



自组装多肽及其抗菌作用研究进展

孙泽月, 冯馨, 王子航, 陈柳婷, 卢嘉驹

(浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018)

摘要: 细菌感染是常见的公共卫生威胁, 传统抗生素因细菌耐药性加剧而面临失效风险。不同于传统的抗生素和化学药物的抗菌机制, 自组装多肽可通过破坏细菌膜完整性、协同其他抗菌成分实现广谱抗菌, 具有作用迅速、不易产生耐药性等优点。此外, 自组装多肽因分子设计灵活性、靶向性和环境响应性等特性, 有望成为突破耐药性瓶颈的创新疗法的关键药物。近年来针对抗菌自组装多肽的研究聚焦于分子结构优化、响应性材料开发、体内递送系统构建, 并在伤口敷料、靶向给药等领域取得较为重要的进展。该文综述了自组装多肽的抗菌作用机制、分子设计原则及临床应用进展, 并探讨未来研究的方向与面临的挑战, 为下一代抗菌自组装多肽的研发提供理论框架与实践参考。

关键词: 生物材料; 自组装多肽; 细菌感染; 抗菌机制; 药物递送; 分子设计

中图分类号: R75

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2025) 07-0580-08

引用格式: 孙泽月, 冯馨, 王子航, 等. 自组装多肽及其抗菌作用研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(4): 580-587.

Reference Format: SUN Zeyue, FENG Xin, WANG Zihang, et al. Research advances in self-assembling peptides and their antimicrobial applications[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(4): 580-587.

Research advances in self-assembling peptides and their antimicrobial applications

SUN Zeyue, FENG Xin, WANG Zihang, CHEN Liuting, LU Jiaju

(School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Bacterial infections constitute a common public health challenge, as the escalating antimicrobial resistance significantly compromises the therapeutic efficacy of conventional antibiotics. Distinct from conventional antibiotics and chemical agents, self-assembling peptides can achieve broad-spectrum antibacterial effects through bacterial membrane disruption and synergistic enhancement of other antimicrobial components, demonstrating advantages including rapid bactericidal action and low resistance induction potential. Furthermore, these peptides demonstrate exceptional molecular design flexibility, targeting specificity, and environmental responsiveness, positioning them as promising candidates for overcoming current antimicrobial resistance challenges. Recent research advancements have focused on molecular structure optimization, development of stimuli-responsive materials, and engineering of in vivo delivery systems, achieving important progress in wound dressing applications and targeted drug delivery. This review systematically examines the antimicrobial mechanisms, molecular design principles, and clinical translation progress of self-assembling peptides, while discussing future research directions and challenges. The analysis provides both theoretical frameworks and practical reference for developing next-generation antimicrobial self-assembling peptide-based therapeutics.

Key words: biomaterials; self-assembling peptides; bacterial infections; antimicrobial mechanisms; drug delivery; molecular design

收稿日期: 2025-03-07 网络出版日期: 2025-06-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(32401134); 浙江理工大学基础研究基金(19212449-Y, 1112932612002)

作者简介: 孙泽月(1999—), 女, 河北保定人, 硕士研究生, 主要从事生物医用材料方面的研究。

通信作者: 卢嘉驹, E-mail: jiaju_lu@zstu.edu.cn

0 引言

细菌感染对公共卫生安全构成重大威胁,其引发的疾病可累及全身各器官系统,严重危害人类健康^[1]。抗生素可以通过靶向抑制细菌关键生理过程来实现高效杀菌,但其长期滥用导致细菌基因突变与适应性进化,形成耐药机制。随着多重耐药菌的不断迭代及细菌耐药性的快速扩散,传统抗菌疗法对耐药细菌感染的治疗效果有明显下降,这已成为全球范围的严重公共卫生危机^[2-4]。细菌生物膜,也称为生物被膜(Bacterial biofilm, BF),是指细菌黏附于接触表面后,分泌胞外多糖(Exopolysaccharides, EPS)、蛋白质等物质所形成的复杂结构。生物被膜构成了细菌生长的直接环境,细菌可以通过调节生物被膜的结构阻碍药物渗透、诱导细菌进入代谢休眠状态,从而提高其在恶劣环境下的生存能力^[5-7]。有研究表明,世界上约有65%的人体细菌感染与细菌生物膜的形成有关^[8],生物被膜内细菌对抗生素的抗性比浮游状态的细菌高1000倍以上^[9]。传统的抗生素疗法难以彻底消除生物被膜中的细菌,亟须开发新型抗菌策略。

抗菌肽(Antimicrobial peptides, AMPs),也称为宿主防御肽,是以阳离子和两亲性结构为特征、通常由12~50个氨基酸构成的多肽分子,可通过静电相互作用与带负电荷的病原微生物的表面结合,选择性地靶向细菌生物膜、细菌细胞膜或细胞壁,穿透细胞壁,进而使细胞膜极化、细胞质内容物泄漏并造成细菌死亡。抗菌肽对细菌、真菌、病毒和寄生虫具有广谱抗微生物活性,因其具有区别于传统抗生素杀灭病原体机制、不易诱发耐药性等特点而备受关注,成为抗生素替代品的重要候选材料^[10-12]。天然抗菌肽存在稳定性差、体内半衰期短及毒性较高等局限性,限制了其临床转化^[10,13]。

