

· 综述 ·

氨基酸环内酸酐开环聚合制备多肽聚合物及其应用进展*

王明智 杜建忠**

(同济大学材料科学与工程学院 先进土木工程材料教育部重点实验室 上海 201804)

摘 要 氨基酸类聚合物具有良好的生物相容性及可降解性,逐渐成为重要的生物医药材料. 通过氨基酸环内酸酐(NCA)开环聚合可以得到聚氨基酸,或者氨基酸与非氨基酸共聚物. 该方法具有简便、高效及产率高等优点,且聚合物分子量及分子量分布可控. 本文归纳总结了 NCA 开环聚合的原理, NCA 单体和多肽聚合物的合成方法,聚氨基酸在水凝胶、多肽膜、多肽粘结剂、抗菌肽及自组装等领域的应用,利用聚乙二醇、聚酯、硅氧烷和壳聚糖等修饰聚氨基酸的进展,并展望了该领域未来发展方向.

关键词 氨基酸, 环内酸酐, 开环聚合, 囊泡, 自组装

氨基酸聚合物是以多肽为主链的聚合物. 通过分子设计可以得到具有某些特定功能的聚合物材料. 由于它们在对应的酶的作用下能降解成小分子氨基酸,因此可以在体内进行代谢和吸收,具有很高的生物相容性和生物医用前景^[1]. 多肽的合成可以分为固相合成和液相合成两种. 固相合成方法最早是由 Merrifield 在 1963 年提出的^[2]. 此后,固相合成被广泛运用于多肽尤其是短肽的合成研究领域^[3-5]. 但是,因其合成序列短、合成时间长、成本高等限制,此类方法难以用于批量生产. 相比固相合成,液相合成法历史悠久,积累了很多有效的制备体系,如天然化学连接^[6-8],施陶丁格连接(Staudinger reaction)^[9-12]等. α -氨基酸-*N*-羧基酸酐(*N*-carboxyanhydrides, NCA)开环聚合是一种可大量制备长链聚肽的液相合成方法^[13],该方法制备聚肽具有生产成本低、产率高、无消旋现象,可制备不同种类的高分子量聚肽、非天然聚肽以及实现天然氨基酸和非天然氨基酸共聚等诸多优点^[13]. 不足之处是有时候得到的聚肽序列难以固定,长度出现偏差,分子量分布相对较宽. 这些缺点可以在利用 NCA 开环聚合过程中通过控制反应条件得到一定程度的克服.

1 NCA 开环聚合机理及单体合成方法

NCA 单体的开环聚合可用多种亲核试剂或

者碱引发,最为常见的是伯胺和醇盐负离子^[14]. 影响引发剂的引发效率的因素有很多,包括引发剂和底物的比例,反应体系的无水程度,目标产物的聚合度等等.

对于伯胺催化体系,由于其有很强亲核性,因此其催化效率较快,属于快引发、慢增长的聚合过程. 在伯胺催化体系中,很少有聚合度超过 200 的聚合物. 聚合度较低时,产物的分子量和理论值相近.

对于叔胺、醇以及其它一些催化体系,其碱性大于亲核性,聚合过程属于慢引发、快增长,无活性聚合特征. 在某些条件下,可以得到分子量很高的产物.

对于 NCA 单体开环聚合,最佳的实验条件往往具有经验性. 根据目标产物聚合度的不同,需要选择不同的引发剂来. 反应过程中还应考虑副反应的发生.

NCA 开环聚合比较公认的机理是氨基活化单体机理^[14]. 氨基作为亲核试剂诱导单体开环,在避免副反应的情况下可以得到具有二次结构的链状产物,如图 1 所示.

然而,氨基也会引起 NCA 单体的去质子化,从而转变为亲核试剂引发链增长,如图 2 所示. 以上两种机理中的反应互为对方的副反应. 在实际操作过程中,一旦引发剂和 NCA 单体发生反应,

* 2014-04-11 收稿,2014-05-30 修稿.

** 通讯联系人, E-mail: jzdu@tongji.edu.cn

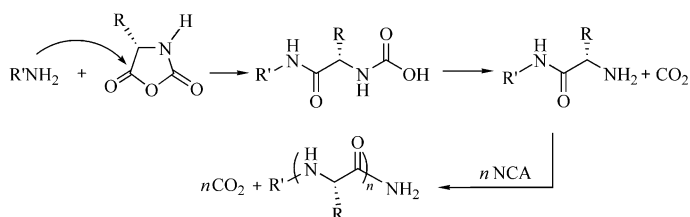


Fig. 1 Amino-activated ring-opening polymerization of NCA monomers (Adapted with permission from Ref. [15]; Copyright (2000) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)

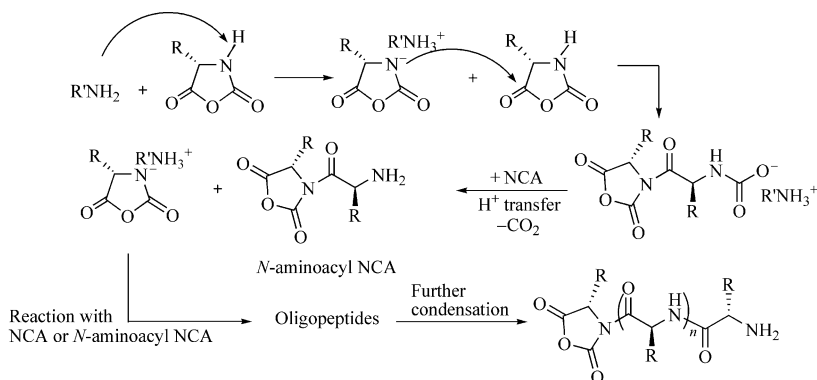


Fig. 2 Side reaction triggered by amino group (Adapted with permission from Ref. [15]; Copyright (2000) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)

就不再具备活性. 在整个反应体系中, 伯胺、NCA 单体的去质子化端基、氨基甲酸酯等均能引发副反应的进行.

由于 NCA 聚合的上述特点, 因此开发 NCA 单体的活性/可控催化体系具有很大的理论和应用价值. Deming 等^[15]对 NCA 的活性/可控催化体系进行了较为深入的探索. 对于伯胺催化体系而言, 如果没有链转移反应或终止反应, 催化反应为活性/可控反应. 但是由于增长链的活性末端过于活泼, 容易引发副反应. 为了解决这个问题, Deming 等^[15]选用过渡金属配合物来引发开环反应, 随即作为增长链的末端活性基团, 来控制 NCA 单体的加成. 为了尽可能地降低链转移反应, 他们尝试了过渡金属分别与烷基、醇、氨基、氨基甲酸酯等配合, 发现与离子醇盐相比, 金属醇盐 (如 CpTiCl_2OR 和 $(\text{CuOtBu})_4$) 对 NCA 开环聚合有很大的惰性. 前过渡金属的氨基、烷基配合物 (如 $\text{CpTiCl}_2\text{NR}_2$) 引发效果不理想, 而后过渡金属 (如 $(\text{bpy})\text{NiMe}_2$ 和 $(\text{bpy})\text{Ni}(\text{Me})\text{N}(\text{R})\text{Ar}$) 均能够引发反应. 总之, 在聚合过程中, 增长链段需要引入一个特殊结构来控制反应的进行, 比如在链段末端螯合其它金属.

鉴于金属可以和环状酸酐发生氧化加成反

应^[16-18], Deming 等^[15]选用零价的钴和镍的络合物作为催化剂, 将 NCA 单体和 $(\text{PPh}_3)_2\text{Ni}(\text{COD})$ 或者 $(\text{PPh}_3)_3\text{Co}(\text{N}_2)$ 通过氧化加成反应得到金属中间体. 该中间体和另外的 NCA 单体反应得到氨基-烷基金属络合物, 它可以进一步和其它的 NCA 单体反应生成五元环. 之后通过氨基化合物的质子迁移, 使得活性链末端得以从金属中心的束缚中脱离^[19], 从而得到整合的金属环状中间体, 它可以重复引发其它 NCA 单体进行开环聚合, 避免副反应发生, 得到的聚肽单分散性小于 1.20, 数均分子量为 $500 < M_n < 5 \times 10^5$ ^[15]. 通过改变投料顺序以及底物种类, 可以制备具有特定序列的聚肽, 如图 3 所示.

