中国科学: 化学 2023 年 第 53 卷 第 7 期: 1104 ~ 1112
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
专题论述 纪念江龙院士诞辰90周年专刊

大分子诱导表面等离子体纳米粒子的手性组装

沈知力[1], 王昭一[1,2], 张宁宁[1,3], 杨扬[1], 刘堃[1*]

1. 吉林大学化学学院, 超分子结构与材料国家重点实验室, 长春 130012
2. 吉林大学白求恩第三临床医学院, 胃肠结直肠肛门外科, 长春 130033
3. 吉林大学第一医院, 免疫科器官再造与移植教育部重点实验室, 长春 130012
*通讯作者, E-mail: kliu@jlu.edu.cn

收稿日期: 2023-02-09; 接受日期: 2023-03-17; 网络版发表日期: 2023-07-06
国家自然科学基金(编号: 21674042, 22225203, 21911530179)资助项目

摘要 手性是生物体中普遍存在的重要性质, 监测手性的改变可成为观察及了解生理过程和病理改变的有力工具. 然而, 生物分子由于手性信号弱, 所处环境复杂等诸多因素, 其手性难以被探测及分析. 近年来, 基于纳米粒子表面化学与超分子相互作用, 本课题组发展了多种手性大分子诱导表面等离子体纳米粒子手性自组装的方法, 将手性信号由紫外区转移至可见-近红外区, 通过构筑长程有序的手性组装结构, 大幅提升其光学各向异性因子, 并开发了手性纳米材料在复杂生理环境中对淀粉样类疾病的手性检测和药物筛选的新方法. 本文将基于本课题组工作, 介绍手性大分子诱导非手性表面等离子体纳米粒子自组装的进展, 并提出本领域目前存在的挑战及未来发展思路.

关键词 手性纳米结构, 表面等离子体, 各向异性因子, 手性传递, 手性放大

1 引言

生命由化学物质组成, 手性是化学物质的重要属性. 因此手性与生命现象密切相关, 决定着生命物质的性质与功能. 人体中存在多层次的手性结构, 从*L*-氨基酸、*D*-糖类小分子, 到右手螺旋的蛋白质、核酸、纤维素, 再到手性的细胞、血管、器官和肢体等. 生命活动多伴随着物质手性结构的转变. 例如, 多肽和蛋白质需从无规卷曲折叠成由α螺旋或β折叠构成的特定三维结构, 并通过超分子相互作用进行可逆组装, 从而发挥多种重要的生理功能(如肌肉的肌动蛋白纤维、病毒外壳蛋白、细胞的微管蛋白、细菌鞭毛蛋白等)[1,2]; DNA双螺旋的杂合与熔解、断裂均伴随着手性的改变, 在基因表达、修复和细胞分裂过程中也都起到重要的作用[3~5]. 同时, 诸多生理变化乃至重大疾病往往伴随着手性的异常改变. 例如, 2型糖尿病(diabetes mellitus 2, DM2)及多种神经退行性疾病, 包含阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)及海绵状脑病等疾病. 在患者体内, 相关蛋白质的错误折叠和聚集形成左手螺旋纤维, 导致相关组织、细胞的不可逆损伤, 从而引发疾病[6,7]; 此外, 基因突变及肿瘤产生等异常行为与DNA的异常结构改变直接关联[8~10]. 故生命物质的手性结构也可作为了解和判断疾病的重要指征.

引用格式: Shen Z, Wang Z, Zhang N, Yang Y, Liu K. Chiral assembly of surface plasmonic nanoparticles induced by macromolecules. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 1104–1112, doi: 10.1360/SSC-2023-0033

© 2023 《中国科学》杂志社

圆二色谱(circular dichroism, CD)作为一种简单、快速、有效的定量表征技术，是目前分子生物学中研究多肽和蛋白质多级结构与功能之间关系的最主要手段之一. 然而, 现阶段检测细胞或体内环境中生命物质的手性结构仍面临着巨大挑战. 这主要是因为绝大部分生物分子的手性光学信号均集中在深紫外区，不但错综复杂、相互干扰, 而且非常微弱.

手性光学信号的强度正比于分子偶级矩长度r(0.1~1 nm)和共振光波长λ (200~1000 nm)的比值，即r/λ. 由于生物分子的r与λ之间的巨大失配, 导致其手性信号弱[11]. 反映生物分子光学手性强弱的各向异性因子(g因子), 通常小于10^{-3}量级, 这导致生命体中手性结构异常转变信号难以捕捉. 因此，提升g因子使信号易于检测已经成为该领域长期追求的重要目标之一.

金、银等表面等离子体纳米粒子具有高极化率及在可见-红外光区的强共振作用，凭借以上优势，将表面等离子体纳米粒子与待测手性生物分子相结合，有望将生物分子的手性光学信号从紫外区“红移”至可见光与近红外区间, 并有效“放大”g因子.

作为具有广阔发展前景的研究领域，手性分子诱导表面等离子体纳米粒子进行手性组装已被广泛关注[12~18].

相比手性生物小分子，手性大分子在构建这类结构时有独到的优势：(1) 手性大分子相较于手性小分子，在尺寸上有数量级的提升，极大提高了与纳米粒子的尺寸匹配度，能够诱导纳米粒子之间产生更强的等离子体耦合效应；(2) 生物大分子相较其小分子单体具有更大的手性信号[19~21]，这也有利于得到具有高g因子的组装体. 据此，我们利用多种手性大分子诱导非手性纳米粒子组装，构筑了可精准调控的三维有序纳米结构, 实现了圆二色信号在可见-近红外区域的放大和增强, 巧妙避开其他紫外区信号的干扰, 并增加体内穿透深度. 凭借超高g因子，实现了手性生物大分子的灵敏检测，为明确复杂生理环境中生物分子手性结构转变规律以及手性结构异常变化与疾病间的内在关系提供了新方法.

