・专论・

聚类肽高分子材料及其结构与性能的研究^{*}

孙 静** 李志波**

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

摘 要 聚类肽又称为氮取代聚甘氨酸(*N*-聚甘氨酸),是一类具有优良生物相容性以及生物活性的可降解高 分子材料.由于酰胺键的活泼氢被取代,聚类肽主链结构中消除了聚肽固有的多重氢键相互作用,其主链柔 性较好,聚合物性质主要由侧链基团的种类及其物理化学性质决定.基于这种链结构特征,可以通过设计不 同的侧基结构,有效地调节聚类肽高分子的热力学性能、降解性能和自组装行为等物理化学性质.合成聚类 肽的方法主要有2种——开环聚合和固相合成.本文主要介绍了聚类肽高分子的本体与溶液自组装行为,系 统阐明了如何通过调控聚类肽高分子的侧链结构,研究链结构与自组装行为之间的相互关系,进一步构筑 具有独特相分离行为以及自组装结构的新型生物高分子,同时探讨了这些材料在生物医用和能源等领域的 潜在应用.

关键词 聚类肽,固相合成,开环聚合,自组装

蛋白质是生物体的重要组成部分,是由氨基 酸通过肽键连接而成的生物大分子. 人工合成的 聚肽具有与蛋白质相类似的链结构,与细胞、组 织以及其它生物成分有良好的相容性[1~3].其降 解产物为无毒的多肽或氨基酸,可被人体吸收. 此外, 聚肽高分子还具有较好的可修饰性, 可以 通过对其侧链基团种类和结构的调控,有效改变 聚肽材料的亲、疏水性和降解性能等,被广泛应 用于生物医用领域,如药物控释、组织工程、基 因治疗等方面[4~6]. 聚肽高分子主链固有的分子 内/分子间氢键相互作用使其形成 α -螺旋、 β -折叠 等二级结构,并进一步组装成为高度有序且具有 合适生物功能的纳米材料^[7,8],对开发新型功能 性生物材料有着重要的意义. 然而, 肽链的氢键 相互作用也使得非离子型聚肽高分子在大部分 溶剂中的溶解性较差,因而其微观结构的可调性 及其功能的实现受到了一定限制[9].

聚类肽与聚肽有类似的主链结构,是一种具 有良好生物相容性和生物活性的可降解生物高 分子,被用于基因转染,分子诊断以及抗菌等领 域^[10-13].在聚肽分子中,主链α-碳上的氢被侧链 基团所取代;而在聚类肽结构中,侧链基团取代 了主链酰胺键氮原子上的氢,消除了氢键给体, 因此聚类肽高分子主链结构中不存在聚肽固有 的分子内/分子间氢键相互作用以及手性中心 (图1)^[14~16].这种结构使得聚类肽主链柔性较好, 在常规溶剂中具有良好的溶解性.聚类肽高分子 的性质很大程度上由侧基的种类及其物理化学 性质决定,这种结构特征对高分子结构设计和性 能调控起着积极的作用,可以通过引入不同的侧 基对聚合物的物理化学性质以及降解性能等进 行有效的调控^[17~19].例如:通过对侧基的设计, 聚类肽分子链可以折叠成类似聚肽的二级结构, 并进一步用于构建具有一定生物功能的多级结 构(图1).

聚类肽高分子的合成主要有2种方法:固相 合成和开环聚合(图2).其中固相合成与多肽的 固相合成方法类似,具有方便、简单和可操作性 强的特点.可以对高分子序列结构进行有效的控 制,得到接近单分散聚合物.通过精准控制聚类 肽高分子的序列结构与官能团位置,可以深入理 解材料结构与性能之间的关系,进而准确调控其

^{*} 聚氨基酸专辑; 2017-08-06收稿, 2017-08-29修稿; 国家自然科学基金(基金号 51503115, 21674054)资助项目.

