مقاله مروری

فناوری پلیمر ایران

فصلنامه علمی
سال هفتم، شماره ۲، شماره پیاپی ۲۶، تابستان ۱۴۰۱
Vol. 7, No. 2, Issue No. 26
Summer 2022, Quarterly
صفحه ۲۶-۱۷

Iran Polymer Technology: Research and Development

مروری بر خوداجتماعی پپتیدها و کاربردهای آن

سهیلا امام‌یاری*

زنجان، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، دانشکده فیزیک

چکیده ...

خوداجتماعی مولکولی (Molecular Self-assembly) گردهم‌آیی آنی مولکول‌ها یا درشت‌مولکول‌ها برای تشکیل ساختارهای اَبَرمولکولی به وسیله‌ی برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی است. این پدیده‌ی مهم موضوع تحقیقاتی میان‌رشته‌ای است که ظرفیت‌های کاربردی فراوانی در حوزه‌های مختلف دارد. یکی از مهم‌ترین نیروهای پیشران (Driving Forces) خوداجتماعی مولکولی وجود خاصیت دومحیط‌دوستی (Amphiphilicity) در مولکول‌های سامانه است که می‌تواند سبب جدایی میکروفاز شود و نانوساختارهای پیچیده و پایداری به وجود آورد. پپتیدهای (Peptides) خوداجتماع یکی از مهم‌ترین دسته‌ها در میان انواع مولکول‌های با قابلیت خوداجتماعی هستند. در سامانه‌های حاوی این پپتیدها رفتار غنی خوداجتماعی مشاهده می‌شود که به دلیل حضور هم‌زمان برهم‌کنش‌های مختلف (مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک (Electrostatic)، آب‌گریزی (Hydrophobicity) و پیوند هیدروژنی) در سامانه متشکل از آن‌ها و تنوع پیکربندی مولکولی آن‌هاست. درک بهتر خوداجتماعی پپتیدها سبب طراحی بهتر آن‌ها برای تولید نانوساختارهای کاربردی‌تر خواهد شد. در این مقاله‌ی مروری، ابتدا خوداجتماعی پپتیدها و اهمیت مطالعه‌ی آن بیان می‌شود. سپس چند نمونه از پپتیدهایی که خوداجتماعی آن‌ها به دلایل مختلف مورد توجه دانشمندان این حوزه است، مانند پپتیدهای حلقوی، پپتیدهای دومحیط‌دوست، پپتیدهای مکمل یونی (Ionic Complementary Peptides) و چند نمونه‌ی دیگر، معرفی می‌شوند. همچنین برخی کاربردها و مزایای مهم خوداجتماعی پپتیدها، که شامل ساخت‌وساز در ابعاد نانومتری، مهندسی بافت (Tissue Engineering)، انتقال دارو (Drug Delivery)، استفاده به عنوان حسگرهای زیستی و مطالعه‌ی بیماری‌های صورتبندی (Conformational Disease) است، مرور می‌شوند.

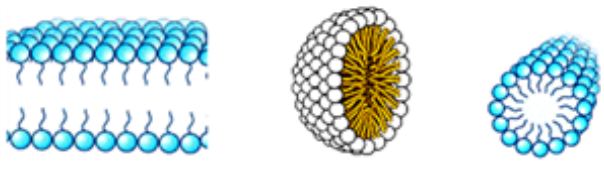
واژه‌های کلیدی:

خوداجتماعی مولکولی،
پپتید،
پلیمر،
جدایی میکروفاز،
نانوساختار

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
emamyari@iasbs.ac.ir

۱ مقدمه

خوداجتماعی مولکولی فرایندی است که طی آن مجموعه‌ای از مولکول‌ها یا درشت‌مولکول‌ها توسط برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی در ساختاری پیچیده‌تر گرد هم می‌آیند و اجتماعات اَبَرمولکولی تشکیل می‌دهند، بدون این‌که هدایت خارجی بر روی سامانه اعمال شده باشد. از برهم‌کنش‌هایی که می‌توانند سبب پدیده‌ی خوداجتماعی شوند می‌توان به برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، وان‌دروالس (Van der Waals)، آب‌گریزی و پیوند هیدروژنی اشاره کرد. مثال‌های بیشماری از پدیده‌ی خوداجتماعی مولکولی وجود دارد. برای نمونه، مولکول‌های پروتئینی که در ابتدا به شکل زنجیره‌های خطی در درون سلول ساخته می‌شوند، به ساختار سه‌بعدی پیچیده تا می‌خورند تا کارکرد مخصوص به خود را در سلول ایفا کنند. در مقیاس بزرگ‌تر، اجتماعاتی از پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک (Nucleic Acids) در سلول‌های زنده تشکیل می‌شوند و به این وسیله وظایف معینی را می‌توانند انجام دهند [۱]. نمونه‌ای دیگر از این پدیده را می‌توان در موادی که از اختلاط آب با مولکول‌های دوگانه‌دوست تشکیل می‌شوند مشاهده کرد. منشأ این نوع خوداجتماعی وجود دو نوع تمایل متفاوت در بخش‌های مختلف مولکول برای برهم‌کنش با مولکول‌های آب است و تنها نیروی پیش‌برنده برای انباشتگی مولکول‌ها نیاز سامانه برای کمینه کردن انرژی آزاد (Free Energy) است. هنگامی که چنین مولکول‌هایی با غلظت کافی در آب حل می‌شوند، تلاش سامانه برای برآورده کردن این دو نوع تمایل سبب به وجود آمدن مجموعه‌ای غنی از ساختارهای ممکن مانند ساختارهای کروی، استوانه‌ای، دولایه‌ای، میسل (Micelle) و وزیکول (Vesicle) می‌شود [۲]. طرحواره‌ی چند نمونه از این ساختارها که به وسیله‌ی مولکول‌هایی با یک سر آب‌دوست (Hydrophilic) و یک دم آب‌گریز تشکیل می‌شوند در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. به‌دلیل شباهت این ساختارها به غشاهای زیستی، می‌توان از آن‌ها به عنوان محیطی برای مطالعه‌ی پدیده‌هایی مانند حرکت فلیپ-فلاپ (Flip-Flop) [۳] و هم‌جوشی غشا (Membrane Fusion) [۴] استفاده کرد. وزیکول‌ها می‌توانند مدلی ساده برای مطالعه‌ی سلول نیز باشند [۵].



(الف) (ب) (پ)

شکل ۱ سه نمونه از حالت‌های مختلف خوداجتماعی مولکول‌های دوگانه‌دوست در محیط آبی. دولایه‌ای (الف)، کروی(ب) و استوانه‌ای (پ).