本文主要聚焦于多种手性大分子诱导非手性表面等离子体纳米粒子的自组装，重点介绍本研究组近年来在该领域取得的进展，旨在启发研究者加深对手性纳米组装体构筑机制的理解，并为拓展新型手性纳米组装体提供理论指导.

2　手性大分子诱导金纳米棒的手性组装

金纳米棒具有在可见-近红外区间的优良等离子体共振性质以及各向异性，从而成为构筑手性纳米组装体的理想构筑单元. 且其尺寸可调，可使纳米粒子与手性分子的尺寸高度适配, 从而获得高g因子.

金纳米棒长轴的振动区间随纳米棒长径比的改变分布于65~1200 nm附近, 在这样一个波长区间内, 生物组织由于血液和软组织的低散射和能量吸收而具有高透明度性，这也使得利用金纳米棒构筑的手性纳米结构在生物成像、传感和肿瘤诊断上展现出很好的生物应用前景. 此外，相对于高对称性的金纳米球，金纳米棒具有更高的各向异性，形成一个手性结构最少只需要两根纳米棒，而对于纳米球则最少需要四个. 近年来，金纳米棒的合成方法不断完善[22~25]，形貌均一且产率高, 利于组装成为高度有序的三维结构.

从纳米粒子表面化学与超分子相互作用出发，我们发展了一系列手性大分子诱导非手性金纳米棒组装的新策略，从而构筑具有较高g因子的纳米手性结构, 以实现通过表面等离子体共振达到“转移”并“放大”生物分子手性信号的目的.

2.1　微纳结构有序性与g因子的关系

g因子可以用来衡量手性物质与光相互作用的绝对强度，与手性光学活性直接相关. 获得具有高g因子的手性纳米材料，是实现其应用的重要前提条件之一. g因子的计算公式为

$$g=\frac{2(\varepsilon_L-\varepsilon_R)}{\varepsilon_L+\varepsilon_R} \tag{1}$$

式中, ε_L和ε_R分别为手性物质对左、右旋圆偏振光的消光系数. 这个唯象的公式缺乏与手性结构的联系, 因此无法指导纳米手性结构的构筑. 光引发纳米粒子的共振时, 纳米粒子的消光系数常被假设符合洛伦兹方程:

$$\epsilon(\lambda,\tau)=\frac{1}{\pi\tau}\left[\frac{\tau^2}{(\lambda-\lambda_0)^2+\tau^2}\right] \tag{2}$$

式中, λ_0峰值波长, τ为半峰宽. 对于具有圆二色性的物质，左旋及右旋偏振光的消光峰位分别位于λ_0的两侧(图1b)，两峰的峰间距为$\Delta\lambda$，假设两峰与λ_0距离均为$\frac{\Delta\lambda}{2}$, 半峰宽均等于τ, 则左、右旋偏振光的消光系数可分别表示为

$$\varepsilon_L\left(\lambda,\tau,-\frac{\Delta\lambda}{2}\right)=\frac{1}{\pi\tau}\left[\frac{\tau^2}{\left(\lambda-\lambda_0+\frac{\Delta\lambda}{2}\right)^2+\tau^2}\right] \tag{3}$$

$$\varepsilon_R\left(\lambda,\tau,\frac{\Delta\lambda}{2}\right)=\frac{1}{\pi\tau}\left[\frac{\tau^2}{\left(\lambda-\lambda_0-\frac{\Delta\lambda}{2}\right)^2+\tau^2}\right] \tag{4}$$

将式(3)、(4)代入g因子的计算公式(1), 得到:

$$g(\lambda,\tau,\Delta\lambda)=\frac{2\Delta\lambda(\lambda-\lambda_0)}{(\lambda-\lambda_0)^2+\left(\frac{\Delta\lambda}{2}\right)^2+\tau^2} \tag{5}$$

在左或右旋圆偏振光的峰位处, 即$\lambda-\lambda_0=\pm\frac{\Delta\lambda}{2}$, 代入式(5), 得到$g$因子极值:

$$g(\tau,\Delta\lambda)=\pm\frac{\Delta\lambda^2}{\frac{\Delta\lambda^2}{2}+\tau^2}=\pm2\left(1-\frac{2}{\left(\frac{\Delta\lambda}{\tau}\right)^2+2}\right) \tag{6}$$

由此可得, 对于g因子的极值;

$$\lim_{\Delta\lambda\to0}g(\Delta\lambda)=0 \tag{7}$$

$$\lim_{\Delta\lambda\to+\infty}g(\Delta\lambda)=\pm2 \tag{8}$$

$$\lim_{\tau\to0}g(\tau)=\pm2 \tag{9}$$

$$\lim_{\tau\to\infty}g(\tau)=0 \tag{10}$$

将式(6)通过拟合为指数函数, 转化为更普适形式(图1c):

$$g=\alpha\left(1-e^{-\frac{\Delta\lambda}{\tau}}\right) \tag{11}$$

式中, α为最大光学不对称因子.