^{**} 通讯联系人, E-mail: jingsun@qust.edu.cn; zbli@qust.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2018.17220



Fig. 1 (a) Chemical structures of poly(α -peptoid) and poly(α -peptide); (b) Various secondary structures of poly(α -peptoid) (Reproduced with permission from Ref.[12]; Copyright (2013) American Society Chemistry)



Fig. 2 The solid-phase submonomer method allows for the synthesis of sequence specific peptoids from cheap and readily available materials (amines and haloacetic acid submonomers) A repeating two-step of monomer addition cycle of acylation followed by nucleophilic S_N2 displacement is performed at room temperature, and can be performed by synthesizers or manually. The living ring-opening polymerization of *N*-substituted *N*-carboxy anhydride monomers with a primary amine as an initiator is used for the synthesis of polypeptoids

功能与性质. Zuckermann等发明的一种"submonomer"的固相合成技术可以简单地在聚类肽 链中一次引入多种功能基团^[20]. 然而固相合成通 常步骤繁琐,成本高. 第2种方法是N取代羧酸酐 (NNCA)单体开环聚合的方法,可以得到窄分散、 高分子量的聚类肽高分子^[21]. Kricheldorf小组最 先对聚肌氨酸的聚合机理进行了详细的研究^[22]. 美国LSU的Zhang小组采用N-杂环卡宾作为催化 剂,制得了一系列侧链含有烷基的环状以及线形 聚类肽高分子^[23]. 德国波兹坦大学的Schlaad等 采用小分子伯胺作为引发剂,合成了侧基含不饱 和双键和炔基的聚类肽高分子^[24,25]. 此外,浙江 大学凌君等采用稀土催化剂,催化N取代硫代羧酸酐(NNTA)单体开环聚合,制备聚类肽高分子材料^[26].

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,是一种有 着潜在应用价值的生物高分子材料.本文重点介 绍了如何通过对聚类肽高分子侧链结构的精确 调控,以及对链结构与性能之间相互关系的系统 研究,来制备一系列具有独特相分离行为和新颖 自组装结构的聚类肽材料,并探索在生物医药、 纳米科学和能源等领域的应用.

1 基于聚类肽嵌段共聚物的相行为

2种不相容的聚合物构筑的嵌段共聚物可以 通过微相分离形成多种有序的微相结构, 广泛应 用于各个领域,有着极高的实际应用价值,一直 备受科学家关注^[27].通常用Flory-Huggins相互作 用参数(x)和聚合度(N)的乘积(xN)来衡量嵌段共 聚物之间的相容性; χN越大, 越容易发生微相分 离. Segalman等采用氮氧稳定自由基聚合和固相 合成相结合的方法, 合成出具有不同结构和链长 的聚苯乙烯-block-聚类肽两嵌段共聚物,通过对 链结构的调控,精确控制体系的相互作用强度 (*yN*),制备了符合经典嵌段共聚物微相分离相图 的六方柱状相和片层相,但却发现其相结构尺寸 并不符合经典嵌段共聚物的微相分离周期规律. 他们指出这很可能是聚类肽的分子量较小所造 成的. 他们进一步在分子链的特定位置, 引入与 聚苯乙烯结构相似的N-苯乙基甘氨酸基团,通过 调节体系相互作用强度,深入研究了高分子序列 对体系相行为的相互关系,发现尽管N-苯乙基甘 氨酸基团的引入增加了体系的微相分离周期,但 是却极大地降低了无序-有序转变温度[28].

