

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2021-035

## 合成纳米生物学——合成生物学与纳米生物学的交叉前沿

冯晴晴<sup>1</sup>, 张天蛟<sup>1,2</sup>, 赵潇<sup>1</sup>, 聂广军<sup>1</sup><sup>1</sup> 国家纳米科学中心, 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院纳米科学卓越创新中心, 北京 100190;<sup>2</sup> 吉林大学药学院, 吉林 长春 130021)

**摘要:** 近年来, 纳米材料因独特的粒径效应、比表面积大、表面易修饰等优点被广泛应用于生物学研究领域。作为生物学中的重要新兴学科, 合成生物学与纳米生物学的交叉研究是科学发展的必然结果, 推动产生了一个全新的研究领域——合成纳米生物学: 一方面, 利用合成生物学的技术获取具有特殊生物功能的生物源纳米材料, 形成以生物技术驱动的纳米材料合成理论; 另一方面, 利用纳米材料对生物体进行功能强化或者生命活动模拟, 拓展合成生物学的工程化设计构建理念。本文根据本领域的最新进展, 将合成纳米生物学分为基于基因工程化改造生物源纳米材料的“仿生命体”研究、基于纳米材料功能强化的杂合生物系统的“半生命体”研究和基于纳米材料模拟生命活动的“类生命体”研究三个细分领域。在此基础上, 重点介绍了仿生细胞膜纳米颗粒、外泌体、细菌外膜囊泡、病毒样颗粒和细菌生物被膜等生物源纳米材料的改造及功能研究, 以及纳米人工杂合细菌和细胞、人工光合系统的构建与应用。同时也介绍了纳米材料元件组装的纳米类酶、人工抗原递呈细胞、运动纳米机器人、DNA纳米机器人等仿生人工合成生物的最新研究进展。最后展望了纳米技术与合成生物学交叉领域的发展前景, 分析了合成纳米生物学在肿瘤治疗、环境修复、能源工程等方面的应用潜力; 剖析了当前“活细胞疗法”的优势与临床转化的局限性; 对智能化药物运输平台的未来发展空间进行了展望。

**关键词:** 纳米材料; 合成生物学; 合成纳米生物学; 仿生命体; 半生命体; 类生命体

**中图分类号:** Q 819 **文献标志码:** A

## Synthetic nanobiology——fusion of synthetic biology and nanobiology

FENG Qingqing<sup>1</sup>, ZHANG Tianjiao<sup>1,2</sup>, ZHAO Xiao<sup>1</sup>, NIE Guangjun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety & CAS Center for Excellence in Nanoscience, National Center for Nanoscience and Technology of China, Beijing 100190, China; <sup>2</sup>College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

**Abstract:** In recent years, nanomaterials have been widely used in biological research due to their unique particle size effect, large specific surface area and easy surface embellishment. These properties drive technological innovation

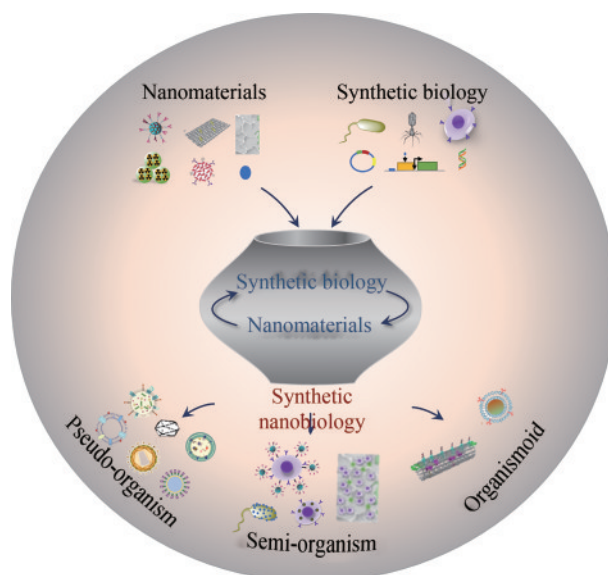
收稿日期: 2021-03-25 修回日期: 2021-07-05

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFA0208900, 2018YFE0205300); 国家自然科学基金 (31800838, 31820103004, 31730032, 31800799, 11621505); 北京市自然科学基金 (Z200020); 北京市科技新星计划 (Z201100006820031); 中国科学院高层次人才引进计划

引用本文: 冯晴晴, 张天蛟, 赵潇, 聂广军. 合成纳米生物学——合成生物学与纳米生物学的交叉前沿[J]. 合成生物学, 2022, 3(2): 260-278

Citation: FENG Qingqing, ZHANG Tianjiao, ZHAO Xiao, NIE Guangjun. Synthetic nanobiology——fusion of synthetic biology and nanobiology[J]. Synthetic Biology Journal, 2022, 3(2): 260-278

in biotechnology. However, most of these nanomaterials are obtained through chemical synthesis, and their biological functions and compatibility are limited. Synthetic biology is an important emerging discipline, and the interdisciplinary study with nanomaterials is the inevitable result of scientific development, so as to produce a new research field, synthetic nanobiology: on the one hand, we can use the technology of synthetic biology to engineer bacteria or cells and obtain biogenic nanomaterials with special biological functions, thereby forming a novel biological technology-driven nanomaterial synthesis platform; on the other hand, nanomaterials can be used to enhance the functions of living organisms or simulate life activities, so as to expand the engineering design and construction concept for synthetic biology. Herein, according to the latest development, we divide synthetic nanobiology into three subclass fields: “pseudo-organism” research on genetically engineering-modified biogenic nanomaterials, “semi-organism” research on heterozygous biological systems based on functional enhancement with nanomaterials, and “organismoid” research on the simulation of life activities based on nanomaterials. Furthermore, the modification and functional research of biogenic nanomaterials, such as biomimetic cell membranes, exosomes, bacterial outer membrane vesicles, virus-like particles, and bacterial biofilms, as well as the construction and application of artificial heterozygous bacteria and cells and artificial photosynthetic systems are introduced. Moreover, the latest research progress in biomimetic artificial synthetic biology composed of nanomaterial components, such as nano-enzymes, artificial antigen presenting cells, motion nanorobots and DNA nanorobots, is also presented. Finally, development on the intersection of nanotechnology and synthetic biology is prospected, including its application potential in tumor therapy, environmental remediation and energy production.



**Keywords:** nanomaterials; synthetic biology; synthetic nanobiology; pseudo-organism; semi-organism; organismoid

随着纳米技术高速发展，纳米材料已经渗透到包括工程学、物理学和生物学在内的多个学科研究中<sup>[1]</sup>。纳米材料是指三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围（1~1000 nm）或由它们作为基本单元构成的材料。近些年，生物材料已经进入“纳米技术”时代，纳米生物材料研究成为材

科学与生物学的连接桥梁，推动了生物医学原有领域的技术革新，如细胞/分子分离、疫苗/药物递送、体内外成像检测和组织工程再生等<sup>[2-6]</sup>。然而，目前的纳米材料还是以化学材料为设计合成源头，其生物应用几乎都集中在药物递送载体和成像探针领域；如何实现纳米材料的合成理论和

生物应用突破，成为了该领域变革性发展的关键性科学问题，而合成生物学的出现为此提供了新的创新空间。

在前基因组时代，基因工程的研究方法主要限于分子克隆和重组基因表达技术。此时基因工程尚未配备必要的知识或工具来创建能够显示微生物中调控行为的多样性和深度的生物系统。随着20世纪90年代基因组学的革命和系统生物学的兴起，为创建、控制和编程细菌或细胞的行为，“合成生物学”这一工程学领域应运而生<sup>[7]</sup>。2000—2003年是合成生物学发展起始阶段，基因遗传回路“双稳态开关”（toggle switch）、“自振荡网络”（oscillatory network）、基于群体感应的人工细胞通讯系统的构建及应用研究奠定了合成生物学的发展基础<sup>[7-10]</sup>。2004—2008年，合成生物学技术取得突破性进展，新颖的基因元件和基因回路不断出现，包括基于mRNA系统的翻译控制线路、基于AND逻辑门的基因回路以及多细胞模式的群体感应回路<sup>[11-13]</sup>。合成生物学的规模和范围快速扩展，合成生物技术与类异戊二烯生物合成研究的结合，实现了异源生产青蒿素前体；利用合成基因回路构建工程细菌，实现了肿瘤微环境响应的细胞治疗<sup>[14-15]</sup>。2009年至今，合成生物学的发展与应用已经渗透到生物、医药、农业等多个方面，带动了代谢工程、定向进化、自动化菌株工程、基因电路设计和基因组编辑等技术的发展<sup>[16]</sup>。DNA合成、遗传操作和生物传感器的快速发展极大地提高了工程改造具有复杂功能的微生物的能力，对复杂的信号网络作出响应的智能微生物的出现也是令人兴奋的成果之一。例如Tay等<sup>[17]</sup>整合汞响应性启动子和编码吸收汞的自组装细胞外蛋白纳米纤维CsgA的操纵子，设计出能够检测和隔离环境中有毒离子 $Hg^{2+}$ 的细菌。钟超课题组<sup>[18]</sup>设计蓝光感应和血液感知的群体感应基因环路，动态控制细菌生物膜的定向生物修复。这类智能设计的基因回路主要包括传感系统、处理系统和输出系统，通过巧妙设计来协助微生物自动感应外部环境或细胞内部状态进行调整，而无需人工干预，实现了合成生物工程菌在环境治理、工业生产、材料合成、智能治疗等方面的创新应用<sup>[19]</sup>。合成生物学是以工程

化设计理念，对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成。合成生物学的生物设计改造有两种理念：“自上而下”策略是基于天然生物体的特性和功能，构建具有可预测和可控制特性的遗传、代谢或生物信号网络的合成组件，赋予生物体全新的功能；而“自下而上”策略则是独立于现有的生物体功能，基于非天然组分设计并合成自然界中不存在的人工生物体<sup>[7, 20]</sup>。然而，目前这两种策略都还是以生物工程改造为主，如基因逻辑环路、特异性启动子、密码子扩展等，纳米材料的引入将为合成生物学提供全新的设计理念和功能拓展。

