生的跨越;通过设计和构筑新的组装修配单元、探索新的组装修配方式,利用多元弱相互作用力的协同作用,构建具有新型结构和功能的自组装

体^[6].

近年来,仿生自组装在揭示生命体现象与本质的关系以及模仿构筑新型结构和功能材料中,仿生组装修配都取得了重大进展.Szostak 研究组从自组装的角度研究原始生命的起源,尝试通过自组装的方式构筑具有生命特征的自组装体^[7-9];Jiang 研究组报道了生物体表面超疏水性的形成机理,提出仿生智能多尺度界面材料设计的新方法^[10-13].仿生自组装在生物医学研究领域正发挥着不容忽视的作用,特别是在关系全人类健康的重大疾病的诊断与治疗的重要领域^[14].通过自组装基元的仿生设计,仿生自组装体可以在尺度上实现从微观到宏观调控,多种结构的转变,特定智能性的设计和多种功能的整合^[15];仿生自组装材料在药物/基因的传递,生物成像和传感,组织修复与再生等方面展现了独特的优势^[14].

蛋白质衣壳作为病毒的重要组成部分,具有高级的组装修配结构,是其生命活动的重要承担者,对遗传物质具有保护、传递等作用;从模仿病毒衣壳的结构和功能出发,人工设计和构建仿病毒衣壳组装修配体,对自组装的基础和应用研究都有重要意义.本文综述了通过研究和调控自然界中病毒衣壳组装修配结构,依据病毒衣壳组装修配的基本规律和特点,通过物理、化学手段将人工设计、合成的组装修配单元构建形成具有特定结构和生物功能的仿病毒

* 仿生高分子与材料专题报道;2012-05-15 收稿,2012-07-02 修稿;国家重点基础研究发展计划(973 计划,项目号 2011CB606206),国家自然科学基金(基金号 51133004,50830105)和科技部国际合作项目(项目号 2010DFA51550)资助.

** 通讯联系人, E-mail: zwg@scu.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2012.12151

衣壳组装体.

1 病毒衣壳的自组装结构和特征

1.1 病毒衣壳的结构和功能特点

病毒作为结构最简单的一类非细胞型微生物,主要由核酸分子和蛋白衣壳组成. 不同病毒的衣壳具有不同的形状与尺寸,其整体结构都是由重复的多肽基元组装而成的多面几何体. 一条或多条多肽链通过弱相互作用组装成病毒衣壳的形态学亚单位壳微粒,这些壳微粒通过进一步的组装形成具有高级结构和功能的病毒衣壳;病毒衣壳能屏蔽环境中生物、化学、物理等潜在破坏因素,如核酸酶、酸碱度等,具有保护遗传物质的功能,同时直接参与病毒的感染过程,实现对宿主细

胞表面的特异性吸附^[16,17]. 病毒外壳的组装方式和功能特性引起了研究者的广泛兴趣,越来越多的研究人员从自组装的角度出发,通过物理、化学手段研究肽链到病毒衣壳组装过程以及结构与功能的关系^[17]. Brooks 研究组通过粗粒化模型从几何学和分子间作用力两个方面研究病毒衣壳的组装行为;并根据组装基元的特点,通过调控实现了病毒衣壳组装结构的可操纵性,展现了病毒衣壳的组装结构作为新一代生物材料的前景(图 1(a))^[18]. Zlotnick 研究组报道了根据 Mutant Hepatitis B 病毒二十面体衣壳组装结构的特征,探索通过调控改变病毒组装结构以实现抗病毒的作用(图 1(b))^[19].