我们采用固相合成技术,将结构具有很好对称性,但极性相差很大的非晶乙二醇基团和2-乙基己烷基团引入到两嵌段共聚物的侧链结构中,制备出了分子量分布近单分散的两嵌段共聚类肽聚(N-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基甘氨酸)-block-聚(N-(2-乙基己基)甘氨酸)(pNte-b-pNeh)^[29].进一步通过精确控制聚合物分子链长、

改变体积分数的方法,来调控体系的本体聚集和 相分离行为(图3),构筑了微相分离周期小于 10 nm的层状相.而传统嵌段共聚物微相分离所 得周期尺寸往往在20 nm以上.我们发现随着体 积分数的改变,嵌段共聚类肽只能形成层状相或 者呈无序状态,这与包含多种微相结构的经典微 相分离相图非常不同.当pNte体积分数(*A*vte)从 0.49减小到0.11,微相分离周期从7.1 nm减小到 6.2 nm.无序到有序转变温度的最高值出现在体 积分数为0.24,而不是经典嵌段共聚物的0.5左右. 通过计算,得到嵌段共聚类肽的统计链段长度*b* 的范围为0.49~0.55 nm,与聚苯乙烯(0.5 nm)非 常接近(表1).因此我们推断嵌段共聚类肽这种 独特的微相分离行为并不是由于刚性链造成的. 进一步采用自洽平均场的理论公式:

互作用参数很大程度上决定了体系的微相分离 行为.此外,共聚类肽的链结构也对微相分离行 为有着重要的影响.

我们进一步引入了结晶性癸烷基团,合成了 半结晶性两嵌段共聚类肽,聚(N-2-(2-(2-甲氧基 乙氧基)乙氧基)乙基甘氨酸)-block-聚(N-癸基甘 氨酸)) (pNte-*b*-pNdc)^[30].研究发现由于pNdc嵌 段结晶,嵌段共聚类肽可以在很宽的范围内形成 周期尺寸为10 nm左右的层状相(*φ*_{Nte} = 0.29 ~ 0.71),而由层状相到无序状态的转变温度则强烈 依赖于pNdc嵌段的熔融温度.用示差扫描量热 法(DSC)研究嵌段共聚物的热力学行为,发现所



Fig. 3 (a) Schematic of pNte-*b*-pNeh block copolypeptoids (The blue circles represent *N*-(2-ethylhexyl) glycine (Neh), and the red squares represent *N*-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy) ethylglycine (Nte)); (b) Phase diagram of pNte-*b*-pNeh at various temperatures and volume fractions of pNte (ϕ_{Nte}) (DIS is the disordered phase and LAM is the lamellar phase. The stars represent the order-disorder temperature, and the dotted line represents estimated locations of phase boundaries.) (Reproduced with permission from Ref.[29]; Copyright (2013) American Chemistry Society) (The online version is colorful.)

有的嵌段共聚物分别在44~66 ℃和91~143 ℃ 的范围内出现了2个明显的熔融峰.我们推断温 度较高的峰是pNdc晶体熔融产生的,而温度较低 的熔融峰则有可能归属于另一嵌段.由于pNdc 嵌段结晶形成了层状的有序结构,进而导致非结 晶性嵌段进行有序的链结构排列,呈现出一种新 颖的结晶行为.通过对广角X-射线衍射结果的分 析发现,2种晶体结构尺寸非常相似,垂直于侧 链方向的链间距只相差0.01 nm.进一步将两嵌 段共聚物中的pNdc嵌段用侧基较短的结晶性聚 异戊基甘氨酸代替,DSC结果中只出现了属于聚 异戊基甘氨酸的一个熔融峰,这充分说明相似的 结构尺寸是这种新颖结晶行为形成的关键性 因素.

 Table 1
 Characteristics of the block copolymers

 pNte-b-pNeh obtained by SAXS and theoretical predictions

	-	-			-	
ØNte	T _{ODT} (°C)	d (nm)	N*@ Торт	С	χ @ Τ _{ΟDT}	<i>b</i> (nm)
0.65	_	_	101	_	_	-
0.49	35	7.1	107	10.9	0.103	0.49
0.32	95	6.7	107	13.5	0.125	0.50
0.24	115	6.3	109	18.9	0.173	0.49
0.16	105	6.3	110	33.9	0.310	0.53
0.11	95	6.2	110	66.0	0.600	0.55

d is the center-to-center distance between adjacent pNte lamellae; N^* is the total number of repeat units per chain, relative to the 0.1 nm³ reference volume; *C* is described in the Eq. (1); χ is Flory-Huggins parameter; *b* is the statistical segment length. (Reproduced with permission from Ref.[29]; Copyright (2013) American Chemistry Society)