最近，钟超团队<sup>[21]</sup>综合了合成生物学和材料科学的工程原理，总结了将生命系统重编程为具有新兴功能和可编程功能的动态响应材料的系列研究，并提出“材料合成生物学”这一概念。作为材料科学的研究前沿，纳米材料与合成生物学的交叉也是科学发展的必然。一方面，利用合成生物学的技术获取生物源纳米材料，形成以生物技术驱动的纳米材料合成理论；另一方面，利用纳米材料对生物体进行功能强化或者生命活动模拟，拓展合成生物学的工程化设计构建理念<sup>[20-22]</sup>。在本文中，我们综合合成生物学的生命体研究和纳米材料的非生命体研究理念和技术进展，提出“合成纳米生物学”这一全新的学科增长点，并将该交叉研究领域细分为三类：①工程化的“仿生命体”，采用合成生物学策略改造宿主细胞或细菌进而获得具有特定生物功能的生物源纳米材料，如细胞膜纳米颗粒、外泌体、细菌外膜囊泡、病毒样颗粒和细菌生物被膜等；②智能化的“半生命体”，通过纳米材料对细菌或细胞进行修饰，构建纳米人工杂合生物系统，实现传统合成生物学无法满足的功能强化，如细菌机器人、人工杂合嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T）、人工光合系统等；③仿生化的“类生命体”，以合成生物学理论为指导，以纳米材料的理化性质为基础，合成组装并模拟生命活动，如纳米酶、人工抗原递呈细胞、定向运动纳米机器人、DNA纳米机器人等。

## 1 工程化的“仿生命体”研究

“仿生命体”是指利用合成生物学的技术改造宿主细菌或细胞，经过提取和纯化获得的无生命活动但有特殊生物功能的生物源纳米材料。它们继承了生命体的部分功能特点，如高生物相容性、高体内稳定性等，同时借助合成生物学改造获得全新功能，能够更好地契合体内环境和满足实际需求，如病灶靶向性、表面生物活性分子展示等，使其更加适合充当体内药物/疫苗靶向输运工具。本文将从细胞膜纳米颗粒、外泌体、细菌外膜囊泡、细菌生物被膜、病毒样颗粒（图1）等方面介绍合成纳米生物学中“仿生命体”研究的重要进展。

### 1.1 细胞膜纳米颗粒

细胞膜纳米颗粒是指通过纳米技术将提取的

细胞膜纳米化，获得由细胞膜包被的纳米颗粒或单纯的细胞膜纳米颗粒。早在20世纪60年代，科学家们就已经掌握了提取红细胞膜——“血影”的方法<sup>[23]</sup>，但将细胞膜与纳米技术结合则是在20多年后才被报道出来的<sup>[24]</sup>；之后这一策略在很长时间内并没有得到发展。直到2011年，张良方团队<sup>[25]</sup>和Merkel团队<sup>[26]</sup>分别将红细胞膜覆盖在纳米颗粒表面和微球表面，极大地延长了被载药物的半衰期，至此越来越多的细胞膜纳米载体逐渐被开发出来，如能靶向炎症部位的血小板膜纳米颗粒、具有归巢作用的肿瘤细胞膜纳米颗粒、具有纳米海绵效应的中性粒细胞膜纳米颗粒以及能够刺激T细胞成熟的树突状细胞膜纳米颗粒等<sup>[27]</sup>。

随着细胞膜纳米颗粒的快速发展，自然界存在的天然细胞膜已经不能完全满足需求，而合成

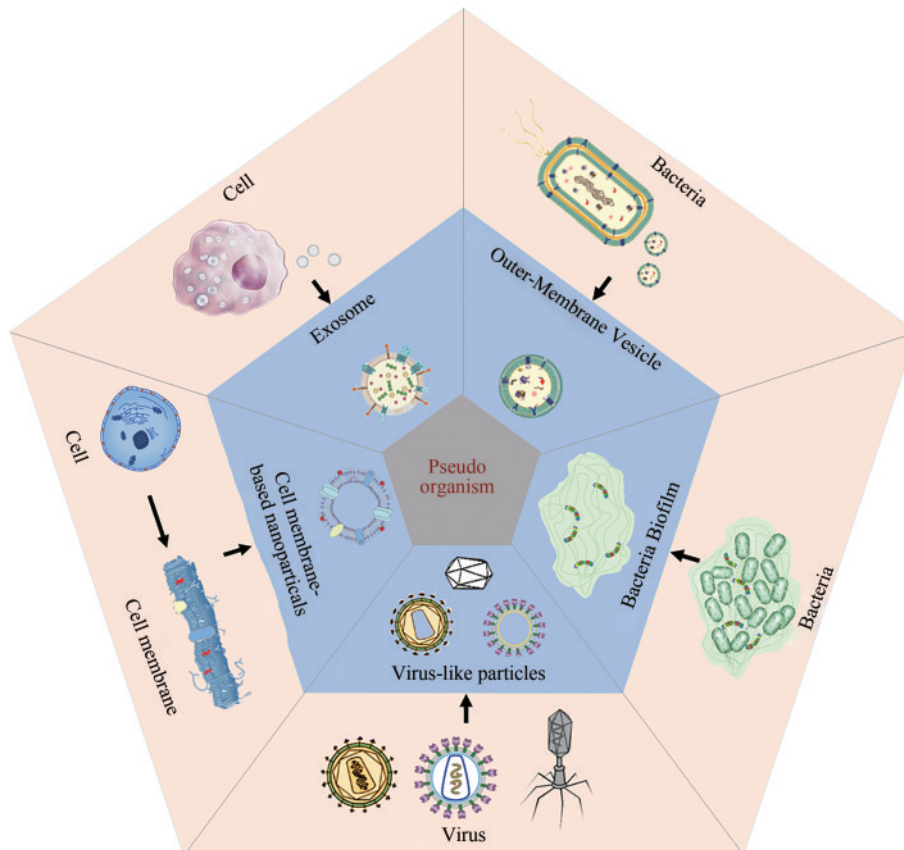


图1 通过合成纳米生物学对“仿生命体”进行工程化改造

Fig. 1 Engineering “pseudo-organism” through synthetic nanobiology

(Through the technology of synthetic biology, bacteria or cells are engineered to isolate and obtain biogenic nanomaterials with special biological functions, which are called “pseudo-organism”, including biomimetic cell membrane, exosomes, bacterial outer membrane vesicles, virus-like particles, and bacterial biofilm.)

生物学的蓬勃发展则又为这一领域注入新鲜的血液。例如,顾臻团队<sup>[28]</sup>通过基因工程改造巨核细胞,使脱落下来的血小板膜表面表达PD-1分子,使其在能靶向肿瘤运输药物的同时还能抑制微环境中的免疫检查点;周江兵团队<sup>[29]</sup>将肿瘤细胞与树突状细胞膜融合,内部包载了载有免疫佐剂CpG的聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]纳米颗粒,构建出一种能够刺激特异性T细胞活化的肿瘤疫苗。除了肿瘤以外,细胞膜纳米颗粒在其他疾病的治疗上也表现出优秀的效果,如表达有PD-L1的血小板膜纳米载体可以有效地维持胰腺 $\beta$ 细胞生命和功能,治疗早期I型糖尿病<sup>[30]</sup>;表面表达 $\alpha 4\beta 7$ 分子的T细胞膜纳米载体能够特异性地黏附在炎症肠道内皮细胞表面,一方面能够靶向运输药物,一方面为肠道提供了一层保护膜,抑制了炎症肠病的发展<sup>[31]</sup>。综上所述,以合成生物学的技术改造细胞,再通过纳米技术将其细胞膜纳米化,能够构建出具有特殊功能的细胞膜纳米载体,大大推动了该领域的发展。

## 1.2 外泌体

外泌体是细胞分泌的天然纳米颗粒,由双层磷脂层覆盖,表面具有大量生物分子,因此具有良好的生物相容性和体内稳定性,是一种理想的天然药物载体或生物功能调节剂<sup>[32-33]</sup>。然而,和细胞膜一样,天然外泌体很多时候难以满足我们的需求,因此通过基因工程改造的、具有特定功能或性状的外泌体就获得了研究者的广泛关注。

功能化外泌体的研究主要集中在以下几个方面:①改造外泌体直接用于生物功能调节,如利用基因工程技术使外泌体内部含有I $\kappa$ B突变体使其能够抑制NF- $\kappa$ B的过度激活,借助外泌体尺寸小能够穿透胎盘屏障的特性,治疗炎症导致的自发性早产<sup>[34]</sup>;②外泌体作为疫苗载体,如改造肿瘤细胞分泌的外泌体,使其表面表达链霉亲和素,再与生物素化的免疫佐剂CpG孵育,构建出能够高效刺激肿瘤特异性免疫反应的外泌体肿瘤疫苗<sup>[35]</sup>;③外泌体用于靶向运输药物或生物大分子<sup>[36]</sup>,如本团队<sup>[37]</sup>构建的表面表达有肿瘤靶向肽

iRGD的外泌体用于抗肿瘤药物阿霉素的肿瘤靶向运输, Alvarez-Erviti团队<sup>[38]</sup>构建的表达有RVG多肽的外泌体能够实现穿透血脑屏障和中枢神经系统靶向运输BACE1 siRNA从而治疗阿尔兹海默病,以及巴塞尔大学研究人员开发的“mRNA载体-中枢神经靶向-高效生产一体化”的外泌体用于治疗帕金森病等<sup>[39]</sup>;④外泌体还能作为纳米清道夫,如通过基因工程手段改造树突状细胞来源的外泌体,使其表面表达Fas配体来中和掉T细胞表面的Fas,抑制T细胞对正常组织的攻击,抑制自身免疫疾病以及迟发型超敏反应<sup>[40]</sup>。总的来说,无论是作为药物递送的载体,还是充当生物大分子的展示平台,利用合成生物学手段改造的外泌体具有很强的可操作性和实用性。