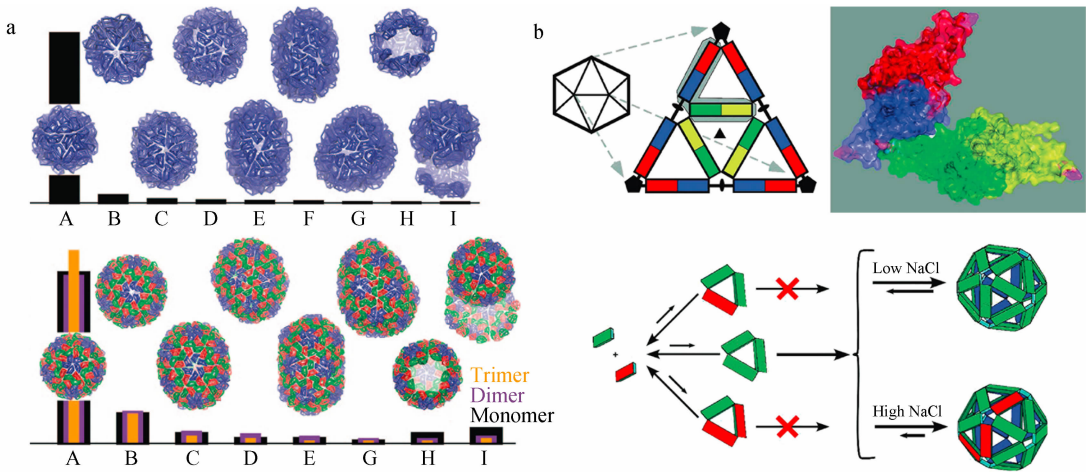


Fig. 1 (a) The population distribution for capsid/capsule structures^[18]; (b) Model describing the roles of Cp149-Y132 in assembly^[19] (Reprinted with permission from Refs. [18,19]; Copyright 2009 America Chemistry Society)

1.2 仿病毒衣壳组装体的构建

病毒衣壳蛋白质组装结构的高度有序性是仿生构筑的优秀典范,病毒衣壳的功能特性更为生物材料的发展提供了重大的启示. 病毒蛋白质衣壳的组装过程与其他蛋白质组装过程相似,肽链通过疏水、静电作用,以及氢键、范德华力等组装成病毒衣壳的亚基,进而通过弱相互作用组装成具有生物功能的蛋白衣壳^[16,17]. 从化学、材料学角度看,病毒衣壳是由蛋白质组装而成的纳米粒子;研究者们模拟病毒衣壳结构设计合成具有类似结构单元构建的仿病毒衣壳自组装体(图 2(a))^[20]. 病毒没有完整的细胞结构,只能通过寄生在宿主细胞内进行代谢活动、实现复制和遗传. 病毒蛋白质衣壳起到了保护和运载遗传物质的功能,而且对病毒靶向和侵染宿主细胞及向靶细胞

控制释放遗传物质也起至关重要的作用. 这些特性也决定了病毒衣壳具有作为高效化疗/基因治疗传递载体的潜能. 研究者们不仅对病毒衣壳进行结构仿生,同时越来越多的病毒衣壳功能仿生自组装在生物医学中得到深入的研究(图 2(b))^[21]. 仿病毒衣壳组装体主要在于仿造病毒衣壳的组装方式和方法、通过人工设计与整合不同自组装基元之间的弱相互作用,实现在纳米尺度上有序结构的自组装体的构建,并赋予自组装体特定的敏感响应性、靶向性等多种功能^[16,22].