2 氨基酸类聚合物分类

氨基酸类聚合物通常分为 3 类: 聚氨基酸、假性氨基酸和氨基酸-非氨基酸共聚物. 其特点可概括如下: (1) 由不同种类的氨基酸可制备一系列嵌段、无规、接枝以及环状聚合物. 根据氨基酸种类的不同, 在侧链可以引入药物或者其他官能团, 从而修饰聚合物性质; (2) 通过控制氨基酸序列和组成, 可让聚合物形成与天然大分子相似的复杂有序的结构, 其降解产物为小分子氨基酸, 有望

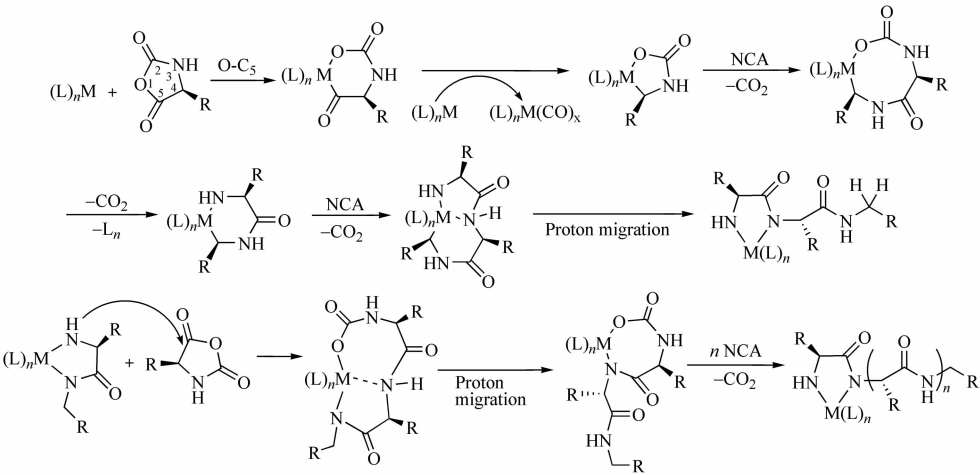


Fig. 3 Ring opening polymerization initiated by transition metal (Adapted with permission from Ref. [15]; Copyright (2000) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)

用于药物缓释领域;(3)根据侧链结构的不同,氨基酸类聚合物可自发形成稳定的二级结构、三级结构及四级结构,这些人造结构与天然结构类似,具有很好的应用前景。

通过向材料中引入第二组分制备共聚物是改善聚合物性能的有效途径之一. 聚肽以其良好的生物相容性以及可降解性,可以很好地修饰其它聚合物,得到的共聚物的溶解性、力学性能、亲水性和抗菌性等都能发生很大的改变. 通过 NCA 开环方式,目前已经合成出多种聚氨基酸以及氨基酸-非氨基酸共聚物,并应用于很多领域. 其中假性氨基酸^[20,21]是指选择性地利用不同种类的非酰胺键来替代酰胺键,使得聚合物在保留了传统氨基酸的生物相容性、低毒性等特点的同时,又具备了良好的溶解性和降解性. 但严格意义上讲假性氨基酸不属于氨基酸类聚合物范畴,故在本文中不加以详细讨论.

2.1 聚氨基酸

聚氨基酸是主链含有酰胺基团的聚合物,重复单元间依靠酰胺基相连,酰胺基间隔一个叔碳原子.

2.1.1 多肽水凝胶

水凝胶是一类可以用于软组织修复以及骨骼工程的材料^[22],由于其充足的含水量、多孔结构以及适用于细胞基质等特点,引起了人们的广泛关注^[23].

人造水凝胶必须要具备很多优良特点才能替代天然材料,比如良好的生物相容性、可降解性以及可快速注射到伤口然后自然流平等特性^[24].

尽管水凝胶有很多优异的性质,其合成复杂、

适用范围窄等不足之处还是限制了它的广泛使用. 相对而言,有些人工合成的多肽水凝胶能同时具有多种优异特征^[25-33]. 多肽水凝胶最早是由一系列嵌段多肽聚合物得到的,带有电荷的亲水端由聚 L-赖氨酸-氢溴酸盐(缩写为 K),或者聚谷氨酸钠盐(缩写为 E)充当,具有 α-螺旋结构的疏水端由聚 L-亮氨酸充当^[34].

目前研究的水凝胶,都希望能较为容易地实现从液体到凝胶的相转变过程^[35],如图 4 所示. 当把这些两亲性的聚合物直接溶解在水中后,就能形成凝胶,里面含有从纳米级到微米级的多孔结构. 尽管这些凝胶中有超过 95% 的水含量,它们仍然具有很强的力学刚性.

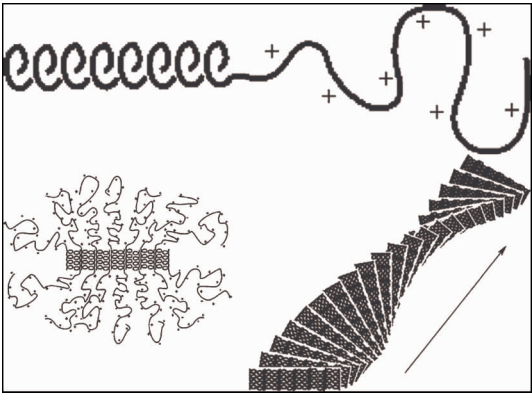


Fig. 4 Representation of a block copolypeptide chain and proposed packing of block copolypeptide amphiphiles into twist fibrillar tapes^[36] (Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry)

Deming 等^[34]对于用于组装成水凝胶的两亲性多肽嵌段聚合物有较深入的研究. 通过设计合

成不同配比的多肽聚合物,可以很好地控制聚合物的凝胶强度、凝胶多孔性、以及凝胶功能性^[36]. 这些凝胶可以通过注射的方式涂抹到伤口^[34],表现出很低的细胞毒性^[37].

Zhang 等^[38]利用精氨酸-丙氨酸-天冬氨酸盐共聚物自组装得到一种可附着神经元的水凝胶支架材料,并可促进突触生成,而且在此过程中,没有引起免疫反应. 因此,这种材料将有望应用于生物组织修复.

2.1.2 多肽膜

薄膜材料可用于隔离、包载、自响应或者药物运输等. 一般而言,聚肽制备的薄膜可以分为三大类^[39]. 第一类是利用聚乙二醇修饰赖氨酸残基,从而让产生 α 螺旋构象的链段可以溶于水. 第二类,带相反电荷的多肽链段形成 pH 响应自组装体或者多肽膜. 第三类是利用聚电解质片段来增加功能性和流动性的薄膜.

多肽薄膜材料已经应用到金属、瓷器等涂层中,在化妆品行业也有一定的应用^[40,41]. 多肽薄膜材料一般采用 Langmuir-Blodgett 薄膜法来表征. 譬如, Kinoshita 等^[42]利用 NCA 开环聚合制备了 PLLZ_x-P(MLG_{y-z}/LGA_z) 聚合物,利用 AFM 以

及 Langmuir-Blodgett 成像方法,检测到了在汽液界面聚肽形成的纳米级别的单层条纹图案.

2.1.3 多肽粘剂

胶黏剂在潮湿表面有很大的应用价值. 如传统的外科手术缝合不但复杂费事,而且容易引起组织发炎、感染等疾病.

为了解决上述问题,人们在针对贻贝体内的黏合剂研究中得出一种有效成分 3,4-二羟苯基-L-丙氨酸(DOPA)^[43-46]. 这些 DOPA 结构可以让聚合物在水环境中也有化学吸附作用,同时让粘剂发生化学交联^[47,48].