分子自组装是指无序分子在没有外部指导的情况下,通过非共价相互作用(如疏水相互作用、氢键、范德华力、离子键、 π - π 堆积等)自发地形成有序纳米结构的过程^[14]。多肽分子可自组装为纳米球、纳米棒、纳米管、纳米纤维等多种形态,并通过功能化设计赋予其抗菌活性^[15-16]:a)天然抗菌肽通过自组装形成结构稳定的活性物质;b)人工合成多肽通过引入含有天然抗菌肽活性片段实现自组装;c)构建多肽-聚合物复合自组装体系增强材料稳定性;d)设计整合抗菌活性成分的多肽杂化材料实现多功能化。上述策略不仅显著提升了材料的稳定性与

生物利用度,还有效降低了潜在的毒副作用。目前,脂化肽、超短肽等具有抗菌活性的自组装多肽已进入临床前研究阶段,在多重耐药菌感染治疗中展现出较大潜力^[17]。

本文较为全面地总结了自组装多肽的抗菌机制、分子工程设计策略和在抗菌领域的最新研究进展,以期开发新一代智能抗菌材料提供理论框架与实践参考。

1 自组装多肽抗菌作用机制

自组装多肽抗菌作用机制可大致分为:a)直接作用于细胞膜的裂解作用;b)对抗生物被膜的杀菌作用;c)与其他抗菌活性成分的协同杀伤作用^[18]。

1.1 直接作用于细菌细胞膜

1.1.1 通过膜插入与结构破坏机制裂解细菌细胞膜

细菌表面的负电荷是多肽纳米材料对其具有选择性的重要因素,自组装多肽通过分子间作用力(如疏水相互作用、静电吸附)形成纳米纤维或颗粒,其表面正电荷可靶向结合带负电的细菌细胞膜的脂质双分子层,通过膜嵌入机制破坏膜完整性,引发细菌胞内成分泄漏及离子失衡,杀灭细菌。为增强自组装多肽的膜裂解效能,研究者采取调控多肽疏水序列、设计环境响应型多肽等策略制备新型抗菌自组装多肽。Gong等^[19]设计的脂肽类自组装体系 C_x -G(IKK) $_y$ -I-NH $_2$ 可通过改变疏水链长度($x=4\sim12$)来调控临界聚集浓度,进而增强膜穿透性和杀菌能力。Tan等^[20]开发的pH值敏感型嵌合肽,在生理环境(pH值7.4)下自组装成纳米纤维,在细菌感染的酸性微环境(pH值5.0)中转变为纳米颗粒,尺寸减小和电荷增加协同提高了自组装多肽对细菌细胞膜的穿透能力,通过膜切割作用使细胞内溶物泄露,杀死耐药细菌。

1.1.2 通过靶向特定成分的结构变形裂解细胞膜

革兰氏阴性菌和阳性菌的细胞壁中分别含有脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和脂磷壁酸(Lipoteichoic Acid, LTA)成分,两者的分子骨架均含有磷酸基团而带负电,成为抗菌材料结合的理想靶点。两亲性多肽(Peptide amphiphiles, PAs)凭借其阳离子特性能够优先与LPS和LTA结合,插入到细菌细胞膜中,破坏磷脂酰甘油(Phosphatidylglycerol, PG)等中性磷脂的排列,引发膜通透性显著增加和细菌死亡。Cai等^[13]通过两亲性多肽的不完全自组装设计了核壳纳米颗粒GV2,该颗粒通过靶向LPS、LTA和PG膜组分诱

导多价相互作用,形成纤维或层状结构来裂解细菌细胞膜。Engelberg 等^[21]利用抗菌肽 LL-37 的活性核心(残基 17~29)自组装形成密集排列的螺旋蛋白质原纤维,通过该肽表面的交替分布的疏水和带正电荷的锯齿形带能够与细菌的脂质双层发生强烈的相互作用,引发细菌细胞膜破裂。Sha 等^[22]设计了一种细菌胞外捕获(Bacterial extracellular trap, BET)肽,该多肽由特异性靶向 LPS 序列、自组装序列和具有聚集诱导发光(Aggregation induced emission, AIE)的疏水序列 3 部分组成,可原位从纳米颗粒结构转化为纳米纤维。纳米纤维的高表面积增加了抗菌多肽与细菌细胞膜的接触机会,直接破坏细菌细胞膜的完整性,该肽还限制细菌的移动和代谢活动,实现对细菌的聚集和捕获。

1.1.3 多重机制协同破坏膜通透性

自组装多肽还可以通过多重机制的协同作用增强膜裂解。Yu 等^[23]设计了一种基于“bola”结构的多结构域自组装多肽 FW2,除了能够破坏细菌细胞膜的通透性外,FW2 还可以通过与细菌脂膜结合,激活细菌体内活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的累积,共同诱导细菌凋亡。Zhu 等^[24]开发的模块化自组装肽(F3FT 和 N3FT)同样将膜破坏的物理裂解与 ROS 介导的氧化应激 2 种机制结合起来,协同杀灭细菌。