2 仿病毒衣壳自组装体的设计与调控

研究者们通过各种组装方式,利用不同组装基元构筑仿病毒衣壳自组装体. 根据组装体组装

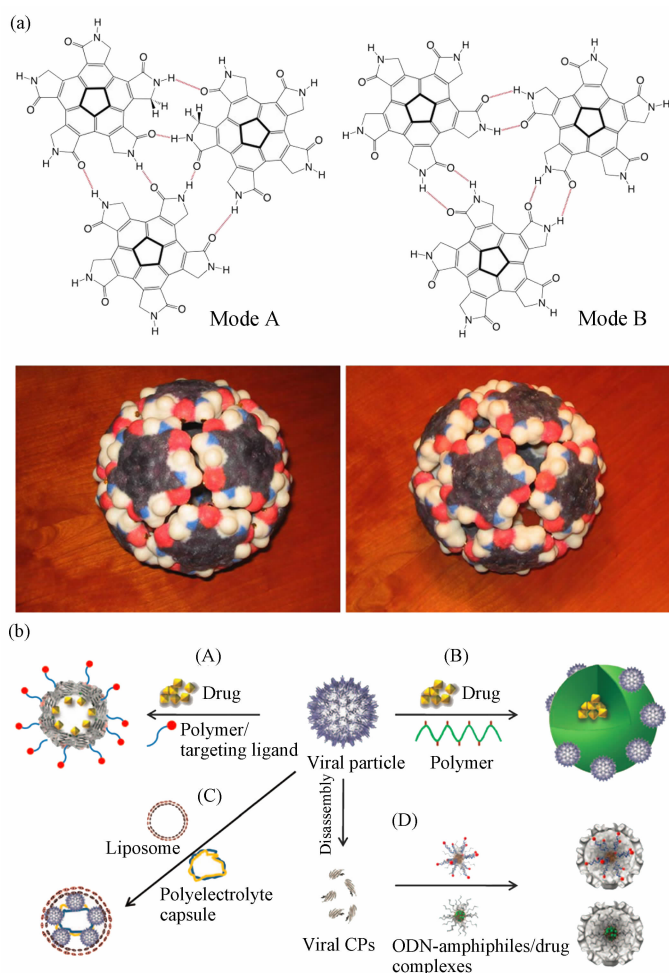


Fig. 2 (a) Self-assembly of 12 corannulene-derived tiles to form a chemical capsid by hydrogen bonding^[20]; (b) A hierarchical assembly process to engineer a hydrophobic core for virus-like particles^[21] (Reprinted with permission from Refs. [20,21]; Copyright 2010 John Wiley & Sons)

基元的不同将其大致分为三类:(1)基于天然病毒衣壳蛋白质的仿生组装体,通过对天然病毒蛋白质的组装整合使仿生组装的结构和功能多样化^[17,23]; (2)基于合成组装单元构筑的仿病毒衣壳自组装体,包括由无机、有机、高分子(非肽类)等人工合成材料构建具有仿病毒衣壳结构和功能的组装体^[24~26]; (3)基于合成肽类分子构建的仿病毒衣壳自组装体,肽类材料作为一种与天然病毒衣壳组成基元最为相似的合成材料,具有多元化的组装潜能和广阔的功能化应用前景.在此,我们对基于肽类分子仿病毒衣壳自组装体进行了单独论述^[27].

2.1 基于天然病毒衣壳蛋白构建的仿病毒衣壳自组装体

以天然病毒衣壳蛋白或其片段为组装基元,通过化学修饰或调控驱动组装成为多层次结构的超分子组装体.这类自组装体具有多结构、多尺

度、多功能等特点.为了充分利用自然界固有的具有多级结构与功能的材料,研究者们通过改变条件、增加调控因子等手段,赋予这些天然组装单元新的组装结构和功能特性^[23,28].很多研究者以病毒衣壳为组装单元,构建可控的高度有序结构(controllable high-order structures),研究自组装三维结构内部的弱相互作用和组装单元周期性、群体效应等^[18,19].Kostiainen 研究组设计合成了一种带正电荷且具光敏感特性的支化分子,该分子与带负电荷的病毒衣壳发生弱相互作用,驱动病毒衣壳组装成为大面积高度有序的组装体;通过光响应触发支化分子降解,从而使组装体解组装.蛋白质衣壳的再组装和解组装行为还可通过支化分子的代数,支化分子的浓度及盐浓度进行调控(图3(a))^[29].Herrmann 研究组通过以双亲性DNA组装体为模板调控豇豆褪绿斑驳病毒(cowpea chlorotic mottle virus)衣壳组装成纳米粒