含有 DOPA 的多肽合成最早是由 Yamamoto 等提出的. 他们合成了 DOPA 的均聚物以及 DOPA 和 L-赖氨酸、L-谷氨酸的共聚物^[49,50]. 为了验证是聚合物的官能团而不是氨基酸序列导致粘剂在潮湿环境有很好的效果, Deming 等^[51]制备了 L-DOPA 和 L-赖氨酸的 NCA 无规共聚物. L-DOPA 的加入可以避免过多的副反应发生,而 L-赖氨酸提供了交联点以及增加了聚合物的水溶性,整个无规聚合物具有很好的粘结性能.

DOPA 的可交联性可以进一步拓展到其它纳米材料中. 如 Deming 等^[52]在聚肽中引入了 DOPA,

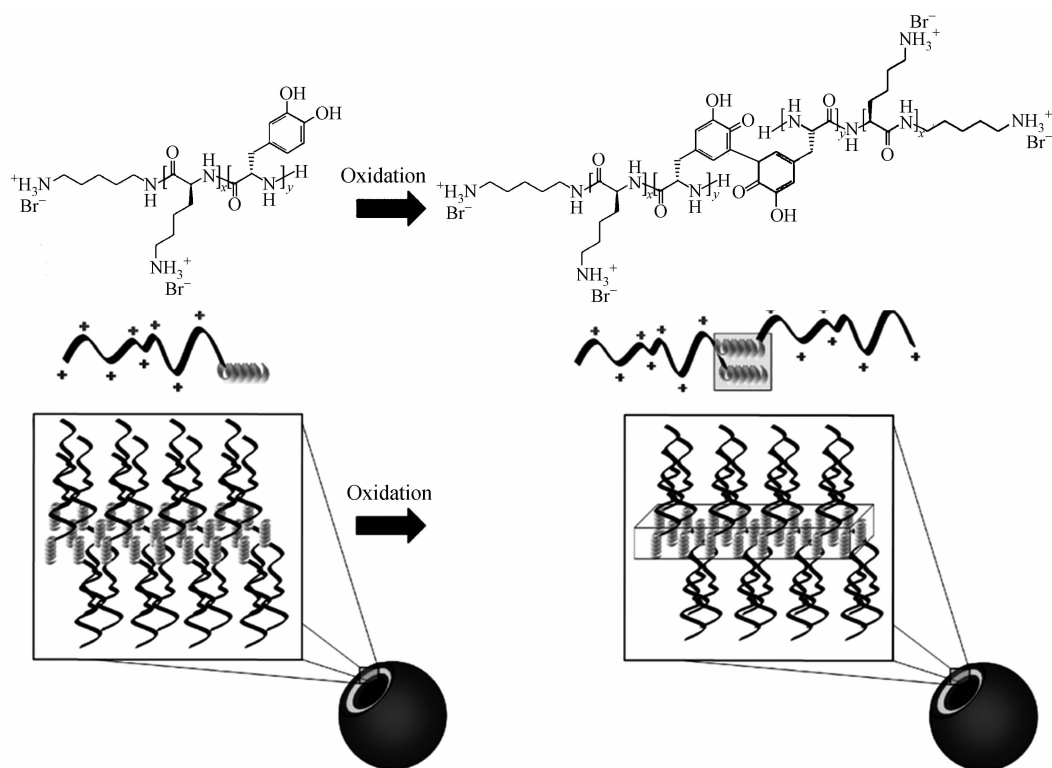


Fig. 5 Structures and schematics of K₆₀DOPA₂₀ diblock copolypeptides and vesicles before and after oxidative cross-linking (Adapted with permission from Ref. [52]; Copyright (2010) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)

使得聚合物在组装成囊泡时可以发生氧化交联,得到的囊泡膜具有更为优良的稳定性,如图 5 所示.

2. 1. 4 抗菌肽

抗菌肽在 1974 年由瑞典科学家 Baman^[53] 发现,1981 年正式命名为 cecropin^[54]. 抗菌肽大多是由较大的前体分子经过修饰而得,包括蛋白酶水解、糖基化、羧基端酰胺化、卤化、环化、氨基端异构化等.

常见的抗菌肽是由疏水端以及阳离子亲水端构成,因此可以吸附在细菌膜表面,并穿透细胞膜形成孔洞^[55],提升杀菌速度^[56~58].

尽管抗菌肽有很大的应用潜力,但也有其局限性. 首先是细胞毒性. 能杀死细菌的抗菌肽对正常细胞也有着一定的杀伤作用^[57~59]. 其次是很多在实验中有良好抗菌性能的抗菌肽在实际应用中却没有达到或者超过抗生素的杀菌能力^[55]. 最后

是抗菌肽在活体内容易被免疫系统识别、分解,或者被体内一些大分子吸附,使其失去价值. 因此,现在抗菌肽还没有广泛地应用于抗菌领域.

自然界产生的抗菌肽多为带有 10 ~ 30 个氨基酸的短肽^[60],通过改变氨基酸的种类和序列可以得到性能各异的抗菌肽. 在模拟天然肽的过程中,利用 NCA 开环聚合,可以便捷、经济地批量合成多种短肽. 譬如 Deming 等^[61] 利用钴基或镍基催化氨基酸 NCA 开环聚合得到将近 500 种不同类别的两亲性多肽共聚物,并利用大肠杆菌和铜绿假单胞菌测试其抗菌性,最终发现赖氨酸-丙氨酸共聚物有着最好的杀菌效果. Hammond 等^[62] 以炔丙基谷氨酸为主链,通过改变侧链的种类(伯、仲、叔、季胺等)和数量,得到了一系列抗菌效果良好的抗菌肽,而且具有很低的细胞毒性,如图 6 所示.

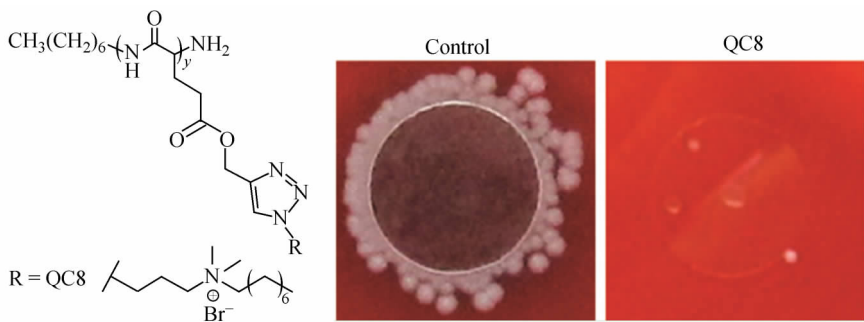


Fig. 6 The antimicrobial activity of polypeptides (Adapted with permission from Ref. [62]; Copyright (2011) American Chemical Society)

2. 1. 5 免疫调节聚肽

免疫调节肽可以促进免疫调节或者抑制某些机体活动^[63]. 常见的免疫调节肽考帕松是由 L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-丙氨酸和 L-络氨酸人工合成的聚肽,可以用来促进淋巴细胞的增加^[64]. 而 Hudeczd 等^[65] 也在聚赖氨酸的链段上选择性地修饰丝氨酸或者低聚糖,得到拥有羟基的聚合物,可以进行药物输送.

2. 1. 6 多肽自组装

近年来,大分子可以自组装形成聚合物胶束、柱状体、囊泡以及其它结构,从而可以应用到药物输送等领域^[66~78].

聚肽可以形成 α -螺旋和 β -折叠等构象,这使得聚肽可以通过分子间氢键直接形成纳米结构,得到具有优良生物相容性的材料. 当向肽链中引入其它聚合物链段时,可以得到具备多种响应性的生物材料. 这些材料可以用做基因或药物载体,

提高基因转染效率,增强药物的靶向治疗效果,降低药物的毒副作用^[79]. 表 1 列出了常见了聚肽自组装的结构序列.