## 1.3 细菌外膜囊泡

细菌外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMV)主要是由革兰氏阴性细菌外膜出泡产生的球形天然囊泡,富含大量来自于细菌的病原相关分子模式,如脂多糖、肽聚糖、蛋白、核酸等,因此能够高效激活免疫系统,常被用作病原微生物疫苗或疫苗载体<sup>[41-44]</sup>。通过基因工程改造,将流感病毒、人乳头状瘤病毒、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、鲍氏不动杆菌的抗原融合表达在大肠杆菌产生的OMV中,能够刺激机体产生针对这些病原微生物的特异性抗体,进而起到有效预防的作用<sup>[45-50]</sup>。除了融合表达蛋白抗原,康奈尔大学的研究人员<sup>[51]</sup>通过合成生物学技术,将大肠杆菌表面的LPS中的O抗原多糖替换成目标致病菌的O抗原多糖,实现基于OMV的多糖抗原展示,刺激小鼠产生了针对目标致病菌的抗体和抵抗力。

除了病原微生物领域,OMV也常被用于肿瘤免疫治疗。天然的OMV具有免疫刺激作用,本身就具备一定的抗肿瘤活性,能够刺激IFN $\gamma$ 介导的抗肿瘤免疫反应<sup>[52]</sup>;本团队<sup>[53]</sup>在此基础上,在OMV表面融合表达了PD-1分子的胞外区,使其在有效刺激免疫系统的基础上还能够抑制肿瘤细胞对免疫细胞的耗竭,实现更强的抗肿瘤免疫效果。另外,本团队还利用基因工程和分子胶水技术,构建了一种能够快速展示肿瘤抗原的OMV肿瘤疫

苗平台，只需要合成带有标签的肿瘤抗原肽就能实现肿瘤疫苗的快速合成，这种“即插即用”的设计更加符合复杂多变的肿瘤抗原的临床需求。

总的来说，由于OMV本身具有免疫原性，使得它在疫苗载体方面获得广泛关注和应用，但是目前我们对OMV的结构、成分的了解还不够深入，仍需要进一步的研究和探索才会使OMV疫苗有机会应用到临床一线。

#### 1.4 细菌生物被膜

细菌生物被膜 (bacteria biofilm) 是由细菌分泌的能包裹自身的多聚物基质，主要成分有DNA、RNA、淀粉样蛋白、多聚物基质以及菌体本身，能将细菌黏附于物体表面，并具有帮助细菌在恶劣环境中存活的作用<sup>[54-56]</sup>。一般情况下，生物被膜的存在大多对人类不利，如生物被膜附着在医疗设备表面，将会引起严重的感染或死亡；生物被膜的存在也会导致牙菌斑的形成，进而腐蚀牙齿。然而从材料角度来看，生物被膜是一种很好的生物黏附材料。大肠杆菌的生物被膜中主要起组装黏附作用的是淀粉样蛋白Curli，其主要亚基是CsgA蛋白。作为一种单一蛋白质，CsgA蛋白具有组装成淀粉样纳米纤维的能力，是基于生物被膜的黏附材料开发首选<sup>[57]</sup>。此外，枯草芽孢杆菌分泌的生物被膜也在近些年来被广泛研究，与大肠杆菌不同，该生物被膜主要蛋白质为TasA，具有可塑的黏弹性、温和的抗菌性以及形成水-气界面的倾向性，因此TasA在生物材料领域中也具有很强的应用价值<sup>[58]</sup>。

钟超团队<sup>[59]</sup>常年致力于该领域的研究，开发了多种基于生物被膜的生物黏附材料和体系，比如将CsgA与藤壶和贻贝分泌的足丝黏蛋白融合表达，经过大肠杆菌表达纯化获得了一种生物水下纳米纤维黏合剂；在CsgA上连接His标签，并构建蓝光控制的蛋白表达系统，在纳米颗粒表面修饰能够结合His标签的次氨基三乙酸基团，通过控制蓝光的照射面积和时间即可实现纳米颗粒可控自组装<sup>[60]</sup>；构建具有血液响应性的基因调控线路，控制“CsgA-足丝黏蛋白”的表达，带有这一基因线路的大肠杆菌能够准确识别肠道出血点，并在

原位分泌“活胶水”，实现精准的修复，为消化道出血的治疗提供新策略<sup>[18]</sup>。大肠杆菌Curli系统蛋白分泌能力不足（仅限于分泌短肽或包含最多59个氨基酸的蛋白结构域）及安全性问题，从而限制了其生物被膜活体材料的功能范围。而枯草芽孢杆菌具有生物安全性和强大的蛋白分泌能力，利用合成生物学技术将不同功能的蛋白或结构域与TasA融合表达并分泌，在胞外形成功能性纳米纤维，有潜力作为生物材料、生物医学、环境能源、海洋工业等领域的活体生物材料制造平台<sup>[55]</sup>。总之，通过精准的合成生物学设计，就能够将原本有害的生物被膜改造为高效的基于天然纳米纤维的生物黏附体系，有潜力在生物医药领域发挥重要作用。

#### 1.5 病毒样颗粒

病毒样颗粒 (virus like particle, VLP) 是通过基因工程重组表达的病毒蛋白经过自组装形成的类病毒复合物，其内部不含有病毒核酸，不可自主复制，因此能够引起类似病毒的生物学反应而没有传染性/致病性<sup>[61-62]</sup>。VLP表面具有很多重复的蛋白结构，能够与B细胞表面的受体产生多价态结合<sup>[62]</sup>，同时也可以被抗原递呈细胞摄取处理并激活T细胞，因此VLP常常被设计成疫苗载体，用于疾病的预防和治疗<sup>[63]</sup>。例如，华盛顿大学的King团队<sup>[64-66]</sup>通过计算机拟合构建了一种能够控制表面蛋白数量的人工VLP，利用融合表达的方式在这种VLP表面展示了多种病毒抗原，如新冠病毒、艾滋病毒、呼吸道合胞病毒等，有效增加了抗原拷贝数，使其具有更强的免疫原性；牛津大学的Howarth团队<sup>[67]</sup>则考虑到融合表达有外源抗原的VLP可能会影响其自组装过程，因此设计了一种与“即插即用”OMV疫苗载体类似的VLP载体，在自组装完成后利用分子胶水来抓取抗原；麻省理工学院的Kiessling团队通过在噬菌体Q $\beta$ 表面修饰了一层甘露糖配体芳基甘露糖苷，使其能够通过树突状细胞表面的C型凝集素受体诱导其成熟和炎症因子释放，进而介导1型辅助型T细胞免疫应答，说明VLP在细胞免疫过程中同样具有非常好的应用前景<sup>[63]</sup>；通过在VLP表面融合表达修

饰一种来自贾第虫的变异特异性表面蛋白，能够抵挡小肠消化液水解，以此构建一种口服VLP疫苗，在流感病毒的预防中展现出良好的效果<sup>[68]</sup>。

除了疫苗载体应用外，由于VLP不含病毒核酸，其内部会存在一定的空间，很多研究也将VLP作为药物或核酸等生物大分子的递送载体。如蔡宇伽团队<sup>[69]</sup>利用VLP构建了一种递送mRNA载体，运输Cas9 mRNA进而实现对靶细胞的基因编辑，克服腺相关病毒等载体运载能力小的问题，在黄斑性病变的小鼠模型中取得了敲除40%靶基因的同时几乎没有脱靶效应产生的治疗效果。

总的来说，由于结构可控和成分明确，VLP是目前最具开发前景的疫苗载体之一；同时通过人为改造，还可以将其转化为递送载体，是一种实用性特别强、灵活性特别高的“仿生命体”。

## 2 智能化的“半生命体”研究

随着合成生物学的发展，通过基因工程改造并利用细菌、细胞等生命体治疗疾病，是目前的研究热点，特别是利用基因改造的T细胞（如CAR-T）治疗肿瘤，已经在临床上大获成功。传统的合成生物学主要集中在基因逻辑环路的构建，使工程化细菌和细胞能够实现活性分子的可控合成和释放。然而，一些特殊功能如体内示踪、实时操控等，则无法实现。因此，通过纳米材料对细菌或细胞进行修饰，构建纳米人工杂合生物系统，实现传统合成生物学无法满足的功能强化，这些由生命体和纳米材料组装的“半生命体”代表着细菌或细胞治疗的未来发展方向之一。

### 2.1 细菌机器人

#### 2.1.1 细菌疗法的发展与应用

早在19世纪，人们就发现感染梭菌或丹毒的肿瘤患者会出现自发性的肿瘤消减<sup>[70-72]</sup>。随后在20世纪初，肿瘤免疫治疗先驱Coley医生将热灭活链球菌和沙雷氏菌制备成“科利毒素”，在多种肿瘤患者中明显改善病情<sup>[72]</sup>。20世纪70年代，卡介苗芽孢杆菌被FDA批准用于治疗浅表非肌肉浸润性膀胱癌。尽管经过了长达一个世纪的探索，

卡介苗的抗肿瘤疗效也得到了广泛的关注和认可，但是细菌感染和毒性仍然是细菌疗法的主要障碍<sup>[73-74]</sup>。随着基因工程技术的发展，减毒沙门氏菌和产气荚膜梭菌逐渐被开发出来并在肿瘤治疗研究中发挥重要作用<sup>[74]</sup>。进入21世纪，纳米技术发展迅速，纳米材料与细菌疗法的交叉研究逐渐崭露头角：结合合成生物学的生物模块改造和纳米材料的化学元件修饰，构建智能型“纳米杂合细菌”，可以实现精准调控细菌的运动、代谢和活性分子合成及控释等行为。

由于肿瘤局部的缺氧环境和免疫抑制，细菌在肿瘤组织内的选择性定殖决定了细菌作为靶向性“抗癌药”或药物载体的潜力<sup>[75]</sup>。完美的癌症疗法可以想象为一个可以执行多项功能的“机器人”：靶向肿瘤、产生细胞毒性分子、自我推进、对触发信号做出反应、感知局部环境、产生外部可检测的信号。细菌具有执行这些功能的生物学机制，可作为癌症治疗“机器人”<sup>[75]</sup>。相比被动疗法（化疗和放疗）对肿瘤组织的低选择性和渗透性，微小的智能化“细菌机器人”可以特异性地靶向肿瘤组织，渗透到肿瘤内部区域，并且感应肿瘤微环境内部生化或外部物理信号，实现高效精准的肿瘤治疗<sup>[70, 75]</sup>。目前，这种“细菌-纳米材料”杂合系统的应用研究已经覆盖多个方向，包括免疫治疗、光控细菌代谢治疗、光热治疗、光动力治疗、药物递送与控释以及生物成像等<sup>[76-83]</sup>。根据细菌机器人的响应控制类型，可大概分为光响应型、磁驱动型、超声感应型等<sup>[76-83]</sup>（图2）。

