PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2023, 50(3): 547~560
www.pibb.ac.cn

有机框架材料在多肽富集的应用*

赖心仪[1)] 王静楠[1)] 胡 筱[1)] 林婉真[1)] 许惠凤[2)] 余丽双[1)**]
([1)] 福建中医药大学药学院，福州 350122；[2)] 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室，福州 350122）

摘要 生物医药领域近年来发展迅猛，多肽类药物因其生物学活性高、毒性小、生物相容性好等优势，在肿瘤治疗、细胞活性模拟、抗体检测等领域展开广泛应用，多肽的检测分析也成为研究的一大热点。传统的色谱法、溶剂沉淀法、离心超滤法和固相萃取法对多肽能够展现富集效果，但富集的效率往往不够理想。近年来，以有机框架材料为代表的纳米材料，在气体吸附、荧光、传感和催化等领域展开了广泛应用。有机框架材料凭借着独特的结构尺寸，成为了一类理想的生物吸附剂。由于其具有表面可修饰性，能够大大提高对多肽的富集效率。本文着重介绍近5年来金属-有机框架材料（metal-organic frameworks，MOFs）和共价-有机框架（covalent-organic frameworks，COFs）在多肽富集中的应用。

关键词 多肽，富集，吸附，有机框架材料
中图分类号 O658 **DOI**：10.16476/j.pibb.2022.0179

多肽是由多个氨基酸脱水缩合形成的一类化合物。通常将两个氨基酸脱水缩合而成的化合物称为二肽，由三个或者三个以上的氨基酸脱水缩合而成的化合物称为多肽[1]。多肽类药物由于其生物活性高、特异性强、与受体亲和力大、生物相容性好等独特优势，近年来备受生物医药市场青睐，在抗病毒、抗肿瘤、模拟细胞因子活性、抗体检测等方面展开了广泛应用。

目前，多肽及其相关药物分析已成为生物医药研究的热点之一。多肽类药物来源广泛、成分复杂，直接检测相对困难。高丰度蛋白质、盐类、脂质等非肽成分会严重干扰多肽的检测信号，容易导致目标物的检测灵敏度变差。因此，不少研究者们试图采用一定的富集手段分离出目标肽，再对其分析鉴定。经富集后目标物受到的杂质干扰更小，检测背景更为清晰，检测信号的响应值更强。

色谱法是早期多肽分离鉴定的一类经典方法，包括高效液相色谱法、离子交换色谱法、凝胶色谱法等[2-3]。色谱法既能从样品中分离多肽，又能够检测到多肽相应的含量。但是，该方法需要耗费大量的试剂与时间，由于多肽的稳定性不佳，其结果往往并不够理想。随着仪器和设备的进步，多肽的分离方法相应得到了优化。其中，溶剂沉淀法、离心超滤法和固相萃取法这三种方法应用较多。上述方法规避了色谱法耗时久的缺点，能够简单快速地富集多肽[4]。但是，在实际定量分析时上述方法的富集损失较大，回收率较差。

与色谱法相比，质谱法（mass spectrometry，MS）灵敏度更高、检测更迅速，是目前蛋白质和多肽鉴定分析应用较多的方法之一。纳米材料制备简单、理化性能稳定、生物相容性好，是一类理想的富集材料。微量的纳米材料通过上样、洗涤和洗脱三个步骤后，可对复杂生物样品中的目标肽实现快速高效富集。纳米材料具有丰富的孔径结构和大量结合位点，能够与多肽的基团相结合，从复杂样品中分离出目标肽，吸附于纳米材料表面，再将目标肽从纳米材料上洗脱，通过基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法（matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry，MALDI-TOF-MS）、高效液相色谱联用质谱法（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）等技术进行分析鉴定。目前，磁性纳米颗粒、二氧化硅、石墨烯等纳米材料已经在蛋白质和多肽富集领域有所应用[5]。

近年来，研究者们发现了一类在气体吸附[6]、

* 国家自然科学基金（82074005）和福建省自然科学基金（2021J01925）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0591-22861135，E-mail：yuls66@fjtcm.edu.cn
收稿日期：2022-04-22，接受日期：2022-07-08

传感[7]、荧光[8]、催化[9]和药物传递[10]等方面具有重要应用的有机框架纳米材料，其能够对多肽展现出良好的富集性能。有机框架材料是一类有机晶态多孔纳米材料，它主要包括金属-有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）、共价-有机框架（covalent-organic frameworks，COFs）和氢键-有机框架（hydrogen-organic framworks，HOFs）（图1）[11-13]。

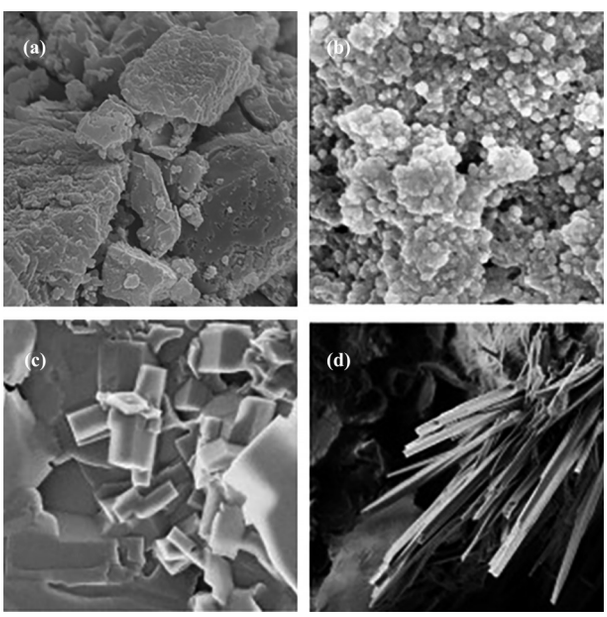


Fig. 1　SEM images of organic framework materials

图1　有机框架材料的扫描电镜图

（a）MOFs材料：MIL-125[11]；（b）COFs材料：TbBD@PEI@Au@4-MPBA[12]；（c）HOsF材料：HOF-GS-10[13]；（d）HOFs材料：HOF-GS-11[13]。

截止至2022年5月，Web of Science数据库可以分别检索到8万多条MOFs和6万多条COFs的相关文献，关于HOFs的文献仅统计到1万多条，与上述检索结果对比，HOFs的研究相对较少。有机框架材料的富集应用是近年来生物医药分析检测的一大突破，当前中外文数据库所收录的相关综述多以MOFs为主，关于COFs和HOFs两类有机框架材料在多肽富集应用的文献总结目前处于空缺阶段。MOFs和COFs在结构和功能上具有一定相似性，基于MOFs对多肽的捕获原理，近年来COFs在糖肽和磷酸肽的捕获方面有了新突破。本综述主要梳理总结近5年以来（2017~2022年）以MOFs和COFs为代表的有机框架材料在多肽富集领域的应用，其中重点总结了MOFs和COFs对糖肽和磷酸肽的富集应用，旨在为多肽分析检测研究提供新思路。

1　MOFs应用于多肽富集

MOFs是由金属离子（或簇）与有机配体配位连接而成的一类有机框架材料，是目前发展较快的一类金属多孔晶态材料。化学家们从1989年开始利用配位键构筑多孔框架材料，直到1997年才发现了具有永久性孔道的MOFs。MOFs合成简单、成本低廉，其金属离子大多为无毒金属，生物相容性相对较好。与其他纳米材料相比，MOFs表面含有大量不饱和金属位点，可通过氢键作用、静电作用、范德华力以及疏水作用等多种方式与多肽的糖基、磷酸基等基团发生亲和作用，从复杂样品中分离出目标肽[14-15]。MOFs具有超高的比表面积，可以提供大量活性位点，表面易于功能化修饰，可以满足各类型目标肽的富集要求。目前，MOFs在糖肽、磷酸肽、内源肽的富集中上均有应用。