Table 1 Summary of the composition and key features of polypeptide^[80]

Material	Key features	Reference
PMLG-phosphate	Globular structures and fibrous	[81]
PLGA- <i>b</i> -PLLys	Schizophrenic vesicles	[82]
PLLeu- <i>b</i> -PLELLys	Micron-sized sheets and vesicles	[83]
PLLeu- <i>b</i> -PLGA	Large range of morphologies	[84]
PLLys- <i>b</i> -PLLeu	Vesicles loading, water permeability	[85]
PLArg- <i>b</i> -PLLeu	Vesicles with protein-transduction domains	[86]
PLLys- <i>b</i> -PBLG- <i>b</i> -PLLys	Size change with temperature	[87]
PLLys- <i>b</i> -PLPhe	Size change with pH	[88]

Deming 等^[83] 研究了链的长度和嵌段组成对不带电荷的两亲性嵌段聚合物自组装的影响. 他们选用了 poly(N_{ϵ} -2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]

acetyl-L-lysine)-block-poly(L-leucine)即 $K_x^pL_y$ 进行研究. 这些聚合物在水溶液中有很强的相互作用, 基本上没有单独存在的链段. 当把他们直接加入到水中时, 会出现不规则的形态. 当先用有机溶剂如四氢呋喃和变性剂如四氟乙酸溶解聚合物, 再加入水后就能有效地控制聚合物的自组装形态.

Deming 等^[85]报道了赖氨酸-亮氨酸共聚物, 以及谷氨酸-亮氨酸共聚物在水中的组装行为. Constancis 等^[84]报道了谷氨酸-亮氨酸共聚物的合成和自组装成为片晶, 可以帮助蛋白质药物的运输.

Lecommandoux 等^[82]报道了不同 pH 值对两性性谷氨酸-*b*-赖氨酸嵌段共聚物的组装成囊泡过程的影响, 囊泡膜和“冠”在不同 pH 条件下可以互换, 如图 7 所示.

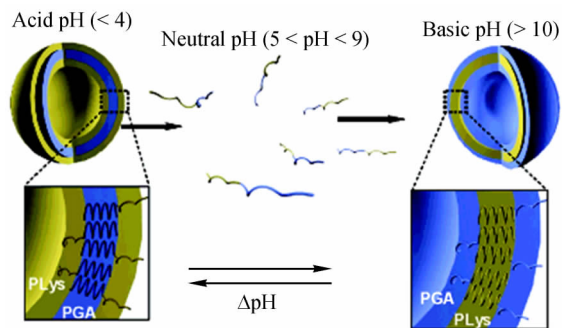


Fig. 7 Schematic representation of the self-assembly into vesicles of the diblock copolymer PGA_{15} -*b*- $PLys_{15}$ (Adapted with permission from Ref. [82]; Copyright (2005) American Chemical Society)

2.1.7 响应型聚肽

除了上述用途外, 近年来具有刺激响应性的聚肽也引起了人们的重点关注. 譬如, 氧化还原响应^[89]、热响应^[90,91]、凝集素识别^[92,93]等.

常用合成聚肽方法如图 8(a) 所示. 第一种是功能性单体聚合法. 利用天然氨基酸接上目标基团, 通过 NCA 成环, 然后开环聚合得到聚肽. 第二种是聚肽后修饰法. 给天然氨基酸接上活性位点, 待其聚合成多肽后再将目标基团接上去.

李志波等^[91,94,95]利用分子设计和可控聚合, 成功合成了多种具有热响应功能的聚肽. 他们在谷氨酸侧链上接上低聚乙二醇(PEG), 通过 NCA 开环合成聚肽. 结果表明, 随着侧链上乙二醇基元的数量少量增加, 聚肽的低临界溶解温度(LCST)会显著增大(图 8(b)). 由于其侧链分子是通过酯键相连, 因此容易水解得到聚谷氨酸和低聚乙

二醇, 二者都具备良好的生物可降解性和生物相容性. 因此, 该聚合物有望在生物医用领域取代以 PNIPAM 为代表的不能生物降解的温敏性高分子. 此外, 他们还利用巯基的 Michael 加成反应将 L-半胱氨酸接上功能化的端甲基丙烯酸乙二醇酯, 通过 NCA 开环合成的聚肽也存在 LCST 随侧链基团数目增减而改变的现象.

2.2 氨基酸-非氨基酸共聚物

2.2.1 聚氨基酸-聚醚嵌段共聚物

聚氨基酸-聚乙二醇嵌段共聚物是聚氨基酸-聚醚聚合物中最重要的一种. 聚乙二醇(PEG)是一种性能优良的高分子聚醚化合物, 无毒、无刺激性, 具有良好的水溶性, 并与许多有机物有良好的相容性. 低分子量的 PEG 可以迅速排出体外^[96,97]. 当 PEG 和其它聚合物耦合时, 能显著增加聚合物整体的溶解性和生物相容性^[97,98], 因此被广泛用于生物材料的合成与改性中.

在合成聚氨基酸-聚乙二醇共聚物时, 首先将聚乙二醇的端羟基通过化学方法转化成具有较高活性的端氨基, 即生成 PEG-NH₂ 结构, 然后以此作为大分子引发剂引发氨基酸环内酸酐开环聚合得到嵌段共聚物^[99-101].

譬如, Sisido 等^[99]用两端为氨基的 PEG 引发谷氨酸环内酸酐开环聚合, 所得到的聚合物具有很好的抗血凝性和透气性. Lee 等^[102]用异丙醇钛做催化剂, 合成了聚天冬氨酸-聚乙烯醇嵌段共聚物. 这些聚合物在水溶液中尤其是碱性条件下具有较快的水解速率.

Kataoka 等^[101]合成了一系列聚乙二醇与多肽的共聚物. 他们合成的聚乙二醇-聚赖氨酸嵌段共聚物由于侧链间芳香基团的相互作用以及氢键作用, 产生层状 β 折叠, 使得其自组装成胶束后结构更加稳定. 此外, 他们还合成了聚天冬氨酸-聚乙烯醇, 讨论了其作为药物载体在不同 pH 条件下的缓释效果以及稳定性, 发现在酸性条件下可以更有效地包载药物^[103].

Kataoka 等^[104]利用谷氨酸环内酸酐(NCA-Glu)开环聚合得到 PEG-*b*-PGlu 嵌段聚合物, 组装成胶束的过程中可以包载抗肿瘤药, 在进入细胞后发生解组装, 提高了细胞核释药率.

董常明等^[105-107]利用 PEG 和氨基酸环内酸酐开环聚合得到嵌段聚合物, 组装成胶束后具有多种优异的性质. 比如硝基苄基保护的聚半胱氨酸与聚乙二醇的嵌段共聚物(PNBC-*b*-PEO)具有