2 两亲性聚类肽溶液自组装研究

自然界中的蛋白质可以通过多种相互作用 力进行精确组装,形成具有不同功能的多级结构, 而人工合成的嵌段共聚物也可以通过结构的设 计,在选择性溶剂中形成丰富多样的自组装结 构^[31]. 聚类肽高分子兼具蛋白质主链结构特征和 优良的结构可调控性,对于探索蛋白质折叠机理, 构筑新型功能化超分子组装体具有重要的意 义^[32,33]. Zuckermann等合成了含有正电、负电和 疏水基团的不同序列的聚类肽分子,在水溶液中 制备了长宽尺寸可达数十微米,而厚度仅为2.7 nm的超薄纳米片结构^[33~35](图4). 通过对不同结 构的筛选,发现只有序列结构以憎水和正/负电的 顺序交替排列的聚类肽分子,按照1:1的摩尔比 例混合,才能形成超薄纳米片结构.他们通过LB 膜分析仪对其表面压等温曲线等进行了系统的 研究,阐明了纳米片的形成机理.聚类肽分子首 先在空气-水的界面形成单层膜,进一步通过对界 面表面积的压缩,在水溶液中形成热力学更加稳 定的纳米薄片结构.由于这是一个不可逆过程, 因此可以通过对界面表面积反复的压缩、伸展, 来制备产率高达95%的纳米薄片材料.他们指出 这种通过压缩单层膜来制备二维结构的方法可 能会成为构筑二维材料的通用方法.此外,他们 还将具有一定序列结构的小分子肽连接到聚类 肽主链结构中,成功制备模拟蛋白质环区"loop" 结构的纳米片结构,构筑了蛋白酶和酪蛋白激酶



Fig. 4 (a) Two-dimensional crystalline nanosheet bilayers observed by fluorescence microscopy (stained with Nile red) (Reproduced with permission from Ref.[12]; Copyright (2013) American Chemistry Society); (b) Peptoidnanosheets are formed by a unique assembly mechanism involving the formation of an ordered monolayer at the air-water interface, followed by a buckling event induced by lateral compression of the monolayer to produce a stable bilayer (Reproduced with permission from Ref.[34]; Copyright (2011) American Chemistry Society); (c) The nanosheets were used as scaffords to display loops (Reproduced with permission from Ref.[35]; Copyright (2015) American Chemistry Society) (The online version is colorful.)

Ⅱ等酶底物,用于生物传感器等领域的相关研究.

他们与Segalman小组合作,采用非手性的两 嵌段共聚类肽高分子聚(N-(2-苯乙基)甘氨酸)block-聚(N-(2-羧乙基)甘氨酸),在水溶液中制备 了厚度为7.8 nm的纳米片结构,并通过调控侧链 苯环基团之间的相互作用,使得纳米片进一步卷 曲,形成超螺旋结构的手性超分子组装体.通过 深入研究,发现体系的静电和氢键相互作用对超 螺旋结构的形成起着至关重要的作用^[36]. Zhang 课题组采用开环聚合的方法制备了基于聚肌氨 酸的两嵌段共聚类肽,在甲醇溶液中制备了球形 和圆柱形胶束,并且系统研究了时间对形貌的 影响[37].