1.1　MOFs在糖肽富集的应用

蛋白质糖基化是蛋白质翻译后修饰的方式之一，糖蛋白不仅能够维持和支撑细胞结构，还参与细胞外分子识别、免疫应答和信号传导等多个过程。异常蛋白质糖基化与多种疾病直接相关，包括癌症、神经退行性疾病、肺部疾病、血液疾病和遗传性疾病等[16-17]。糖蛋白的信息分析手段不仅能增强人类对相关疾病的认识，也有助于解析异常糖基化疾病机理，为疾病的诊断和治疗提供更多的帮助。

MS法具有高通量、高灵敏度、检测迅速等特点，是目前鉴定糖肽的有效方法之一。糖肽在实际样品中含量较少，糖肽利用MS法直接测得的信号强度普遍较弱，容易被高丰度的非糖肽物质所抑制。因此，在MS检测前，需要对复杂生物样品进行糖肽预富集[18]。根据富集机理不同，糖肽的富集方法主要有凝集素亲和色谱法、亲水相互作用色谱法、固定化离子亲和色谱法、氨联化学法、硼酸化学和金属氧化物法等[19]。

以材料探针的方式捕获糖肽是目前较为新颖的一种富集策略。目前，生物基材料、有机高分子材料、功能化聚合材料等富集材料已经在糖肽富集领域有所应用[20-21]。普通MOFs与糖肽之间的亲和力弱、选择性差，实际富集效果往往不理想[22]。亲水性纳米材料在糖肽捕获方面具有优越的选择性和良好的重现性，不少研究者借鉴了其设计原理，试图通过引入亲水性基团、接枝亲水性物质以及复合

磁性纳米材料等方式对普通MOFs进行亲水性修饰（图2）。目前已有不少亲水性MOFs应用于糖肽富集研究（表1）。

MOFs的表面具有可修饰性，在MOFs表面引入氨基、羧基以及磺酸基等亲水性基团修饰后，可以合成一类亲水性功能化MOFs。Zhang等[23]合成了一类氨基功能化亲水性MOF材料MIL-101（Cr）-NH_2。与MIL-101（Cr）相比，MIL-101（Cr）-NH_2引入的氨基与糖基之间形成了氢键，亲水作用显著增强。该材料经过10 μl人血清处理后，经LC-MS可鉴定42种糖蛋白和116种糖肽。Liu等[24]以对苯二甲酸（terephthalic acid，TPA）和间苯二甲酸（isophthalic acid，IPA）为原料合成了一类二元配体羧酸功能化MOFs材料UiO-66-COOHs。与UiO-66-COOH相比，UiO-66-COOHs的亲水性能更强、结晶质量更佳，在2 μl人血清胰酶消化液中可以富集到93种不同糖蛋白中的255种糖肽。

采用亲水性基团修饰的方式仅适用于部分MOFs的改装，这种合成策略相对有限，创新性不足。MOFs拥有超高比表面积，能够为多肽吸附提供良好支撑，在其表面接枝大分子亲水性物质，不仅能够增加MOFs表面亲和位点的分布数量，还能协同静电作用、表面电荷分布等多种方式富集糖肽。Peng等[25]将亲水性果糖-1,6-二磷酸分子（FDPn）修饰于有机骨架材料双金属锆基有机框架（dual-metal-centered zirconium-organic framework，DZMOF）表面。经磷酸化分子修饰的DZMOF能够动态屏蔽金属位置，调控表面电荷，弱化亲水性非糖肽物质与DZMOF之间的静电作用，增强亲水性糖肽的捕获信号。经MALDI-TOF-MS分析后，DZMOFFDPn可鉴定出人血浆的380个内源性N-糖肽以及180个N-糖肽位点。Wang等[26]利用戊二醛交联法将PAMAM连接于MIL-101（Cr）-NH_2表面，合成了一类双亲水性MOFs材料MIL-101（Cr）-NH_2@PAMAM。PAMAM含有丰富的分支结构，其表面分布了大量亲水性结合位点，能够协同MIL-101（Cr）-NH_2表面的氨基捕获目标糖肽。经人血清处理后，MIL-101（Cr）-NH_2@PAMAM能够富集到46种独特糖蛋白中的92种N-糖肽。半胱氨酸（Cys）是一类两性离子亲水化合物，常用于纳米材料表面功能化修饰。但是，Cys含有的亲水性基团太少，其富集能力相对有限。Li等[27]将含有丰富游离羧基和氨基的谷胱甘肽（GSH）与Cys以Au-S键的形式与金纳米团簇（AuGC）进行巧妙结合，负载于ZIF-8表面，合成了双功能化亲水性富集材料AuGC/ZIF-8。AuGC的表面加入Cys后，其空间位阻减小，能提供更多的糖肽结合位点，能促进AuGC/ZIF-8对糖肽的富集作用。AuGC/ZIF-8对50 μg HepG2细胞的蛋白胰酶消化物进行富集考察，经MALDI-TOF-MS分析，可鉴定出1 711个N-糖肽。

磁性纳米粒是一类理化性质稳定，生物相容性良好，具有独特磁响应性能的纳米材料。经过磁性纳米粒修饰后的MOFs，在外加磁场的作用下，能够快速实现多肽分离，大大缩短目标物分离时间[28-29]。介孔材料拥有高度有序、尺寸可控的介孔结构，既能选择性吸附小分子肽，又能尺寸排除大分子蛋白质，是一类理想的富集纳米材料。MOFs与介孔材料复合后，比表面积扩大，表面能携带更多的修饰基团，可调控目标物的分子质量边界，拓宽MOFs的富集范围[30-31]。Saleem等[32]将氧化石墨烯（GO）覆盖于MOFs材料UiO-66-NH_2表面，利用酰胺键将GO-MOF与苯硼酸（PBA）进行接枝，制备了一类可以特异性富集糖肽的复合材料GO@UiO-66-PBA。相较于UiO-66-NH_2，GO@UiO-66-PBA拥有超大的比表面积，拥有更多的表面亲和位点，可以从1 μl人类血清消化物中分离出372个糖肽。Wang等[33]将磁性石墨烯和MOFs组装成复合材料MagG@Mg-MOFs-1C，其比表面积达到了617 m^2/g，检测限可达0.1 nmol/L，经膀胱癌患者尿液处理后，可鉴定到185个糖蛋白相对应的406个N-糖肽。

此外，不少磁性MOFs通过亲水性基团修饰，接枝亲水性物质等多种方式实现了高亲水性、高磁响应性、高选择性等多功能一体化。Hu等[34]在磁性MOFs材料mMOF@Au表面引入了高亲水性的巯基琥珀酸（MSA），合成了一类新型复合材料mMOF@Au-MSA。MSA是一类含有丰富的游离羧基的酸类化合物，能与氢键的形式与糖基发生特异性亲和作用，进而将糖肽从样品中分离。mMOF@Au-MSA对2 μl乳腺癌患者血进行清富集后，经MALDI-TOF-MS分析可以鉴定出307个糖肽，间接验证了该材料优异的亲水性能和磁性吸附能力。此外，Hu等[35]试图将多羟基亲水化合物6-磷酸-葡萄糖（G6P）通过配位键固定于Zr-MOF表面，合成磁性复合材料Mag Zr-MOF@G6P。该材料对肾癌患者的尿液中的糖肽进行富集考察，经LC-MS鉴定分析出了123个N-糖肽，同时发现13