#### 2.1.2 光响应型细菌机器人

目前，细菌的光响应能力一般是通过含有光控启动子的基因环路或纳米光敏材料修饰实现<sup>[70, 84]</sup>。王汉杰团队<sup>[76]</sup>利用响应蓝光的启动子质粒对细菌进行基因工程改造，实现TGF- $\beta$ 1蛋白和IFN- $\gamma$ 蛋白的光控表达；随后通过壳聚糖-海藻酸钠交联凝胶将稀土上转换纳米材料与工程菌包裹后口服递送至肠道，稀土上转换纳米材料将近红外光转换为局部有效的蓝光，避免了蓝光组织穿透性差、神经毒性强的问题；这种“细菌-纳米材料”杂合系统实现了从体外控制肠道内细菌行为，能够有效地抑制小鼠溃疡性结肠炎和肿瘤生长。张先正团队<sup>[77]</sup>则将碳量子点掺杂的氮化碳纳米粒子

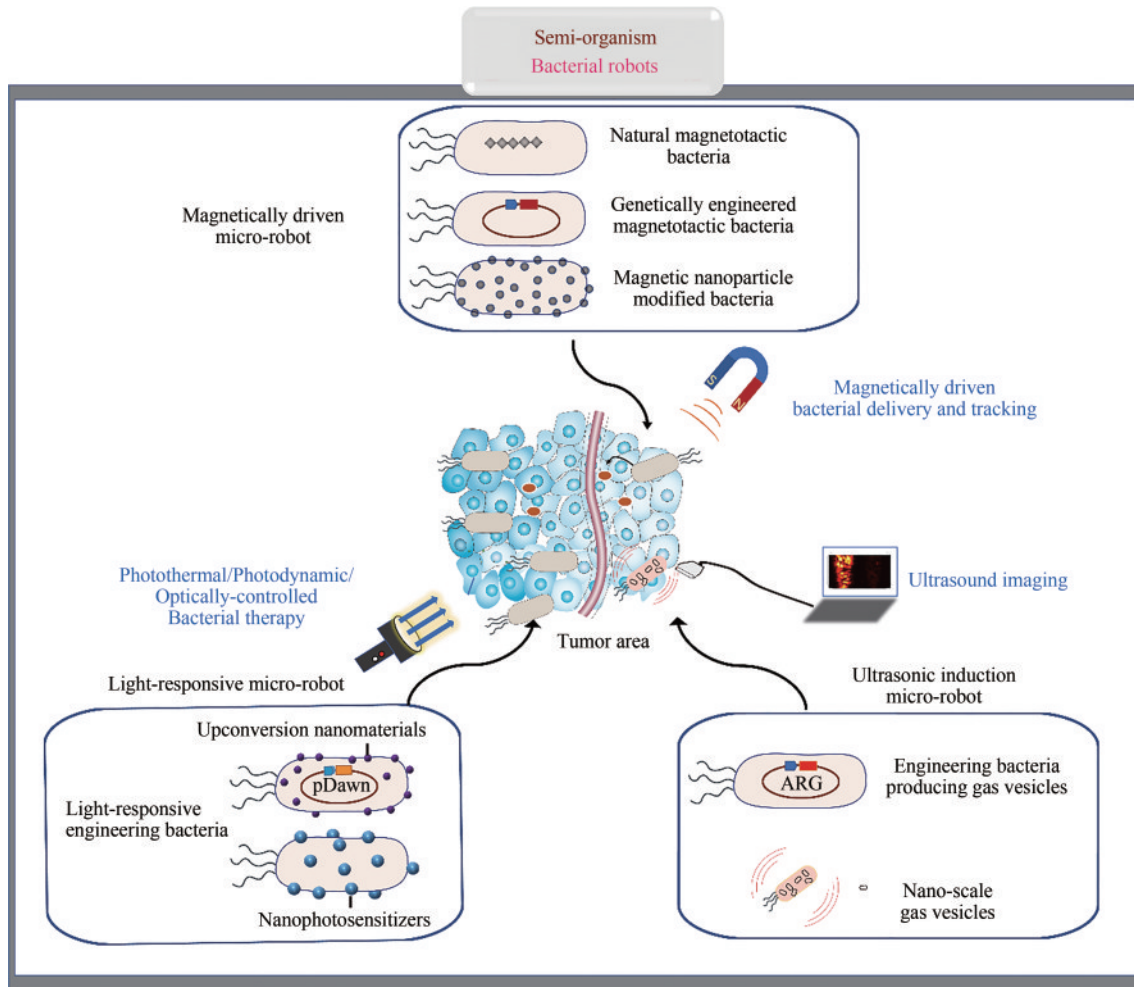


图2 细菌机器人的设计与应用

Fig. 2 Design and applications of bacterial robots

(Nanomaterials are used to modify bacteria to build bacterial robots with special functions, including magnetic driven bacterial robots, light responsive bacterial robots, and ultrasonic sensing bacterial robots, which can realize *in vivo* monitoring and real-time control through external physical signals.)

修饰在细菌表面，同时通过基因工程改造使细菌表达一氧化氮合成酶，实现了在光照条件下纳米粒子光电反应产生的电子进入细菌发生内源性 $\text{NO}_3^-$ 还原和一氧化氮生成，最终引起肿瘤细胞凋亡；此项研究借助纳米材料的修饰实现了对细菌代谢的精准调控。此外，蔡林涛团队<sup>[78]</sup>通过将负载光敏剂吡咯菁绿的纳米颗粒修饰在减毒沙门氏菌表面，借助于细菌本身的肿瘤靶向性，开发出了可用于肿瘤局部光热治疗和光动力治疗的细菌机器人。

### 2.1.3 磁驱动型细菌机器人

趋磁性是构建磁驱动型细菌机器人的关键，目前主要有三种策略获得带有趋磁性的细菌，分

别是天然趋磁细菌、合成生物学改造以及磁性纳米材料修饰。

海洋趋磁细菌可在细胞内形成磁性纳米颗粒（又称“磁小体”），对地球磁场产生趋磁响应，具有天然的磁敏性，因此常被研究者用于磁驱动型细菌机器人的主体。Martel团队<sup>[85]</sup>利用趋磁细菌MC-1，在磁场引导下菌群通过“磁气浮作用”迁移至低氧区域，将表面修饰的载有药物的纳米脂质体转运到肿瘤区域。蔡林涛团队<sup>[80]</sup>以海洋趋磁螺菌AMB-1作为主体，通过迈克尔加成反应将负载ICG的纳米颗粒偶联在细菌表面，构建一种顺序性磁驱动和光触发的细菌机器人；通过磁共振和荧光成像可控制和跟踪监测其在体内的运动

路线, 在肿瘤部位通过激光照射可实现光热治疗, 为实现肿瘤精准治疗开辟了新途径。

除了天然趋磁细菌外, 利用合成生物学的基因工程技术改造细菌, 使其细胞内表达铁存储蛋白或铁结合蛋白也可以用来磁化天然非磁性细菌<sup>[86]</sup>。Gueroui 团队<sup>[87]</sup>利用合成生物学技术在大肠杆菌内表达铁储存蛋白, 然后将细菌培养在富含铁的培养基, 经生物矿化后在细菌内形成富含铁、氧、磷的无定形氧化铁矿物质。这种磁响应大肠杆菌可通过细胞分裂传给子代, 具有作为磁驱动型细菌机器人的潜力。

趋磁细菌的磁敏性归因于胞内合成的“磁小体”; 受此启发, 新型的磁驱动型生物杂合系统可通过偶联磁性纳米材料来实现<sup>[87]</sup>。Sitti 团队<sup>[81]</sup>将嵌合有磁性纳米材料和阿霉素的聚电解质多层微粒附着在大肠杆菌表面, 在磁力驱动作用下, 这种磁驱动型微纳生物杂合系统可快速地将阿霉素输运至肿瘤部位。张立团队<sup>[88]</sup>将磁性纳米材料修饰在螺旋微藻的表面, 在外部磁场控制下可靶向运动至深层组织; 微藻内含有的叶绿素具有荧光特性, 无需修饰即可用于体内荧光成像和远程诊断感应。无独有偶, 周民团队<sup>[82]</sup>同样将磁性材料修饰在微藻表面, 实现磁驱动型肿瘤靶向, 更重要的是微藻中叶绿体的光合作用和光敏特性能够增强放疗的治疗效果和实现光动力协同治疗。总之, 利用磁性纳米材料对非趋磁细菌进行磁动力改造的策略, 让研究不再局限于天然趋磁细菌, 增加了可选择性。

#### 2.1.4 超声感应型细菌机器人

相比于光学、磁共振和核医学成像领域, 超声成像领域一直缺乏有效的纳米尺度造影剂, 限制了超声成像的发展<sup>[89]</sup>。2014年, Shapiro 团队<sup>[90]</sup>发现某些水下光合生物体(如鱼腥藻)中会表达一种具有充气纳米结构的蛋白, 作为它们调节浮力的一种手段; 这种纳米气体囊泡可以产生稳定的超声对比度, 适合作为超声成像剂。在2019年, Shapiro 团队<sup>[83]</sup>通过基因重组技术, 优化并整合编码气体囊泡的工程基因簇到大肠杆菌和沙门氏菌的基因组中, 构建了能产生纳米气囊的工程菌株。研究发现这种工程菌能够以低于 $10^3 \text{ g/cm}^3$ 的体积密度、小于 $100 \mu\text{m}$ 的分辨率进行无创超声成像,