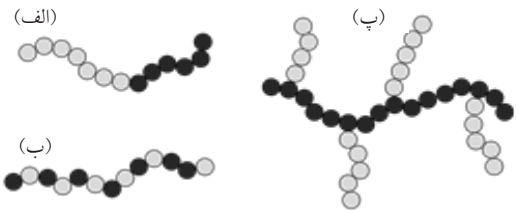
خوداجتماعی مولکولی به چند دلیل مورد علاقه و دارای اهمیت است. اول این‌که، این پدیده در زندگی موجودات اهمیت فراوانی دارد. سلول‌های بدن موجودات زنده حاوی تعداد زیادی از ساختارهای پیچیده مانند غشاهای لیپیدی، پروتئین‌های تاخورده، اجتماعات پروتئینی، ماشین‌های مولکولی و دیگر ساختارها است که به‌وسیله‌ی فرایند خوداجتماعی تشکیل می‌شوند. دوم این‌که، به‌وسیله‌ی این پدیده می‌توان موادی با ساختارهای منظم تولید کرد. بلورهای مولکولی و بلورهای مایع مثال‌هایی از این مواد هستند. سوم این‌که، خوداجتماعی می‌تواند یکی از روش‌های تولید نانوساختارها برای کاربردهای مختلف باشد. بنابراین خوداجتماعی در محدوده‌ی وسیعی از رشته‌ها مانند شیمی، فیزیک، زیست‌شناسی، علم مواد و نانوفناوری دارای اهمیت و هدف مطالعه‌ی بسیاری از دانشمندان است [۶].

در این مقاله قصد داریم مروری کلی بر مفهوم خوداجتماعی پپتیدها و کاربردهای مهم آن داشته باشیم. همان‌طور که در ادامه‌ی مقاله اشاره خواهد شد، پپتیدها در واقع پلیمرهایی کوتاه با طول‌هایی در حدود چند نانومتر هستند. بنابراین در ابتدا خوداجتماعی مولکولی در سامانه‌های پلیمری توضیح داده می‌شود. سپس، خوداجتماعی مولکولی پپتیدها و چند نمونه از کارهایی که با پپتیدهای خوداجتماع پرکاربرد انجام شده است معرفی می‌شوند. پس از آن برخی از مزایا و کاربردهای مهم خوداجتماعی پپتیدها بیان و توضیح داده می‌شوند. بحث و نتیجه‌گیری از مباحث گفته شده نیز در آخر مقاله آورده می‌شود.

۲ خوداجتماعی مولکولی در سامانه‌های پلیمری

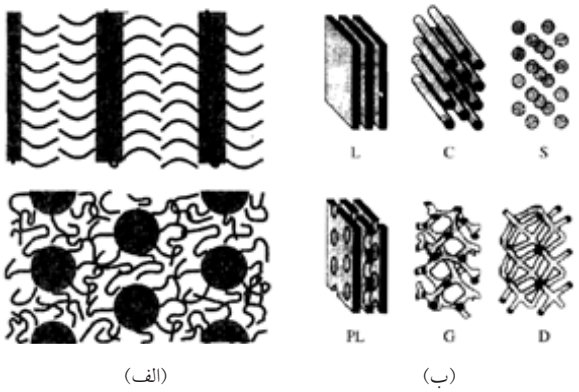
مولکول‌های پلیمری محلول در آب در صورتی که از دو یا چند نوع مونومر با خواص شیمیایی مختلف، که رفتارهای متفاوتی را در برهم‌کنش با مولکول‌های آب نشان می‌دهند، تشکیل شده باشند می‌توانند خواصی مشابه مولکول‌های دوگانه‌دوست داشته باشند. به این نوع از پلیمرها کوپلیمر (Copolymer) گفته می‌شود. در کوپلیمرها بخش‌های پلیمری با ویژگی‌های شیمیایی متفاوت به‌وسیله‌ی پیوند کوالانسی به یکدیگر متصل شده‌اند [۲]. از میان انواع مختلف کوپلیمرها، طرحواره‌ی سه نمونه از آن‌ها که دارای دو نوع مونومر مختلف هستند، در شکل ۲ نشان داده شده‌اند (کوپلیمرهای دو بلوکی، متناوب و پیوندی).

یکی از نتایج پدیده‌ی خوداجتماعی مولکولی در برخی از سامانه‌های نرم ایجاد جدایی میکروفاز در سامانه و تشکیل نانوساختارهای متناوب است. نمونه‌هایی از این جدایی میکروفاز



شکل ۲ طرحواره‌ی سه نوع کوپلیمر متشکل از دو نوع مونومر (تیره و روشن). کوپلیمر دو بلوکی (الف)، کوپلیمر متناوب (ب) و کوپلیمر پیوندی (پ).

را در محلول‌ها یا مذاب‌های کوپلیمری می‌توان مشاهده کرد [۷]. جدایی میکروفاز مشابه اتفاقی است که در اختلاط آب و روغن می‌افتد. اما در کوپلیمرها به دلیل متصل بودن بلوک‌های مختلف پلیمر به یکدیگر به وسیله‌ی پیوند کوالانسی جدایی فاز ماکروسکوپی مانند آنچه در آب و روغن است به وجود نمی‌آید و تنها نواحی با ابعاد نانومتری حاصل می‌شود. برای مثال کوپلیمرهای دوبلوکی (شکل ۲ (الف) را ببینید) که دارای بلوک‌های هم‌اندازه هستند ساختارهای لایه‌ای تولید می‌کنند. حال اگر طول دو بلوک کوپلیمر به یک اندازه نباشد، بلوک‌های کوچک‌تر در کنار یکدیگر در فضاهایی به شکل کره و بلوک‌های بزرگ‌تر در فضای میان کره‌ها قرار می‌گیرند. در شکل ۳ (الف) این ساختارها نشان داده شده‌اند. بنابراین با تغییر نسبت طول دو بلوک کوپلیمر می‌توان حالت‌های تعادلی سامانه را تغییر داد [۲]. برای کوپلیمرهایی که دو بلوک با ویژگی‌های بسیار متفاوت از یکدیگر دارند با افزایش تفاوت طول در بلوک‌های پلیمر اشکال متنوعی مشاهده می‌شوند. به این ترتیب که در صورت برابر بودن طول دو بلوک فاز لایه‌ای تشکیل می‌شود و با افزایش تفاوت طول بلوک‌ها به ترتیب فازهای استوانه‌ای، کره‌ای (ابتدا در یک شبکه‌ی BCC و سپس در ساختار تنگ‌پکیده (Close Packed)، لایه‌ای منفذدار، ژیروئید (Gyroid) و الماس دوگانه تشکیل می‌شوند [۲]. اشکال مربوط به این فازها نیز در شکل ۳ (ب) نشان داده شده است. مسئله‌ی جدایی میکروفاز در کوپلیمرهای مختلف با ترکیب‌های مولکولی متفاوت بلوک‌ها تا کنون بارها به صورت تجربی یا نظری یا به وسیله‌ی شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است [۷و۸]. البته مطالعه‌ی نظری خوداجتماعی و تشکیل فاز در سامانه‌های حاوی کوپلیمرها در مقایسه با مطالعات تجربی آن‌ها بسیار اندک است. برای مطالعه‌ی نظری این‌گونه سامانه‌ها و درک رفتار دسته‌جمعی پلیمرها با نوشتن انرژی آزاد کل سامانه و کمینه کردن آن نسبت به عوامل موجود در مسئله می‌توان نمودار فاز سامانه را به دست آورد. شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای به روش‌های گوناگون

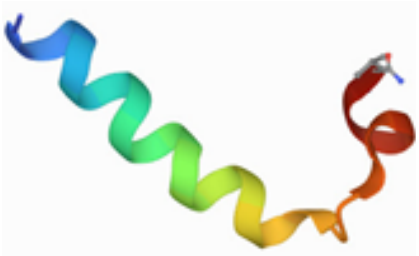


شکل ۳ ساختار لایه‌ای (شکل بالا در (الف)) و ساختاری با فصل مشترک‌های انحنادار (شکل پایین در (الف)). برخی از ساختارهای ممکن در سامانه‌های حاوی کوپلیمر (ب) که عبارتند از ساختارهای لایه‌ای (L)، استوانه‌ای (C)، کروی (S)، لایه‌ای منفذدار (PL)، ژیروئید (G) و الماس دوگانه (D) [۲].