公式中涉及的物理量与材料性质无关, 因此更具普适性. 此公式更直接地揭示了高g因子手性组装体系应该具有更大的双峰间距$\Delta\lambda$与半峰宽τ之比. 因此我们提出, 应该从增大$\Delta\lambda$、减小τ的方向, 去设计手性组装结构的新思路. 为了获得更大的$\Delta\lambda$, 纳米粒子组装体的三维结构应尽可能与共振波长的圆偏振光匹配; 为了减小τ, 则需要表面等离子体共振峰窄, 组装体结构规整, 单体形貌均一, 若单体尺寸分散度过大, 则会导致τ过大, 其中大尺寸粒子会增加散射, 进一步增大τ值. 以此为依据, 我们分别探究了小肽寡聚体、手性聚合物、淀粉样纤维多肽、血清蛋白等一系列手性分子

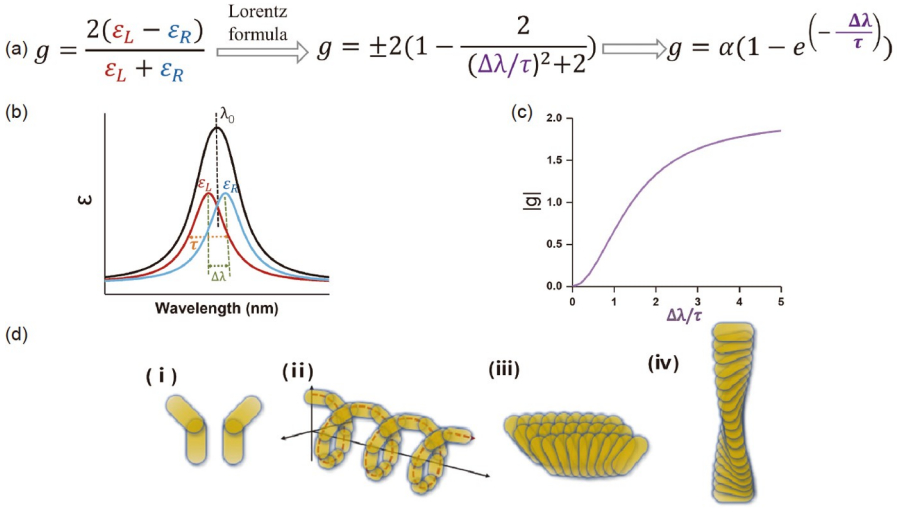


图 1 纳米粒子手性组装. (a) 通过洛伦茨方程引入半峰宽τ及左右蜂间距$\Delta\lambda$推导g因子的公式; (b) 手性物质的消光系数与波长关系示意图; (c) g因子绝对值, 左、右旋偏振光波长差与半峰宽之比关系示意图; (d) 基于推导的g因子新公式构筑各类手性大分子诱导金纳米棒组装示意图. (i) 谷胱甘肽寡聚体诱导; (ii) 淀粉样多肽纤维诱导; (iii) 蛋白质诱导; (iv) 手性聚合物诱导(网络版彩图)

Figure 1 Chiral assembly of nanoparticles. (a) The derived formula of *g*-factor; (b) scheme of the relationship between extinction coefficient and wavelength of chiral substances; (c) scheme of the relationship between absolute value of *g* factor and ratio of left and right polarized light wavelength difference to half peak width; (d) based on the derived new formula of *g*-factor, the scheme of gold nanorod assembly induced by various chiral macromolecules: (i) glutathione oligomer, (ii) amyloid polypeptide fiber, (iii) protein, and (iv) chiral polymer (color online).

诱导金纳米棒的自主组装行为(图1d)，明确了微纳结构有序性与*g*因子之间的内在关系，为实现长程有序的纳米手性组装结构提供了新思路.

2.2　谷胱甘肽(GSH)诱导纳米粒子组装

谷胱甘肽分子是重要的抗氧化剂，在细胞内具有较高的浓度，在基因的表达、细胞的增殖与凋亡的过程中扮演着重要的角色. 由于GSH中含有的–SH基团可与金粒子表面反应，因此GSH可以用于金纳米粒子的合成与组装[26,27]. 我们发现，GSH分子可在金纳米表面的十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)双层的疏水环境中自组装生成螺旋的寡聚体，进而驱动金纳米棒发生“头对头”自组装(图2)[19]. 利用SiO_2包覆可以固定所生成的金纳米棒组装结构. 透视电子显微镜表征显示，与通常的线性“头对头”的组装结构不同，我们发现相邻两个金纳米棒的顶一定程度上交叉“搭”在一起，致使两个金纳米棒不在同一平面内，生成具有三维空间结构的组装体. 这种组装体的镜像无法与自身重叠，因此具有手性. 组装体的圆二色光谱表明，在金纳米棒的长轴表面等离子体共振区间(600~900 nm)表现出较强的CD手性信号. 并且，通过*L*-GSH和*D*-GSH诱导所得到的手性组装结构表现出完全对映但相反的CD信号. 此结果可以说明, 由GSH寡聚体诱导金纳米棒所得到的手性纳米组装结构可以将GSH的手性信号转移到可见-近红外区，并实现一定程度上的放大. 更有意思的是，我们发现GSH寡聚体与金纳米棒自组装结构的CD信号相较于GSH单体增强了24倍. 我们还证明了聚合物与金纳米棒组装体的CD信号随着聚合物分子量的增大逐渐增大. GSH寡聚体与纳米粒子在尺寸上更加匹配，因此可以更加有效地调控纳米棒的空间排布，从而获得更强的手性光学性质. 因此我们推测，如果可以进一步增大手性分子的尺寸将有利于产生更大的手性信号. 然而GSH寡聚体的尺寸不可控, 无法构筑有序的手性组装结构，因此难以进一步明晰其手性分子的尺寸对纳米手性组装体的空间结构及手性信号的影响机制.