表 1 作用于细菌细胞壁、细胞膜和细菌生物被膜的自组装肽类生物材料

机制类别	主要作用方式	代表分子/结构
膜插入与结构破坏机制	依赖疏水相互作用、氢键、静电吸引和形成纳米孔破坏膜完整性,诱导细胞膜去极化,增加膜通道的通透性	脂肽类自组装体(C4-C12 链) ^[20] , 工程化多肽(GWWRRTVKKVRNAVRKV) ^[27] , 纳米纤维(Ac-A9K-NH ₂) ^[28] 、GL13K ^[29] 和 GKIKASLKLL-NH ₂ ^[30] , 纳米颗粒(C16-V4R4 ^[31] 和 R8-SDS ^[32])
靶向细胞壁和细胞膜特定成分的结构变形	靶向特定组分如磷脂酰甘油、脂多糖和磷脂壁酸等引发结构畸变	核壳纳米颗粒靶向 LPS/LTA/PG(LL-37) ^[13,21] , BP-KFFVLK-RLKLILKSK 靶向细胞膜信号分子 ^[22]
多重机制协同作用	结合物理破坏与其他杀伤途径(代谢抑制和 ROS 积累)	“bola”与 FW 结构 ^[23] , 模块化自组装肽(F3FT/N3FT ^[24])
对抗生物被膜	破坏 EPS 分子支架,靶向生物被膜中信号分子	蝉虫来源的多肽 P1(PARKARAATAATAATAATAAT) ^[25] , 精氨酸富集的三肽 RXR ^[26]

1.3 与其他抗菌活性成分的协同杀伤作用

自组装多肽自身的杀菌机制,还可通过结合其他抗菌活性成分(如金属纳米颗粒、抗生素或光热/化学动力学试剂等)实现对细菌的协同杀伤作用,研究表明该协同作用可显著提升抗菌效率并降低耐药风险。例如,Rajchakit 等^[33]开发的金纳米颗粒—多肽共组装的复合水凝胶,金纳米颗粒在近红外光照射下触发光热效应产生 ROS,协同多肽的膜靶向

1.2 对抗细菌生物被膜

细菌生物被膜的形成可以保护细菌免受抗菌剂的杀伤作用,靶向破坏生物被膜结构,可恢复药物扩散梯度,实现顽固感染的高效治疗。生物被膜中的微生物含量约占干重的 10%,但是其胞外基质中 EPS 的含量可达 90%,EPS 的致密结构是阻碍抗菌药物渗透的生理屏障,可以利用抗菌肽靶向 EPS 组分,通过清除或破坏作用,发挥抗生物被膜功能,进而杀死细菌。Ansari 等^[25]发现,源自蝉虫抗冻蛋白的多肽 P1 能够降解变异链球菌所形成的 EPS 分子支架,进而破坏其生物被膜结构。通过结晶紫微孔板试验及体外牙模型实验,他们观察到生物被膜的生成量减少了约 75%,且该多肽 P1 显著降低了生物被膜中细菌的存活率。此外,细菌生物被膜的形成不仅依赖于 EPS 的物理屏障作用,更受群体感应信号分子调控的代谢网络驱动,除了靶向 EPS 相关结构,还可以通过抑制生物被膜中信号分子的传导过程破坏生物被膜的形成。Castelletto 等^[26]则利用精氨酸富集的三肽(RXR,X 可为 W、F 或非天然氨基酸)作为抗菌剂,靶向细菌生物被膜中的信号分子 c-di-GMP,通过影响其信号传递和破坏膜结构双重机制协同抑制生物被膜形成来杀死细菌。

表 1 总结了直接作用于细菌细胞膜、细胞壁和生物被膜的自组装肽类生物材料。

破坏作用,使得对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的抗菌活性较单一组分提升 10 倍以上;Bosso 等^[34]报道了人源宿主防御肽 GVF27 和环丙沙星的联合使用研究结果。研究表明,GVF27 可以引起 EPS 的解构,并导致生物膜基质中的蛋白质暴露量增加。通过 GVF27 和环丙沙星 1:1 联合使用,该组合对铜绿假单胞菌复合体展现出抗细菌生物膜作用,并且生物被膜中死亡细胞数量亦有所增加。

2 自组装多肽的分子设计策略

抗菌自组装多肽的分子设计需兼顾超分子组装机制与抗菌功能需求,其核心在于利用可逆和弱非共价相互作用来驱动分子自组装,构建纳米管、纳米带、纳米纤维、纳米囊泡和纳米笼等多样化超分子纳米结构,以破坏细菌生物被膜和细菌细胞膜的完整性,干扰细菌关键生物学功能^[35]。本文总结了基于多肽序列与构效关系的自组装抗菌生物分子优化策略,需强调的是,高性能抗菌肽设计往往通过整合多种策略来协同增强抗菌效能^[36]。

2.1 多肽截短和氨基酸替代

短肽因其易于设计合成以及功能化可编程性、高生物相容性和生物可降解性等优势,成为抗菌材料开发的理想选择^[37]。苯丙氨酸(Phenylalanine, F)-苯丙氨酸二肽(FF)作为目前已知分子量最小的自组装肽,其自组装行为最早由 Reches 和 Gazit 于 2003 年在 β -淀粉样蛋白识别基序中发现^[38],该肽的纳米管结构形成主要依赖分子间氢键和芳香族残基 π - π 堆积作用。研究表明,FF 自组装所形成的纳米管的形貌与尺寸受 pH 值动态调控, Kumaraswamy 等^[39]发现 pH 值升高可诱导纳米管的直径增大并形成中空短管结构。除 FF 外,含 I₃K (IIK)序列的短肽可通过 β -折叠形成纳米纤维。Hou 等^[40]设计了 IK1(Nap-FIIKKK)和 IK4(Nap-FIIHKK),其中:IK1 凭借 N 端萘基(Naphthyl, Nap)的 π - π 相互作用自组装为疏水表面结构,对革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)表现出选择性抗菌活性;IK4 通过组氨酸(Histidine, H)替换赖氨酸(Lysine, K)降低了静电相互作用,转而靶向革兰氏阴性菌(如大肠埃希氏菌)。本文课题组前期研究 Fmoc-K_mF 抗菌短肽时也发现了 K 组分数量(1~4)会影响其抗菌性能。将 L-型氨基酸替换为 D-型氨基酸能显著提升抗菌肽对蛋白酶的抗性,增强多肽在血清中的稳定性。以鸡钙粒蛋白-2 为例,将其中的 L-氨基酸替换为 D-氨基酸后,血清稳定性得到增强且细胞毒性降低^[41-42]。