نیز می‌تواند کمک فراوانی در درک بهتر سازوکار خوداجتماعی مولکولی در این‌گونه سامانه‌ها داشته باشد.

۳ خوداجتماعی مولکولی پپتیدها

پپتیدها پلیمرهای کوتاهی هستند که از به هم پیوستن اسیدهای آمینه (Amino Acids) به یکدیگر به وسیله‌ی پیوندهای پپتیدی تشکیل می‌شوند. در واقع پپتیدها پلیمرهای کوتاهی از جنس پروتئین هستند که مونومرهای تشکیل‌دهنده‌ی آن‌ها اسیدهای آمینه هستند. بیست نوع اسیدآمینه برای تشکیل پپتیدها و پروتئین‌ها وجود دارند که ممکن است آب‌گریز و یا آب‌دوست باشند. برخی از آن‌ها بار الکتریکی دارند و برخی دیگر خنثی هستند. پپتیدهای حاصل نیز با توجه به اسیدآمینه‌های تشکیل‌دهنده‌ی خود می‌توانند این خواص را در طول زنجیره‌ی خود داشته باشند. پپتیدها همانند پروتئین‌ها به‌دلیل داشتن دنباله‌ای از اسیدهای آمینه دارای ساختار اولیه (Primary Structure) هستند. بعضی از آن‌ها نیز ساختار ثانویه (Secondary Structure) و ساختار سوم (Tertiary Structure) دارند، ولی به‌دلیل تک‌رشته بودن آن‌ها نمی‌توان ساختار چهارم (Quaternary Structure) را از آن‌ها انتظار داشت. برای نمونه ساختار پپتید ضدمیکروبی به نام پپتید BMAP-27 که ۲۷ اسیدآمینه دارد، در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود، ساختار ثانویه‌ی این پپتید از دو ناحیه‌ی مارپیچی تشکیل شده است. اغلب پپتیدهای ضدمیکروبی حاوی اسیدآمینه‌های به شدت آب‌گریز هستند وعلاوه بر داشتن خاصیت ضدمیکروبی، به‌عنوان یکی از گزینه‌ها برای تخریب

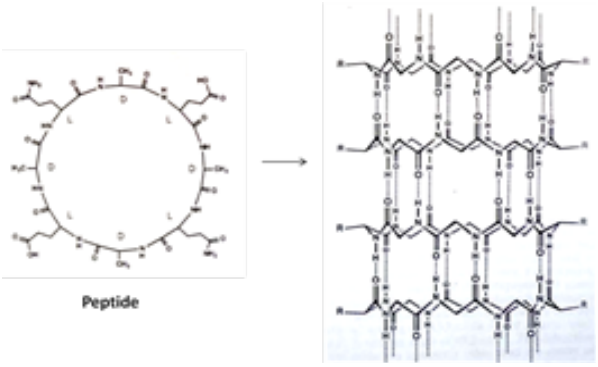


شکل ۴ ساختار سه بعدی پپتید ضدمیکروب BMAP-۲۷ که از بانک اطلاعات پروتئین (PDB) گرفته شده است. این پپتید از ۲۷ اسیدآمینه تشکیل شده است.

سلول‌های سرطانی نیز مطرح هستند [۹].

پپتیدها دارای تنوع زیادی در ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی خود هستند. مقادیر زیادی از آن‌ها به آسانی و با هر دنباله‌ی دلخواه از اسیدهای آمینه در آزمایشگاه ساخته می‌شوند و قابلیت تغییر به‌وسیله‌ی عناصر دیگر برای کاربردهای مختلف را دارند. به همین دلیل در سال‌های اخیر توجه دانشمندان را به خود جلب کرده و در بسیاری از آزمایش‌ها و مطالعات خوداجتماعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از آنجا که زنجیره‌های پپتیدی می‌توانند از ترکیبی از اسیدهای آمینه‌ی باردار و آب‌گریز تشکیل شوند، سامانه‌های حاوی پپتیدها می‌توانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک و آب‌گریزی را به همراه پیوند هیدروژنی دارا باشند. بنابراین در این سامانه‌ها، برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک و آب‌گریزی به‌طور هم‌زمان سبب هدایت پدیده‌ی خوداجتماعی می‌شوند. انرژی خمشی (Bending Energy) زنجیره‌های پپتیدی نیز از عوامل تأثیرگذار در پیکربندی تعادلی پپتیدها و خوداجتماعی آن‌هاست. علاوه بر این عوامل که همگی از جنس انرژی هستند، آنتروپی (Entropy) رشته‌ها نیز در پیکربندی تعادلی رشته‌ها مؤثر است. بنابراین، به سادگی و با محاسبات ساده نمی‌توان درباره‌ی حالت‌های تعادلی سامانه حاوی این پلیمرهای کوتاه اظهار نظر کرد.

در سال ۱۹۹۳ قدیری و همکارانش اولین کسانی بودند که نشان دادند به وسیله‌ی خوداجتماعی پپتید حلقوی (Cyclic Peptide) ساخته شده از هشت اسیدآمینه، می‌توان نانولوله‌هایی (Nanotubes) با قطر هفت الی هشت آنگستروم و طول چند هزار نانومتر تولید کرد. قطر داخلی و شکل یکنواخت و داشتن دو انتهای باز از ویژگی‌های این نانولوله‌ها است [۱۰]. در شکل ۵ پپتید مورد استفاده و نانولوله‌ی حاصل نشان داده شده است. پس از آن نیز مطالعاتی در زمینه‌ی پپتیدهای حلقوی انجام شده است [۱۱]. خوداجتماعی مولکولی پپتیدها در محلول‌هایی

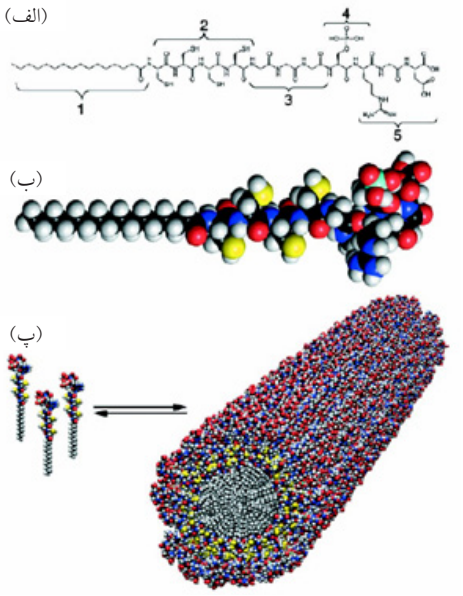


شکل ۵ پپتید حلقوی (چپ) و نحوه‌ی قرارگیری پپتیدها روی یکدیگر برای تشکیل نانولوله‌هایی با دو انتهای باز (راست) [۱۰].