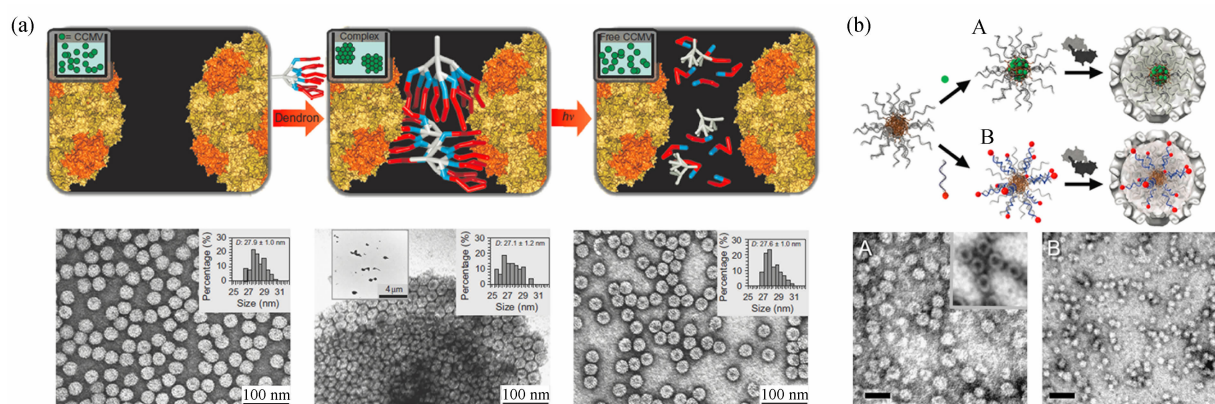


Fig. 3 (a) Strategy for the assembly and optically triggered disassembly of a hierarchical CCMV-dendron complex^[29] (Reprinted with permission from Ref. [29]; Copyright 2010 Nature Publishing Group); (b) DNA micelle-templated virus capsids formations^[30] (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright 2010 America Chemistry Society)

子,这些粒子具有单分散的结构和装载客体分子的功能(图 3(b)). 基于天然病毒衣壳仿生组装构建自组装体的策略在于利用天然衣壳已有的性能,通过人工组装调控使仿病毒衣壳的组装体具有新的结构特性和功能^[30].

2.2 基于合成材料构建仿病毒衣壳自组装体

基于天然病毒衣壳构建的自组装体虽然具有良好的结构和功能特性,但其来源、生物安全性、免疫原性等问题还有待进一步的研究和解决. 2007 年,利用重组的腺病毒为载体临床基因治疗试验中发生的患者死亡事件引起了广泛的关注,同时使美国食品与药品监督局(FDA)要求停止此类试验. 近年来,研究者们通过人工设计合成生物相容性好的材料,仿造病毒衣壳的组装方式构建人工仿病毒衣壳自组装体,使其不但具有与病毒衣壳相似的生物学功能,同时还具有较高的生物安全性和良好的生物相容性^[14].

设计合成的高分子材料与病毒衣壳组成分子在分子量、分子结构及物理化学行为等方面相似度高. 具有良好生物相容性或功能性的高分子材料用来设计仿病毒衣壳组装体,如通过 FDA 批准的生物相容性高分子聚乙二醇(PEG)、pH 敏感高分子聚丙烯酸(PAA)、温度敏感高分子聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)、可降解高分子聚乳酸(PLA)等等^[24,31]. 研究者们设计不同分子链结构和分子量的高分子,通过调控外界环境(如溶剂、温度、酸碱性、离子强度等),构建结构和性质不同的自组装体^[26]. 具有生物活性和生物响应性的高分子通过弱相互作用在生理环境中能以稳定的组装体形式存在,通过对高分子组装体的调控可

形成与天然病毒蛋白质衣壳相类似球形、棒状等结构^[25]. 除了结构的相似性外,高分子仿病毒衣壳组装体同时具有负载和保护客体分子的功能(如药物、功能蛋白、基因等的装载和释放). 具有仿病毒衣壳自组装潜能和良好生物相容性的高分子材料已发展为商品化产品,如 Sigma Chemicals 和 Polymer Source Inc 等公司开发的聚乙二醇-聚乳酸嵌段聚合物,充分展现了合成高分子仿生组装体的应用前景^[24].