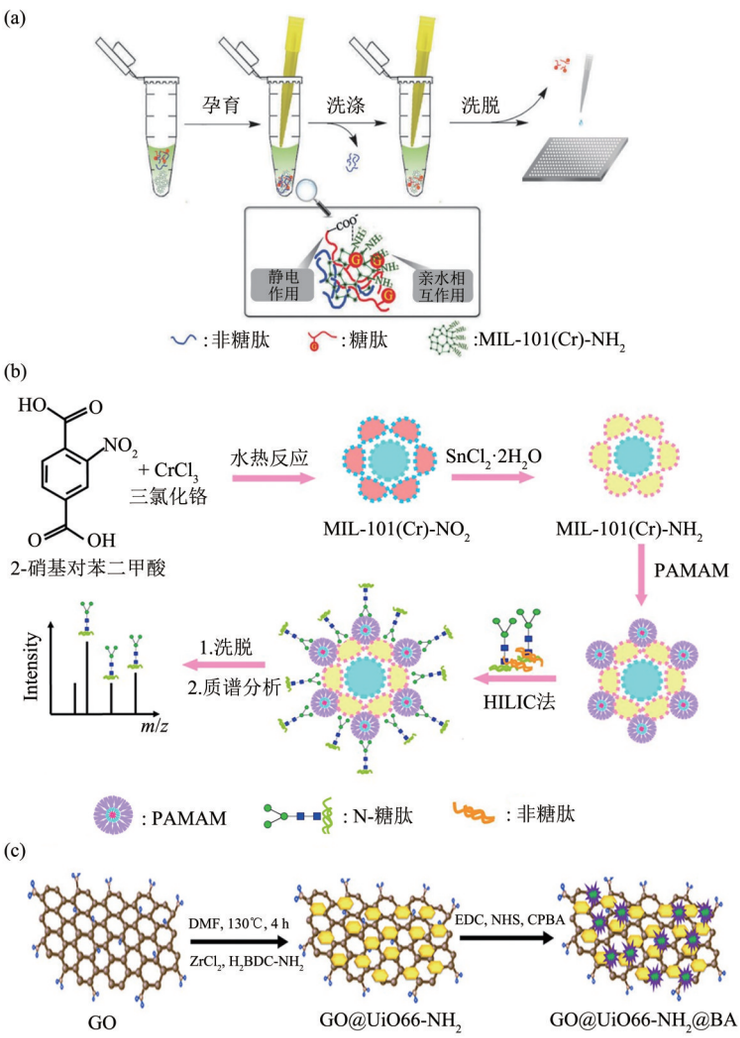


Fig. 2　Modifications of hydrophilic MOFs

图2　亲水性MOFs修饰方式

（a）亲水性基团修饰[23]；（b）亲水化合物修饰[25]；（c）磁性功能化修饰[32]。

Table 1　Recent applications for glycopeptide-enriched MOFs materials

表1　近年来应用于糖肽富集MOFs材料

MOFs	检测限	样品	糖肽数量	参考文献
MIL-100(Cr)-NH_2	0.2 nmol/L	人血清	116	[23]
UiO-66-COOHs	0.5 nmol/L	人血清	255	[24]
DZMOF-FDPn	0.1 nmol/L	人血浆	380	[25]
MIL-101(Cr)-NH_2@PAMAM	1 nmol/L	人血清	92	[26]
AuGC/ZIF-8	0.3 mg/L	HepG2细胞提取物	1 711	[27]
GO@UiO-66-PBA	1 nmol/L	人血清	372	[32]
MagG@Mg-MOFs-1C	0.1 nmol/L	膀胱癌患者尿液	406	[33]
mMOF@Au-MSA	0.5 nmol/L	乳腺癌患者血清	307	[34]
Mag Zr-MOF@G6P	0.1 nmol/L	肾癌患者尿液	123	[35]
magMOF@Au-maltose	10 nmol/L	人血清	113	[36]

个参与肾癌发病过程的原始糖蛋白。Lu等[36]设计了一类亲水性麦芽糖功能化磁性MOFs复合材料magMOF@Au-maltose。麦芽糖合成简单，生物相容性好，将巯基麦芽糖以Au-S键固定在磁性Au纳米颗粒上，有助于增加分布于MOFs表面的麦芽糖固定化位点数量，提高材料整体的亲水性能。该材料从2 μl人血清中分离出113个糖肽，经MALDI-TOF-MS鉴定出其中123个N-糖基化位点相对应的46种不同糖蛋白。

1.2　MOFs在磷酸肽富集的应用

蛋白质磷酸化也是常见的一种蛋白质翻译后修饰方式。蛋白质磷酸化是一种重要的细胞调节机制，它参与体内细胞分裂、生长、信号传导等多项过程[37]。由于体内磷酸化蛋白质和磷酸肽的数量在一定程度上能够反映人体的健康状态，因此，对磷酸化位点及磷酸化蛋白质的分析鉴定变得尤为重要。

目前，磷酸肽富集手段主要包括固定金属亲和层析（IMAC）、金属氧化物亲层析（MOAC）、离子交换层析、免疫沉淀和化学衍生化等[38]。其中，IMAC和MOAC两法凭借高灵敏度和高选择性，应用最为广泛。磷酸肽丰度低，电离效率较弱，容易失去电子产生大量负电荷，干扰实际MS检测。磷酸肽与非磷酸化肽之间有明显的表面电荷差异，磷酸基团表面带有更多的负电荷，容易被强阳离子所吸附。MOFs的金属配体、对磷酸基团产生特异性亲和作用，磷酸肽吸附于MOFs表面，通过可逆的Lewis酸碱相互作用从MOFs上洗脱分离[39]。但是，大多普通MOFs、金属配体密度低，导致磷酸肽的实际捕获效果往往不够理想。针对上述问题，不少研究者们设法对MOFs进行组装和改造（表2）。

Table 2　Recent applications for phosphopeptide−enriched MOFs materials

表2　近年来应用于磷酸肽富集MOFs材料

MOFs	检测限	样品	磷酸肽数量	参考文献
UiO-66	0.1 nmol/L	人血清	4	［40］
UiO-67	0.1 nmol/L	人血清	4	［40］
UiO-66-$(COOH)_2$	1 nmol/L	人唾液	11	［41］
SiO_2@PDA@Zr-MOF	4 fmol	人唾液	240	［42］
Fe_3O_4@PDA@Zr-Ti-MOF	0.1 μg/L	人唾液	44	［43］
Fe_3O_4@MIL(Fe/Ti)	0.5 pmol	人唾液	32	［44］
Fe_3O_4@NH_2@ZIF-90@Car	0.1 fmol	人唾液	28	［45］
NPC/Co@PA-Ti^{4+}	0.5 nmol/L	HeLa细胞提取物	4 556	［46］

Zr-MOF是基于MOAC法捕获磷酸肽的优异选材，其表面含有丰富的Zr-O团簇，能与磷酸肽的磷酸基团发生特异性亲和作用，其特有的孔径结构既能排阻大分子蛋白质，又能实现磷酸肽的富集。UiO系列MOFs是早期应用于磷酸肽富集的一类典型Zr-MOF。Zhu等[40]利用Zr-MOFs（UiO-66和UiO-67）材料捕获了4种人血清中*m/z*值分别为1 389.6、1 460.8、1 545.6和1 616.6的内源性磷酸肽。Yang等[41]合成了二元羧基功能化材料UiO-66-（$COOH)_2$，比表面积可达到606.37 m^2/g，经人唾液处理后，可以捕获到11个磷酸肽，其中16个磷酸化位点可被识别。

近5年来，不少Zr-MOF经过复合修饰后，开始应用于捕获各种复杂生物样品中的磷酸肽。Lin等[42]将合成了一类负载于毛细管柱内的复合材料SiO_2@PDA@Zr-MOF，利用LC-MS分析了25 μl人唾液样品，鉴定出了240个内源性磷酸肽，富集特异性达37%。该方法保留了柱上富集法样品损失小、消耗少、易于操作等优势，即使在β酪蛋白和BSA酶解物1∶1 000的干扰下，仍然对目标磷酸肽展现出高选择性。Liu等[43]设计合成了一类同时含有Zr-O和Ti-O双金属团簇的复合材料Fe_3O_4@PDA@Zr-Ti-MOF。Fe_3O_4@PDA@Zr-Ti-MOF特有的Zr-O和Ti-O结构对磷酸基等负电荷基团产生更强的双亲和作用，可以减少单一金属对单磷酸肽或多磷酸肽产生的富集偏倚，增强磷酸肽的总体富集效果。该材料从1 μl的唾液中分析鉴定出了34个单磷酸肽和10个多磷酸肽。