且检测深度超过 $10 \text{ cm}$ , 能在胃肠道和肿瘤中进行定位成像。他们的研究创造性地发展了一种能够无创、准确、可实时监控细菌运动的技术, 为细菌疗法在胃肠区及肿瘤区的精准控制和治疗诊断提供了基础。未来, 这种工程化的声感探测器有潜力深入胃肠道来监测胃肠道的生理环境与肠道菌群的动态变化, 成为胃肠疾病的诊断工具。

## 2.2 人工杂合CAR-T

### 2.2.1 CAR-T疗法的发展与挑战

肿瘤细胞膜上的主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex-I, MHC-I) 缺失及其与内源性 T 细胞受体之间的低亲和力是阻碍免疫治疗发展的一个关键问题<sup>[91]</sup>。利用 CAR 基因对 T 细胞进行基因工程改造, 修饰后的 T 细胞能够产生不依赖于 MHC-I 的肿瘤细胞识别和杀伤, 在血液肿瘤的临床治疗中展现出出色的抗肿瘤能力<sup>[92]</sup>。目前, CAR-T 疗法研究主要集中在 CAR 基因结构的设计上, 比如融合有共刺激结构域的第二、三代 CAR-T 增强抗肿瘤效果, 表达自杀基因的 CAR-T 实现体内可控, 具有识别逻辑门的 CAR-T 能够提高肿瘤特异性等<sup>[93-94]</sup>。然而, 对实体瘤治疗效果不佳是 CAR-T 疗法面临的主要问题<sup>[95]</sup>。与血液肿瘤不同, 实体瘤具有复杂的肿瘤微环境, 妨碍杀伤性 T 细胞进入肿瘤区域, 同时抑制肿瘤浸润淋巴细胞的活化, 这些免疫抑制效应明显影响了 CAR-T 治疗效果<sup>[96]</sup>。因此, 亟需开发新的方法来完善和增强 CAR-T 疗法以协助治疗实体瘤; 借助纳米技术的优势, 利用功能纳米材料来辅助 CAR-T 疗法, 构建人工杂合 CAR-T 在实体瘤治疗的研究已经取得初步成效(图3)。

### 2.2.2 人工杂合 T 细胞

为克服传统 CAR-T 疗法的局限, 研究者将具有靶向、示踪、控制、调节等不同功能纳米材料结合到 T 细胞上(“背包”系统)。2010年, Irvine 团队<sup>[97]</sup>将载有细胞因子的纳米颗粒通过化学偶联在 CAR-T 细胞膜上, 通过细胞因子的“自分泌”刺激增强了 CAR-T 的治疗效果; 随后在 2018 年, 该团队<sup>[98]</sup>开发一种新型的 T 细胞受体响应型的纳米凝胶, “打包”大量细胞因子并结合在 CAR-T 细

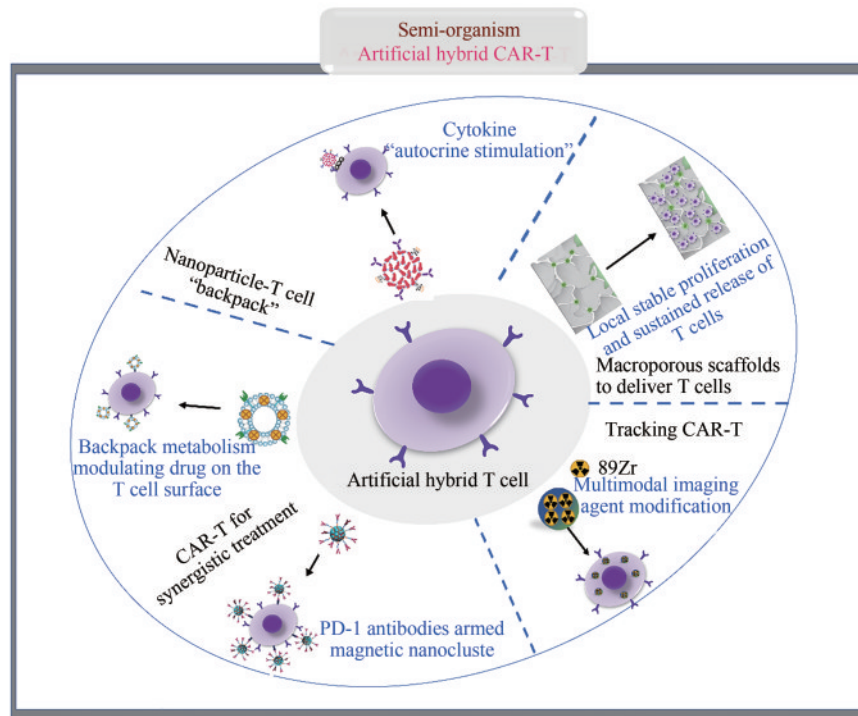


图3 利用纳米技术构建人工杂合 CAR-T 的不同策略

Fig. 3 Multiple strategies for construction of artificial hybrid CAR-T using nanotechnology

(Artificial heterozygous T cells were constructed by heterozygous modification and functional enhancement of T cells using different nanotechnologies and materials to achieve local stable expansion of adoptive cell therapy, continuous “autocrine” of cytokines, *in vivo* monitoring and synergistic therapy.)

胞膜上，在 CAR-T 细胞识别肿瘤细胞后才开始释放药物，增强了肿瘤特异性和对实体瘤的治疗效果，减少了脱靶效应引起的毒副作用。

采用微纳生物材料装载 CAR-T 的策略能够实现 CAR-T 在肿瘤局部的持续存在和肿瘤杀伤。Stephan 团队<sup>[96]</sup>将胶原模拟肽整合到聚合藻酸钠的大孔支架中作为 CAR-T 传递和释放平台，植入在肿瘤区域附近或肿瘤切除部位，有效协助了 CAR-T 在肿瘤局部的稳定扩增和持续释放，有效抑制了卵巢癌的生长和乳腺癌切除后的复发。

单一的 CAR-T 疗法对实体瘤的疗效依然有限，通过联合化疗、光热治疗、代谢调控或其他免疫治疗能够产生协同治疗效应。张灿团队<sup>[99]</sup>采用脂质插入技术将脂质与脂质代谢调节药物阿伐麦布通过点击化学反应偶联到 CAR-T 细胞上实现了对实体瘤的联合治疗。顾臻团队<sup>[100]</sup>将光热治疗与 CAR-T 治疗相结合，局部注射载带光敏剂 ICG 的 PLGA 纳米粒子于肿瘤部位，通过光热治疗促进

CAR-T 在实体瘤内的富集与激活，增强了肿瘤治疗效果。Dong 团队<sup>[101]</sup>等利用荧光性载带阿霉素的纳米颗粒和 IL-13 对 CAR-T 进行修饰，提高了其对脑肿瘤的靶向性并实现了协同治疗。此外，谢海燕团队<sup>[102]</sup>在效应 T 细胞上结合响应性 PD-1 抗体和磁性纳米簇，在外界磁场引导下可将 T 细胞募集到肿瘤部位，同时在微酸肿瘤微环境中 PD-1 抗体可以响应性释放，和 T 细胞一起发挥协同肿瘤杀伤效果。这一研究表明联合 CAR-T 疗法和免疫检查点抑制剂治疗这两大核心技术可以提高对实体瘤的治疗效果。

体内细胞追踪技术可以帮助我们更好地了解 CAR-T 细胞的体内分布、局部浸润、持久性和治疗功效等。Aras 团队<sup>[103]</sup>开发了一种基于双模式正电子发射断层扫描/近红外荧光的人工杂合 CAR-T 成像平台；采用 <sup>89</sup>Zr 和含近红外荧光成分的二氧化硅纳米颗粒对 CAR-T 进行标记，利用双模式正电子发射断层扫描/近红外荧光成像实现了 CAR-T 的

体内生物分布监测，为评估 CAR-T 疗法在实体瘤中的治疗模式提供指导。

### 2.3 人工光合系统

人工光合作用，是模拟自然界中通过光合作用实现对太阳能的转化、存储和利用的光催化过程，是应对全球能源挑战的重要途径<sup>[104]</sup>。杨培东团队<sup>[105]</sup>基于无机半导体纳米材料的光捕获性能及生物有机体的生物催化作用，构建光合半导体生物杂合系统和全细胞光敏化体系（图4），实现了太阳能燃料和太阳能化学品的高效生产。

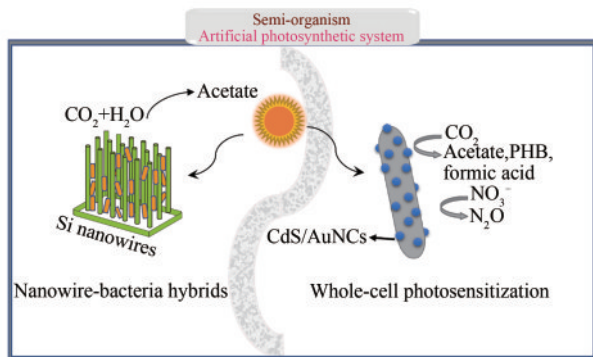


图4 人工光合系统

**Fig. 4** Artificial photosynthetic system; (Acetogenic bacteria were loaded on light-harvesting nanowire arrays, or bacteria were photosensitized with CdS or AuNCs nanomaterials, which enables photosynthesis of carbon products and nitrogen products.)