از ساده‌ترین پپتیدها مانند دی‌پپتیدها، که تنها از دو اسیدآمینه تشکیل شده‌اند، نیز مشاهده می‌شود [۱۲]. درواقع، یکی از اهداف مطالعه‌ی خوداجتماعی دی‌پپتیدها (Dipeptides)، طراحی آن‌ها برای تشکیل هیدروژل‌های (Hydrogels) سه‌بعدی با کاربرد در مهندسی بافت‌های نرم است. علاوه بر پپتیدهای حلقوی و دی‌پپتیدها، دسته‌های مختلفی از پپتیدها نیز وجود دارند که گروه‌های زیادی به خوداجتماعی آن‌ها و نانوساختارهای تشکیل شده توسط آن‌ها علاقه‌مند هستند. چند نمونه از این پپتیدها در ادامه معرفی می‌شوند.

۳-۱ پپتیدهای دومحیط‌دوست

پپتید-دومحیط‌دوست‌ها PA گروه جالب‌توجهی از پپتیدها را تشکیل می‌دهند و شامل یک بخش پپتیدی آب‌دوست هستند که به وسیله‌ی پیوند کوالانسی به یک زنجیره آلکیل، که بخش آب‌گریز را تشکیل می‌دهد، متصل می‌شود. مطالعات گسترده‌ای برای فهم پدیده‌ی خوداجتماعی در این گروه از پپتیدها و تولید انواع نانوساختارهای کاربردی توسط آن‌ها انجام گرفته است. برای مثال، هارتگرینک و همکارانش PA با پنج ناحیه‌ی متفاوت که در شکل ۶ نشان داده شده است، ساخته و آن را مطالعه کردند [۱۳]. ناحیه‌ی یک، زنجیره‌ی آلکیل با شانزده کربن است که بخش آب‌گریز را تشکیل می‌دهد. ناحیه‌ی دو، زنجیره‌ای متشکل از چهار اسیدآمینه‌ی سیستئین برای تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ها است که ساختارهای تشکیل شده را پایدار می‌سازد. ناحیه‌ی سه، شامل سه گلیسین است که پل انعطاف‌پذیری را در طول زنجیره تشکیل می‌دهد. ناحیه‌ی چهار، سرین فسفریله شده برای برهم‌کنش با یون‌های کلسیم است و در نهایت ناحیه‌ی پنج گروه چسبنده‌ی سلول است.

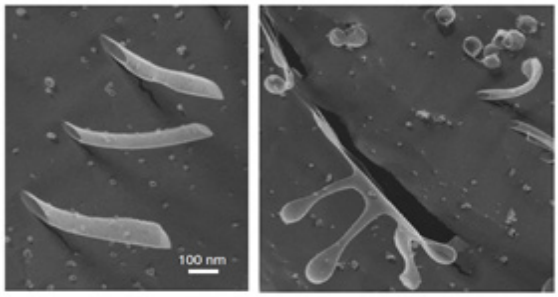


شکل ۶ ساختار شیمیایی پپتید–دومحیط‌دوست و پنج ناحیه‌ی مشخص شده‌ی آن (الف)، مدل مولکولی پپتید–دومحیط‌دوست (ب) و طرحواره‌ی نانولیف تشکیل شده توسط خوداجتماعی پپتید–دومحیط‌دوست‌ها (پ) [۱۳].

خوداجتماعی این مولکول‌ها در pH=۴ می‌تواند شبکه‌هایی از نانوالیاف (Nanofibers) با قطر هفت نانومتر و طول چند میکرومتر را تشکیل دهد. شبکه نانولیفی تشکیل‌شده مشابه شبکه خارج سلولی (Extracellular Matrix) است و می‌تواند به‌عنوان داربستی برای سلول‌ها و تولید بافت مصنوعی (که در بخش‌های بعد به آن پرداخته می‌شود) مورد استفاده قرار گیرد.

۳–۲ پپتیدهای فسفولیپیدی

این گروه از پپتیدها اساساً شبیه به فسفولیپیدها هستند و در نانوزیست‌فناوری و علم مواد مورد توجه قرار دارند. با استفاده از اسیدهای آمینه‌ی مختلف، این پپتیدها به گونه‌ای ساخته می‌شوند که دارای یک سر آب‌دوست پپتیدی و یک دم آب‌گریز پپتیدی باشند. پپتیدهای فسفولیپیدی می‌توانند مانند فسفولیپیدها در ساختارهای تعریف‌شده‌ای در کنار یکدیگر انباشته شوند. با یک طراحی مولکولی مناسب امکان تشکیل نانولوله‌ها و نانوزیکول‌ها به‌وسیله‌ی خوداجتماعی آن‌ها فراهم می‌شود [۱۴]. به عنوان یک نمونه، وائودی و همکارانش پپتیدهایی به طول تقریبی ۲ نانومتر شامل ۷–۸ اسیدآمینه (دارای یک سر آب‌دوست متشکل از آسپارتیک‌اسید و یک دم آب‌گریز متشکل از اسیدهای آمینه‌ی آب‌گریز مانند آلانین، والین یا لوسین) را ساخته و خوداجتماعی آن‌ها را مورد مطالعه قرار دادند [۱۵]. این

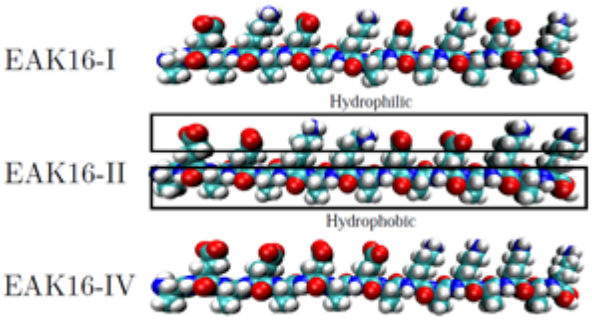


شکل ۷ نانولوله‌ها و نانوزیکول‌های تشکیل شده به وسیله‌ی پپتیدهای V6D که یک سر آب‌دوست متشکل از آسپارتیک‌اسید و یک دم آب‌گریز متشکل از شش اسیدآمینه‌ی والین دارند [۱۵].