2.3　手性聚合物诱导纳米粒子组装

为了探究手性分子的尺寸对所诱导的纳米手性结构有序性的影响，本课题组发展了一种利用手性聚合物诱导纳米粒子手性组装的新方法. 我们在完全没有手性分子或单体存在的情况下，通过可逆加成-断裂链转移聚合方法(RAFT)，设计并成功制备了主链为手性间规立构的侧基含有吲哚基团的甲基丙烯酸脂类聚合物. 该聚合物主链表现出优势手性的螺旋构象. 由于疏水相互作用，暴露于溶液相且具有优势左手螺旋构象的主链互相缠结, 从而诱导金纳米棒发生左旋的“肩并肩”组装. 与GSH寡聚体诱导所得手性组装结构相比，手性聚合物的金纳米棒组装结构表现出更高的有序性. 同样, 聚合物的手性被传递至金纳米棒的手性组装体中，在金纳米棒的表面等离子共振区域产生较强的手性光学信号. 更加重要的是，手性组装体的CD信号强度会随着手性聚合物的聚合度的增加而增强，即手性分子的尺寸与光学活性具有正相关性(图3)[28]. 此

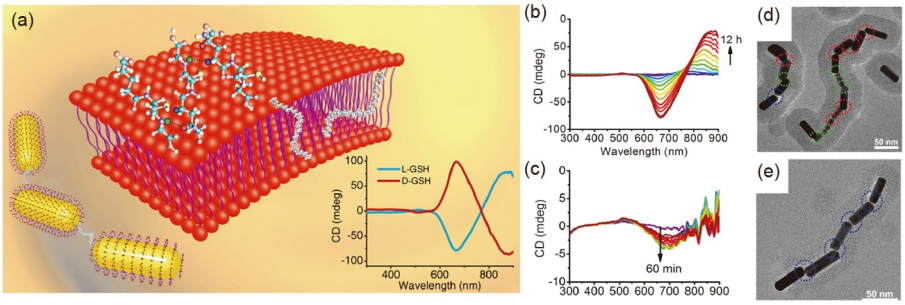


图 2　GSH寡聚体诱导金纳米棒手性组装. (a) GSH在金纳米棒表面CTAB双层中形成寡聚体并诱导金纳米棒形成头对头手性组装及*L*-GSH和*D*-GSH诱导形成组装对映体的CD光谱；*L*-GSH寡聚体(b)和单体(c)诱导的金纳米棒自组装的CD光谱；SiO_2包覆由*L*-GSH寡聚体(d)和单体(e)金纳米棒手性组装结构的透射电子显微镜(TEM)图像[19](网络版彩图)

Figure 2　Chiral assembly of gold nanorods induced by GSH oligomers. (a) Scheme of chiral end-to-end assembly of gold nanorods by GSH oligomers formed in the CTAB bilayer on the nanorod surface; CD spectra of self-assembly of Au nanorods induced by L-GSH oligomers (b) and unimors (c); representative transmission electron microscopy (TEM) images of SiO_2 shell-covered self-assembly nanostructures of Au nanorods induced by *L*-GSH oligomers (d) and unimors (e) [19] (color online).

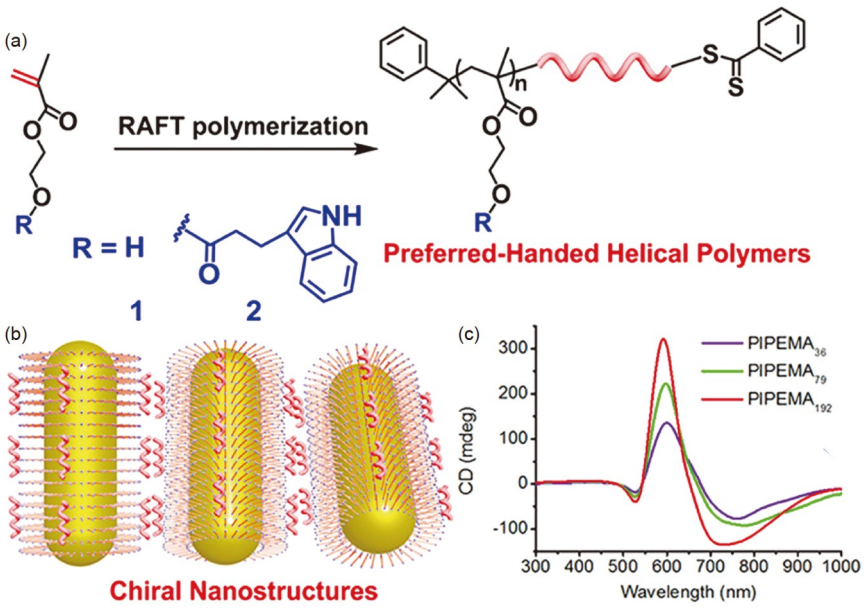


图 3 手性聚合物配体诱导金纳米棒手性组装. (a) RAFT合成间规立构手性聚合物的意图; (b) 手性聚合物诱导表面覆盖CTAB双层的金纳米棒组装示意图; (c) 不同分子量的PIPEMA诱导金纳米棒手性组装的CD光谱[28](网络版彩图)

Figure 3 Chiral assembly of gold nanorods induced by chiral polymers. (a) Scheme of the synthesis of chiral syndiotactic polymers by RAFT polymerization; (b) chiral assembly of gold nanorods covered by CTAB bilayer induced by chiral polymers; (c) CD spectra of the gold nanorod assemblies induced by polymers with different molecular weights [28] (color online).