2015年，杨培东团队<sup>[106]</sup>将产乙酸菌-卵形链球菌（*Sporomusa ovata*）装载到具有光捕获能力半导体纳米线（硅和二氧化钛光敏纳米线）的光电化学系统中，实现了微生物的电合成。高表面积的纳米线阵列可捕获光能，纳米线电极产生局部厌氧环境可维持卵形链球菌的生存，将CO<sub>2</sub>转化为乙酸。与此相似，利用具有H<sub>2</sub>催化作用的铂基和镍基作为阴性电极与甲烷八叠球菌（*Methanosarcina barkeri*）组合，可将CO<sub>2</sub>转化为甲烷<sup>[107]</sup>；利用H<sub>2</sub>催化剂的钴基材料与基因工程富营养的富养小球藻（*Ralstonia eutroph*，后更名为*Cupriavidus necator*）结合使用，可用CO<sub>2</sub>来生产聚羟基丁酸酯（polyhydroxybutyrate, PHB）和杂醇<sup>[108]</sup>。总之，这套光合半导体生物杂合催化系统的人工光合效

果可以把CO<sub>2</sub>经过化学反应转化成各式各样的化学品。

在进行无机阴极材料与细菌之间的界面研究时发现，阴极附近pH的局部变化、电极中浸出有毒金属以及产生ROS影响了细菌的生存<sup>[105]</sup>。为了对人工光合系统进行优化，杨培东团队受天然自养微生物（蓝细菌、固氮菌等）的光捕获和CO<sub>2</sub>固定作用的启发，将非光合作用的细菌改造成可以进行光合作用的系统，如利用光吸收性硫化镉（CdS）纳米颗粒修饰在产生乙酸的细菌*Moorella thermoacetica*的表面，光线照射时，CdS纳米粒子被激发后会释放出电子，然后将这些电子送入细菌体内进而将CO<sub>2</sub>还原成乙酸<sup>[109]</sup>。此外，CdS纳米粒子可光敏化红假单胞菌（*Rhodospseudomonas palustris*）和反硝化硫杆菌（*Thiobacillus denitrificans*）分别生产C<sub>2+</sub>化学物质和N<sub>2</sub>O<sup>[110-111]</sup>。除了CdS外，Au纳米簇、磷化铟等也可实现不同细胞的自身光敏化来生产乙酸、聚羟基丁酸酯、甲酸等多种化学品<sup>[112, 105]</sup>。相较于半导体生物杂化体系，全细胞光敏化体系克服了无机半导体材料对细菌的生存影响；与分离的细胞成分（蓝细菌类囊体膜、固氮酶）和纳米粒子的直接组合的系统比，全细胞光敏化体系具有更好的稳定性和持久性<sup>[105]</sup>。未来，利用全细胞光敏体系有望实现太阳能到高价值燃料和化学品的转化，缓解全球能源危机。

### 3 仿生化的“类生命体”研究

一般认为，生命活动的主要执行者是蛋白质，以及其他生物大分子如核酸、多糖等。近些年来，人们发现一些特殊的纳米材料具有类似于这些生物大分子的生物活性，如纳米酶；通过巧妙的设计和组装，特殊的纳米组装体能够模拟体内某些生命活动，如人工抗原递呈细胞（artificial antigen presenting cells, aAPC）、定向运动纳米机器人和DNA纳米机器人等；这些由纳米材料构成的仿生化“类生命体”极大地拓展了人们对于人工合成生物的认识，在未来的合成生物学研究具有重要的应用潜力（图5）。

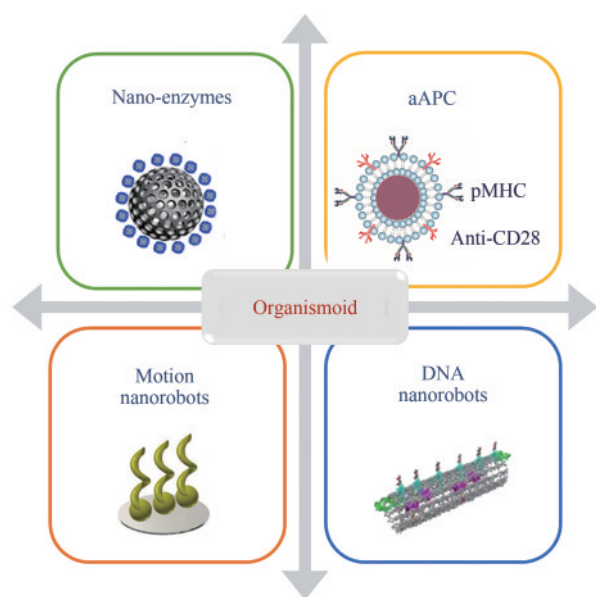


图5 基于纳米材料模拟生命活动的“类生命体”

Fig. 5 The “organismoid” research about simulation of life activity based on nanomaterials

### 3.1 纳米酶

2007年, 阎锡蕴团队<sup>[113]</sup>首次报道了铁磁性纳米颗粒显示出和辣根过氧化物酶相似的催化功效。此后, 多种具有酶样活性的纳米材料被鉴定和报道; 于是阎锡蕴等<sup>[114]</sup>用“Nanozyme”(纳米酶)一词来指代这些纳米材料。与天然酶相似, 纳米酶在生理条件下遵循酶动力学和相关机制, 同时又具有更高的稳定性和多功能性, 成本也相对较低, 因此被广泛用于生物医学研究中, 包括免疫测定、生物传感器、抗菌试剂、抗肿瘤治疗等<sup>[115-116]</sup>。例如, 阎锡蕴团队<sup>[114]</sup>基于氮掺杂的多孔碳纳米球开发的一种具有氧化酶、过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶四种酶活性的多功能纳米酶, 经铁蛋白引导至溶酶体中, 以肿瘤特异性方式增强活性氧的产生来实现肿瘤治疗。该团队<sup>[117]</sup>还首次设计合成了pH响应型的可生物降解的海胆状氧化钨纳米酶, 可通过级联催化反应在肿瘤微环境中选择性地发挥治疗活性, 而不损伤正常组织。重组人铁蛋白的蛋白壳和 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒组成的铁蛋白纳米酶能特异性靶向血脑屏障上皮, 并清除羟自由基和过氧化氢, 以减轻寄生虫诱导的血脑屏障损伤<sup>[118]</sup>。基于锌基沸石-咪唑啉骨架衍生的碳纳米材料可以用作高效的单原子过

氧化物酶, 对假单胞菌的抑制作用高达99.87%, 并有效促进伤口愈合<sup>[119]</sup>。以上研究表明, 整合固有的纳米材料性质和酶的催化特性来构建的一种“类生命体”——纳米酶, 为生物医学的诊断治疗提供了新的工具。

### 3.2 aAPC

抗原递呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 通过对肿瘤抗原和共刺激信号的有效递呈, 能够刺激肿瘤抗原特异性T细胞的激活, 诱导抗肿瘤免疫反应。然而利用天然APC进行治疗既昂贵又费时, 并且在临床试验中表现出不稳定的结果。因此, 研究人员开发了基于纳米材料的aAPC作为体内外诱导肿瘤特异性T细胞的替代方案<sup>[120]</sup>。

MHC和共刺激分子CD80/CD86的存在、细胞因子的有效供应、适当的生物物理特征是构建aAPC的关键因素<sup>[121]</sup>。Schneck团队<sup>[122-123]</sup>开发了多种纳米材料作为aAPC的支架, 如铁-右旋糖酐纳米颗粒和量子点纳米晶体等, 通过在其表面修饰MHC-I和共刺激分子, 在小鼠体内有效诱导了抗原特异性T细胞激活和肿瘤抑制。Mooney团队<sup>[124-125]</sup>则选择以脂质双分子层覆盖的介孔二氧化硅微棒为核心, 在微棒中载带细胞因子IL-2促进T细胞增殖, 脂质体表面修饰MHC-I和共刺激分子以激活T细胞, 有效改善了稀有T细胞亚群的抗原特异性富集。

此外, 细胞膜涂层纳米技术吸纳了供体细胞的某些独特特性, 仿生体系能够发挥供体细胞的功能而不受细胞结构、大小和生存力的限制, 也常被用来构建aAPC。利用白细胞膜包裹磁性纳米簇, 然后膜外偶联修饰MHC-I和共刺激分子, 这种体系可作为通用的aAPC, 一方面促进了抗原特异性T细胞的扩增和活化, 另一方面通过磁场控制能够有效地将T细胞引导至肿瘤组织, 并经磁共振成像可视化<sup>[126]</sup>。将树突状细胞的细胞膜包覆到载带IL-2的PLGA聚合物上, 开发了具有核壳结构的仿生树突状细胞; 在体内和体外研究中仿生树突状细胞均能增强T细胞活化, 对小鼠卵巢癌表现出优异的治疗和预防功效<sup>[127]</sup>。此外, 利用表达共刺激信号CD80的肿瘤细胞膜包

覆在 PLGA 纳米粒子表面, 构建仿生 aAPC, 肿瘤细胞膜表面的抗原肽与 T 细胞作用后直接刺激肿瘤抗原特异性 T 细胞, 控制肿瘤生长<sup>[128]</sup>。总之, 基于纳米材料构建 aAPC, 并进行系统性的优化, 可有效地进行免疫调节并改善癌症免疫疗法的临床疗效。

### 3.3 定向运动纳米机器人

与细菌机器人不同, 定向运动纳米机器人是采用纳米技术与纳米材料模拟细菌或精子等的运动方式构建的微型机器。目前, 定向运动纳米机器人的主要推进机制包括人造鞭毛的磁致动、依靠周围化学燃料的化学推进、超声推进以及生物混合推进等<sup>[129]</sup>。运动机器人可以导航到普通药物难以到达的组织深部, 有望在体内进行疾病诊断、靶向药物输送和微创手术等。

体内研究中, 克服黏滞力和在人体复杂环境中实现精准操控是运动机器人研究的主要挑战。2018年, 吴志光等<sup>[130]</sup>报道一种基于纳米技术构建的能够穿透玻璃体液并到达视网膜的运动机器人; 该机器人呈螺旋桨样, 全氟化碳的表面涂层能够最小化螺旋机器人对周围生物聚合物网络的黏附力, 球形头部和螺旋桨尾巴之间通过磁片段连接, 头部直径小于玻璃体三维网筛尺寸, 可在外界磁场作用下穿过玻璃体到达视网膜; 这种技术为纳米机器人在眼内甚至其他内部组织的药物递送提供基础。2019年, 吴志光等<sup>[131]</sup>利用 Mg 微粒-造影剂-药物-聚对二甲苯来构建微纳机器人, 并包载于免受胃酸侵蚀的微胶囊中, 建立了一种响应光声计算机断层扫描 (PACT) 并进行药物控释的肠道微纳机器人; 这种新颖的微纳机器人联合 PACT 成像, 能够实现对细菌在体内深层组织的成像和精确控制。此外, 贺强团队<sup>[132]</sup>基于细菌运动动力学, 利用聚合物刷接枝到金纳米颗粒的一侧, 然后在另一侧用葡萄糖氧化酶进行功能化, 制备了一群对葡萄糖源具有趋向性的纳米级游泳机器人。目前, 定向运动纳米机器人在体内的运动控制、生物成像、药物控释等的研究尚在初步阶段, 针对具体疾病的疗效和体内生物安全性需要更多的研究进行评估。