2.2 环化和仿生末端修饰

环状肽因其独特的 β -折叠构象对细菌细胞膜表现出显著的亲和力,闭环结构通过头尾、侧链-尾端或侧链-侧链等环化策略形成稳定空间拓扑结构,相较于线性肽具有更高的受体结合活性、蛋白酶抗性 & 表面积/亲和力优势^[43-45]。Riahifard 等^[46]评估了 20 种环状肽的抗菌活性,发现色氨酸

(Tryptophan, W)的存在对于抗菌活性的维持至关重要,与相应的线性肽相比,环状肽通常显示出更高的抗菌活性。针对自组装肽的溶解度挑战,仿生末端修饰策略可有效改善其水溶性,其中脂化修饰较为常见,亲水肽和疏水脂肪酸在肽链末端通过酰胺键链接形成脂肽,脂肽将部分肽尾插入细菌细胞膜中,促进脂肽二级结构形成并增强疏水性和膜裂解能力。Kamysz 等^[47]将 KR12 肽与系列烷基脂肪酸和芳香酸结合,通过脂肪酸作为酯化修饰疏水的尾部,在增强了抗菌活性的同时也增强了其抗生物被膜活性。

2.3 计算机辅助设计

随着人工智能的发展,计算工具的应用显著提升了短肽自组装特征的预测与筛选效率。Guo 等^[48]拓展了分子动力学模拟(Molecular dynamics, MD)方案,揭示了苯丙氨酸三肽 FFF 浓度依赖的自组装路径,高浓度(80 mg/mL)驱动纳米管或致密纳米颗粒形成,而低浓度(45 mg/mL)则诱导生成纳米囊或稳定的棒,这为设计新型纳米短肽抗菌材料提供了理论基础。Waghu 等^[49]建立了抗菌肽家族 cathelicidins 的定量构效关系(Quantitative structure-activity relationship, QSAR)模型,并用该模型准确设计对大肠埃希氏菌 ATCC 25922 菌株有活性的新肽——C 肽(C-peptide, CP, 序列为 GGLRRLGRKILRAVKKYG),CP 预测的抗菌活性与体外测试抗菌活性的最小抑菌浓度均为 6.25~12.5 μ mol/L。总之,计算机辅助的人工智能应用大大扩展了自组装多肽序列筛选的范围,并显著减少了筛选时间^[50]。利用计算机辅助设计还使人们可以通过算法探究抗菌肽的构效关系,更深层次地理解多肽的抗菌机理,筛选得到的抗菌肽库也可以提供数据或模板,以优化多肽序列。

2.4 构建混合系统

混合系统通过整合多肽之间的结合或多肽-非多肽组分的共组装策略,构建对抗细菌感染的体系,实现对耐药菌感染的强效抑制。多肽之间的混合杂化,例如靶向肽的引入,可以使得其抗菌特异性更为明显。Fan 等^[51]设计了一种人防御素-6 模拟肽(Human defensin-6 mimic peptide, HDMP),其结构整合了配体-受体相互作用模块与自组装肽序列,可通过配体-受体相互作用捕获细菌,并在原位自组装形成含有 β -折叠结构的纳米纤维网络。HDMP-bis-pyrene-KLVFF-RLYLIRIGRR 由 3 个模块组成:a)芳香族双吡啶(Bipyridine, BP)模块,通过诱

导纳米颗粒聚集实现静脉注射递送,并利用 BP 的聚集诱导发射荧光功能,监测体内 HDMP 的分布;b) 肽序列 RLYLRIGRR,赋予 HDMP 靶向识别革兰氏阳性细菌的能力,与天然 HD6 相比有着更好的识别能力;c) 序列 KLVFF,模拟 HD6 的 β -折叠骨架,驱动自组装动态过程。HDMP 自组装成纳米颗粒,通过 RLYLRIGRR 与金黄色葡萄球菌细胞壁受体的特异性结合触发构象转变,随后交联为 β -折叠纳米纤维网络,依赖氢键与疏水作用稳定,实现对细菌的物理捕获及对宿主细胞侵袭的有效抑制。该结

构准确模拟了 HD6 的过程,实现了从静脉注射运输到原位捕获细菌的可编程自组装过程,并在 4 种动物感染模型中验证了其安全高效的革兰氏阳性菌感染防治效果^[51]。

多肽与非多肽组分(如抗生素、聚合物或金属离子)的共组装策略可拓展抗菌应用:多肽—抗生素的联用可以更加有效地杀死细菌,多肽—聚合物组装用于药物递送和抗菌涂层等领域,多肽和金属离子的螯合作用配位自组装可以成像和杀灭细菌等^[35,52]。相关研究总结见表 2。