我们合成了接近单分散的两嵌段共聚类肽 pNte-b-pNdc,在水溶液中制备了一种结构新颖、 直径均一的中空纳米管状结构^[38](图5).从低温 冷冻透射电镜图中可以看到,在长轴方向上存在 着垂直于轴向的层状周期性排列,通过广角X-射线衍射技术也证实了这种周期性的存在.进一 步对电镜结果进行3D重构,可以很清楚地看到这 种空心管状结构.为了深入研究2种嵌段分子链 的排列情况,我们采用四氧化钌对pNte侧基进行 了染色,发现沿着长轴方向也存在层状的有序排 列,而且周期性与分子链长相似.因此我们推断



Fig. 5 (a) Cryo-TEM close-up of a single nanotube showing regular latitudinal stripes; (b) Three-dimensional visualized image of reconstructed nanotubes in a vitreous specimen; (c) Slices in tomogram showing the both the top view and cross-section of ruthenium tetroxide-stained nanotubes, and indicating longitudinal striping; (d) A model of the proposed mechanism for the formation of a nanotube (Reproduced with permission from Ref.[38]; Copyright (2016) National Academy of Sciences)

Table 2 Peptoid block copolymer pNte _n -b-pNeh _n and nanotube characteristics					
pNte _n -b-pNeh _n	n	Weight fraction pNte (%)	Nanotube diameter ^a (nm)	Latitudinal stripe periodicity (nm) (WAXS/EM)	Longitudinal stripe periodicity ^a (nm)
	9	50.4	5.0 ± 0.5	$2.4 \pm 0.1 / 2.4 \pm 0.2$	5.7 ± 0.6
$\mathcal{T}(\mathcal{N},\mathcal{M})$	13	50.5	4.3 ± 0.3	$2.4 \pm 0.1 \ / \ 2.4 \pm 0.2$	7.1 ± 0.5
	18	50.6	9.3 ± 0.3	$2.4 \pm 0.1 \ / \ 2.4 \pm 0.2$	11.1 ± 0.9

^a Determined by analysis of TEM images (Reproduced with permission from Ref.[38]; Copyright (2016) National Academy of Sciences)

空心纳米管的形成机理为:每一个聚类肽嵌段共 聚物分子都作为一个基本结构基元,通过分子间 的范德华力排列成为纳米片结构,并进一步卷曲 成为纳米管结构.可以看出这种纳米管状结构的 形成机理与传统嵌段共聚物的组装机理有着很 大的差别.我们进一步合成了不同分子链长的嵌 段共聚类肽(表2),制备了不同直径尺寸的管状结构,并精确计算出,管状结构的每一层都是由2 或3个类肽嵌段共聚物分子排列而成的.这种类 似天然蛋白质的精确组装结构对于制备新型生 物纳米材料,拓展在纳米技术和生物医用等领域 的应用有着非常重要的意义.



Fig. 6 (a) Schematic of mixtures of pNte-*b*-pNeh/pNte-*b*-pNdc with salts; (b) Plots of σ_n of pNte-*b*-pNeh and pNte-*b*-pNdc as a function of temperature at r = 0.085 and 0.16

The *r* value is corrected with $r_{\text{Nte-real}}$ that partitions into pNte blocks. (Reproduced with permission from Ref.[43]; Copyright (2014) American Chemistry Society)

3 在生物医用和能源等领域的相关 应用及展望

聚类肽高分子的主链结构与天然蛋白质相 同,具有优良的生物相容性,被广泛地用于生物 医用领域. 其中结构最简单的聚类肽分子 —— 聚肌氨酸具有良好的生物相容性、非质子水溶性, 降解产物肌氨酸是一种存在于人体组织中的天 然氨基酸. 与聚乙二醇相似, 其具有良好的抑制 蛋白质非特异性吸附的作用,因而得到了较为广 泛的研究. Kimura等合成了一系列含有聚肌氨酸 的两嵌段共聚物,包括:温度响应的聚肌氨酸-聚谷氨酸/聚(N-异丙基丙烯酰胺)以及pH响应的 基于聚肌氨酸-聚谷氨酸/聚赖氨酸嵌段共聚物的 微胶囊[39],并将其用于包裹荧光分子标记的模型 药物.此外,他们还将两嵌段共聚物聚肌氨酸-聚乳酸制得的纳米载体用于肿瘤成像等领域,得 到了很好的效果. Barz小组合成了聚肌氨酸-聚赖 氨酸两嵌段共聚物,并用于基因转染的研究,得 到了较高的转染率[40].