پپتیدها در حلال آبی، مشابه فسفولیپیدهای زیستی، به صورت نانولوله‌ها و نانوزیکول‌هایی با قطر میانگین ۳۰ الی ۵۰ نانومتر، در کنار یکدیگر انباشته می‌شوند. در شکل ۷ نانولوله‌ها و نانوزیکول‌های حاصل از پپتیدی که دم آب‌گریز آن از تعدادی اسیدآمینه‌ی والین تشکیل شده است، به‌عنوان نمونه نشان داده شده است. این گروه همچنین تغییراتی را در ساختمان پپتیدهای ذکر شده ایجاد کردند و البته نتایج مشابهی را گرفتند.

۳–۳ پپتیدهای بولادومحیط‌دوست

پپتیدهای بولادومحیط‌دوست گروهی از پپتیدها هستند که دارای یک بخش آب‌گریز هستند و همچنین در هر دو انتهای بخش آب‌گریز یک سر آب‌دوست دارند. این پپتیدها به دلیل دارا بودن دو سر آب‌دوست در مقایسه با دیگر پپتیدهای دوگانه‌دوست، که دارای یک سر آب‌دوست هستند، انحلال‌پذیری بهتری در آب دارند. رفتار خوداجتماعی این پپتیدها نیز مانند انواع دیگر پپتیدهای خوداجتماع به صورت گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. پپتید بولادومحیط‌دوست FL4FR (R: آرژنین، F: فنیل آلانین، L: لوسین) نمونه‌ای از این پپتیدهاست که رودریگو و همکارانش رفتار خوداجتماعی آن در آب و در کنار یک سطح را مطالعه کردند [۱۶]. بخش میانی این پپتید آب‌گریز است. در هر انتهای پپتید نیز یک اسیدآمینه‌ی کاتیونی (آرژنین) قرار دارد که سرهای آب‌دوست را تشکیل می‌دهند. نتایج حاصل نشان می‌دهند که این پپتیدها توانایی تشکیل نانوورق‌هایی (Nanosheets) را بر روی سطح دارند. همچنین تأثیر تشکیل این نانوورق‌ها بر ترشوندگی (Wettability) سطوح میکا (به عنوان سطح آب‌دوست)، پلی‌استایرین (به‌عنوان سطح آب‌گریز) و شیشه (به‌عنوان سطح خنثی) بررسی شده و نتایج نشان داده که تشکیل نانوورق‌ها سبب افزایش آب‌گریزی سطح میکا و



شکل ۸ مدل مولکولی سه بعدی پپتیدهای EAK16. در این اشکال گلوتامیک اسیدها زنجیره‌های جانبی کوتاه و لایزین‌ها زنجیره‌های جانبی بلند دارند. بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز در پپتید EAK16-II نیز مشخص شده است.

کاهش آب‌گریزی سطح پلی‌استایرین شده است. این پدیده تأثیر چندانی در میزان ترشوندگی سطح شیشه ندارد.

۳-۴ پپتیدهای مکمل یونی

با وجود گسترش تنوع پپتیدها برای یافتن کاربردهای مفید آن‌ها، پپتیدهای مکمل یونی دسته‌ی مهمی از مولکول‌های با قابلیت خوداجتماعی را تشکیل می‌دهند [۱۷]. در این پپتیدها اسیدهای آمینه‌ی آب‌دوست و آب‌گریز به صورت یک در میان و بارهای مثبت و منفی به تعداد برابر و با توالی منظم قرار می‌گیرند، به‌طوری‌که به ازای هر قسمت یونی شامل اسیدهای آمینه‌ی با بار مشخص یک قسمت مکمل از اسیدهای آمینه با بار مخالف وجود دارد. EAK16 خانواده‌ی پپتیدی مهمی در این دسته از پپتیدهاست که شامل سه پپتید EAK16-II، EAK16-I و EAK16-IV است. در شکل ۸ مدل مولکولی این سه پپتید نشان داده شده است. این پپتیدها از اسیدهای آمینه‌ی یکسانی به نام‌های گلوتامیک‌اسید(E) ، لایزین(K) و آلانین(A) تشکیل شده‌اند و تنها تفاوت آن‌ها در ترتیب قرارگیری اسیدهای آمینه در کنار یکدیگر است. اسیدآمینه‌ی A خنثی و آب‌گریز است. بارهای الکتریکی نیز در انتهای زنجیره‌های جانبی دو اسیدآمینه‌ی E و K قرار دارند. به این ترتیب بدنه‌ی پپتیدها آب‌گریز و انتهای زنجیره‌های جانبی آب‌دوست است. بنابراین دو بخش آب‌دوست و آب‌گریز در این مولکول‌ها وجود دارد (شکل ۸).

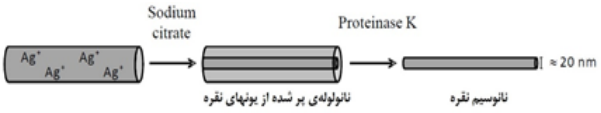
در سامانه‌های تشکیل‌شده از این پپتیدها، به دلیل حضور هم‌زمان برهم‌کنش‌های مختلف مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، آب‌گریزی، پیوند هیدروژنی و دافعه‌ی حجمی (Excluded Volume)، رفتارهای غنی خوداجتماعی انتظار می‌رود. مطالعاتی هم در زمینه‌ی خوداجتماعی این پپتیدها انجام گرفته و تأثیر عواملی مانند توالی اسیدآمینه، pH ، قدرت یونی، غلظت پپتیدها و نوع حلال مورد بررسی قرار گرفته است [۱۷-۲۰]. مطالعه‌ی این پپتیدها در pH=۷ نشان می‌دهد که EAK16-I و EAK16-II نانوساختارهای لیفی در محلول تشکیل می‌دهند، درحالی‌که پپتید EAK16-IV اجتماعات گلبولی تشکیل می‌دهد [۱۷]. همچنین، مطالعه‌ی رفتارهای خوداجتماعی پپتیدهای EAK16-II و EAK16-IV در pHهای مختلف نشان می‌دهد که EAK16-IV رفتار وابسته به pH دارد؛ درحالی‌که رفتار پپتید EAK16-II حساسیت اندکی به تغییرات pH محلول دارد. علاوه بر مطالعات تجربی، خوداجتماعی این پپتیدها به وسیله‌ی شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای نیز مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۹و۲۰].

۴ مزایا و کاربردهای خوداجتماعی پپتیدها

در این بخش برخی مزایا و کاربردهای خوداجتماعی پپتیدها در فناوری و علوم زیستی به صورت مختصر شرح داده می‌شوند.