外, 该方法有效地丰富了诱导纳米粒子手性组装所需手性聚合物的范围, 为合理设计刺激响应性聚合物调控纳米粒子手性组装体的结构提供了新思路.

2.4 人胰岛淀粉样多肽诱导纳米粒子组装

为获得更好的手性匹配结构, 本研究组与美国密西根大学的Nicolas Kotov研究组合作, 通过金纳米棒与人胰岛淀粉样多肽(hIAPP)的螺旋纤维共组装, 成功地构筑了长程有序的纳米螺旋结构, 此结构在可见-近红外区表现出极强的CD信号(>2000 mdeg), *g*因子高达0.12, 是迄今报道溶液相纳米粒子组装体的最高值(图4)[29]. 我们从此前关于胶体粒子手性液晶的工作中受到启发, 发现虽然胆甾相和手性层状C相中, 每个液晶分子的*g*因子都非常小(通常<0.001), 但由其组成的长程有序手性液晶结构的*g*因子可以高达0.1~1. 也就是说, 长程有序的手性结构可以更加有效地提高旋光性, 从而增大*g*因子. 以此为依据, 我们选择了具有长程有序结构的hIAPP淀粉样多肽与金纳米棒进行共组装.

hIAPP淀粉样多肽在生理条件下, 可以形成具有螺旋结构的淀粉样纤维, 同时也是破坏胰腺β细胞, 导致2型糖尿病的主要因素. hIAPP的纤维化过程需要从天然无序(IDP)的结构, 经过一段成核期克服能垒形成α螺旋簇的预聚物, 之后迅速转化为β折叠结构的螺旋纤维. 非常有意思的是, 与通常人们认为纳米粒子表面吸附的蛋白或多肽会变性不同, 通过2、7位Cys残基吸附在CTAB覆盖的金纳米棒表面的hIAPP分子不但不会变性, 反而会由于CTAB疏水层和金粒子表面吸附的协同催化作用, 克服能垒, 加速hIAPP从IDP到α螺旋簇的转变. 表面接枝有hIAPP的α螺旋簇的金纳米棒, 会加快诱导溶液中游离的hIAPP共组装成纳米螺旋纤维, 从而构筑具有金纳米棒紧密排列长程有序的手性组装体. 其中金纳米棒与hIAPP螺旋纤维的尺寸匹配非常重要. 我们发现只有当使用50 nm长的金纳米棒时, 3个金纳米棒在一个螺距为160 nm的hIAPP纤维中形成完美的排列, 从而产生最强的CD信号. 金纳米棒长度过小, 会产生更大的棒与棒的间隙; 金纳米棒长度过大, 会无法与hIAPP纤维本身的螺距所吻合, 产生缺陷. 这两种情况都会导致CD信号即*g*因子减弱.

我们通过有限差分时域(FDTD)模拟了金纳米棒螺旋对圆偏振光的吸收和散射性质, 其结果显示左、右旋圆偏振光的吸收峰位存在明显差异, 而散射峰位

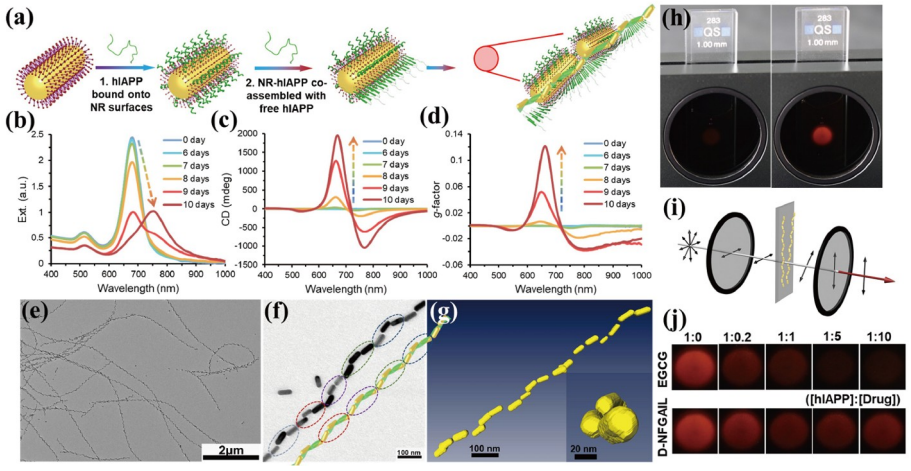


图 4　金纳米棒与人胰岛淀粉样多肽(hIAPP)精准共组装构筑长程有序高g因子(0.12)的纳米螺旋纤维及其用于复杂生物介质中淀粉样类药物筛选的裸眼检测. (a) hIAPP与金纳米棒的组装形成纳米螺旋纤维示意图; (b, c) 纳米螺旋的TEM图像; (d) 纳米螺旋的冷冻透射电子显微镜(TEM)断层扫描重构图像; hIAPP与金纳米棒的组装形成纳米螺旋纤的消光光谱(e)、CD (f)和g因子(g)光谱; (h) 裸眼检测淀粉样纤维形成的实际装置照片(右)和非组装金纳米棒对照(左); (i) 纳米螺旋纤维的强旋光性使得平行光可以透过两个相互垂直偏振片的示意图; (j) 纳米螺旋纤维用于裸眼检测及评价抑制剂EGCG (上)和*D*-NFGAIL (下)消解淀粉样纤维的效果[29](网络版彩图)