表 2 自组装肽类生物材料的驱动力及抗菌种类

自组装的驱动力	代表分子序列/结构	自组装结构/抗菌种类
疏水相互作用,范德华力	肉豆蔻酸作为疏水驱动力,人-防御素 5(Human defensin5, HD 5)的 N 端或 C 端加入了石蜡酸,序列 ATCYCRTGRCA-TRESSGVCEISGRLYRLCCR	纳米胶束,大肠埃希氏菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ^[53]
疏水相互作用,范德华力	棕榈酸作为疏水驱动力,序列 C16VVVVKKKKGKKKRAAK	纳米棒,大肠埃希氏菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ^[54]
π - π 堆积,氢键	Fmoc 修饰,pH 值诱导形成凝胶,序列为 Fmoc-FF、Fmoc-FFKK、Fmoc-FFOO	纤维凝胶,金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希氏菌及铜绿假单胞菌 ^[55]
π - π 堆积,氢键	Nap 修饰,Nap-FFKK	纤维凝胶,表皮葡萄球菌 ^[56]
疏水相互作用、氢键、静电相互作用	层层自组装形成抗菌涂层,离子互补性多肽 RADA16-I	薄膜、凝胶,金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌及铜绿假单胞菌 ^[57]
离子键与 π - π 堆积	Fmoc-AAAs/Ag ⁺ ,氨基酸可为丙氨酸、脯氨酸、亮氨酸和组氨酸 Fmoc-F/Ag ⁺	纤维凝胶,金黄色葡萄球菌 ^[58] 和大肠埃希氏菌 ^[59]

因此,研究人员可采用分子设计策略(包括多肽序列缩短、氨基酸替代、结构修饰、计算机辅助设计和混合系统构建),结合多种自组装驱动力方法构建各种超分子结构体系,从而达到抗菌效果,相关示意图如图 1 所示。

3 应用进展

3.1 基于环境响应型自组装多肽的智能抗菌设计——pH/酶触发与诊疗一体化

针对细菌感染微环境的动态复杂性,环境响应性自组装多肽可通过感知 pH 值、酶等信号触发精准抗菌,并减少对宿主细胞的毒性。Shen 等^[60]设计了一种新型的抗菌肽 KRRFFRRK(FF8),在感染部位酸性微环境或带负电菌膜诱导下自组装为纳米纤维,破坏膜脂质排列,降低细菌生物膜流动性,胞内成分不可逆泄漏,增强抗菌性能。Teng 等^[61]开发的酪氨酸酶响应肽 WRWRWY 在皮肤酪氨酸酶氧化下可自组装为类黑色素纳米颗粒(mWRWRWY),mWRWRWY 纳米颗粒通过破坏

细菌膜的完整性来杀死细菌,并表现出高效的 ROS 清除能力,减轻了感染伤口部位的炎症反应,提高了伤口愈合效果。mWRWRWY 纳米颗粒还提供了荧光成像的能力,其可视化荧光特性(氧化后紫外—可见光转换)为实时监测疗效提供了新的解决方案^[61]。

3.2 AI 驱动自组装抗菌肽从头设计——物理破坏机制与跨领域应用潜力

Liu 等^[62]开发了深度学习模型 TransSAFP,该模型旨在设计和预测含非天然氨基酸修饰自组装肽的抗菌活性。研究团队从头设计并筛选出 140 个候选多肽,其中 121 个展现出了抗菌活性,成功率达到约 86%。值得注意的是,其中的 p45 肽表现出广谱抗菌活性,对多种耐药菌株有效,这包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和多重耐药大肠埃希氏菌等。该研究首次实现了 AI 对自组装肽功能的全链条设计(序列-组装-功能),筛选效率提升明显。此外,TransSAFP 模型的迁移能力为其他生物医学应用(如抗病毒多肽和抗癌多肽的设计)提供了新的可能。