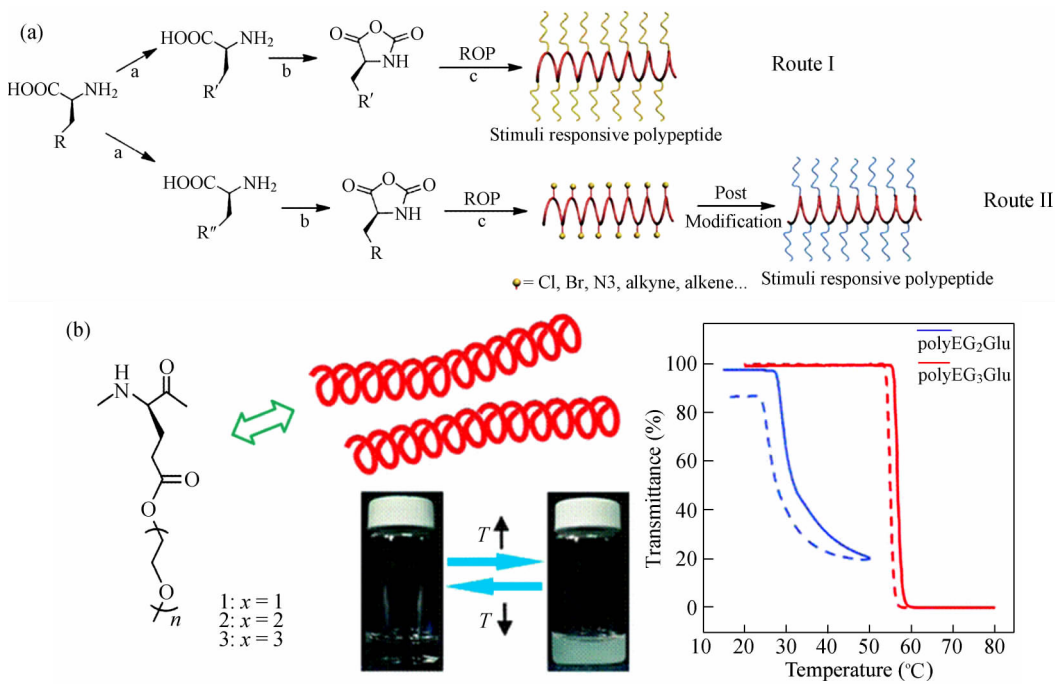


Fig. 8 (a) Schematic illustrations of making stimuli-responsive polypeptides *via* ROP and post-modification methods; (b) The synthesis and characterization of thermo-responsive pegylated poly-L-glutamate (Adapted with permission from Ref. [94] and Ref. [91]; Copyright (2013) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA and Copyright (2011) American Chemical Society)

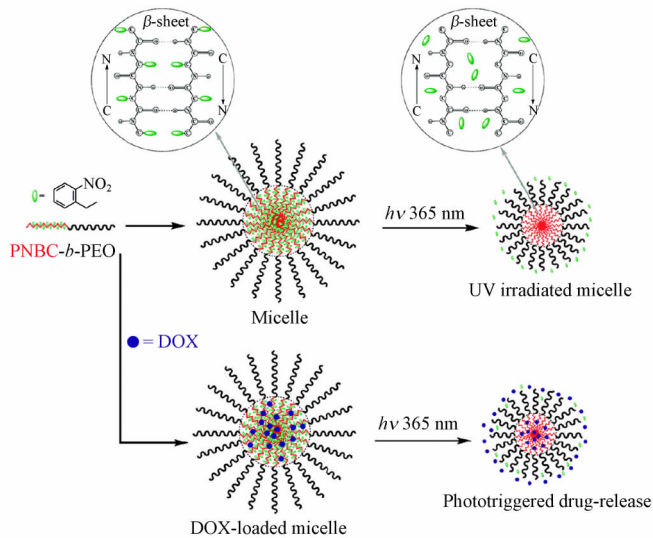


Fig. 9 Photo-responsive self-assembly and photo-triggered drug-release of amphiphilic PNBC-*b*-PEO block copolymers in aqueous solution (Adapted with permission from Ref. [106]; Copyright (2012) American Chemical Society)

光响应性. 在波长为 365 nm 的光照射下, 胶束结构会发生紧缩, 使其包载的抗癌药迅速释放 (图 9). 他们还利用谷氨酸环内酸酐和聚乙二醇反应生成树状大分子, 并进一步自组装形成普通胶束或者反相胶束, 具有很高的载药率和很长的缓释时间.

Christman 等^[108] 利用六甲基二硅胺 (HMDS) 引发 Boc 保护的赖氨酸环内酸酐 [NCA-

Lys(Boc)] 和丙氨酸环内酸酐 (NCA-Ala) 开环聚合得到无规共聚物, 进一步接枝了 6 条 PEG 链形成树状分子. 这种树状分子可以形成凝胶, 相比于单纯的多肽凝胶, 此类凝胶在组织黏附、细胞增殖方面都有更为优越的性质, 而且还有很好的抗菌性能.

帅心涛等^[109] 通过氨基酸的环内酸酐开环聚合以及点击、氨解反应合成了 mPEG-*b*-PAsp(MEA)-

b-PAsp (DIP) 三嵌段聚合物 [mPEG: monomethoxy polyethylene glycol; PAsp (MEA): 2-mercapto-ethylamine-grafted PAsp; PAsp (DIP): 2-(diisopropylamino) ethylamine-grafted PAsp]. 该聚合物可以自组装形成胶束,利用氧化还原或者 pH 响应均可释放出包载的抗癌药物 (图 10).

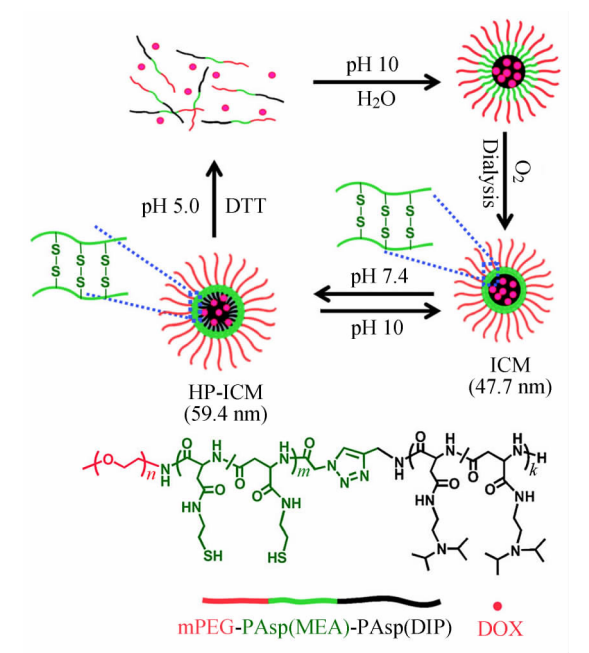


Fig. 10 Interlayer-crosslinked micelle with partially hydrated core showing reduction and pH dual sensitivity for pinpointed intracellular drug release (Adapted with permission from Ref. [109]; Copyright (2011) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)

2.2.2 聚氨基酸-聚酯共聚物

脂肪族聚酯在酶的作用下,可以降解成无毒

的二氧化碳和水,具有很高的生物相容性. 聚酯一般具有疏水性^[110],可以为自组装提供驱动力. 有些聚酯还具有功能化基团接枝位点和响应性.

Ouchi 等^[111,112]利用聚乳酸 (PLA) 作为大分子引发剂,引发 L-天冬氨酸环内酸酐开环聚合得到两嵌段聚合物 PAsp-*b*-PLA. 其可以组装成胶束,粒径与共聚物亲疏水比例有关. 由于天冬氨酸侧链带有羧基,溶液的酸碱度和电荷密度都会导致胶束结构发生变化.

董常明等^[113]合成了聚己内酯-聚乳酸-聚乙二醇三嵌段聚合物,可以在溶液中组装成星状或花状胶束,在包载了抗癌药阿霉素后,体积会略微膨胀,但能在水溶液中稳定存在很长时间.

陈学思等^[114~121]合成了一系列脂肪族聚酯和多肽的共聚物,譬如利用端氨基聚乳酸或者聚己内酯引发 NCA 开环得到嵌段共聚物,通过氨基酸侧链引入功能基团,如精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸短肽 (RGD)^[115~117],生物素^[122],糖^[123]等. 他们还合成了聚乳酸-羟基乙酸-谷氨酸共聚物,在 pH 值从 3 升高到 9 的过程中,组装体的形貌会发生变化,该性质可有望用于智能药物载体^[124].

2.2.3 聚氨基酸-硅氧烷共聚物

表面改性技术可以通过表面化学反应使得物质表面衍生出新的特点,如亲水性、生物相容性等,是一种受广泛关注的处理手段.

二氧化硅一般通过硅氧烷水解和缩合制备^[125~127]. 把多肽接枝到二氧化硅表面可以利用多肽的多种性质,如手性、光学性质以及构象转变等^[125].