۴-۱ ساخت‌وساز در ابعاد نانومتری

فناوری ساخت موادی با ساختار و ابعاد نانومتری در بیشتر موارد محدود به هندسه‌های صفحه‌ای است؛ اما خوداجتماعی مولکولی محدود به صفحه نیست و می‌توان با آن نانوساختارهای سه‌بعدی نیز تولید کرد. پپتیدهای خاصی وجود دارند که به دلیل توانایی خوداجتماعی به‌صورت ساختارهایی معین (مانند نانوالیاف یا نانولوله‌ها) در کنار یکدیگر و همچنین داشتن توانایی پیوند با تعدادی از ترکیبات غیر آلی، برای ساخت بعضی مواد در ابعاد نانومتری به‌ویژه نانوسیم‌ها (Nanowires) کاربرد دارند. برای تولید نانوسیم رسانا، ابتدا نانولیف یا نانولوله‌ی پپتیدی به وسیله‌ی فرایند خوداجتماعی تشکیل می‌شود که هسته یا قالب نانوسیم رسانا خواهد بود. سپس یک رسانای فلزی یا پلیمری بر روی قالب، پوشش داده می‌شود و به‌وسیله‌ی فرایند خاص نانوسیم مورد نظر ساخته می‌شود. در همین راستا تمایل چسبیدن چندین مولکول پپتیدی به طلا، مس، نقره، پلاتین، نیکل و بعضی از پلیمرهای رسانا بررسی شده است [۲۱و۲۲]. مثال معروف در زمینه‌ی ساخت نانوسیم‌ها، استفاده از دی‌پپتید متشکل از دو اسیدآمینه‌ی فنیلین برای ساخت قالب پپتیدی برای استفاده در ساختن نانوسیم نقره است. در شکل ۹ مراحل تشکیل نانوسیم نقره نشان داده شده است. این پپتید در حلال‌های آلی به‌صورت نانولوله‌های گسسته و سخت انباشته می‌شود و نقش قالب را ایفا می‌کند. یون‌های نقره‌ی اضافه شده در محیط، وارد

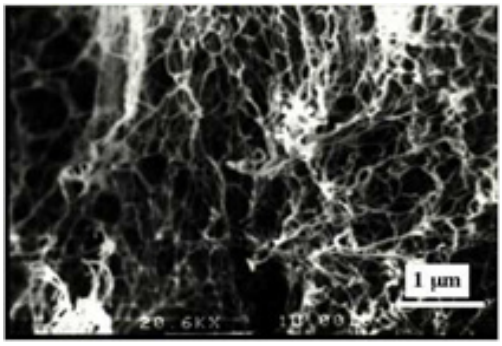


شکل ۹ مراحل تشکیل نانوسیم نقره در داخل نانولوله‌ی پپتیدی [۲۳].

نانولوله می‌شوند و در حفره‌ی میانی تشکیل سیم فلزی از جنس نقره می‌دهند. سپس قالب پپتیدی برداشته می‌شود و چیزی که از آن باقی می‌ماند نانوسیم نقره با قطر ۲۰ نانومتر است [۲۳].

۴-۲ مهندسی بافت

مهندسی بافت شاخه‌ای میان‌رشته‌ای است که در آن از اصول مهندسی و علوم زیستی استفاده می‌شود تا جایگزین‌های زیستی مناسبی برای بافت‌های آسیب‌دیده یا بافت‌های از بین رفته ساخته شوند. برای ساخت بافت‌های جدید داربست‌هایی با ساختار سه‌بعدی مناسب مورد نیاز است که امکان چسبیدن و رشد و ارتباط سلول‌ها بر روی آن وجود داشته باشد. برای داربست ایده‌آل و سازگار از لحاظ زیستی، ویژگی‌ها و معیارهایی وجود دارد که برخی از آن‌ها عبارتند از: داشتن شباهت ساختاری با شبکه‌های خارج سلولی، تهیه شدن از منابع زیستی، قابلیت طراحی و تغییر برای کاربردهای خاص، زیست‌تخریب‌پذیر بودن و سازگار بودن با محیط‌های آبی و شرایط فیزیولوژیکی. نشان داده شده است که شبکه‌های لیفی تشکیل‌شده به‌وسیله‌ی خوداجتماعی برخی از پپتیدها قابلیت استفاده در مهندسی بافت را دارند. برای مثال پپتیدهای مکمل یونی EAK16-II و RAD16-II می‌توانند در فرایند خوداجتماعی به صورت غشاهای متخلخل و نانوالیاف‌های منظم با عرض الیاف ده نانومتر و اندازه‌ی حفره‌ی ۵ الی ۲۰۰ نانومتر درآیند [۲۵و۲۴]. ساختار نانولیفی این پپتیدها مشابه شبکه‌های خارج سلولی نورون‌ها مانند کلاژن‌ها است. تصویر SEM از ساختار نانولیفی تشکیل شده توسط پپتید EAK16-II در شکل ۱۰ نشان داده شده است [۲۴]. در این شبکه قطر نانوالیاف‌های تشکیل شده ۱۰ الی ۲۰ نانومتر است. علاوه بر مطالعه‌ی چگونگی تشکیل این ساختارهای نانولیفی، مسائلی از قبیل بقا، چسبندگی و تکثیر سلول در شبکه‌های تشکیل شده نیز مطالعه شده است [۲۵و۲۶]. پپتیدهای مکمل یونی دیگری نیز وجود دارند که به‌عنوان گزینه‌های مناسبی برای ساختن داربست سلول شناخته شده‌اند. برای مثال، پپتید KFE8-I می‌تواند شبکه‌ای را با مدول الاستیکی که قابل مقایسه با مدول الاستیک بافت‌های نرمی مانند پوست ساعد و ران و اسفنج کلاژن است، بسازد [۲۷]. پپتید KLD12-I نیز می‌تواند هیدروژل‌های سه بعدی تشکیل دهد که قابلیت مرمت بافت غضروف را دارد [۲۶].



شکل ۱۰ تصویر SEM از شبکه‌ی لیفی تشکیل شده به وسیله‌ی پپتیدهای EAK16-II. نانوالیاف‌های تشکیل شده دارای قطری در حدود ۱۰ الی ۲۰ نانومتر هستند [۲۴].

۴-۳ انتقال دارو

مسئله و مشکل اساسی در بسیاری از بیماری‌ها رساندن درست دارو به محل بیماری در بدن است. البته برای این کار راه‌حل‌های مختلفی وجود دارد. بهترین راه برای اینکه دارو در قسمت‌های دیگر بدن آزاد نشود و تنها در محل بافت مورد نظر آزاد شود این است که آن را به وسیله‌ی ماده‌ای کپسول کنیم و شرایطی را فراهم کنیم که وقتی به‌مکان مورد نظر رسید آزاد شود. برای این کار به کپسول‌هایی نیاز است که دارو در آن‌ها قرار گیرد. کپسول‌ها به روش‌های مختلفی ساخته می‌شوند که یکی از آن‌ها استفاده از پپتیدهاست [۱۸]. شاید پپتیدهای مکمل یونی از مواد جدید و امیدبخش به‌عنوان حامل در انتقال دارو به شمار آیند. ساختار دومحیط‌دوست خاص و توانایی برای خوداجتماعی به آن‌ها اجازه می‌دهد که هم مواد آب‌گریز و هم مواد آب‌دوست در آن‌ها کپسول شوند. این پپتیدها می‌توانند به سرعت خود را در نانو یا میکروساختارهایی در کنار یکدیگر سامان دهند که می‌تواند محیطی پایدار برای مولکول‌های دارو فراهم سازد. نشان داده شده است که پپتیدهای مکمل یونی به راحتی مواد آب‌گریز را کپسول می‌کنند و حلالیت آن‌ها را در محیط‌های آبی افزایش می‌دهند. به‌عنوان نمونه استفاده از EAK16-II سبب پایداری میکروبلورهای پایرین (به عنوان مؤلفه‌ی آب‌گریز) در حلال آبی در غلظت‌هایی به‌میزان ده هزار برابر بیشتر از حلالیت آن در آب می‌شود [۲۸]. به دلیل اینکه پایرین کپسول شده به شکل بلوری است، تعداد پایرین کپسول شده به ازای هر پپتید و در نتیجه بازده حمل زیاد است. در نتیجه مقدار مصرف داروی آب‌گریز با استفاده از ساختارهای پپتیدی به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