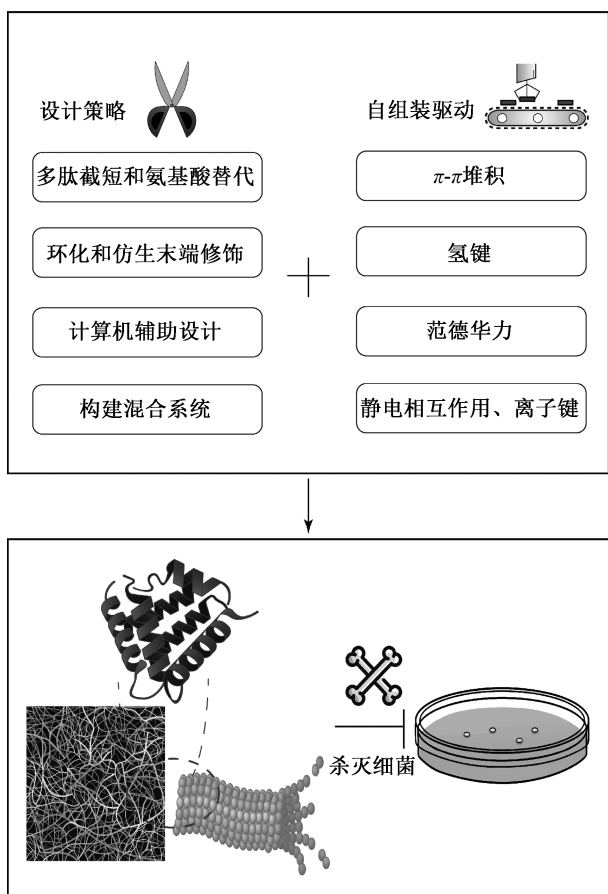


图 1 自组装多肽抗菌示意图

4 总结与展望

自组装多肽凭借其多种杀菌作用机制和可编程特性,具有广谱抗微生物活性和不易产生耐药性等优势,在细菌感染治疗领域展现出巨大潜力。自组装多肽作为新型抗菌材料也面临着一些挑战:a)规模化生产瓶颈及自组装多肽的组装过程需精确控制疏水相互作用和表面电荷平衡^[63],放大生产时易受温度、pH 值及离子强度波动影响;b)临床转化障碍,临床转化需满足严格的监管要求并通过临床前验证以证明安全性和有效性^[64];c)生物膜渗透限制,通过尺寸—电荷协同效应可提升自组装多肽对细菌生物膜的渗透率,但针对深层生物膜或胞内菌的靶向效率仍然偏低^[20];d)构效关系解析不足,自组装动力学如临界聚集浓度与抗菌活性的定量关系尚未建立,需借助冷冻电镜^[65]与固态核磁^[66]解析纳米结构与膜作用界面的原子级细节。

鉴于自组装肽的合成及转化应用中存在关键瓶颈,未来研究可聚焦于以下方面:a)多功能集成设计,如开发可整合辅助性 T 细胞(Helper T cell, Th1)极化免疫调节或促组织再生功能的自组装多

肽以增强治疗综合效益^[67];b)联合疗法探索,将自组装肽与其他抗菌疗法相结合,以期实现时空精准杀菌,突破现有治疗瓶颈;c)计算驱动多肽序列设计,利用分子动力学、人工智能机器学习模拟预测自组装行为与抗菌活性的构效关系,加速多肽序列设计进程^[68]。这些研究方向有助于深入探明更深层次的抗菌机理,拓展自组装多肽的应用范围,增强对多种耐药菌的抗菌疗效,进而促进自组装多肽从基础研究向临床应用的转化,为多重耐药菌感染和慢性创伤治疗提供新一代精准治疗方案。

参考文献:

- [1] Sokolow S H, Nova N, Jones I J, et al. Ecological and socioeconomic factors associated with the human burden of environmentally mediated pathogens: A global analysis[J]. The Lancet Planetary Health, 2022, 6(11): e870-e879.
- [2] Bellavita R, Falanga A, Buommino E, et al. Novel temporin L antimicrobial peptides: Promoting self-assembling by lipidic tags to tackle superbugs [J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2020, 35(1): 1751-1764.
- [3] Duin D, Paterson D L. Multidrug-resistant bacteria in the community: An update[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2020, 34(4): 709-722.
- [4] Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance [J]. Current Opinion in Microbiology, 2000, 3(5): 496-501.
- [5] Blenkinsopp S A, Costerton J W. Understanding bacterial biofilms[J]. Trends in Biotechnology, 1991, 9(1): 138-143.
- [6] 陈小楠, 申元娜, 李彭宇, 等. 细菌生物膜的特征及抗细菌生物膜策略[J]. 药学学报, 2018, 53(12): 2040-2049.
- [7] Flemming H C, Wingender J. The biofilm matrix[J]. Nature Reviews Microbiology, 2010, 8(9): 623-633.
- [8] Foreman A, Boase S, Psaltis A, et al. Role of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2012, 12: 127-135.
- [9] Mahmoudi P, Akbarpour M R, Lakeh H B, et al. Antibacterial Ti-Cu implants: A critical review on mechanisms of action[J]. Materials Today Bio, 2022, 17: 100447.
- [10] Tan P, Tang Q, Xu S, et al. Designing self-assembling chimeric peptide nanoparticles with high stability for combating piglet bacterial infections[J]. Advanced Science, 2022, 9(14): 2105955.
- [11] Glossop H D, De Zoysa G H, Hemar Y, et al. Battacin-inspired ultrashort peptides: Nanostructure analysis and antimicrobial activity[J]. Biomacromolecules, 2019, 20(7): 2515-2529.
- [12] Jenssen H, Hamill P, Hancock R E W. Peptide antimicrobial agents[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2006, 19(3): 491-511.
- [13] Cai Y, Zhang T, Wang X, et al. Self-assembling lauroylated