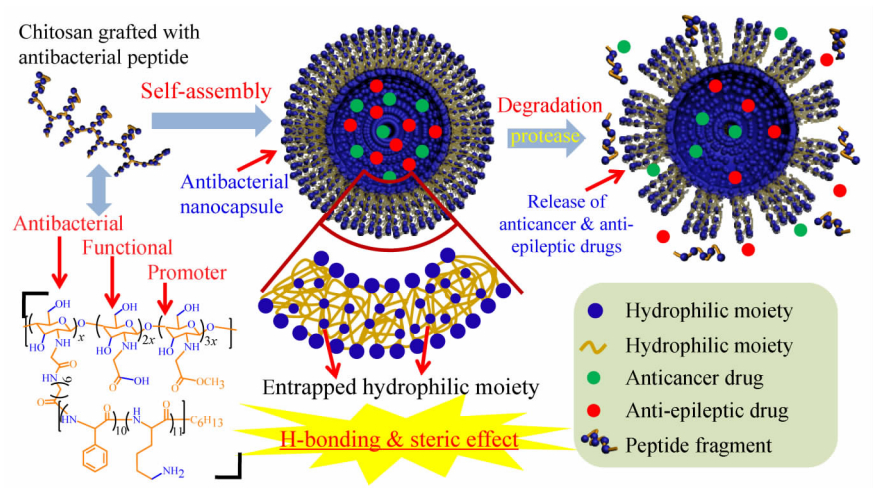


Fig. 11 Antibacterial polypeptide-grafted chitosan-based nanocapsule as an “armed” carrier of drugs (Adapted with permission from Ref. [136]; Copyright (2013) American Chemical Society)

将二氧化硅表面引入氨基,然后引发 NCA 开环聚合,可以制备多肽改性的二氧化硅. 目前已有通过液相^[128,129]、熔融^[130]、气相沉淀^[131]等方法来引发多肽 NCA 开环聚合的报道. 张瑛芝等^[132]在硅氧烷(玻璃)表面接枝聚合了聚谷氨酸-苄酯得到聚谷氨酸-硅氧烷共聚物,生成共聚物薄膜,探索了多肽接枝表面改性制备响应性的生物材料的可行性.

2.2.4 聚氨基酸-壳聚糖共聚物

壳聚糖(脱乙酰甲壳素)是一种线性多糖,具有良好的生物相容性和很低的毒性. 利用壳聚糖修饰多肽,可增加其实际应用前景.

Koyama 等^[133]等就利用壳聚糖引发谷氨酸-甲酯环内酸酐聚合得到壳聚糖-聚谷氨酸甲酯接枝共聚物,通过控制谷氨酸-甲酯环内酸酐的投料量,得到了不同侧链长度的聚合物,显著改变了聚合物的水溶性.

陈新等^[134]利用苄酯保护的谷氨酸环内酸酐开环聚合接枝到壳聚糖侧链上,得到两亲嵌段聚合物 CS-g-PGA,可以形成球状纳米粒子,可用作药物载体.

Jan 等^[135]利用修饰有羧基的壳聚糖作为大分子引发剂引发苄酯保护的谷氨酸环内酸酐开环

聚合,得到的聚合物可以在水溶液中自组装形成囊泡. 通过异硫氰酸荧光素葡萄糖(FITC-dextran)的缓释实验,证实了该类聚合物可应用于药物载体领域.

2013 年,杜建忠等结合了多肽共聚物自组装形成有序纳米结构的特点和抗菌肽的抗菌性,合成了壳聚糖和赖氨酸-苯丙氨酸共聚物,并自组装形成了高效抗菌肽囊泡,有很好的生物相容性,并具备多种药物如抗癌药和抗癫痫药输送能力. 由于囊泡自身就具有高效抗菌性能,不需要引入抗生素就能有效发挥抗菌作用,因此被称为“披上抗菌衣”的囊泡,如图 11 所示^[136].

3 结语

聚肽由于其优异的生物相容性、可降解性以及自组装能力,近年来受到了越来越多的关注,显示了广阔的潜在应用前景. 聚肽类共聚物的性能可以通过聚肽的一次结构如链序列的精确性、链结构的功能性等进行调控,这需要有更为完善的催化体系来实现聚肽的可控聚合. 同时,含有抗菌肽的共聚物自组装形成有序纳米结构如纳米囊泡也为该领域的发展增添了新的发展方向 and 活力.

REFERENCES

- 1 Rypacek F. Polym Degrad Stabil,1998,59(1-3):345~351
- 2 Merrifield R B. J Am Chem Soc,1963,85(14):2149~2154
- 3 Rink H. Tetrahedron lett,1987,28(33):3787~3790
- 4 King D S,Fields C G,Fields G B. Int J Peptide Protein Res,1990,36(3):255~266
- 5 Carpino L A,El-Faham A,Minor C A,Albericio F. J Chem Soc,Chem Commun,1994(2):201~203
- 6 Wieland T,Bokelmann E,Bauer L,Lang H U,Lau H. Justus Liebigs Annalen der Chemie,1953,583(1):129~149
- 7 Brenner M,Zimmermann J P,Wehrmüller J,Quitt P,Hartmann A,Schneider W,Beglinger U. Helv Chim Acta,1957,40(5):1497~1517
- 8 Dawson P,Muir T,Clark-Lewis I,Kent S. Science,1994,266(5186):776~779
- 9 Staudinger H,Meyer J. Helv Chim Acta,1919,2(1):635~646
- 10 Nilsson B L,Kiessling L L,Raines R T. Org Lett,2000,2(13):1939~1941
- 11 Bianchi A,Bernardi A. Tetrahedron lett,2004,45(10):2231~2234
- 12 Bianchi A,Russo A,Bernardi A. Tetrahedron: Asymmetry,2005,16(2):381~386
- 13 Deming T. Polypeptide and Polypeptide Hybrid Copolymer Synthesis via NCA Polymerization. In:Klok H A,Schlaad H,eds. Peptide Hybrid Polymers. Heidelberg:Springer Berlin Heidelberg,2006. 1~18
- 14 Kricheldorf H R,Kreiser I. J Macromol Sci:Part A-Chem,1987,24(11):1345~1356
- 15 Deming T J. J Polym Sci,Part A:Polym Chem,2000,38(17):3011~3018
- 16 Deming T J. Nature,1997,390(6658):386~389
- 17 Deming T J. J Am Chem Soc,1998,120(17):4240~4241
- 18 Deming T J. Macromolecules,1999,32(13):4500~4502
- 19 Deming T J,Curtin S A. J Am Chem Soc,2000,122(24):5710~5717
- 20 Kohn J,Langer R. J Am Chem Soc,1987,109(3):817~820