۴-۴ حسگرهای زیستی

حسگرهای زیستی وسیله‌های تحلیلی هستند که از یک عنصر

حساس زیستی به عنوان گیرنده و یک مبدل فیزیکی یا شیمیایی تشکیل شده‌اند و می‌توانند در محیط میزان ترکیب خاصی را آشکارسازی و اندازه‌گیری کنند. گیرنده‌های زیستی می‌توانند آنزیم‌ها، سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها باشند. مبدل نیز برای تبدیل فرایند واکنش زیستی به علائم الکتریکی قابل اندازه‌گیری به کار می‌رود. آشکارسازی سریع و قابل اطمینان توالی نوکلئیک اسید خاص، پروتئین‌ها و آنتی‌ژن‌ها در بسیاری از عرصه‌ها مانند درمان بیماری‌ها و انتقال دارو لازم و ضروری است. بنابراین تلاش‌های زیادی برای ساخت حسگرهای زیستی قابل اطمینان، مناسب و ارزان که به راحتی قابل استفاده باشد صورت گرفته است. از طرفی در حال حاضر دانشمندان برای رسیدن به این اهداف به خوداجتماعی‌های متفاوت در مقیاس نانو توجه بسیاری دارند و گاهی هم از پپتیدها برای این کار استفاده می‌کنند. برای نمونه، نشان داده شده است که نانولوله‌های به دست آمده از خوداجتماعی پپتیدهای دی‌فنیل‌آلانین قابلیت کاربرد به عنوان گیرنده‌ی زیستی را دارند و این نانولوله‌های پپتیدی از لحاظ شکل و نسبت طول به ضخامت مشابه نانولوله‌های کربنی (Carbon Nanotubes) هستند [۲۹]. نانولوله‌های کربنی به دلیل اندازه‌ی کوچک، بالا بودن نسبت طول به ضخامت و رسانایی الکتریکی قابلیت کاربردهای حسگری دارند. ویژگی‌های دیگر نانولوله‌های پپتیدی مانند سازگاری زیستی و حل‌شوندگی خوب در آب، آن‌ها را برای حسگری، مخصوصاً حسگری الکتروشیمیایی، جذاب می‌سازد.

۵-۴ بیماری‌های صورت‌بندی

دلیل اصلی وقوع بیماری‌های صورت‌بندی تشکیل لیفچه‌های آمیلوئیدی (Amyloid Fibrils) است که طی آن پروتئینی که به‌طور طبیعی در آب محلول است، در مسیر خوداجتماعی قرار می‌گیرد و پلاک‌های ماکروسکوپی غیرحلال و غیرطبیعی را به وجود می‌آورد. این پلاک‌ها که در فضای بین سلول‌ها ایجاد می‌شوند می‌توانند ارتباط سلول‌ها را دچار اختلال کنند. برخی از بیماری‌هایی که در اثر تجمع غیرعادی پروتئین‌ها ایجاد می‌شوند، عبارتند از بیماری آلزایمر، دیابت نوع دو و پارکینسون. با وجود اهمیت زیاد تشکیل الیاف‌های آمیلوئیدی، سازوکار این فرایند هنوز به‌طور کامل شناخته شده نیست و این بیماری‌ها به طور قطع قابل درمان نیستند [۳۰].

پپتید بتا آمیلوئید Aβ از محتویات اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی خارج سلولی است که در بیماری آلزایمر در فضای بین سلول‌های عصبی بخش‌هایی از مغز تشکیل می‌شوند. این پپتید شامل ۴۰ الی ۴۲ اسید آمینه است. هر چند مطالعه‌ی پروتئین‌ها و پپتیدهای کامل که در بیماری‌های صورت‌بندی نقش اساسی دارند بهترین راه برای به دست آوردن اطلاعات حیاتی و یافتن سازوکار خوداجتماعی آن‌هاست، برخی مشکلات نیز در این مسیر وجود دارد. برای مثال تهیه‌ی پپتیدهای بلند مشکل و پرهزینه است و همچنین محدودیت‌های محاسباتی در مدل کردن آن‌ها وجود دارد. بنابراین برای فهم سازوکار تشکیل لیف، از پپتیدهای کوچک‌تر و حتی از بخش‌هایی از پپتیدها و پروتئین‌های دخیل در این بیماری‌ها استفاده می‌شود. در این میان پپتیدهای مکمل یونی به دلیل سادگی ساختار مولکولی و همچنین به دلیل مشابهت با پپتیدهای آمیلوئیدی مدل خوبی برای مطالعه‌ی تشکیل الیاف‌های آمیلوئیدی هستند.

۵ بحث و نتیجه‌گیری

خوداجتماعی مولکولی پپتیدها یکی از راهبردهای تولید نانوساختارها با دامنه‌ی وسیعی از کاربردهای زیست‌پزشکی است که در دو دهه‌ی اخیر به‌عنوان حوزه‌ی تحقیقاتی جدید و نوظهوری توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است. این پدیده در سامانه‌های متشکل از پپتیدهای خوداجتماع سبب جدایی میکروفاز می‌شود و نواحی با ابعاد نانومتری حاصل می‌شوند. رفتارهای غنی خوداجتماعی که در سامانه‌های پپتیدی مشاهده می‌شود به دلیل وجود برهم‌کنش‌های مختلفی مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، آب‌گریزی و پیوند هیدروژنی در سامانه است. در راستای بیان اهمیت خوداجتماعی پپتیدها، پپتیدهای ساده و پیچیده‌ی مختلفی مانند دی‌پپتیدها، پپتیدهای دومحیط‌دوست، پپتیدهای فسفولیپیدی، پپتیدهای بولاد و محیط‌دوست و پپتیدهای مکمل یونی که دارای ظرفیت تولید ساختارهایی مانند نانولوله‌ها و نانوالیاف‌ها هستند در این مقاله به صورت مختصر معرفی شدند. نانوساختارهای تولید شده توسط انواع این پپتیدها می‌توانند کاربردها و مزایایی در حوزه‌های نانوفناوری و پزشکی داشته باشند. برخی از آن‌ها می‌توانند به‌عنوان داربستی برای ساخت بافت مصنوعی یا به‌عنوان کپسولی برای انتقال داروهای خاص در بدن موجودات زنده مورد استفاده قرار گیرند. ساخت‌وساز در ابعاد نانومتری مانند ساخت نانوسیم‌های نقره، ساخت حسگرهای زیستی و مطالعه‌ی بیماری‌های صورت‌بندی از کاربردهای دیگر خوداجتماعی پپتیدها هستند که در این مقاله به آن‌ها پرداخته شد.