- antimicrobial peptide with superior antimicrobial activity, stability, and selectivity [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2025, 17(9): 13646-13659.
- [14] 张峻恺, 汪健. 自组装多肽在医学领域应用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(7): 749-754.
- [15] 张若男, 吴迪, 高艺恬. 抗菌肽的设计与优化研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2022, 39(6): 1247-1253.
- [16] 陈雯雯, 李国雨, 来振衡, 等. 自组装纳米抗菌肽的设计策略及应用[J]. *科学通报*, 2024, 69(Z2): 4267-4280.
- [17] Carratalá J V, Serna N, Villaverde A, et al. Nanostructured antimicrobial peptides: The last push towards clinics [J]. *Biotechnology Advances*, 2020, 44: 107603.
- [18] 汪庆, 张瑞芬, 王亚楠, 等. 抗菌肽结构改造与人工智能研发策略[J]. *微生物学报*, 2022, 62(11): 4353-4366.
- [19] Gong H, Sani M A, Hu X, et al. How do self-assembling antimicrobial lipopeptides kill bacteria? [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(50): 55675-55687.
- [20] Tan P, Wu C, Tang Q, et al. Ph-triggered size-transformable and bioactivity-switchable self-assembling chimeric peptide nanoassemblies for combating drug-resistant bacteria and biofilms[J]. *Advanced Materials*, 2023, 35(29): 2210766.
- [21] Engelberg Y, Landau M. The Human LL-37 (17-29) antimicrobial peptide reveals a functional supramolecular structure[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 3894.
- [22] Sha X L, Lv G T, Chen Q H, et al. A peptide selectively recognizes Gram-negative bacteria and forms a bacterial extracellular trap (BET) through interfacial self-assembly[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(15): 3676-3685.
- [23] Yu W, Guo X, Li X, et al. Novel multidomain peptide self-assembly biomaterials based on bola structure and terminal anchoring: Nanotechnology meets antimicrobial therapy[J]. *Materials Today Bio*, 2024, 28: 101183.
- [24] Zhu Y, Xu W, Chen W, et al. Self-assembling peptide with dual function of cell penetration and antibacterial as a nano weapon to combat intracellular bacteria[J]. *Science Advances*, 2025, 11(6): eads3844.
- [25] Ansari J M, Abraham N M, Massaro J, et al. Anti-biofilm activity of a self-aggregating peptide against *Streptococcus mutans*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 488.
- [26] Castelletto V, Edwards-Gayle C J C, Hamley I W, et al. Model self-assembling arginine-based tripeptides show selective activity against *Pseudomonas* bacteria [J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(4): 615-618.
- [27] Ma L, Ye X, Sun P, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of the EeCentrocin 1 derived peptide EC1-17KV via membrane disruption[J]. *Ebiomedicine*, 2020, 55: 102775.
- [28] Chen C, Chen J, Yu Q, et al. Effects of salts on the self-assembly behavior and antibacterial activity of a surfactant-like peptide[J]. *Soft Matter*, 2020, 16(42): 9758-9768.
- [29] Ye Z, Zhu X, Acosta S, et al. Self-assembly dynamics and antimicrobial activity of all L- and D-amino acid enantiomers of a designer peptide[J]. *Nanoscale*, 2019, 11: 266-275.
- [30] Ye Z, Aparicio C. Modulation of supramolecular self-assembly of an antimicrobial designer peptide by single amino acid substitution; implications on peptide activity[J]. *Nanoscale Advances*, 2019, 1(12): 4679-4682.
- [31] Xie Y Y, Qin X T, Zhang J, et al. Self-assembly of peptide nanofibers with chirality-encoded antimicrobial activity [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2022, 622: 135-146.
- [32] Gong X, Han Y, Wang T, et al. Cell-penetrating peptide induced superstructures triggering highly efficient antibacterial activity[J]. *Advanced Materials*, 2025, 37(4): 2414357.
- [33] Rajchakit U, Glossop H D, Wang K, et al. Rational design of self-assembling ultrashort peptides for the shape- and size-tunable synthesis of metal nanostructures [J]. *Journal of Peptide Science*, 2025, 31(1): e3651.
- [34] Bosso A, Gaglione R, Di Girolamo R, et al. Human cryptic host defence peptide GVF27 exhibits anti-infective properties against biofilm forming members of the burkholderia cepacia complex[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(2): 260.
- [35] Wang Y, Zhang Y, Su R, et al. Antimicrobial therapy based on self-assembling peptides[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(21): 5061-5075.
- [36] Min K H, Kim K H, Ki M R, et al. Antimicrobial peptides and their biomedical applications; A review[J]. *Antibiotics*, 2024, 13(9): 794.
- [37] Yang S, Wang M, Wang T, et al. Self-assembled short peptides: Recent advances and strategies for potential pharmaceutical applications[J]. *Materials Today Bio*, 2023, 20: 100644.
- [38] Reches M, Gazit E. Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes [J]. *Science*, 2003, 300 (5619): 625-627.
- [39] Kumaraswamy P, Lakshmanan R, Sethuraman S, et al. Self-assembly of peptides: Influence of substrate, pH and medium on the formation of supramolecular assemblies [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(6): 2744-2754.
- [40] Hou Y, Tan T, Guo Z, et al. Gram-selective antibacterial peptide hydrogels[J]. *Biomaterials Science*, 2022, 10(14): 3831-3844.
- [41] Xu S, Tan P, Tang Q, et al. Enhancing the stability of antimicrobial peptides: From design strategies to applications [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 475: 145923.
- [42] Hilchie A L, Haney E F, Pinto D M, et al. Enhanced killing of breast cancer cells by a D-amino acid analog of the winter flounder-derived pleurocidin NRC-03 [J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2015, 99(3): 426-434.
- [43] Zeng P, Wang H, Zhang P, et al. Unearthing naturally-occurring cyclic antibacterial peptides and their structural optimization strategies [J]. *Biotechnology Advances*, 2024, 73: 108371.
- [44] Ma X, Wang Q, Ren K, et al. A review of antimicrobial peptides: Structure, mechanism of action, and molecular optimization strategies[J]. *Fermentation*, 2024, 10(11): 540.