Figure 4　Precise co-assembly of gold nanorods and human islet amyloid polypeptide (hIAPP) to construct long-range ordered nanohelices with high g-factor (up to 0.12) and naked-eye detection for screening amyloid inhibitors in complex biological media. (a) Schematics of the assembly process of hIAPP with gold nanorods; (b, c) TEM images of nanohelices; (d) reconstructed cryo-TEM tomography images of the left-handed nanohelices; extinction (Ext.) (e), CD (f), and g-factor (g) spectra for the coassembly of hIAPPs and gold nanorods; (h) photographs of the setup for naked-eye detection of the nanohelices with giant optical rotatory properties; (i) scheme of parallel light passing through two mutually perpendicular polarizers using the strong optical rotation of the nanohelical fiber; (j) photographs of the nanohelices for the evaluation of amyloid fiber inhibitors (upper: EGCG; lower: D-NFGAIL) [29] (color online).

基本一致. 由此可以得出, 式(11)中$\Delta\lambda$主要由吸收贡献而非散射; 此外, 散射的增加会增加总消光系数($\varepsilon_L+\varepsilon_D$)的值, 但对$\varepsilon_L-\varepsilon_D$的贡献较小, 依据$g$因子计算公式$g=\frac{2(\varepsilon_L-\varepsilon_D)}{\varepsilon_L+\varepsilon_D}$也可得出散射的增加会降低$g$因子的结论. 理论上讲, 为了得到最佳$g$因子, 对于不同的手性大分子, 最佳适配的金纳米棒尺寸也不同. 这是由于: (1) 各手性大分子尺寸不同; (2) 大分子复杂多样的空间结构导致与其金纳米棒作用位点的空间分布差异. 这导致不同大分子诱导产生的组装体螺距、振幅、金纳米棒间距及金纳米棒相对角度等几何参数各有不同, 这些参数对于g因子至关重要, 所以探索其他手性分子与纳米粒子适配尺寸之间的规律以及建立相关理论的工作富有挑战和价值. 圆二色消光系数与旋光度可通过Kramers-Kroning关系进行相互转化, 即高g因子的结构也同时具有强旋光性[18]. 我们利用高g因子组装体的高旋光度, 实现了仅利用两片偏振片, 在磷酸缓冲溶液(PBS)中裸眼实时观察纳米螺旋纤维形成和在抑制剂作用下解螺旋的过程. 进一步地, 我们尝试在复杂生理条件下, 利用近红外区的生物透明窗口, 成功地实现了在血清中和猪的胰腺组织中筛选抑制剂药物分子的测试方法.

2.5　血清白蛋白(SA)诱导纳米粒子组装

我们发现, 与小分子氨基酸、多肽不同, 蛋白质诱导的规律更加复杂. 通过小分子诱导的手性组装结构, 其手性主要由分子的手性决定, 即*L*-和*D*-型小分子可以诱导左右手性的组装. 然而天然蛋白质都是由*L*-型氨基酸构成, 因此对是否可以使用天然蛋白质诱导具有手性对映体的组装结构, 一直以来存有疑问. 我们选择了五种血清蛋白(SAs), 即人血清蛋白(HSA)、牛血清蛋白(BSA)、猪血清蛋白(PSA)、马血清蛋白(ESA)和羊血清蛋白(SSA)分别诱导金纳米棒组装. 实验证明, 这几种血清蛋白都能有效地诱导纳米棒形成手性组装体(图5)[30].

然而, 非常有意思的是, 只有HSA和PSA诱导的组装体具有左手螺旋的CD信号, 而其他几种动物的血清蛋白都只能诱导出右手螺旋信号. 这五个不同种属的

SAs高度同源，四种动物SAs与HSA相比具有大于75%的序列一致性，且在生理条件下，这五种SAs的水合半径、氨基酸组成数量、等电点、分子量和生理功能都非常相似. 鉴于具有这五种SAs具有高度相似的二级结构，但在相同实验条件下诱导组装产生完全相反的两种手性信号，因此我们将研究重点放在蛋白质的高级结构.

我们通过自适应泊松-玻尔兹曼规划求解(APBS)的方法计算HSA和BSA在生理pH值下的表面电荷分布并使用VMD进行可视化，结果表明，HSA与BSA之间存在较多表面电荷分布差异，静电相互作用可能是调控组装系统手性信号的主要作用力. 为了进一步验证静电力的作用，我们对溶液的pH值进行调整以改变SAs的表面电荷分布，从而探究pH对不同SAs诱导GNRs手性组装的影响. 实验结果表明，将pH值从7.4增加到8.4会导致蛋白质的表面电性与三级结构发生改变，因此会使HSA@GNRs和BSA@GNRs的CD信号强度增大约一倍而不改变原始CD峰波形(图5a~d)，相应的紫外-可见光吸收(UV-Vis)结果表明，两个系统的组装程度相似. 可以推测CD信号的增强源于二面角及同色性的改变. 有趣的是，将pH值从7.4降至6.4会使组装体系的手性信号发生翻转，HSA@GNRs和BSA@GNRs的冷冻透射电子显微镜、3D重建和示意图清楚表明了相邻并排排列的GNRs之间的手性转变(图5e, f). 利用表面增强拉曼散射(SERS)测试pH为7.4和6.4时HSA@GNRs和BSA@GNRs，对于两种组装体，在~1400 cm^{-1}的COO–特征对称伸缩峰表明，CTAB–COOH存在静电相互作用，HSA@GNRs在pH值为6.4的条件下α螺旋结构(1270~1300 cm^{-1})减少而random coil或β折叠(1230~1270 cm^{-1})增多，这证实了在pH分别为7.4和6.4条件下组装体中的SA结构的确发生了较大的构象变化. 以上结果说明，这种相反的手性信号主要是由两类蛋白的表面手性电荷分布不同所导致.