无机和有机小分子也可用于仿病毒衣壳结构自组装体构建^[32-33]. 例如, Fujita 研究组为了更好地研究天然蛋白质衣壳的形成过程,设计了以小分子为自组装基元的组装体 $M_{12}L_{24}$ ($M = Pd, L = 2,6\text{-bis}(4\text{-pyridylethynyl})\text{toluene}$). 在极性溶剂中, $M_{12}L_{24}$ 自组装成球形类病毒衣壳的组装结构,并且可以通过改变溶剂的极性和外加电解质实现结构调控. 研究表明,在组装基元形成自组装体的过程中,相对于亲疏水作用以及共轭作用,离子介导起到了更为关键的作用^[32].

2.3 基于合成肽类材料构建仿病毒衣壳自组装体

随着化学、材料等领域的发展,多肽、核酸等合成生物大分子被认为是新一代功能材料. 无论是从组装潜能,还从同源性角度出发,肽类材料无疑是仿病毒自组装的重要材料. 基于天然蛋白质通过多种弱相互作用力形成具有四级结构的生物活性分子;研究者们通过人工设计合成的不同序列、不同分子构造及不同分子量多肽的研究其组装行为,并研究分子之间的弱相互作用力(包括亲疏水作用、氢键作用、共轭作用等),调控肽

类材料形成各种尺寸和形态的组装体的方法和途径^[34,35]. 由肽类材料组装而成的粒子不仅有与病毒蛋白质外壳相似的结构,还具有不同的功能,特别是生物功能. 本世纪初,Stupp 研究小组报道了驱动合成的两亲性短肽组装成棒状组装结构,这种组装体生理环境下能够稳定存在;通过肽链之间的二硫键使分子结构进一步稳定,该肽类超分子体系还具有诱导生物矿化的功能^[36].

随着人们对各种氨基酸及多肽结构与性质认识的不断深入,越来越多具有特定结构和序列的肽类分子成为了构建仿病毒衣壳的组装基元. 其中,最常见的是通过极性氨基酸和非极性氨基酸合成两亲性多肽,进而通过亲疏水作用构建自组装体;当然,越来越多的带有特殊功能侧基(R基)的氨基酸被引入到多肽的设计与合成中,目的在于获得具有一种或多种的特定弱相互作用的组装基元,以便进一步实现对自组装体结构和功能的高级调控,如精氨酸、组氨酸的多重氢键的作用、芳香族氨基酸的共轭作用等^[37,38]. 特定序列肽通过弱相互作用形成了二级结构,如 α 螺旋(α -helix)、 β 折叠(β -sheet)、 β 转角(β -turn)等;二级结构通过亲疏水作用、氢键、离子键等形成特定空间构象的三级结构;具有三级结构的亚基通过进一步的空间作用形成具有生物功能的四级结构^[39,40]. 包括病毒衣壳蛋白在内的蛋白质都具有以上组装结构特征. 例如, Lee 研究小组报道了设计合成的序列肽链通过亲疏水作用和静电作用形成了 β -sheet的同时还形成了 β -ribbon,这些二级结构是驱动形成丝状自组装体的根本原因;同时,肽链上具有同DNA复合的片段和基因传递的功能,实现了肽类仿病毒衣壳自组装体从结构仿生到功能仿生的进展^[41].

我们课题组报道了肽类树状分子和线形聚多肽通过多元弱相互作用力协同调控形成仿病毒外壳自组装体的研究(图4)^[42]. 肽类树状分子自身具有类球蛋白的结构,这与天然蛋白质亚基的球形结构相似. 疏水聚亮氨酸短肽和亲水赖氨酸树状分子通过弱相互作用形成两亲性支化组装基元,这些组装基元在亲疏水作用下形成具有类似病毒衣壳的结构,外围亲水性球形树状分子提供了大量可功能化的基团. 这种通过多组分、多元弱相互协同作用组装的仿病毒衣壳自组装体呈现出高度类病毒衣壳的多层次结构. 同时, Robinson 研究小组利用亲水短肽修饰的脂质组装成具有病毒衣

壳结构的自组装体,通过功能化短肽实现其生物医学功能^[43]; Lecommandoux 研究小组利用短肽修饰水溶性多糖获得自组装驱动力^[44];我们课题组利用聚组氨酸片段构建具有生理环境下pH响应的自组装体,以增强在生物医学应用中的智能性^[45]. 多肽片段在自组装结构的形成和生物功能化中都起到了至关重要的作用.