IMAC法主要利用金属离子/簇与磷酸盐基团之间的相互作用来特异性捕获磷酸肽。不少改装后的MIL系列和ZIF系列MOFs基于IMAC法在磷酸肽富集方面有所应用（图3）。MIL系列MOFs含有

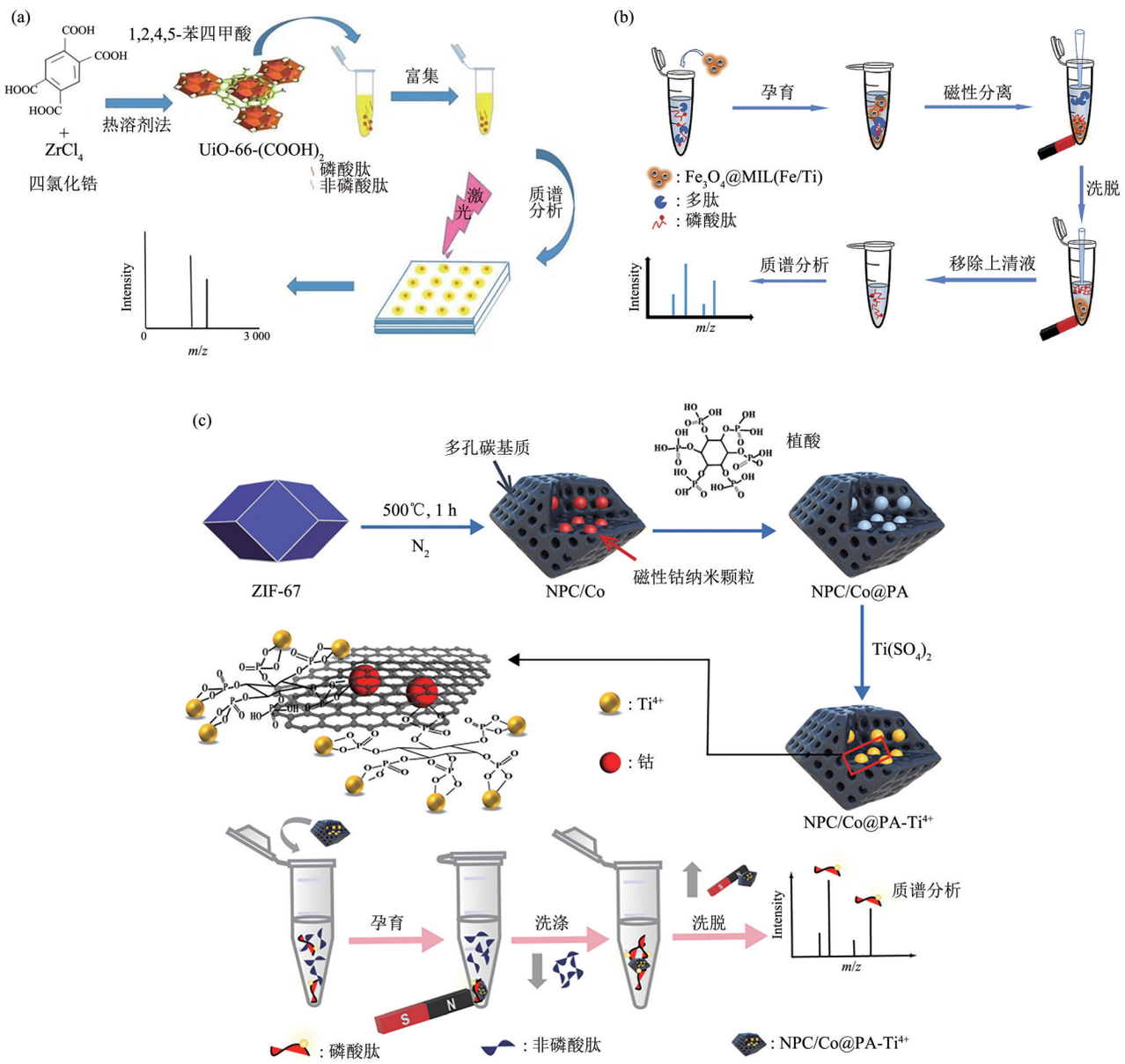


Fig. 3　MOFs materials for phosphopeptide applications

图3　应用于磷酸肽的MOFs材料

（a）UiO系列[41]（b）MIL系列[44]；（c）ZIF系列[46]。

丰富的中心金属离子，能与磷酸基发生螯合，是一类理想的IMAC材料。Cao等[44]将Fe^{3+}和Ti^{4+}同时固定化于MOFs表面，合成一类双金属协同复合材料Fe_3O_4@MIL（Fe/Ti）。单金属MOFs材料Fe_3O_4@MIL-100（Fe）、Fe_3O_4@MIL-125（Ti）可以分别捕获α酪蛋白胰酶消化物中的9个和12个磷酸肽，而Fe_3O_4@MIL（Fe/Ti）不仅可以富集到上述材料的所有磷酸肽，还能单独再富集到另外4个磷酸肽。

ZIF系列MOFs是一类Zn-MOF的代表，将特定的识别基团修饰于Zn-MOF表面，可以协同Zn^{2+}对磷酸基团的进行特异性识别，增强Zn-MOF对磷酸肽的捕获性能。Qi等[45]开发了一类肌肽功能化复合MOFs材料Fe_3O_4@NH_2@ZIF-90@Car，对人唾液中的28个磷酸肽实现了特异性富集。ZIF-90的中心金属离子Zn^{2+}能够对磷酸基团产生螯合作用，肌肽（Car）表面含有咪唑、羧基等多个识别基团，能协同材料表面的氨基特异性识别磷酸肽。

大多数MOFs孔隙尺寸相对较小，导致MOFs表面活性结合位点的数量分布较少。Pu等[46]尝试

以ZIF-67作为前驱体，把植酸分子（PA）引入Co纳米颗粒表面，经Ti^{4+}螯合成复合材料NPC/Co@PA-Ti^{4+}。PA含有丰富的磷酸基团，有良好的亲水性能和对金属离子的高交联能力，经PA修饰的MOFs容易对多肽实现靶向功能化。磷酸基与Ti^{4+}螯合后，能够快速特异性识别磷酸肽。NPC/Co@PA-Ti^{4+}对磷酸肽的捕获展现了高选择性（1∶20 000），对非磷酸肽和高分子质量蛋白质都表现出极高的抗干扰性能，可在宫颈癌细胞（HeLa细胞）消化提取物中鉴定出4 556个磷酸肽。

1.3　MOFs在内源肽富集上的应用

内源活性肽主要包括递质、神经肽调节剂、激素和功能蛋白片段等物质，它在体内的种类和数量大小，在某种程度上反映了体内细胞中酶的活性。然而，由于生物样品存在较强的复杂性和干扰性，使得内源肽富集变得困难。MOFs具有孔道尺寸可控性，能够避免大分子生物蛋白干扰。MOFs捕获内源肽的研究起步早，但是新研究较少，其研究层面已经逐步向内源糖肽和内源磷酸等相关研究过渡（表3）。

近5年来，MIL系列、ZIF系列MOFs在内源肽富集方面仍有应用。Wei等[47]以葡萄糖作为碳源，将其涂覆在磁性纳米球上并与MIL-100(Cr)相结合，由此产生一类复合材料Fe_3O_4/C@MIL-100(Cr)，经MALDI-TOF-MS分析后，Fe_3O_4/C@MIL-100复合材料从BSA和人血清的胰蛋白酶消化中捕获了170多个肽峰，*S*/*N*值>3。赵雅梦等[48]将Fe_3O_4@MIL-100（Fe）改装成磁性复合材料Fe_3O_4@MC，在1∶400酶解液与BSA条件下，仍然检测到25个高信号、高信噪比的内源肽段。此外，赵雅梦等[49]还利用ZIF-67合成了一类MOFs材料CZIF，经检验，该材料对含胰蛋白酶BSA消化液展现出高灵敏度（0.2 nmol/L）和优异的尺寸排阻作用（1∶1 000），经10 μl人血清经CZIF处理后，可捕获到402个内源肽。