近几年,聚类肽高分子还被用于锂电池和燃料电池等能源相关的领域.我们合成了侧链含磷酸基团的聚类肽高分子,通过进一步制备相应嵌段共聚物,构筑了层状和六方柱状结构的质子传

输通道,阐明了有序结构的聚类肽导电率比无序 结构至少高105倍[41] 此外,我们还合成了侧链含 乙二醇基团的聚类肽pNte,并将其作为固体聚合 物电解质,传导锂离子,用于锂电池领域[42](图 6). 通过对侧链乙二醇基团链长的精确控制,制 备出导电率高达2.6×10⁻⁴ S/cm的聚合物电解质, 比侧链含乙二醇单元的聚肽高分子高近2个数量 级. 这主要是聚类肽高分子柔性主链结构造成 的. 此外,还阐明了聚类肽与锂盐络合物的玻璃 化转变温度对整个体系的热学、电学等功能性质 起着至关重要的作用.我们进一步对含有锂盐 的pNte-b-pNeh和pNte-b-pNdc 2种嵌段共聚物体 系进行了系统的结构与性能分析. 通过构筑层状 结构的离子传导通道,阐明结晶性能与乙二醇基 团离子导电率的相互关系,为构建高导电率的固 体电解质材料提供新思路[43].

聚类肽高分子是近几年才发展起来的一种 新型高分子材料.目前大部分研究都是限于侧链 含简单基团的聚类肽,亟需发展新的合成方法制 备新型类肽单体,同时发展新的聚合方法构筑新 结构、新性能的高分子新材料,拓展新的应用.例 如可以将更多刺激响应性基团引入到体系中,制 备智能聚类肽高分子材料,发展其在智能药物载 体、智能表面以及智能水凝胶等领域的应用.



作者简介:孙静,女,1980年出生.2009年于中国科学院长春应用化学研究所获博士学位, 并于同年获德国洪堡奖学金.从2009年开始先后在德国马普胶体界面所以及美国劳伦斯伯 克利国家实验室从事博士后研究工作.2014 ~ 2015年任职美国劳伦斯-伯克利国家实验室项 目科学家.2015年6月至今任青岛科技大学高分子科学与工程学院教授.国家优秀青年科学 基金获得者(2017年).主要研究方向为刺激响应性聚肽、聚类肽高分子材料的设计合成、结 构与性能研究,以及在智能水凝胶、抗菌材料等生物医学方面的应用.



作者简介:李志波,男,1974年出生.1998年和2001年于中国科学技术大学高分子科学与工 程系分别获得学士学位和硕士学位;2006年美国明尼苏达大学化学系获博士学位.2006~ 2008年,美国加利福尼亚大学洛杉矶分校生物工程系博士后;2008年8月全职回国于中国科 学院化学研究所高分子物理与化学实验室工作,任研究员、博士生导师;2014年12月至今任 青岛科技大学高分子科学与工程学院教授.国家杰出青年基金获得者(2012年).主要从事可 降解高分子材料的设计、合成与结构表征研究,致力于发展新的合成聚合方法和催化剂,制 备高性能、高附加值的功能高分子新材料.