- 21 Kwon H Y, Langer R. *Macromolecules*, 1989, 22(8): 3250 ~ 3255
- 22 Lee K Y, Mooney D J. *Chem Rev*, 2001, 101(7): 1869 ~ 1880
- 23 Peppas N A, Huang Y, Torres-Lugo M, Ward J H, Zhang J. *Annu Rev Biomed Eng*, 2000, 2(1): 9 ~ 29
- 24 Lutolf M P, Hubbell J A. *Nat Biotech*, 2005, 23(1): 47 ~ 55
- 25 Gutowska A, Jeong B, Jasionowski M. *Anatomic Rec*, 2001, 263(4): 342 ~ 349
- 26 Ciani B, Hutchinson E G, Sessions R B, Woolfson D N. *J Biol Chem*, 2002, 277(12): 10150 ~ 10155
- 27 Silva G A, Czeisler C, Niece K L, Beniash E, Harrington D A, Kessler J A, Stupp S I. *Science*, 2004, 303(5662): 1352 ~ 1355
- 28 Engler A J, Sen S, Sweeney H L, Discher D E. *Cell*, 2006, 126(4): 677 ~ 689
- 29 Jun H-W, Paramonov S E, Hartgerink J D. *Soft Matter*, 2006, 2(3): 177 ~ 181
- 30 Haines-Butterick L, Rajagopal K, Branco M, Salick D, Rughani R, Pilarz M, Lamm M S, Pochan D J, Schneider J P. *P Natl Acad Sci*, 2007, 104(19): 7791 ~ 7796
- 31 Branco M C, Pochan D J, Wagner N J, Schneider J P. *Biomaterials*, 2009, 30(7): 1339 ~ 1347
- 32 Jia X, Küick K L. *Macromol Biosci*, 2009, 9(2): 140 ~ 156
- 33 Yan C, Pochan D J. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(9): 3528 ~ 3540
- 34 Nowak A P, Breedveld V, Pakstis L, Ozbas B, Pine D J, Pochan D, Deming T J. *Nature*, 2002, 417(6887): 424 ~ 428
- 35 Elisseff J. *Exp Opin Biol Ther*, 2004, (12): 1849 ~ 1859
- 36 Deming T J. *Soft Matter*, 2005, 1(1): 28 ~ 35
- 37 Pakstis L M, Ozbas B, Hales K D, Nowak A P, Deming T J, Pochan D. *Biomacromolecules*, 2003, 5(2): 312 ~ 318
- 38 Holmes T C, de Lacalle S, Su X, Liu G, Rich A, Zhang S. *P Natl Acad Sci*, 2000, 97(12): 6728 ~ 6733
- 39 Deming T J. *Prog Polym Sci*, 2007, 32(8-9): 858 ~ 875
- 40 Naitoh K, Ishii Y, Tsujii K. *J Phys Chem*, 1991, 95(20): 7915 ~ 7918
- 41 Hayakawa M, Onda T, Tanaka T, Tsujii K. *Langmuir*, 1997, 13(14): 3595 ~ 3597
- 42 Yokoi H, Kinoshita T, Tsujita Y, Yoshimizu H. *Chem Lett*, 2000, 29(10): 1210 ~ 1211
- 43 Waite J H, Tanzer M L. *Science*, 1981, 212(4498): 1038 ~ 1040
- 44 Waite J H, Housley T J, Tanzer M L. *Biochemistry*, 1985, 24(19): 5010 ~ 5014
- 45 Rzepecki L M, Chin S S, Waite J H, Lavin M F. *Mol Mar Biol Biotechnol*, 1991, 1(1): 78 ~ 88
- 46 Waite J H, Jensen R A, Morse D E. *Biochemistry*, 1992, 31(25): 5733 ~ 5738
- 47 Waite J H. *Comp Biochem Physiol B Comp Biol*, 1990, 97(1): 19 ~ 29
- 48 Waite J H. *Biol Bull*, 1992, 183(1): 178 ~ 184
- 49 Yamamoto H, Hayakawa T. *Polymer*, 1978, 19(10): 1115 ~ 1117
- 50 Yamamoto H, Hayakawa T. *Biopolymers*, 1979, 18(12): 3067 ~ 3076
- 51 Yu M, Deming T J. *Macromolecules*, 1998, 31(15): 4739 ~ 4745
- 52 Holowka E P, Deming T J. *Macromol Biosci*, 2010, 10(5): 496 ~ 502
- 53 Boman H G, Nilsson I, Rasmuson B. *Nature*, 1972, 237(5352): 232 ~ 235
- 54 Steiner H, Hultmark D, Engstrom A, Bennich H, Boman H G. *Nature*, 1981, 292(5820): 246 ~ 248
- 55 Hancock R E. *Lancet*, 1997, 349(9049): 418 ~ 422
- 56 Gough M, Hancock R E, Kelly N M. *Infect Immun*, 1996, 64(12): 4922 ~ 4927
- 57 Hancock R E W, Lehrer R. *Trends Biotechnol.*, 1998, 16(2): 82 ~ 88
- 58 Oh J E, Hong S Y, Lee K H. *J Pept Res*, 1999, 53(1): 41 ~ 46
- 59 Urry D W, Goodall M C, Glickson J D, Mayers D F. *P Natl Acad Sci*, 1971, 68(8): 1907 ~ 1911
- 60 Martin E, Ganz T, Lehrer R I. *J Leukocyte Biol*, 1995, 58(2): 128 ~ 136
- 61 Wyrsta M D, Cogen A L, Deming T J. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(51): 12919 ~ 12920
- 62 Engler A C, Shukla A, Puranam S, Buss H G, Jreige N, Hammond P T. *Biomacromolecules*, 2011, 12(5): 1666 ~ 1674
- 63 Werner G H, Floch F, Migliore-Samour D, Jollès P. *Experientia*, 1986, 42(5): 521 ~ 531
- 64 Bornstein M B, Miller A I, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. *Annals Neurol*, 1982, 11(3): 317 ~ 319
- 65 Hudecz F, Pimm M V, Rajnavölgyi É, Mezo G b, Fabra A, Gaál D, Kovács A L, Horváth A, Szekerke M. *Bioconj Chem*, 1999, 10(5): 781 ~ 790
- 66 Discher D E, Eisenberg A. *Science*, 2002, 297(5583): 967 ~ 973
- 67 Du J Z, Chen Y M, Zhang Y H, Han C C, Fischer K, Schmidt M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(48): 14710 ~ 14711
- 68 Du J Z, Chen Y M. *Angew Chem, Int Ed*, 2004, 43(38): 5084 ~ 5087
- 69 Du J Z, Armes S P. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(37): 12800 ~ 12801
- 70 Du J Z, Tang Y Q, Lewis A L, Armes S P. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(51): 17982 ~ 17983

71 Du J Z, O' Reilly R K. *Soft Matter*, 2009, 5(19): 3544 ~ 3561

72 van Dongen S F M, de Hoog H-P M, Peters R J R W, Nallani M, Nolte R J M, van Hest J C M. *Chem Rev*, 2009, 109(11): 6212 ~ 6274

73 Motornov M, Roiter Y, Tokarev I, Minko S. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(1-2): 174 ~ 211

74 Du J Z, O' Reilly R K. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(5): 2402 ~ 2416

75 Du J Z, Willcock H, Patterson J P, Portman I, O' Reilly R K. *Small*, 2011, 7(14): 2070 ~ 2080

76 Liu Q M, Zhu H S, Qin J Y, Dong H Q, Du J Z. *Biomacromolecules*, 2014, 15(5): 1586 ~ 1592

77 Zhu Y Q, Fan L, Yang B, Du J Z. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 5022 ~ 5031

78 Zhu Y Q, Liu L, Du J Z. *Macromolecules*, 2013, 46(1): 194 ~ 203

79 Cheng Jingxiao(陈荆晓), Wang Huiyuan(王慧媛), Xu Xiaoding(许小丁), Chen Weihai(陈巍海), Zhang Xianzheng(张先正) *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2011, (8): 799 ~ 811

80 Carlsen A, Lecommandoux S. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2009, 14(5): 329 ~ 339

81 Doi T, Kinoshita T, Kamiya H, Washizu S, Tsujita Y, Yoshimizu H. *Polym J*, 2001, 33(2): 160 ~ 164

82 Rodríguez-Hernández J, Lecommandoux S. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(7): 2026 ~ 2027

83 Bellomo E G, Wyrsta M D, Pakstis L, Pochan D J, Deming T J. *Nat Mater*, 2004, 3(4): 244 ~ 248

84 Constancis A, Meyrueix R, Bryson N, Huille S, Grosselin J M, Gulik-Krzywicki T, Soula G. *J Colloid Interf Sci*, 1999, 217(2): 357 ~ 368

85 Holowka E P, Pochan D J, Deming T J. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(35): 12423 ~ 12428

86 Holowka E P, Sun V Z, Kamei D T, Deming T J. *Nat Mater*, 2007, 6(1): 52 ~ 57

87 Iatrou H, Frielinghaus H, Hanski S, Ferderigos N, Ruokolainen J, Ikkala O, Richter D, Mays J, Hadjichristidis N. *Biomacromolecules*, 2007, 8(7): 2173 ~ 2181