Table 3　Recent applications for endogenous peptide−enriched MOFs materials

表3　近年来应用于内源肽富集MOFs材料

MOFs	检测限/(nmol·L^{-1})	样品	内源肽数量	参考文献
Fe_3O_4/C@MIL-100(Cr)	2.5	人血清	46	［47］
Fe_3O_4@MC	/	人血清	33	［48］
CZIF	2.5	人血清	402	［49］

2　COFs在多肽富集的应用

COFs是一类由有机结构单元通过共价键连接形成的多空框架晶体多孔材料。COFs具有密度低、比表面积大、热稳定性高等特点。COFs具有较大强度的配位键和共价键，其设计合成借鉴了大量MOFs的经验，故二者具有相似的结构和功能。相较于MOFs，COFs稳定性更好，但是其相关研究起步晚，目前在气体储存与电化学方向应用较多[50]。近5年来，COFs开始在多肽富集领域有所应用，以糖肽和磷酸肽富集为主（表4）。

Table 4　Recent applications for endogenous peptide enrichment materials for COFs

表4　近年来应用于多肽富集的COFs材料

COFs	检测限	样品	多肽数量	参考文献
O-T-D-COF	2.5 nmol/L	人血清	86	［51］
TpPa-1@Ag@GSH	1 fmol	人血清	223	［52］
MagG@COF-5	0.5 nmol/L	人血清	232	［33］
MCNC@COF@GSH	0.01 nmol/L	人唾液	143	［53］
Fe_3O_4@iCOF	0.4 fmol	脱脂牛奶	13	［54］
MCNC@COF@Zr^{4+}	10 fmol	脱脂牛奶	14	［55］
TpPa-2-Ti^{4+}	4 nmol/L	HeLa细胞提取物	7 432	［56］
Fe_3O_4@TAPTDHTA-Ti^{4+}	0.05 nmol/L	HeLa细胞提取物	3 333	［57］

COFs是一类多孔材料，具有较强的疏水性，可以通过COFs材料固有的π-π叠加效应和尺寸排阻作用选择性富集疏水性多肽[58-59]。较强的疏水性能限制了COFs对翻译后修饰多肽的富集应用，基于COFs与MOFs之间的结构共性以及功能化MOFs的合成经验，不少经过设计的功能化COFs利用亲水性相互作用、金属离子固定化、静电作用等多种方式从复杂生物样品中分离出了目标肽。

2.1 COFs在糖肽富集的应用

COFs材料具有坚固且排列有序的孔道结构，为糖肽富集提供了基本载体条件，基于有机框架材料的表面可修饰优势，经过组装修饰后的COFs能特异捕获糖肽。借鉴于亲水性MOFs应用于糖肽富集的制备思路，不少研究者试图通过亲水性修饰、磁性修饰等多种方式对COFs进行多功能化修饰。盛骞莹等[51]以2,5-二甲氧基苯-1,4-二甲醛（2,5-dimethoxytere phthalaldehyde，DMTA）和1,3,5-三(4-氨苯基)苯（1,3,5-Tris(4-aminophenyl) bepzene，TAPB）为单体，制备了一类COFs（O-T-D-COF），利用LC-MS鉴定出人血清的53个N-糖蛋白中的86个N-糖肽序列和94个N-糖基化位点。Ma等[52]将高亲水性的谷胱甘肽（GSH）组装于Ag纳米颗粒表面，分散于底物TpPa-1上，合成了COFs材料TpPa-1@Ag@GSH。TpPa-1稳定性良好，表面负载有大量结合糖肽的活性位点，固定于Ag纳米粒子表面的GSH与糖基之间能发生较强的静电作用，将糖肽从复杂生物样品中分离出来。经检验该材料可从10 μl人血清样本中分离出223个N-糖肽。

普通COFs对糖肽的亲和力作用弱，富集效果往往不理想，而强磁响应性能增强COFs与糖肽之间的吸附作用。借鉴磁性MOFs的合成策略，不少磁性COFs应用于糖肽富集。Wang等[33]利用水热反应将COF-5负载于磁性石墨烯（MagG）表面，合成一类磁性复合材料MagG@COF-5。MagG@COF-5兼具了COF-5独特的π-π电子结构和磁性石墨烯的高磁响应优势，提供了捕获目标肽的大量亲和位点。经磁性石墨烯复合后，COFs层对目标肽的吸附力大大增强。MagG@COF-5富集效率极高，在1 μl人血清中可鉴定到232个N-糖肽。Luo等[53]合成了一类具有亲水性的谷胱甘肽（GSH）复合材料MCNC@COF@GSH，经GSH修饰后的MCNC@COF吸附性能显著增强，即使在1∶50 000 IgG和BSA的胰酶消化物混合干扰下，依然保持高选择性。经10 μl人唾液样本处理后，MCNC@COF@GSH可富集到143种内源性糖肽。

2.2 COFs在磷酸肽富集的应用

MOFs对的磷酸肽富集应用主要基于MOAC法和IMAC法，而COFs在磷酸肽的富集应用目前主要集中于IMAC法。IMAC法的捕获原理主要是利用金属离子与磷酸基团之间的静电作用实现样品内磷酸肽的分离。大部分IMAC材料的富集效率容易受到表面固定化金属数量限制，COFs比表面积大，能够增加对金属离子的负载量，表面经离子配体修饰后，作为IMAC的固相基质拥有独特优势。

Xiong等[54]合成了一类以胍基作为离子配体的磁性复合材料Fe_3O_4@iCOF，利用胍基与磷酸基之间的氢键和静电作用捕获磷酸肽。胍基的p*K*a值为13.6，通常3个氮原子上都带离域正电荷，呈扁平的三角形排列，其中两个质子方向大致相同，并稳定了两个平行的氢键，这导致胍基对磷酸肽等阴离子的结合能力很强，在其表面引入羧基功能化Fe_3O_4磁性纳米颗粒后，能够覆盖胍基的氢键相互作用，使复合材料Fe_3O_4@iCOF拥有高灵敏度（0.4 fmol），经脱脂牛奶处理后，Fe_3O_4@iCOF可捕获到13个磷酸肽。

不少研究者试图将金属离子固定化于磁性COFs表面，设计合成一类用以捕获磷酸肽的功能化COFs。Gao等[55]将Zr^{4+}直接螯合于MCNC@COF表面，合成复合材料MCNC@COF@Zr^{4+}。MCNC@COF@Zr^{4+}与磷酸肽发生特异性亲和吸附，主要是利用Zr^{4+}与磷酸基之间发生螯合作用，让磷酸肽吸附于材料表面，通过离心的手段从样品中分离出来。MCNC@COF@Zr^{4+}经脱脂牛奶处理后，利用MALDI-TOF-MS可检测到14个磷酸肽峰。Wang等[56]将Ti^{4+}直接螯合在TpPa-2-COFs上，合成复合材料TpPa-2-Ti^{4+}。经HeLa细胞裂解胰酶消化物处理后，TpPa-2-Ti^{4+}可鉴定出对应的7 432个磷酸肽。

将金属离子直接固定于COFs表面，可以实现磷酸肽的多样化富集，但是COFs经过多步修饰后，其空间位阻变大，导致目标肽的检测灵敏度和选择性较差。针对上述问题，He等[57]合成了一类复合材料Fe_3O_4@TAPTDHTA-Ti^{4+}，该材料固有的双官能团COFs壳为Ti^{4+}提供了大量的螯合位点，减少了表面的空间位阻，提高了对磷酸肽的富集效率。Fe_3O_4@TAPTDHTA-Ti^{4+}灵敏度高（0.05 nmol/L），选择性高（β酪蛋白∶BSA酶解产物=1∶50 000），

吸附容量可达到62.9 mg/g。HeLa细胞裂解胰酶消化物经过Fe_3O_4@TAPTDHTA-Ti^{4+}富集后，可鉴定出3 333个磷酸肽和3 492个磷酸化位点。