- [45] Falanga A, Nigro E, De Biasi M G, et al. Cyclic peptides as novel therapeutic microbicides; Engineering of human defensin mimetics[J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1217.
- [46] Riahi-fard N, Mozaffari S, Aldakhil T, et al. Design, synthesis, and evaluation of amphiphilic cyclic and linear peptides composed of hydrophobic and positively-charged amino acids as antibacterial agents[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2722.
- [47] Kamysz E, Sikorska E, Jaskiewicz M, et al. Lipidated analogs of the LL-37-derived peptide fragment KR12; Structural analysis, surface-active properties and antimicrobial activity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3): 887.
- [48] Guo C, Luo Y, Zhou R, et al. Triphenylalanine peptides self-assemble into nanospheres and nanorods that are different from the nanovesicles and nanotubes formed by diphenylalanine peptides[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(5): 2800-2811.
- [49] Waghu F H, Gawde U, Gomatam A, et al. A QSAR modeling approach for predicting myeloid antimicrobial peptides with high sequence similarity[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2020, 96(6): 1408-1417.
- [50] Min J, Rong X, Zhang J, et al. Computational design of peptide assemblies [J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2024, 20(2): 532-550.
- [51] Fan Y, Li X D, He P P, et al. A biomimetic peptide recognizes and traps bacteria in vivo as human defensin-6[J]. *Science Advances*, 2020, 6(19): eaaz4767.
- [52] Song B L, Zhang X H, Qiao Z Y, et al. Peptide-based AIEgens; From molecular design, stimuli responsiveness to biomedical application[J]. *CCS Chemistry*, 2022, 4(2): 437-455.
- [53] Lei R, Hou J, Chen Q, et al. Self-assembling myristoylated human α -defensin 5 as a next-generation nanobiotics potentiates therapeutic efficacy in bacterial infection[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5284-5296.
- [54] Gao M, Chang R, Wang D, et al. Short communication; Fructose-enhanced antibacterial activity of self-assembled nano-peptide amphiphiles for treating antibiotic-resistant bacteria [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 513-519.
- [55] McCloskey A P, Draper E R, Gilmore B F, et al. Ultrashort self-assembling Fmoc-peptide gelators for anti-infective biomaterial applications[J]. *Journal of Peptide Science*, 2017, 23(2): 131-140.
- [56] Lavery G, McCloskey A P, Gilmore B F, et al. Ultrashort cationic naphthalene-derived self-assembled peptides as antimicrobial nanomaterials[J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(9): 3429-3439.
- [57] 于伟康, 张珊珊, 杨占一, 等. 超分子多肽自组装在生物医学中的应用[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(7): 2240-2255.
- [58] Song J, Yuan C, Jiao T, et al. Multifunctional antimicrobial biometallohydrogels based on amino acid coordinated self-assembly[J]. *Small*, 2020, 16(8): 1907309.
- [59] Zhao X Q, Wahid F, Zhao X J, et al. Fabrication of amino acid-based supramolecular hydrogel with silver ions for improved antibacterial properties[J]. *Materials Letters*, 2021, 300: 130161.
- [60] Shen Z, Guo Z, Zhou L, et al. Biomembrane induced in situ self-assembly of peptide with enhanced antimicrobial activity [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(7): 2031-2039.
- [61] Teng R, Yang Y, Zhang Z, et al. In situ enzyme-induced self-assembly of antimicrobial-antioxidative peptides to promote wound healing[J]. *Advanced Functional Materials*, 2023, 33(23): 2214454.
- [62] Liu H, Song Z, Zhang Y, et al. De novo design of self-assembling peptides with antimicrobial activity guided by deep learning[J/OL]. *Nature Materials*. (2025-03-14) [2025-05-08]. <https://doi.org/10.1038/s41563-025-02164-3>.
- [63] Pilz M, Cavelius P, Qoura F, et al. Lipopeptides development in cosmetics and pharmaceutical applications; A comprehensive review[J]. *Biotechnology Advances*, 2023, 67: 108210.
- [64] Costa B, Martínez-de-Tejada G, Gomes P A C, et al. Antimicrobial peptides in the battle against orthopedic implant-related infections; A review [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1918.
- [65] Laguerre B, Golden M M, Wang F, et al. Amphipathic antimicrobial peptides illuminate a reciprocal relationship between self-assembly and cytolytic activity [J/OL]. *Angewandte Chemie International Edition*. (2025-03-12) [2025-05-08]. <https://doi.org/10.1002/anie.202500040>.
- [66] Jeon J, Yau W M, Tycko R. Early events in amyloid- β self-assembly probed by time-resolved solid state NMR and light scattering[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 2964.
- [67] Zhang J, Yang J, Li Q, et al. T cell activating thermostable self-assembly nanoscaffold tailored for cellular immunity antigen delivery [J]. *Advanced Science*, 2023, 10(26): 2303049.
- [68] Sainsbury F. Emergence by design in self-assembling protein shells[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3): 2565-2568.

团队介绍

卢嘉驹学术团队长期从事功能化自组装多肽的研究,设计和制备了一系列具有抗菌活性、促神经修复、促肌腱修复的功能化组装多肽水凝胶,并将其应用于胞内菌感染、脊髓和周围神经缺损、肌腱损伤等领域。团队负责人卢嘉驹,特聘副教授,2019年10月博士毕业于清华大学材料学院,目前承担国家自然科学基金青年基金项目1项、企业合作项目2项,在 *Materials Today Bio*、*Theranostics*、*Nano Research*、*Nanoscale*、*Regenerative Biomaterials* 杂志发表论文10余篇,获授权发明专利2项。

(责任编辑:廖乾生)