88 Sun J, Chen X, Deng C, Yu H, Xie Z, Jing X. *Langmuir*, 2007, 23(16): 8308 ~ 8315

89 Kramer J R, Deming T J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(9): 4112 ~ 4115

90 Zhang S, Chen C Y, Li Z. *Chinese J Polym Sci*, 2013, 31(2): 201 ~ 210

91 Chen C, Wang Z, Li Z. *Biomacromolecules*, 2011, 12(8): 2859 ~ 2863

92 Kricheldorf H R. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, 45(35): 5752 ~ 5784

93 Krannig K S, Schlaad H. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(45): 18542 ~ 18545

94 Zhang S, Li Z. *J Polym Sci Part B: Pol Phys*, 2013, 51(7): 546 ~ 555

95 Fu X, Shen Y, Fu W, Li Z. *Macromolecules*, 2013, 46(10): 3753 ~ 3760

96 Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. *J Pharm Sci -US*, 1994, 83(4): 601 ~ 606

97 Greenwald R B, Pendri A, Bolikal D. *J Org Chem*, 1995, 60(2): 331 ~ 336

98 Zalipsky S. *Adv Drug Deliver Rev*, 1995, 16(2-3): 157 ~ 182

99 Inn-Kyu Kang, Yoshihiro Ito, Masahiko Sisido, Imanishi Y. *Polym J*, 1987, 19: 1329 ~ 1339

100 Bogdanov A A, Martin C, Bogdanova A V, Brady T J, Weissleder R. *Bioconj Chem*, 1996, 7(1): 144 ~ 149

101 Kataoka K, Ishihara A, Harada A, Miyazaki H. *Macromolecules*, 1998, 31(18): 6071 ~ 6076

102 Won C Y, Chu C C, Lee J D. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1998, 36(16): 2949 ~ 2959

103 Aoyagi T, Sugi Ki, Sakurai Y, Okano T, Kataoka K. *Colloid Surf B Biointerfaces*, 1999, 16(1-4): 237 ~ 242

104 Murakami M, Cabral H, Matsumoto Y, Wu S, Kano M R, Yamori T, Nishiyama N, Kataoka K. *Sci Translat Med*, 2011, 3(64): 64ra62

105 Xu Y C, Dong C M. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2012, 50(6): 1216 ~ 1225

106 Liu G, Dong C M. *Biomacromolecules*, 2012, 13(5): 1573 ~ 1583

107 Chen Y, Dong C M. *J Phys Chem B*, 2010, 114(22): 7461 ~ 7468

108 Song A, Rane A A, Christman K L. *Acta Biomater*, 2012, 8(1): 41 ~ 50

109 Dai J, Lin S, Cheng D, Zou S, Shuai X. *Angew Chem, Int Ed*, 2011, 50(40): 9404 ~ 9408

110 Tian H, Tang Z, Zhuang X, Chen X, Jing X. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(2): 237 ~ 280

111 Arimura H, Ohya Y, Ouchi T. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2): 720 ~ 725

112 Arimura H, Ohya Y, Ouchi T. *Macromol Rapid Commun*, 2004, 25(6): 743 ~ 747

113 Sun L, Shen L J, Zhu M Q, Dong C M, Wei Y. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2010, 48(20): 4583 ~ 4593

114 Sun J, Deng C, Chen X, Yu H, Tian H, Sun J, Jing X. *Biomacromolecules*, 2007, 8(3): 1013 ~ 1017

115 Deng C, Chen X, Yu H, Sun J, Lu T, Jing X. *Polymer*, 2007, 48(1): 139 ~ 149

116 Deng C, Chen X, Sun J, Lu T, Wang W, Jing X. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2007, 45(15): 3218 ~ 3230

117 Deng C, Tian H, Zhang P, Sun J, Chen X, Jing X. *Biomacromolecules*, 2006, 7(2): 590 ~ 596

118 Deng C, Rong G, Tian H, Tang Z, Chen X, Jing X. *Polymer*, 2005, 46(3): 653 ~ 659

119 Deng M, Wang R, Rong G, Sun J, Zhang X, Chen X, Jing X. *Biomaterials*, 2004, 25(17): 3553 ~ 3558

120 Rong G, Deng M, Deng C, Tang Z, Piao L, Chen X, Jing X. *Biomacromolecules*, 2003, 4(6): 1800 ~ 1804

- 121 He C, Zhuang X, Tang Z, Tian H, Chen X. *Adv Healthcare Mater*, 2012, 1(1): 48 ~ 78
- 122 Lu T, Chen X, Shi Q, Wang Y, Zhang P, Jing X. *Acta Biomater*, 2008, 4(6): 1770 ~ 1777
- 123 Lu C, Chen X, Xie Z, Lu T, Wang X, Ma J, Jing X. *Biomacromolecules*, 2006, 7(6): 1806 ~ 1810
- 124 Yang Y, Cai J, Zhuang X, Guo Z, Jing X, Chen X. *Polymer*, 2010, 51(12): 2676 ~ 2682
- 125 Rosu C, Seleuc S, Soto-Cantu E, Russo P. *Colloid Polym Sci*, 2014, 292(5): 1009 ~ 1040
- 126 Stöber W, Fink A, Bohn E. *J Colloid Interf Sci*, 1968, 26(1): 62 ~ 69
- 127 Kolbe G. *Das Komplexchemische Verhalten der Kieselsäure*. Doctoral Dissertation of Friedrich-Schiller University, 1956
- 128 Luijten J, Groeneveld D Y, Nijboer G W, Vorenkamp E J, Schouten A J. *Langmuir*, 2007, 23(15): 8163 ~ 8169
- 129 Wieringa R H, Siesling E A, Geurts P F M, Werkman P J, Vorenkamp E J, Erb V, Stamm M, Schouten A J. *Langmuir*, 2001, 17(21): 6477 ~ 6484
- 130 Wieringa R H, Schouten A J. *Macromolecules*, 1996, 29(8): 3032 ~ 3034
- 131 Chang Y C, Frank C W. *Organic Thin Films*. Washington: American Chemical Society, 1998. 142 ~ 157
- 132 Wang Y, Chang Y C. *Macromolecules*, 2003, 36(17): 6503 ~ 6510
- 133 Kurita K, Yoshida A, Koyama Y. *Macromolecules*, 1988, 21(6): 1579 ~ 1583
- 134 Liu Y Z, Yao J R, Cao H, Leng B X, Shao Z Z, Chen X. *Chem Res Chin Univ*, 2012, 28(5): 921 ~ 925
- 135 Huang Y C, Jan J S. *Polymer*, 2014, 55(2): 540 ~ 549
- 136 Zhou C C, Wang M Z, Zou K D, Chen J, Zhu Y Q, Du J Z. *ACS Macro Lett*, 2013, 2(11): 1021 ~ 1025

Progress in Syntheses and Applications of Polypeptides and Polypeptide-based Copolymers by NCA Polymerization

Ming-zhi Wang, Jian-zhong Du *

(School of Materials Science and Engineering, Key Laboratory of Advanced Civil Engineering Materials of Ministry of Education, Tongji University, Shanghai 201804)

Abstract Polypeptides and their hybrid copolymers have aroused much attention in biomedical fields due to their excellent biocompatibility and biodegradability. *N*-Carboxyanhydrides (NCA) can be polymerized into polypeptides and their hybrid copolymers *via* ring-opening polymerization with high efficiency and high yield. Also, polymers synthesized by this method have controlled chain length and molecular weight distribution. In this review, we have summarized the mechanism of NCA ring-opening polymerization, the methods for synthesizing NCA monomers, syntheses of polypeptides and polypeptide-based copolymers, and their applications in hydrogel, membranes, adhesives, antimicrobial vesicles and self-assembly, *etc.* We also highlight the solution behaviors of polypeptide-based copolymers which can form many functional nanostructures such as antibacterial polymer vesicles for anticancer drug delivery. Finally, we put forward the perspective on the research of polypeptide and polypeptide hybrids.

Keywords Amino acid, *N*-Carboxyanhydrides, Ring-opening polymerization, Vesicles, Self-assembly

* Corresponding author: Jian-zhong Du, E-mail: jzdu@tongji.edu.cn