REFERENCES

- 1 Discher B M, Won Y Y, Ege D S, Lee J, Bates F S, Discher D E. Science, 1999, 284:1143 1145
- 2 Matsuzawa M, Kobayashi K, Sugioka K, Knoll W. J Colloid Interface Sci, 1998, 202: 213 221
- 3 Krause A, Cowles E A, Gronowicz G. J Biomed Mater Res, 2000, 52: 738 747
- 4 Deming T J. Adv Drug Deliver Rev, 2002, 54: 1145 1155
- 5 Rsler A, Vandermeulen G W, Klok H A. Adv Drug Deliver Rev, 2001, 53: 95 108
- 6 Lee Y, Fukushima S, Bae Y, Hiki S, Ishii T, Kataoka K. J Am Chem Soc, 2007, 129: 5362 5362
- 7 Kukula H, Schlaad H, Antonietti M, Forster S. J Am Chem Soc, 2002, 124:1658 1663
- 8 Rathore O, Sogah D Y. Macromolecules, 2001, 34: 1477 1486
- 9 Rodriguez Hernandez J, Lecommandoux S. J Am Chem Soc, 2005, 127: 2026 2027
- 10 Fowler S A, Luechapanichkul R, Blackwell H E. J Org Chem, 2009, 74: 1440 1449
- 11 Kirshenbaum K, Barron A E, Goldsmith R A, Armand P, Bradley E K, Truong K T V, DillK A, Cohen F E, Zuckermann R N. Proc Natl Acad Sci, USA, 1998, 95: 4303 – 4306
- 12 Sun J, Zuckermann R N. ACS Nano, 2013, 7: 4715 4732
- 13 Reddy M M, Wilson R, Wilson J, Connell S, Gocke A, Hynan L, German D, Kodadek T. Cell, 2011, 144: 132 142
- 14 Kirshenbaum K, Zuckermann R N, Dill K A. Curr Opin Struc Biol, 1999, 9: 530 535
- 15 Zuckermann R N. Peptoid Origins Pept Sci, 2011, 96: 545 555
- 16 Zuckermann R N, Kodadek T. Curr Opin Mo Ther, 2009, 11: 299 307
- 17 Zhang D H, Lahasky S H, Guo L, Lee C U, Lavan M. Macromolecules, 2012, 45: 5833 5841
- 18 Gangloff N, Ulbricht J, Lorson T, Schlaad H, Luxenhofer R. Chem Rev, 2016, 116: 1753
- 19 Knight A S, Zhou E Y, Francis M B, Zuckermann R N. Adv Mater, 2015, 27: 5665
- 20 Simon R J, Kania R S, Zuckermann R N, Huebner V D, Jewell D A, Banville S, Ng S, Wang L, Rosenberg S, Marlowe C K. Proc Natl Acad Sci, USA, 1992, 89: 9367 – 9370
- 21 Kricheldorf H R, von Lossow C, Schwarz G. Macromol Chem Phys, 2004, 205: 918 924
- 22 Kricheldorf H R, von Lossow C, Schwarz G. J Polym Sci, Part B: Polym Phys, 2005, 43: 5690 5698
- 23 Guo L, Zhang D. J Am Chem Soc, 2009, 131: 18072 18074
- 24 Robinson J W, Schlaad H. Chem Commun, 2012, 48: 7835 7838
- 25 Robinson J W, Secker C, Weidner S, Schlaad H. Macromolecules, 2013, 46: 580 587
- 26 Tao X F, Deng C, Ling J. Macromol Rapid Commun, 2014, 35: 875 881
- 27 Bates F S. Science, 1991, 251: 898 905
- 28 Rosales A M, McCulloch B L, Zuckermann R N, Segalman R A. Macromolecules, 2012, 45: 6027 6035
- 29 Sun J, Teran A A, Liao X, Balsara N P, Zuckermann R N. J Am Chem Soc, 2013, 135: 14119 14124