مراجع

1. Boncheva M., Whitesides G. M., Making Things by Self-Assembly, *MRS Bull*., 30, 736-742, **2005**.
2. Jones R. A. L., Soft Condensed Matter, Oxford University Press, *Oxford, First ed*., **2002**.
3. Jing H., Wang Y., Desai P. R., Ramamurthi K. S., Das S., Lipid Flip-Flop and Desorption from Supported Lipid Bilayers is Independent of Curvature, *PLoS ONE*, 15, e0244460, **2020**.
4. Rathore S. S., Liu Y., Yu H., Wan C., Lee M., Yin Q., Stowell M. H. B., Shen J., Intracellular Vesicle Fusion Requires a Membrane-Destabilizing Peptide Located at the Juxtamembrane Region of the v-SNARE, *Cell Rep*., 29, 4583-4592.e3, **2019**.
5. Peyret A., Zhao H., Lecommandoux S., Preparation and Properties of Asymmetric Synthetic Membranes Based on Lipid and Polymer Self-Assembly, *Langmuir*, 34, 3376-3385, **2018**.
6. McManus J. J., Charbonneau P., Zaccarelli E., Asherie N., The Physics of Protein Self-Assembly, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*., 22, 73-79, **2016**.
7. Gui H., Guan G., Zhang T., Guo Q., Microphase-Separated, Hierarchical Macroporous Polyurethane from a Nonaqueous Emulsion-Templated Reactive Block Copolymer, *Chem. Eng. J*., 365, 369-377, **2019**.
8. Glagolev M. K., Glagoleva A. A., Vasilevskaya V. V., Microphase Separation in Helix-Coil Block Copolymer Melts: Computer Simulation, *Soft Matter*, 17, 8331-8342, **2021**.
9. Tornesello A. L., Borrelli A., Buonaguro L., Buonaguro F. M., Tornesello M. L., Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities, *Molecules*, 25, 2850, **2020**.
10. Ghadiri M. R., Granja J. R., Milligan R. A., McRee D. E., Khazanovich N., Self-Assembling Organic Nanotubes Based on a Cyclic Peptide Architecture, *Nature*, 366, 324-327, **1993**.
11. Hu K., Xiong W., Sun C., Wang C., Li J., Yin F., Jiang Y., Zhang M.-R., Li Z., Wang X., Li Z., Self-Assembly of Constrained Cyclic Peptides Controlled by Ring Size, *CCS Chem*., 2, 42-51, **2020**.
12. Jian H., Wang M., Dong Q., Li J., Wang A., Li X., Ren P., Bai S., Dipeptide Self-Assembled Hydrogels with Tunable Mechanical Properties and Degradability for 3D Bioprinting, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11, 46419-46426, **2019**.
13. Hartgerink J. D., Beniash E., Stupp S. I., Self-Assembly and Mineralization of Peptide-Amphiphile Nanofibers, *Science*, 294, 1684-1688, **2001**.
14. Sun L., Zheng C., Webster T. J., Self-Assembled Peptide Nanomaterials for Biomedical Applications: Promises and Pitfalls, *Int. J. Nanomedicine*., 12, 73-86, **2017**.
15. Vauthey S., Santoso S., Gong H., Watson N., Zhang S., Molecular Self-Assembly of Surfactant-Like Peptides to Form Nanotubes and Nanovesicles, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 99, 5355-5360, **2002**.
16. Rodrigo E., Walter M., Reza M., Castelletto V., Ruokolainen J., Connon C., Alves W., Hamley I., Self-Assembled Arginine-Capped Peptide Bolaamphiphile Nanosheets for Cell Culture and Controlled Wettability Surfaces, *Biomacromolecules*, 16, 3180-3190, **2015**.
17. Jun S., Hong Y., Imamura H., Ha B. Y., Bechhoefer J., Chen P., Self-Assembly of the Ionic Peptide EAK16: The Effect of Charge Distributions on Self-Assembly, *Biophys*. J., 87, 1249-1259, **2004**.
18. Wu F., Fu D., Self-Assembling Peptide as a Carrier for Hydrophobic Anticancer Drug Combretastatin A4-Characterization and In Vitro Delivery, *J. Comput. Theor. Nanosci*., 13, 2334-2339, **2016**.
19. Emamyari S., Fazli H., All-Atom Molecular Dynamics Study of EAK16 Peptide: The Effect of pH on Single-Chain Conformation, Dimerization and Self-Assembly Behavior, *Eur. Biophys*. J., 43, 143-155, **2014**.
20. Emamyari S., Fazli H., pH-Dependent Self-Assembly of EAK16 Peptides in the Presence of a Hydrophobic Surface: Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation, *Soft Matter*, 10, 4248-4257, **2014**.
21. Li B., You N., Liang Y., Zhang Q., Zhang W., Chen M., Pang X., Organic Templates for Inorganic Nanocrystal Growth, *Energy Environ. Mater*., 2, 38-54, **2019**.
22. Wang C.-C., Wei S.-C., Luo S.-C., Recent Advances and Biomedical Applications of Peptide-Integrated Conducting Polymers, *ACS Appl. Bio Mater*., 5, 1916-1933, **2022**.
23. Reches, M., Gazit E., Casting Metal Nanowires within Discrete Self-Assembled Peptide Nanotubes, *Science*, 300, 625-627, **2003**.
24. Gelain F., Luo Z., Zhang S., Self-Assembling Peptide EAK16 and RADA16 Nanofiber Scaffold Hydrogel, *Chem. Rev*., 120, 13434-13460, **2020**.
25. Gelain F., Luo Z., Rioult M., Zhang S., Self-assembling Peptide Scaffolds in the Clinic, *NPJ Regen. Med*., 6, 9, **2021**.

26. Kisiday J., Jin M., Kurz B., Hung H., Semino C., Zhang S., Grodzinsky A. J., Self-Assembling Peptide Hydrogel Fosters Chondrocyte Extracellular Matrix Production and Cell Division: Implications for Cartilage Tissue Repair, *Proc. Natl. Acad. Sci*. USA, 99, 9996-10001, **2002**.
27. Hudalla G. H., Murphy W. L. Mimicking the Extracellular Matrix: The Intersection of Matrix Biology and Biomaterials, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2016**.
28. Keyes-Baig C., Duhamel J., Fung S., Bezaire J., Chen P., Self-Assembling Peptide as a Potential Carrier of Hydrophobic Compounds, *J. Am. Chem. Soc*., 126, 7522-7532, **2004**.
29. Yemini M., Reches M., Rishpon J., Gazit E., Novel Electrochemical Biosensing Platform Using Self-Assembled Peptide Nanotubes, *Nano Lett*., 5, 183-186, **2005**.
30. Tublin J. M., Adelstein J. M., Monte F. d., Combs C. K., Wold L. E., Getting to the Heart of Alzheimer Disease, *Circ. Res*., 124,142-149, **2019**.