3　总结与展望

有机框架材料凭借高比表面积、尺寸形状可控性、表面可修饰性等优势，成为多肽预富集研究的热门选材。直接对复杂生物样品进行MS检测，效果不佳，采用有机-框架进行预富集，不仅可以减少蛋白质组干扰，还能提高目标肽的检测灵敏度。复杂的生物样品的蛋白质组学发展与人类健康息息相关，蛋白质翻译后修饰方式对肿瘤、心脑血管疾病等研究具有重大意义，糖基化和磷酸化蛋白或多肽的分析鉴定是目前生物分析的研究热点之一。

本文整理和总结了近5年来用以富集人血清、人唾液以及人血浆等生物样品多肽的新型MOFs和COFs，归纳总结了许多新型MOFs和COFs修饰方式以及富集原理。MOFs和COFs在翻译后修饰多肽的富集应用上具有一定的相似性，借鉴HILIC材料的设计思路，MOFs和COFs可以采用亲水性基团修饰、亲水化合物修饰、增强磁响应性能等多种方式进行亲水性能改造，利用糖基与材料之间的氢键、静电作用等多种方式高效富集糖肽。针对磷酸肽的富集，不少研究者将MOFs和COFs改装成一系列MOAC材料和IMAC材料，通过配体置换、改性、固定化离子等多种方式增强金属配体与磷酸基之间的亲和作用，高效捕获磷酸肽，减少富集损失。

以往绝大多数有机-框架材料仅能特异性富集某一种或某一类目标肽，现如今不少MOFs和COFs经过优化修饰后，可以对糖肽和磷酸肽同时实现双亲和富集[60-61]。近年来，多肽类药物在临床应用广泛，其来源广、种类多样，成分复杂，难以直接分析。这类药物往往稳定性不佳，容易失活，在室温下难以保存。MOFs和COFs稳定性相对较好，经MOFs和COFs所捕获的多肽，不经过洗脱，在室温短时间进行保存，这有利于多肽进行色谱法定性和定量分析。因此，构筑高稳定性MOFs和COFs对多肽的分析有着重要意义。

随着多样化的多肽类药物的陆续出现，单一有机框架材料难以满足更为复杂生物样品的富集要求，但是新型有机框架材料的研究目前处于起步阶段，构筑高稳定性MOFs和COFs还存在一定的技术挑战。因此，针对有机框架材料的修饰手段、修饰策略仍然还需要进一步探索与发展。

近年来，新型组合纳米材料行业发展迅速，其优越的理化性能，在生物医药检测分析领域拥有着广阔市场。普通纳米材料通过互补优势进行复合组装，可以满足不同类型目标肽的富集需求，实现多功能一体化。面对不同样品的分析，后续对各类型材料的要求也在不断增加，新型组合材料的陆续出现将对后续探究复杂生物的糖基化和磷酸化的作用机理、展开更深层次的蛋白质组学研究具有重大意义。

相较于MOFs和COFs，HOFs具有高生物相容性、良好的自愈能力和再生能力等独特优势，其作为多肽预富集材料拥有广阔应用前景[62]。但是，HOFs稳定性差的问题已经严重损害其内在优点，不少研究者试图对HOFs的结构进行改造，增加其稳定性，有望让HOFs在多肽富集领域展开应用[63]。Yin等[64]提出利用新酸辅助晶体（AACR）救赎方法，在原有HOFs材料的骨架结构中引入多个氢键、利用其强大的π相互作用，提高PFC-1（由单体H4TBAPy构筑而成的HOFs材料）稳定性，该法在很大程度上治愈PFC-1的热损伤，使PFC-1具有较高的化学稳定性。HOFs材料一旦克服稳定性差的缺点，有望成为活性肽富集的新材料。

MALDI-TOF-MS技术常采用α-氰基-4-羟基肉桂酸（HCCA）和龙胆酸-2, 5-二羟基苯甲酸（DHB）作为大分子多肽分析的基质。由于传统MALDI基质HCCA和DHB在$m/z < 700$时自身会产生大量的基质干扰峰，因此，较少应用于小分子多肽的分析。不少具有金属基、碳基和硅基纳米结构、量子点、金属有机框架和共价有机框架等纳米基底的材料，在实际检测时不仅自身基质干扰峰干扰小，还能作为小分子物质分析辅助激光解吸/电离质谱（surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry，SALDI-MS）的基质[65]。目前，不少有机框架材料作为SALDI-MS基质检测小分子中药活性物质[66]、聚糖[67]、氨基酸[68]等物质，未来有望成为分析复杂生物样品小分子多肽的理想基质。

参　考　文　献

[1]　齐烨迪, 苏慧, 陈莉, 等. 多肽类药物研究进展. 福建分析测试, 2018, **27**(1): 23-28
Qi Y D, Su H, Chen L, *et al*. Fujian Anal Test, 2018, **27**(1): 23-28

[2] 李文龙, 张慧, 汤琦, 等. 高效液相色谱在多肽分离分析中的应用. 分析仪器, 2018, **1**: 63-67
Li W L, Zhang H, Tang Q, *et al*. Anal Instrum, 2018, **1**: 63-67

[3] 许静静, 刘幸, 周虎, 等. 翻译后修饰蛋白质组学分离方法的研究进展. 色谱, 2016, **34**(12): 1199-1205
Xu J J, Liu X, Zhou H. Chin J Chromatogr, 2016, **34**(12): 1199-1205

[4] Ning P, Cheng Y H, Xu Z, *et al*. Application of metal-organic framework materials in enrichment of active peptides. Prog Chem, 2020, **32**(4): 497-504

[5] Sun N, Wu H, Shen X, *et al*. Nanomaterials in proteomics. Adv Funct Mater, 2019, **29**(26): 1900253

[6] Sturluson A, Huynh M T, Kaija A R, *et al*. The role of molecular modelling and simulation in the discovery and deployment of metal-organic frameworks for gas storage and separation. Mol Simul, 2019, **45**(14-15): 1082-1121

[7] Campbell M G, Dinca M. Metal-organic frameworks as active materials in electronic sensor devices. Sensors, 2017, **17**(5): 1108

[8] Ni M, Gong M, Li X, *et al*. Dimensions of fluorescence kinetic concentration of doped morphology homologs synthesized by TCPP and UiO-66 MOF. Appl Mater Today, 2021, **23**: 100982

[9] Shao D, Shi J, Zhang J, *et al*. Solvent impedes CO_2 cycloaddition on metal-organic frameworks. Chem Asian J, 2018, **13**(4):386-389

[10] Osterrieth J W M, Fairen-Jimenez D. Metal-organic framework composites for theragnostics and drug delivery applications. Biotechnol J, 2021, **16**(2): 2000005

[11] Yang S S, Wang C, Yu X, *et al*. A hydrophilic two-dimensional titanium-based metal-organic framework nanosheets for specific enrichment of glycopeptides. Anal Chim Acta, 2020, **1119**: 60-67

[12] Xie Z, Yan Y, Tang K, *et al*. Post-synthesis modification of covalent-organic frameworks for ultrahigh enrichment of low-abundance glycopeptides from human saliva and serum. Talanta, 2022, **236**: 122831

[13] Karmakar A, Illathvalappil R, Anothumakkool B, *et al*. Hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs): a new class of porous crystalline proton-conducting materials. Angew Chem Int Edit, 2016, **55**(36): 10667-10671

[14] Peng J, Wu R A. Metal-organic frameworks in proteomics/peptidomics-a review. Anal Chim Acta, 2018, **1027**: 9-21

[15] Saeed A, Hussain D, Saleem S, *et al*. Metal-organic framework-based affinity materials in proteomics. Anal Bioanal Chem, 2019, **411**(9):1745-1759

[16] Millar A H, Heazlewood J L, Giglione C, *et al*. The scope, functions, and dynamics of posttranslational protein modifications. Annu Rev Plant Biol, 2019, **70**: 119-151

[17] Suttapitugsakul S, Sun F, Wu R. Recent advances in glycoproteomic analysis by mass spectrometry. Anal Chem, 2020, **92**(1):267-291