3 总结与展望

以表面等离子粒子为构筑单元的手性纳米结构凭借其在可见-近红外区间的强手性信号，显示出其在复杂生理环境中实现灵敏检测的独到优势. 本课题组近年来发展了一系列生物大分子诱导纳米粒子手性组装的新策略，提出并探索了高*g*因子手性纳米结构在生物医药领域方面的应用. 我们首先推导了*g*因子新公式，明确了微纳结构有序性与*g*因子之间的内在关系；以此为依据，发展了GSH寡聚体、手性高分子、hIAPP淀粉样纤维以及不同种属血清蛋白诱导金纳米棒组装的新方法，获得了长程有序的纳米粒子手性组装结构的突破，实现了*g*因子数量级的提高(最高达0.12)，为复杂生理环境中淀粉样类疾病的早期检测和药物筛选方面提供了新思路. 这一系列工作为手性纳米结构的设计与构筑提供了理论指导，拓展了纳米粒子手性组装的方法学，实现了通过表面等离子体纳米粒子对生物分子手性信号的“转移”与“放大”，并为

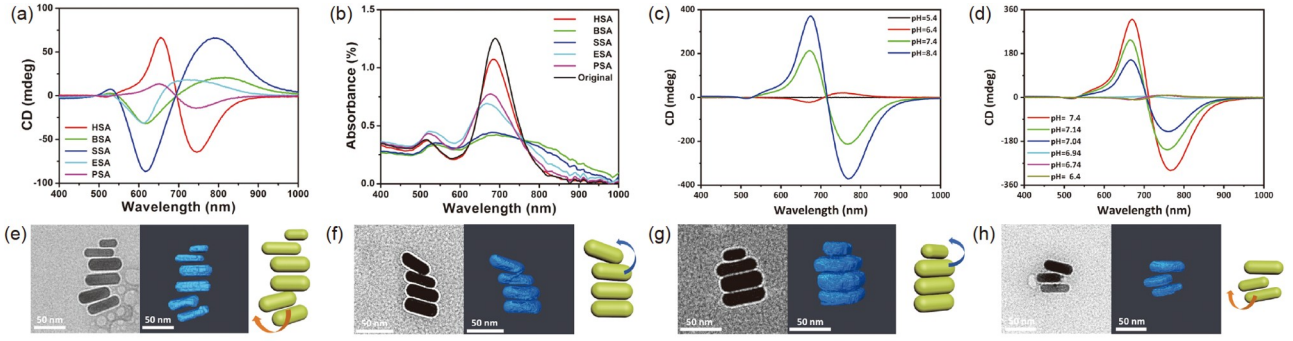


图 5 血清蛋白诱导金纳米棒手性组装. 五种SA诱导金纳米棒组装的CD光谱(a)和吸收光谱(b); HSA在间隔pH 1.0 (c)和pH 0.2 (d)下的CD演变光谱; 在pH 7.4 (e, f)和pH 6.4 (g, h)条件下, HSA (e, g)和BSA (f, h)诱导金纳米组装体的冷冻TEM照片(左)、三维重构(中)和示意图(右) (网络版彩图)

Figure 5 Chiral assembly of nanoparticles induced by serum protein. (a) CD and (b) absorbance spectra of five SA induced chiral assembly of gold nanorods; the cryo-TEM (left), 3D reconstruction (middle), and schematic images (right) of the chiral assembled nanostructures induced by HSA (e, g) and BSA (f, h) at pH 7.4 (e, f) and pH 6.4 (g, h) (color online).

开发和发展手性纳米材料在生物医学中的应用创造了新途径.

纳米粒子手性组装结构, 因其独特的光学性质和与生物分子的特殊作用, 在生物医药等方面具有极高的潜在应用价值. 当前, 纳米粒子手性组装及其生物学效应方面的研究仍处于起步阶段, 面临诸多挑战. 具体表现在: (1) 由于纳米粒子手性组装体与生命体系中多级手性结构的相互作用尚不明确, 缺乏普适性理论来预测和指导手性纳米结构的制构策略及其潜在的应用方向; (2) 高g因子、单一镜像对映体纳米结构的构筑方法仍然很少, 且适应的材料体系较为单一(以金纳米粒子为主), 应大力发展生物可降解、安全的手性纳米材料体系; (3) 手性纳米材料的g因子与其生物医药方面的构效关系有待明确(高g因子的手性纳米结构是否有更好的生物立体选择性), 发展可以有效衡量手性纳米结构与生命体系相互作用中关键因素的评价方法和标准是该领域快速发展的基石. 如果以上几点问题能得以解决, 有望解决手性纳米材料领域的难题, 对于开展手性纳米结构的合成方法学及其生物学功能研究具有重要的现实意义.