3 仿病毒衣壳自组装体在生物医学中的应用

近年来,仿蛋白质衣壳自组装体在生物医学应用中起到越来越重要的作用,其在新型药物/基因传递系统等研究领域受到广泛的关注. 研究者们希望通过结构与功能的设计,构建出的组装体具有与病毒衣壳相似的结构和高效传递运输功能,同时具有良好的生物相容性和安全性^[14,16]. 仿病毒衣壳自组装体已在纳米药物控释、基因传递、生物成像等领域得到了广泛的应用.

构建纳米药物传递系统是降低化疗药物对正常组织毒副作用和减少癌细胞多药耐药性的重要手段^[46]. 利用纳米尺度的仿病毒衣壳的自组装体可以很好地通过被动靶向将负载的抗癌药物分子运输到肿瘤部位;根据组装基元的物理化学特性,还可设计在肿瘤部位具有微环境响应功能的载药系统,以实现客体分子的控制释放,如肽类分子自组装体的pH敏感特性等;利用仿造病毒衣壳表面结构中大量的官能团,进行靶向肽、穿膜肽等功能肽的修饰以提高抗肿瘤药物分子的传输效率^[37,38]. 我们课题组设计合成的聚乙二醇-聚组氨酸-聚丙交酯(poly(ethylene glycol)-poly(L-histidine)-poly(L-lactide))三嵌段共聚物可在水中组装成球形纳米粒子,具有典型的疏水空腔可负载客体分子(如疏水性药物阿霉素、喜树碱等),利用聚组氨酸片段在微酸性环境下灵敏的pH敏感性,实现了肿瘤生理pH值环境下抗肿瘤药物的智能释放^[43].

构建仿病毒衣壳组装体作为基因载体的目的在于实现载体系统与天然病毒接近的细胞转染特性. 基因传递的目的是将外源目的基因导入靶细胞,以纠正或补偿引起疾病的基因缺陷或基因异常,实现对疾病的基因治疗^[47,48]. 将外源基因载入到仿病毒衣壳组装体中,可实现对靶细胞的有效转染,克服现阶段基因载体材料的不足. 非病毒基因传递系统中通过阳离子聚合物(如聚乙烯亚

中体现了良好的基因传递效果(图 5(a)). 仿病毒衣壳自组装体对细胞没有明显的毒性, DNA/自组装体复合物在血清条件下也表现出很高的转染效率^[42].

仿病毒衣壳组装体在光动力疗法、分子成像、组织修复等领域也得到了重要的应用^[49~52]. Cornelissen 研究组利用仿病毒衣壳组装体负载酞菁(图 5(b)), 在中性 pH 条件下形成了稳定的自组装体, 通过不同的 pH 值、离子强度等调控组装行为实现了良好光动力治疗效果^[49]. 但是, 仿病毒衣壳的自组装体还存在诸多方面有待改进; 如仿病毒衣壳组装体生物医学应用过程中的优化, 特定功能仿病毒衣壳自组装体系的结构设计和功能构建等.

4 结语

仿生自组装是以自然界中自组装现象和规律为启迪, 人工设计自组装基元通过弱相互作用组

装成为具有与自然界中组装体相似的结构, 并实现特定功能的自组装行为. 病毒衣壳自组装体在生物医学领域具有重要的应用前景, 正日益受到化学、材料、生物医学等领域研究者的高度关注. 仿病毒衣壳自组装体实现了与天然病毒衣壳在形态、尺寸上的结构仿生, 同时具有保护、运输及释放客体分子等部分仿生功能. 仿病毒衣壳自组装体靶向和环境响应功能的设计构建极大地丰富了其在药物/基因传递系统中的应用. 但是, 仿病毒衣壳自组装体在功能方面仍有待优化: 例如, 如何通过结构仿生, 特别是组装结构仿生实现载体对药物/基因的高效传递的功能; 如何通过化学修饰实现仿病毒自组装体的选择性靶向功能; 如何将人工智能(如 pH 响应、温度敏感等)与病毒的仿生结构相结合实现特异性响应. 我们相信以天然病毒结构的仿生组装为出发点, 通过人工设计构建和功能优化, 仿病毒衣壳自组装体在生物医学领域的基础和应用研究将取得突破性进展.