[18] Ruhaak L R, Xu G, Li Q, *et al*. Mass spectrometry approaches to glycomic and glycoproteomic analyses. Chem Rev, 2018, **118**(17): 7886-7930

[19] 高文杰, 白玉, 刘虎威. 功能化磁性纳米材料在糖蛋白及糖肽富集中的研究进展. 色谱, 2021, **39**(9): 981-988
Gao W J, Bai Y, Liu H W. Chin J Chromatogr, 2021, **39**(9): 981-988

[20] Liang A X, Tang B, Sun L Q, *et al*. New materials for the separation and enrichment of N-glycopeptides/glycoproteins. Prog Chem, 2019, **31**(7): 996-1006

[21] 黄诗琪, 张启伟, 朱天容, 等. 新型糖基化多肽富集材料的研究进展. 应用化学, 2021, **38**(11): 1423-1431
Huang S Q, Zhang Q, Zhu T R, *et al*. Chin J Appl Chem, 2021, **38**(11):1423-1431

[22] 顾晨露, 王启晓, 田胜, 等. 亲和分离技术在蛋白质糖基化修饰研究中的应用进展. 江苏大学学报(医学版), 2021, **31**(5): 443-447
Gu C L, Wang Q X, Tian S, *et al*. J Jiangsu Univ Med Ed, 2021, **31**(5): 443-447

[23] Zhang Y W, Li Z, Zhao Q, *et al*. A facilely synthesized amino-functionalized metal-organic framework for highly specific and efficient enrichment of glycopeptides. Chem Commun, 2014, **50**(78):11504-11506

[24] Liu Q, Xie Y, Deng C, *et al*. One-step synthesis of carboxyl-functionalized metal-organic framework with binary ligands for highly selective enrichment of N-linked glycopeptides. Talanta, 2017, **175**: 477-482

[25] Peng J, Hu Y, Zhang H, *et al*. High anti-Interfering profiling of endogenous glycopeptides for human plasma by the dual-hydrophilic metal-organic frameworks. Anal Chem, 2019, **91**(7): 4852-4859

[26] Wang Y, Wang J, Gao M, *et al*. Functional dual hydrophilic dendrimer-modified metal-organic framework for the selective enrichment of N-glycopeptides. Proteomics, 2017, **17**(10): 1700005

[27] Li D, Zhang J, Xie G, *et al*. A dual-zwitterion functionalized ultra-hydrophilic metal-organic framework with ingenious synergy for enhanced enrichment of glycopeptides. Chem Commun, 2019, **55**(93): 13967-13970

[28] Chiang C, Chen W, Chang H. Nanoparticle-based mass spectrometry for the analysis of biomolecules. Chem Soc Rev, 2011, **40**(3): 1269- 1281

[29] Gao M, Deng C, Zhang X. Magnetic nanoparticles-based digestion and enrichment methods in proteomics analysis. Expert Rev Proteomics, 2011, **8**(3): 379-390

[30] Zhao L, Qin H, Wu R A, *et al*. Recent advances of mesoporous materials in sample preparation. J Chromatogr A, 2012, **1228**: 193-204

[31] Yao J, Sun N, Deng C. Recent advances in mesoporous materials for sample preparation in proteomics research. Trends Anal Chem, 2018, **99**: 88-100

[32] Saleem S, Sajid M S, Hussain D, *et al*. Boronic acid functionalized MOFs as HILIC material for N-linked glycopeptide enrichment. Anal Bioanal Chem, 2020, **412**(7): 1509-1520

[33] Wang J, Li J, Gao M, *et al*. Self-assembling covalent-organic framework functionalized magnetic graphene hydrophilic biocomposites as an ultrasensitive matrix for N-linked

glycopeptide recognition. Nanoscale, 2017, **9**(30): 10750-10756

[34] Hu X, Liu Q, Wu Y, *et al*. Magnetic metal-organic frameworks containing abundant carboxylic groups for highly effective enrichment of glycopeptides in breast cancer serum. Talanta, 2019, **204**: 446-454

[35] Hu X F, Wu Y L, Deng C H. Recognition of urinary N-linked glycopeptides in kidney cancer patients by hydrophilic carbohydrate functionalized magnetic metal-organic framework combined with LC-MS/MS. Microchim Acta, 2020, **187**(11): 616

[36] Lu J, Luan J, Li Y, *et al*. Hydrophilic maltose-modified magnetic metal-organic framework for highly efficient enrichment of N-linked glycopeptides. J Chromatogr A, 2020, **1615**: 460754

[37] Yang C, Zhong X, Li L. Recent advances in enrichment and separation strategies for mass spectrometry-based phosphoproteomics. Electrophoresis, 2014, **35**(24): 3418-3429

[38] Li X S, Yuan B F, Feng Y Q. Recent advances in phosphopeptide enrichment: strategies and techniques. Trends Anal Chem, 2016, **78**: 70-83

[39] Qiu W, Evans C A, Landels A, *et al*. Phosphopeptide enrichment for phosphoproteomic analysis - a tutorial and review of novel materials. Anal Chim Acta, 2020, **1129**: 158-180

[40] Zhu X, Gu J, Yang J, *et al*. Zr-based metal-organic frameworks for specific and size-selective enrichment of phosphopeptides with simultaneous exclusion of proteins. J Mat Chem B, 2015, **3**(20): 4242-4248

[41] Yang Y C, Xia Y. Polycarboxyl metal-organic framework UiO-66-$(COOH)_2$ as efficient desorption/ionization matrix of laser desorption/ionization mass spectrometry for selective enrichment and detection of phosphopeptides. J Nanopart Res, 2019, **21**: 252

[42] Lin H, Chen H, Shao X, *et al*. A capillary column packed with a zirconium(IV) -based organic framework for enrichment of endogenous phosphopeptides. Microchim Acta, 2018, **185**(12): 562

[43] Liu Q J, Sun N R, Gao M X, *et al*. Magnetic binary metal-organic framework ss a novel affinity probe for highly selective capture of endogenous phosphopeptides. ACS Sustain Chem Eng, 2018, **6**(3): 4382-4389

[44] Cao L C, Zhao Y M, Chu Z Y, *et al*. Core-shell magnetic bimetallic MOF material for synergistic enrichment of phosphopeptides. Talanta, 2020, **206**: 120165

[45] Qi H, Li Z, Zheng H J, *et al*. Carnosine functionalized magnetic metal-organic framework nanocomposites for synergistic enrichment of phosphopeptides. Anal Chim Acta, 2021, **1157**: 338383

[46] Pu C, Zhao H, Gu Q, *et al*. Targeted immobilization of titanium (IV) on magnetic mesoporous nanomaterials derived from metal-organic frameworks for high-efficiency phosphopeptide enrichment in biological samples. Microchim Acta, 2020, **187**(10): 568

[47] Wei J P, Wang H, Luo T, *et al*. Enrichment of serum biomarkers by magnetic metal-organic framework composites. Anal Bioanal Chem, 2017, **409**(7): 1895-1904

[48] 赵雅梦, 王敏, 张凌怡, 等 . 基于MIL-100(Fe)的磁性纳米碳材料的制备及其在内源性肽富集中的应用 . 色谱, 2019, **37**(8): 831-835
Zhao Y M, Wang M, Zhang L Y, *et al*. Chin J Chromatogr, 2019, **37**(8): 831-835

[49] Zhao Y M, Zhang Q Q, Zhang L Y, *et al*. Preparation of mesoporous carbon material derived from metal-organic frameworks and its application in selective capture of endogenous peptides from human serum. Talanta, 2019, **200**: 443-449

[50] Kato M. Developments on the studies of covalent organic frameworks (COFs). J Synth Org Chem Jpn, 2019, **77**(2): 185-186

[51] 盛骞莹, 周扬, 赵治全, 等 . 共价有机骨架功能材料及其在糖肽选择性富集中的应用 . 色谱, 2021, **39**(6): 588-598
Sheng Q Y, Zhou Y, Zhao Z Q, *et al*. Chin J Chromatogr, 2021, **39**(6): 588-598