参考文献

1 Pieters BJGE, van Eldijk MB, Nolte RJM, Mecinović J. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 24–39
2 Glenner GG, Eanes ED, Bladen HA, Linke RP, Termine JD. *J Histochem Cytochem*, 1974, 22: 1141–1158
3 Martinez M, Jones J, Bruck I, Kaplan D. *Genes*, 2017, 8: 26
4 Agarwal A, Barbăroşie C, Ambar R, Finelli R. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3882
5 Barabási AL, Oltvai ZN. *Nat Rev Genet*, 2004, 5: 101–113
6 Selkoe DJ. *Nature*, 2003, 426: 900–904
7 Chiti F, Dobson CM. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 333–366
8 Schulte-Frohlinde D. *Supplement*, 1987, 8: 129–134
9 O'Driscoll M. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2012, 4: 25
10 Gorczyca W, Tuziak T, Kram A, Melamed MR, Darzynkiewicz Z. *Cytometry*, 1994, 15: 169–175
11 Nizar NSS, Sujith M, Swathi K, Sissa C, Painelli A, Thomas KG. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 11208–11226
12 Lan X, Lu X, Shen C, Ke Y, Ni W, Wang Q. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 457–462
13 Chen CL, Zhang P, Rosi NL. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 13555–13557
14 Jiang Q, Liu Q, Shi Y, Wang ZG, Zhan P, Liu J, Liu C, Wang H, Shi X, Zhang L, Sun J, Ding B, Liu M. *Nano Lett*, 2017, 17: 7125–7130
15 Meng D, Ma W, Wu X, Xu C, Kuang H. *Small*, 2020, 16: 2000003
16 Bergueiro J, Núñez-Martínez M, Arias S, Quiñoá E, Riguera R, Freire F. *Nanoscale Horiz*, 2020, 5: 495–500
17 Wang G, Hao C, Ma W, Qu A, Chen C, Xu J, Xu C, Kuang H, Xu L. *Adv Mater*, 2021, 33: 2102337
18 Zhang NN, Sun HR, Liu S, Xing YC, Lu J, Peng F, Han CL, Wei Z, Sun T, Yang B, Liu K. *CCS Chem*, 2022, 4: 660–670
19 Lu J, Chang YX, Zhang NN, Wei Y, Li AJ, Tai J, Xue Y, Wang ZY, Yang Y, Zhao L, Lu ZY, Liu K. *ACS Nano*, 2017, 11: 3463–3475
20 Job GE, Heitmann B, Kennedy RJ, Walker SM, Kemp DS. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5649–5651
21 Kelly S, Price N. *Curr Protein Pept Sci*, 2000, 1: 349–384
22 Luo X, Wang X, Zhang L, Song L, Sun Z, Zhao Y, Su F, Huang Y. *Nano Res*, 2022, doi: 2022NaRes.tmp.1238L
23 Park K, Koerner H, Vaia RA. *Nano Lett*, 2010, 10: 1433–1439
24 Wei MZ, Deng TS, Zhang Q, Cheng Z, Li S. *ACS Omega*, 2021, 6: 9188–9195
25 Scarabelli L, Sánchez-Iglesias A, Pérez-Juste J, Liz-Marzán LM. *J Phys Chem Lett*, 2015, 6: 4270–4279
26 Stobiecka M, Coopersmith K, Hepel M. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 350: 168–177
27 Basu S, Panigrahi S, Praharaj S, Kumar Ghosh S, Pande S, Jana S, Pal T. *New J Chem*, 2006, 30: 1333–1339
28 Cheng G, Xu D, Lu Z, Liu K. *ACS Nano*, 2019, 13: 1479–1489
29 Lu J, Xue Y, Bernardino K, Zhang NN, Gomes WR, Ramesar NS, Liu S, Hu Z, Sun T, de Moura AF, Kotov NA, Liu K. *Science*, 2021, 371: 1368–1374
30 Wang ZY, Zhang NN, Li JC, Lu J, Zhao L, Fang XD, Liu K. *Soft Matter*, 2021, 17: 6298–6304

Chiral assembly of surface plasmonic nanoparticles induced by macromolecules

Zhili Shen[1], Zhaoyi Wang[1,2], Ning-Ning Zhang[1,3], Yang Yang[1], Kun Liu[1*]

[1] *State Key Laboratory of Supramolecular Structure and Materials, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China*
[2] *Department of Gastrointestinal Colorectal and Anal Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China*
[3] *Key Laboratory of Organ Regeneration and Transplantation of Ministry of Education, Institute of Immunology, The First Hospital, Jilin University, Changchun 130012, China*
**Corresponding author (email: kliu@jlu.edu.cn)*

Abstract: Chirality is an important property and widely prevalent in biological systems. Sensing chirality changes of biologic structures could be a potential tool for observing and understanding the physiological state and pathological changes. However, because of the week optical chiral signals of biomolecules and complex biological environment, it is difficult to detect and interpret their chirality changes. Based on surface chemistry of nanoparticles and supramolecular interactions, our research team has developed a series of approaches for macromolecular-induced chiral assembly of surface plasmonic nanoparticles with strong chiral signals. The chiral signals have been transferred from ultraviolet to the visible-near infrared region. The chiral signals were significantly amplified by the formation of long-range-ordered nanohelices, which were used for the detection of chirality changes of amyloid fibrils under complex biological environments. Based on the work of our team, we introduced the recent progress in macromolecular-induced chiral assembly of surface plasmonic nanoparticles, and discussed the current challenges and future development perspectives in the field.

Keywords: chiral nanostructure, surface plasma, dissymmetry factor, chiral transfer, chiral amplification

doi: 10.1360/SSC-2023-0033