REFERENCES

- 1 Philp D, Stoddart J F. *Angew Chem Int Ed*, 1996, 35: 1155 ~ 1196
- 2 Percec V, Ungar G, Peterca M. *Science*, 2006, 313: 55 ~ 56
- 3 Whitesides GM, Grzybowski B. *Science*, 2002, 295: 2418 ~ 2421
- 4 Mann S. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 5306 ~ 5320
- 5 Meierhenrich U J, Filippi J J, Meinert C, Vierling P, Dworkin J P. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 3738 ~ 3750
- 6 Service R F. *Science*, 2005, 309: 95
- 7 Budin I, Bruckner R J, Szostak J W. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 9628 ~ 9629
- 8 Szostak J W. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 7386 ~ 7404
- 9 Szostak J W, Bartel D P, Luisi P L. *Nature*, 2001, 409: 387 ~ 390
- 10 Hou X, Jiang L. *ACS Nano*, 2009, 3: 3339 ~ 3342
- 11 Hou X, Zhang H, Jiang L. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 5296 ~ 5307
- 12 Liu K, Yao X, Jiang L. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 3240 ~ 3255
- 13 Liu K, Jiang L. *ACS Nano*, 2011, 5: 6786 ~ 6790
- 14 Yoo J-W, Irvine D J, Discher D E, Mitragotri S. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 521 ~ 535
- 15 Mann S. *Nat Mater*, 2009, 8: 781 ~ 792
- 16 Zuber G, Dauty E, Nothisen M, Belguise P, Behr J P. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 52: 245 ~ 253
- 17 Fischlechner M, Donath E. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 3184 ~ 3193
- 18 Nguyen H D, Reddy V S, Brooks Iii C L. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 2606 ~ 2614
- 19 Bourne C R, Katzen S P, Fulz M R, Packianathan C, Zlotnick A. *Biochemistry*, 2009, 48: 1736 ~ 1742
- 20 Olson A J, Hu YHE, Keinan E. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104: 20731 ~ 20736
- 21 Su Z, Wang Q. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 10048 ~ 10050
- 22 Ma Y, Nolte R J M, Cornelissen J J L M. *Adv Drug Delivery Rev*, 2012, 64: 811 ~ 825
- 23 Grigoryan G, Kim Y H, Acharya R, Axelrod K, Jain R M, Willis L, Drndic M, Kikkawa J M, DeGrado W F. *Science*, 2011, 332: 1071 ~ 1076
- 24 Ahmed F, Photos P J, Discher D E. *Drug Develop Res*, 2006, 67: 4 ~ 14
- 25 Discher D E, Eisenberg A. *Science*, 2002, 297: 967 ~ 973
- 26 LoPresti C, Lomas H, Massignani M, Smart T, Battaglia G. *J Mater Chem*, 2009, 19: 3576 ~ 3590
- 27 Bromley EHC, Channon K, Moutevelis E, Woolfson D N. *ACS Chemical Biology*, 2008, 3: 38 ~ 50