[52] Ma Y F, Wang L J, Zhou Y L, *et al*. A facilely synthesized glutathione-functionalized silver nanoparticle-grafted covalent organic framework for rapid and highly efficient enrichment of N-linked glycopeptides. Nanoscale, 2019, **11**(12): 5526-5534

[53] Luo B, He J, Li Z, *et al*. Glutathione-functionalized magnetic covalent-organic framework microspheres with zize exclusion for endogenous glycopeptide recognition in human saliva. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, **11**(50): 47218-47226

[54] Xiong F, Jiang L, Jia Q. Facile synthesis of guanidyl-based magnetic ionic covalent organic framework composites for selective enrichment of phosphopeptides. Anal Chim Acta, 2020, **1099**: 103-110

[55] Gao C, Bai J, He Y, *et al*. Postsynthetic functionalization of Zr^{4+}-immobilized core-shell structured magnetic covalent organic frameworks for selective enrichment of phosphopeptides. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, **11**(14): 13735-13741

[56] Wang H, Jiao F, Gao F, *et al*. Titanium (IV) ion-modified covalent-organic frameworks for specific enrichment of phosphopeptides. Talanta, 2017, **166**: 133-140

[57] He Y, Zhang S, Zhong C, *et al*. Facile synthesis of Ti^{4+}-immobilized magnetic covalent organic frameworks for enhanced phosphopeptide enrichment. Talanta, 2021, **235**: 122789

[58] Cheng G, Wang Z, Denagamage S, *et al*. Graphene-templated synthesis of magnetic metal-organic framework nanocomposites for selective enrichment of biomolecules. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, **8**(16): 10234-10242

[59] Waller P J, Gandara F, Yaghi O M. Chemistry of covalent-organic frameworks. Acc Chem Res, 2015, **48**(12): 3053-3063

[60] Luo B, Chen Q, He J, *et al*. Boronic acid-functionalized magnetic metal-organic frameworks *via* a dual-ligand strategy for highly efficient enrichment of phosphopeptides and glycopeptides. ACS Sustain Chem Eng, 2019, **7**(6): 6043-6052

[61] Yi L H, Yan Y H, Tang K Q, *et al*. Facile preparation of polymer-grafted ZIF-8-modified magnetic nanospheres for effective identification and capture of phosphorylated and glycosylated peptides. Anal Methods, 2020, **12**(38): 4657-4664

[62] 林祖金, 曹荣 . 多孔氢键有机框架(HOFs):现状与挑战 . 化学学

报, 2020, **78**(12): 1309-1335
Lin Z J, Cao R. Acta Chim Sin, 2020, **78**(12): 1309-1335

[63] Karmakar A, Illathvalappil R, Anothumakkool B, *et al*. Hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs): a new class of porous crystalline proton-conducting materials. Angew Chem Int Edit, 2016, **128**(36): 10825-10829

[64] Yin Q, Zhao P, Sa R J, *et al*. An ultra-robust and crystalline redeemable hydrogen-bonded organic framework for synergistic chemo-photodynamic therapy. Angew Chem Int Ed Engl, 2018, **57**(26): 7691-7696

[65] Ma W, Li J, Li X, *et al*. Nanostructured substrates as matrices for surface assisted laser desorption/ionization mass spectrometry: a progress report from material research to biomedical applications. Small Methods, 2021, **5**(10): 2100762

[66] 王静楠, 王丽丽, 胡筱, 等 . MIL-101(Cr)-表面辅助激光解吸电离-质谱法快速检测血样中的芦丁 . 分析科学学报, 2022, **38**(1): 61-65
Wang J N, Wang L L, Hu X, *et al*. J Anal Sci, 2022, **38**(1): 61-65

[67] Ma W, Xu S, Ai W, *et al*. A flexible and multifunctional metal-organic framework as a matrix for analysis of small molecules using laser desorption/ionization mass spectrometry. Chem Commun, 2019, **55**(48): 6898- 6901

[68] Fu C, Lirio S, Shih Y, *et al*. The cooperativity of Fe_3O_4 and metal-organic framework as multifunctional nanocomposites for laser desorption ionization process. Chemistry, 2018, **24**(38): 9598-9605

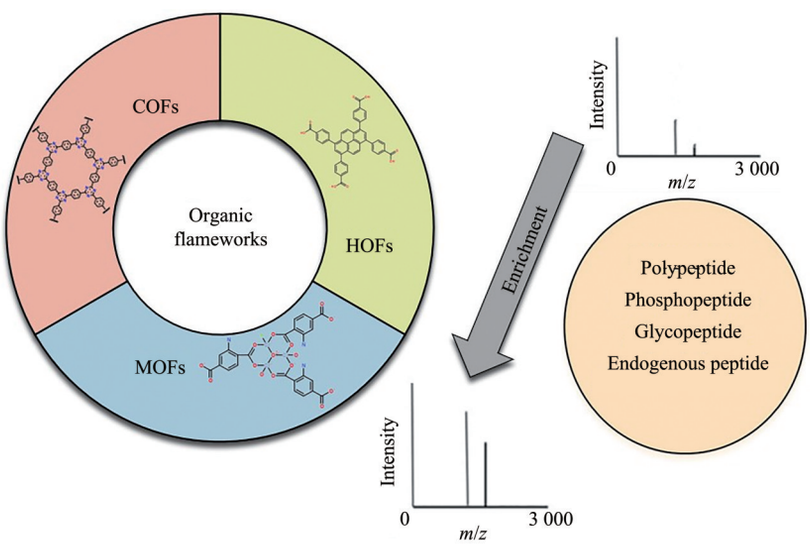
The Application of Organic Framework Materials for Peptide Enrichment*

LAI Xin-Yi[1)], WANG Jing-Nan[1)], HU Xiao[1)], LIN Wan-Zhen[1)], XU Hui-Feng[2)], YU Li-Shuang[1)**]

([1)]*College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou* 350122, China;

[2)]*Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatrics, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou* 350122, China)

Graphical abstract



Abstract　Due to their high biological activity, low toxicity, and superior biocompatibility, peptides are often utilized in cancer therapy, cellular activity simulation, and antibody detection. As a result, the detection and analysis of peptides has grown into a significant area of research. The direct detection of peptides by mass spectrometry frequently encounters significant interference, and the outcomes are frequently disappointing. Organic frameworks with plentiful pore size, large specific surface area, and simple surface functionalization are currently prevalent materials for peptide enrichment. Metal-organic frameworks (MOFs) and covalent-organic frameworks (COFs) have been used for enriching glycopeptides, phosphopeptides, and endogenous peptides. Protein glycosylation and phosphorylation are the most common post-translational modifications of proteins. Since common organic frameworks have a limited affinity for post-translationally modification peptides and their enrichment impact is not what is expected, several researchers have tried to design functional organic framework

* The work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82074005) and the Natural Science Funds of Fujian Province (2021J01925).

** Corresponding author.

Tel：86-591-22861135，E-mail：yuls66@fjtcm.edu.cn

Received：April 22，2022　Accepted：July 8，2022

materials to obtain effective peptide enrichment. Hydrophilic nanoparticles have a particular affinity for glycosyl groups and have the distinct benefit of not creating enrichment bias when capturing glycopeptides. Hydrophilic organic framework materials may be changed with hydrophilic groups, hydrophilic chemicals, and magnetic functionalization to enhance glycopeptides through hydrogen bonding, electrostatic interactions, and van der Waals forces, building on the synthesis of hydrophilic nanomaterials. The great majority of organic frameworks are made up of organic ligands that particularly bind to phosphate group. The chelation between metals, metal oxides, and phosphate groups provides the basis for capturing the peptides by organic frameworks. Therefore, in order to achieve effective phosphopeptide enrichment, numerous organic frameworks have tried to increase the affinity between organic frameworks and phosphate groups by ligand replacement, ionic ligand modification, and modification. This paper focuses on the principles and applications of MOFs and COFs for peptide enrichment in the last five years.

Key words peptide, enrichment, asorption, organic frameworks
DOI：10.16476/j.pibb.2022.0179