- 30 Sun J, Teran A A, Liao X, Balsara N P, Zuckermann R N. J Am Chem Soc, 2014, 136: 2070 2077
- 31 Jain S, Bates F S. Science, 2004, 300: 460 464
- 32 Ni Y X, Sun J, Wei Y H, Fu X H, Zhu C H, Li Z B. Biomacromolecules, 2017, 18: 3367–337
- 33 Nam K T, Shelby S A, Choi P H, Marciel A B, Chen R, Tan L, Chu T K, Mesch R A, Lee B C, Connolly M D. Nat Mater, 2010, 9: 454 – 460
- 34 Sanii B, Kudirka R, Cho A, Venkateswaran N, Olivier G K, Olson A M, Tran H, Harada R M, Tan L, Zuckermann R N. J Am Chem Soc, 2011, 133: 20808 – 20815
- 35 Olivier G K, Cho A, Sanii B, Connolly M D, Tran H, Zuckermann R N. ACS Nano, 2015, 7: 9276
- 36 Murnen H K, Rosales A M, Jaworski J N, Segalman R A, Zuckermann R N. J Am Chem Soc, 2010, 132: 16112–16119
- 37 Lahasky S H, Hu X, Zhang D. ACS Macro Lett, 2012, 1: 580 584
- 38 Sun J, Jiang X, Lund R, Downing K H, Balsara N P, Zuckermann R N. Proc Natl Acad Sci, USA, 2016, 113: 201517169
- 39 Kidchob T, Kimura S, Imanishi Y. J Control Release, 1998, 50: 205 214
- 40 Heller P, Birke A, Huesmann D, Weber B, Fischer K, Reske-Kunz A, Bros M, Barz M. Macromol Biosci, 2014, 14: 1380 – 1395
- 41 Sun J, JiangX, Siegmund A, Downing K H, Balsara N P, Zuckermann R N. Macromolecules, 2016, 49: 3083-3090
- 42 Sun J, Stone G M, Balsara N P, Zuckermann R N. Macromolecules, 2012, 45: 5151 5156
- 43 Sun J, Liao X, Minor A M, Balsara N P, Zuckermann R N. J Am Chem Soc, 2014, 136: 14990

Studies on Polypeptoid and Its Structure-Property Relationship

Jing Sun^{*}, Zhi-bo Li^{*}

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

Abstract Polypeptoids, also referred as poly(N-substituted glycines), are an emerging class of bioinspired polymers with excellent biocompatibility and potent biological activities. The polypeptoid has identical backbone compared to that of the polypeptide. Unlike the polypeptide, the side chain of the polypeptoid is covalently attached to the amide nitrogen instead of α -carbon in the main chain. It thus removes inter- and intra-chain hydrogen bonding in the backbone and also eliminates the main chain chirality, which results in substantial backbone flexibility. This allows for good solubility in many common solvents and accessible thermal processibility. In addition, the properties of polypeptoids are dominated by the side chain identity and physical-chemical properties, which enables the polypeptoids highly designable. By careful engineering and design of the side-chain structure, the secondary conformation, thermal property and degradability of the polypeptoids can be finely tuned. All these advantages make polypeptoids promising candidates for potential applications in nanoscience and biomedicine. The polypeptoid can be prepared by two distinct synthetic techniques that offer access to two material sub-classes. A two-step submonomer synthetic method that excludes main chain protecting groups has been developed based on the solid-phase peptide synthesis (SPPS). This approach enables precision structural control and near absolute monodispersity of the polymers. A classical polymerization approach can achieve high molecular weight of the polypeptoids. The combination of solid-phase synthesis with polymerization technique offers great opportunities to tailor structural design and to systematically investigate the relationship between structure and property of the polymers. It enables the preparation of next generation of bio-inspired polymeric materials with advanced functional properties. In this article, we discuss recent developments of the microphase separation and self-assembling behavior of the polypeptoids. We focus on the approach to systematically study the relationship of chemical structure and self-assembly behavior by finely tuning the side-chain structure of the polypeptoids, and to further obtain the novel biopolymers with extraordinary microphase separation behavior and self-assembling nanostructures. The potential applications in biomedicine and energy storage are also discussed.

Keywords Polypeptoid, Solid-phase synthesis, Ring-opening polymerization, Self-assembly

^{*} Corresponding authors: Jing Sun, E-mail: jingsun@qust.edu.cn Zhi-bo Li, E-mail: zbli@qust.edu.cn