- 28 Pokorski J K, Breitenkamp K, Liepold L O, Qazi S, Finn M G. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 9242 ~ 9245
- 29 Kostianinen M A, Kasyutich O, Cornelissen J J L M, Nolte R J M. *Nat Chem*, 2010, 2: 394 ~ 399
- 30 Kwak M, Minten I J, Anaya D M, Musser A J, Brasch M, Nolte R J M, Müllen K, Cornelissen J J L M, Herrmann A. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 7834 ~ 7835
- 31 Liu Xiaoxia(刘晓霞), Jiang Ming(江明). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2011, (9): 1007 ~ 1019
- 32 Bunzen J, Iwasa J, Bonakdarzadeh P, Numata E, Rissanen K, Sato S, Fujita M. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3161 ~ 3163
- 33 Stefankiewicz A R, Sanders J K M. *Science*, 2010, 328: 1115 ~ 1116
- 34 Deechongkit S, Powers E T, You S L, Kelly J W. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 8562 ~ 8570
- 35 Dreher M R, Simnick A J, Fischer K, Smith R J, Patel A, Schmidt M, Chilkoti A. *J Am Chem Soc*, 2007, 130: 687 ~ 694
- 36 Hartgerink J D, Beniash E, Stupp S I. *Science*, 2001, 294: 1684 ~ 1688
- 37 Hadjichristidis N, Iatrou H, Pitsikalis M, Sakellariou G. *Chem Rev*, 2009, 109: 5528 ~ 5578
- 38 Sun H, Meng F, Dias A A, Hendriks M, Feijen J, Zhong Z. *Biomacromolecules*, 2011, 12: 1937 ~ 1955
- 39 Gabrielson NP, Lu H, Yin L, Li D, Wang F, Cheng J. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1143 ~ 1147
- 40 Garanger E, Lecommandoux S. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3060 ~ 3062
- 41 Lim Y B, Lee E, Yoon Y R, Lee M S, Lee M. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 120: 4601 ~ 4604
- 42 Xu X, Yuan H, Chang J, He B, Gu Z. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3130 ~ 3133
- 43 Boato F, Thomas R M, Ghasparian A, Freund-Renard A, Moehle K, Robinson J A. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 9015 ~ 9018
- 44 Schatz C, Louguet S, Le Meins J F, Lecommandoux S. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 2572 ~ 2575
- 45 Liu R, Li D, He B, Xu X, Sheng M, Lai Y, Wang G, Gu Z. *J Controlled Release*, 2011, 152: 49 ~ 56
- 46 Lee E S, Gao Z, Bae Y H. *J Controlled Release*, 2008, 132: 164 ~ 170
- 47 Gu Zhongwei(顾忠伟), Luo Kui(罗奎), She Wenchuan(佘汶川), Wu Yao(吴尧), He Bin(何斌). *Science China Chemistry(中国科学. 化学)*, 2010, 53: 458 ~ 478
- 48 Luo K, Li C, Wang G, Nie Y, He B, Wu Y, Gu Z W. *J Controlled Release*, 2011, 155: 77 ~ 87
- 49 Brasch M, de la Escosura As, Ma Y, Uetrecht C, Heck A J R, Torres T, Cornelissen J J L M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 6878 ~ 6881
- 50 Cadena-Nava R D, Hu Y, Garmann R F, Ng B, Zelikin A N, Knobler C M, Gelbart W M. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2011, 115: 2386 ~ 2391
- 51 Xu Xianghui(徐翔晖), Li Caixia(李彩侠), Li Haiping(李海平), Liu Rong(刘荣), Jiang Chao(江超), Wu Yao(吴尧), He Bin(何斌), Gu Zhongwei(顾忠伟). *Science China Chemistry(中国科学, 化学)*, 2011, 54: 326 ~ 333
- 52 Nam Y S, Shin T, Park H, Magyar A P, Choi K, Fantner G, Nelson K A, Belcher A M. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1462 ~ 1463

PROGRESS IN SELF-ASSEMBLIES FOR MIMICKING VIRAL CAPSIDS AND THEIR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Xiang-hui Xu, Yun-kun Li, Ye-ting Jian, Gang Wang, Bin He, Zhong-wei Gu

(*National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064*)

Abstract Self-assembly inspired from nature has been regarded as an important areas of basic and applied research, and it was an interdisciplinary research field including chemistry, materials science, biomedical engineering *etc.* With the inspiration from viral capsids, researchers are expecting to fabricate the capsid-like architectures with the self-assembly learning from natural or artificial units and mimick the capsid functions. The peptide-based self-assemblies for mimicking viral capsids were highlighted in this review. Recent progresses on biomedical applications of self-assemblies mimicking viral capsids were reviewed.

Keywords Bio-inspired self-assembly, Mimicking viral capsids, Drug/gene delivery systems, Peptide-based self-assembly