### 3.4 DNA 纳米机器人

DNA 折纸是利用 DNA 链来设计和合成特定大小、形状和空间的 DNA 纳米结构, 为生物应用提供了多功能平台<sup>[133]</sup>。在之前的研究中, 本团队与丁宝全团队<sup>[134]</sup>合作, 将 DNA 折纸构建成了一种智能 DNA 纳米机器人, 能够精准地递送凝血酶进行肿瘤治疗。首先, M13 噬菌体基因组 DNA 链与预先设计的订书链 DNA 连接组装成一纳米尺寸的矩形 DNA 折纸, 并将凝血酶分子锚定在折纸表面。然后添加紧固件和靶向链形成负载凝血酶的中空管状 DNA 纳米机器人, 其两端均修饰有额外的核仁素 (肿瘤血管细胞表面的特异性蛋白) 靶向 DNA 适配体作为分子开关。之后体内实验表明静脉注射的 DNA 纳米机器人在到达肿瘤局部血管后, 通过与血管内皮上核仁素的识别, 诱导 DNA 折纸发生结构变化并释放出其中的凝血酶, 诱导血管内血栓形成, 导致肿瘤坏死并抑制肿瘤生长。此外, 这种 DNA 纳米机器人并没有在肿瘤组织外诱导凝血, 在小鼠和巴马小型猪体中也无明显的免疫反应。未来, 可利用 DNA 纳米机器人构建不同的智能药物输送系统, 以介导多种生物活性分子或者药物 (如短干扰 RNA、多肽、化学药物等) 有效载荷和精准递送。

## 4 总结与展望

源自天然生命体的生物源纳米材料弥补了合成材料的不足, 表现出独特的生物活性和相容性, 但在实际应用中仍然无法满足人们的诸多需求。而合成生物学“自上而下”策略赋予了生物源纳米材料可定制性, 为其执行具体的生物学功能提供了工具平台。本文详细介绍了利用合成生物学改造细胞膜纳米颗粒、外泌体、OMV、VLP 和细菌生物被膜方面的研究进展, 集中讨论了以合成生物学为基础的对生物源纳米材料在生物毒性、功能执行方面的改进, 特别是工程化之后的“仿生命体”在作为药物/疫苗载体方面的潜力。虽然合成生物学工程化的生物源纳米材料已经有了诸多进展, 但是在临床转化方面依然有很多亟待解决的难题, 特别是不同生物源纳米材料的量产方

式和标准化获取路线的建立将推动此类纳米材料的临床应用。此外,合成生物学改造的活体生物材料可用于环境生物修复和能源催化、人工光合、电子设备涂层等方面,而且具有黏合性的活材料有潜力作为“智能胶水”用于生物医药、海洋工业等领域中<sup>[18, 135]</sup>。

在肿瘤治疗中,细菌疗法和细胞疗法处于研究前沿;但是这种“活细胞疗法”的发展还有很多局限,包括治疗效果、生物安全性、肿瘤靶向性等。而纳米材料体积小、种类多、功能多样,可以利用纳米材料本身的特殊化学性质对活细胞进行功能强化。本文重点阐述了纳米人工杂合细菌或细胞的构建及其在肿瘤治疗中的应用,这种“纳米材料-活细胞”杂合系统的设计充分利用了各个组件的技术优点,提高了细菌和细胞疗法的体内安全性和有效性。在未来,需要不断完善纳米人工杂合生物系统这种“半生命体”的构建理论和构效关系,同时对其在体内的作用机理和操控方法进行详细研究,才能够实现其临床转化。

1959年,加利福尼亚理工学院的Richard Feynman教授演讲时描述了他的学生设想通过吞咽“显微外科医师”以进行体内手术的想法<sup>[129]</sup>。尽管这个想法在当时是遥不可及的,但如今纳米技术的发展已经让这种设想的实现或者成为可能。利用纳米材料的精准设计和组装,模拟体内生命活动来构建仿生化的“类生命体”,如纳米元件组装的定向运动机器人和DNA纳米机器人已经能够作为智能化的输运平台进行多种药物的高效精准递送,具有极大的临床应用潜力。但是类似的研究仍处于起步阶段,还有很大的发展空间,其设计原理、组装规律还需完善,在体内的运动轨迹监测、药物控释精准度、诊断及治疗的数据反馈等配套技术仍没有完全建立。

综上所述,本文对合成生物学和纳米材料的交叉研究进行了简要的概述,归纳并提出了一个全新的学科增长点——合成纳米生物学。合成生物学的发展为纳米材料领域带来全新的合成理论和获取来源,而纳米材料的加入则为合成生物学提供更多可能和创新空间。合成纳米生物学的发展体现了生命科学与物质科学的深入交叉融通,有望推动更多生物功能材料的产出及功能性人工

生命体的出现,满足生物医疗等领域的应用需求。

## 参 考 文 献

- [1] SCOTT E A, KARABIN N B, AUGSORNWORAWAT P. Overcoming immune dysregulation with immunoengineered nanobiomaterials[J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2017, 19: 57-84.
- [2] AN J, CHUA C K, YU T, et al. Advanced nanobiomaterial strategies for the development of organized tissue engineering constructs[J]. Nanomedicine, 2013, 8(4): 591-602.
- [3] SAHLE F F, KIM S, NILOY K K, et al. Nanotechnology in regenerative ophthalmology[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019, 148: 290-307.
- [4] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2019, 18(3): 175-196.
- [5] GAO W W, CHEN Y J, ZHANG Y, et al. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2018, 127: 46-57.
- [6] XIE J N, GONG L J, ZHU S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization[J]. Advanced Materials, 2019, 31(3): 1802244.
- [7] CAMERON D E, BASHOR C J, COLLINS J J. A brief history of synthetic biology[J]. Nature Reviews Microbiology, 2014, 12(5): 381-390.
- [8] GARDNER T S, CANTOR C R, COLLINS J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*[J]. Nature, 2000, 403(6767): 339-342.
- [9] ELOWITZ M B, LEIBLER S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators[J]. Nature, 2000, 403(6767): 335-338.
- [10] BECSKEI A, SERRANO L. Engineering stability in gene networks by autoregulation[J]. Nature, 2000, 405(6786): 590-593.
- [11] ISAACS F J, DWYER D J, DING C, et al. Engineered riboregulators enable post-transcriptional control of gene expression[J]. Nature Biotechnology, 2004, 22(7): 841-847.
- [12] ANDERSON J C, VOIGT C A, ARKIN A P. Environmental signal integration by a modular AND gate[J]. Molecular Systems Biology, 2007, 3: 133.
- [13] YOU L, COX R S 3rd, WEISS R, et al. Programmed population control by cell-cell communication and regulated killing [J]. Nature, 2004, 428 (6985): 868-871.
- [14] RO D K, PARADISE E M, OUELLET M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered

- yeast[J]. *Nature*, 2006, 440(7086): 940-943.
- [15] ANDERSON J C, CLARKE E J, ARKIN A P, et al. Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2006, 355(4): 619-627.
- [16] VOIGT C A. Synthetic biology 2020-2030: six commercially-available products that are changing our world[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 6379.
- [17] TAY P K R, NGUYEN P Q, JOSHI N S. A synthetic circuit for mercury bioremediation using self-assembling functional amyloids[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2017, 6(10): 1841-1850.
- [18] AN B L, WANG Y Y, JIANG X Y, et al. Programming living glue systems to perform autonomous mechanical repairs[J]. *Matter*, 2020, 3(6): 2080-2092.
- [19] GAO C, XU P, YE C, et al. Genetic circuit-assisted smart microbial engineering[J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(12): 1011-1024.
- [20] AUSLÄNDER S, AUSLÄNDER D, FUSSENEGGER M. Synthetic biology - the synthesis of biology[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(23): 6396-6419.
- [21] TANG T C, AN B, HUANG Y, et al. Materials design by synthetic biology[J]. *Nature Reviews Materials*, 2021, 6(4): 332-350.
- [22] LUO G F, CHEN W H, ZENG X, et al. Cell primitive-based biomimetic functional materials for enhanced cancer therapy [J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, 50(2): 945-985.
- [23] DODGE J T, MITCHELL C, HANAHAN D J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1963, 100(1): 119-130.
- [24] DÉSILETS J, LEJEUNE A, MERCER J, et al. Nanoerythrocytes, a new derivative of erythrocyte ghost (IV): Fate of reinjected nanoerythrocytes[J]. *Anticancer Research*, 2001, 21(3B): 1741-1747.
- [25] HU C M J, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [26] MERKEL T J, JONES S W, HERLIHY K P, et al. Using mechanobiological mimicry of red blood cells to extend circulation times of hydrogel microparticles[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(2): 586-591.
- [27] SEVENCAN C, MCCOY R S A, RAVISANKAR P, et al. Cell membrane nanotherapeutics: from synthesis to applications emerging tools for personalized cancer therapy[J]. *Advanced Therapeutics*, 2020, 3(3): 1900201.
- [28] ZHANG X D, WANG J Q, CHEN Z W, et al. Engineering PD-L1-presenting platelets for cancer immunotherapy[J]. *Nano Letters*, 2018, 18(9): 5716-5725.
- [29] MA J N, LIU F Y, SHEU W C, et al. Copresentation of tumor antigens and costimulatory molecules *via* biomimetic nanoparticles for effective cancer immunotherapy[J]. *Nano Letters*, 2020, 20(6): 4084-4094.
- [30] ZHANG X D, KANG Y, WANG J Q, et al. Engineered PD-L1-expressing platelets reverse new-onset type 1 diabetes[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(26): 1907692.
- [31] CORBO C, CROMER W E, MOLINARO R, et al. Engineered biomimetic nanovesicles show intrinsic anti-inflammatory properties for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(38): 14581-14591.
- [32] DOYLE L M, WANG M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 727.
- [33] WITWER K W, WOLFRAM J. Extracellular vesicles *versus* synthetic nanoparticles for drug delivery[J]. *Nature Reviews Materials*, 2021, 6(2): 103-106.
- [34] SHELLER-MILLER S, RADNAA E, YOO J K, et al. Exosomal delivery of NF- $\kappa$ B inhibitor delays LPS-induced preterm birth and modulates fetal immune cell profile in mouse models [J]. *Science Advances*, 2021, 7(4): eabd3865.
- [35] MORISHITA M, TAKAHASHI Y, MATSUMOTO A, et al. Exosome-based tumor antigens-adjutant co-delivery utilizing genetically engineered tumor cell-derived exosomes with immunostimulatory CpG DNA[J]. *Biomaterials*, 2016, 111: 55-65.
- [36] BARILE L, VASSALLI G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 174: 63-78.
- [37] TIAN Y H, LI S P, SONG J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(7): 2383-2390.
- [38] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nature Biotechnology*, 2011, 29(4): 341-345.
- [39] KOJIMA R, BOJAR D, RIZZI G, et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1305.
- [40] KIM S H, BIANCO N, MENON R, et al. Exosomes derived from genetically modified DC expressing FasL are anti-inflammatory and immunosuppressive[J]. *Molecular Therapy*, 2006, 13(2): 289-300.
- [41] GERRITZEN M J H, MARTENS D E, WIJFFELS R H, et al.

- Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform[J]. *Biotechnology Advances*, 2017, 35(5): 565-574.
- [42] SCHWECHHEIMER C, KUEHN M J. Outer-membrane vesicles from gram-negative bacteria: biogenesis and functions[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(10): 605-619.
- [43] GUJRATI V, KIM S, KIM S H, et al. Bioengineered bacterial outer membrane vesicles as cell-specific drug-delivery vehicles for cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(2): 1525-1537.
- [44] LAUGHLIN R C, ALANIZ R C. Outer membrane vesicles in service as protein shuttles, biotic defenders, and immunological doppelgängers[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(5): 450-454.
- [45] SALVERDA M L M, MEINDERTS S M, HAMSTRA H J, et al. Surface display of a borrelial lipoprotein on meningococcal outer membrane vesicles[J]. *Vaccine*, 2016, 34(8): 1025-1033.
- [46] RAPPAZZO C G, WATKINS H C, GUARINO C M, et al. Recombinant M2e outer membrane vesicle vaccines protect against lethal influenza A challenge in BALB/c mice[J]. *Vaccine*, 2016, 34(10): 1252-1258.
- [47] KUIPERS K, DALEKE-SCHERMERHORN M H, JONG W S P, et al. Salmonella outer membrane vesicles displaying high densities of pneumococcal antigen at the surface offer protection against colonization[J]. *Vaccine*, 2015, 33(17): 2022-2029.
- [48] IRENE C, FANTAPPIÈ L, CAPRONI E, et al. Bacterial outer membrane vesicles engineered with lipidated antigens as a platform for *Staphylococcus aureus* vaccine[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(43): 21780-21788.
- [49] WANG S J, HUANG W W, LI K, et al. Engineered outer membrane vesicle is potent to elicit HPV16E7-specific cellular immunity in a mouse model of TC-1 graft tumor[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 6813-6825.
- [50] HUANG W, WANG S, YAO Y, et al. Employing *Escherichia coli*-derived outer membrane vesicles as an antigen delivery platform elicits protective immunity against *Acinetobacter baumannii* infection [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 37242.
- [51] CHEN L X, VALENTINE J L, HUANG C J, et al. Outer membrane vesicles displaying engineered glycotopes elicit protective antibodies[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(26): E3609-E3618.
- [52] KIM O Y, PARK H T, DINH N T H, et al. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- $\gamma$ -mediated antitumor response[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 626.
- [53] LI Y, ZHAO R, CHENG K, et al. Bacterial outer membrane vesicles presenting programmed death 1 for improved cancer immunotherapy via immune activation and checkpoint inhibition[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(12): 16698-16711.
- [54] KOO H, ALLAN R N, HOWLIN R P, et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(12): 740-755.
- [55] HUANG J, LIU S, ZHANG C, et al. Programmable and printable *Bacillus subtilis* biofilms as engineered living materials[J]. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(1): 34-41.
- [56] FANG K L, PARK O J, HONG S H. Controlling biofilms using synthetic biology approaches[J]. *Biotechnology Advances*, 2020, 40: 107518.
- [57] CHAPMAN M R, ROBINSON L S, PINKNER J S, et al. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation[J]. *Science*, 2002, 295(5556): 851-855.
- [58] DRIKS A. Tapping into the biofilm: insights into assembly and disassembly of a novel amyloid fibre in *Bacillus subtilis*[J]. *Molecular Microbiology*, 2011, 80(5): 1133-1136.
- [59] ZHONG C, GURRY T, CHENG A A, et al. Strong underwater adhesives made by self-assembling multi-protein nanofibres[J]. *Nature Nanotechnology*, 2014, 9(10): 858-866.
- [60] WANG X Y, PU J H, AN B L, et al. Programming cells for dynamic assembly of inorganic nano-objects with spatiotemporal control[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(16): 1705968.
- [61] HUME H K C, VIDIGAL J, CARRONDO M J T, et al. Synthetic biology for bioengineering virus-like particle vaccines [J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2019, 116(4): 919-935.
- [62] MOHSEN M O, ZHA L S, CABRAL-MIRANDA G, et al. Major findings and recent advances in virus-like particle (VLP)-based vaccines[J]. *Seminars in Immunology*, 2017, 34: 123-132.
- [63] ALAM M M, JARVIS C M, HINCAPIE R, et al. Glycan-modified virus-like particles evoke T helper type 1-like immune responses[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 309-321.
- [64] WALLS A C, FIALA B, SCHÄFER A, et al. Elicitation of potent neutralizing antibody responses by designed protein nanoparticle vaccines for SARS-CoV-2[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1367-1382.e17.
- [65] MARCANDALLI J, FIALA B, OLS S, et al. Induction of potent neutralizing antibody responses by a designed protein nanoparticle vaccine for respiratory syncytial virus[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1420-1431.e17.
- [66] BROUWER P J M, ANTANASIJEVIC A, BERNDSEN Z, et al. Enhancing and shaping the immunogenicity of native-like HIV-1 envelope trimers with a two-component protein nanoparticle[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4272.
- [67] BRUUN T U J, ANDERSSON A M C, DRAPER S J, et al. Engineering a rugged nanoscaffold to enhance plug-and-display vaccination[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 8855-8866.
- [68] SERRADELL M C, RUPIL L L, MARTINO R A, et al. Efficient oral vaccination by bioengineering virus-like particles

- with protozoan surface proteins[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 361.
- [69] LING S, YANG S, HU X, et al. Lentiviral delivery of co-packaged Cas9 mRNA and a Vegfa-targeting guide RNA prevents wet age-related macular degeneration in mice[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(2): 144-156.
- [70] HOSSEINIDOUST Z, MOSTAGHACI B, YASA O, et al. Bioengineered and biohybrid bacteria-based systems for drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 106: 27-44.
- [71] PAWELEK J M, LOW K B, BERMUDEZ D. Bacteria as tumour-targeting vectors[J]. *The Lancet Oncology*, 2003, 4(9): 548-556.
- [72] KRAMER M G, MASNER M, FERREIRA F A, et al. Bacterial therapy of cancer: promises, limitations, and insights for future directions[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 16.
- [73] PATON A W, MORONA R, PATON J C. Bioengineered microbes in disease therapy[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2012, 18(7): 417-425.
- [74] ZHOU S, GRAVEKAMP C, BERMUDEZ D, et al. Tumour-targeting bacteria engineered to fight cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2018, 18(12): 727-743.
- [75] FORBES N S. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10(11): 785-794.
- [76] YANG C, CUI M, ZHANG Y, et al. Upconversion optogenetic micro-nanosystem optically controls the secretion of light-responsive bacteria for systemic immunity regulation[J]. *Communications Biology*, 2020, 3: 561.
- [77] ZHENG D W, CHEN Y, LI Z H, et al. Optically-controlled bacterial metabolite for cancer therapy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1680.
- [78] CHEN F M, ZANG Z S, CHEN Z, et al. Nanophotosensitizer-engineered *Salmonella* bacteria with hypoxia targeting and photothermal-assisted mutual bioaccumulation for solid tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2019, 214: 119226.
- [79] LIU L L, HE H M, LUO Z Y, et al. *In situ* photocatalyzed oxygen generation with photosynthetic bacteria to enable robust immunogenic photodynamic therapy in triple-negative breast cancer[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(10): 1910176.
- [80] XING J H, YIN T, LI S M, et al. Sequential magneto-actuated and optics-triggered biomicrobots for targeted cancer therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(11): 2008262.
- [81] PARK B W, ZHUANG J, YASA O, et al. Multifunctional bacteria-driven microswimmers for targeted active drug delivery[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 8910-8923.
- [82] ZHONG D N, LI W L, QI Y C, et al. Photosynthetic biohybrid nanoswimmers system to alleviate tumor hypoxia for FL/PA/MR imaging-guided enhanced radio-photodynamic synergetic therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(17): 1910395.
- [83] BOURDEAU R W, LEE-GOSSELIN A, LAKSHMANAN A, et al. Acoustic reporter genes for noninvasive imaging of microorganisms in mammalian hosts[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 86-90.
- [84] PASTRANA E. Optogenetics: controlling cell function with light[J]. *Nature Methods*, 2011, 8(1): 24-25.
- [85] FELFOUL O, MOHAMMADI M, TAHERKHANI S, et al. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions[J]. *Nature Nanotechnology*, 2016, 11(11): 941-947.
- [86] MATSUMOTO Y, CHEN R, ANIKEEVA P, et al. Engineering intracellular biomineralization and biosensing by a magnetic protein[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8721.
- [87] AUBRY M, WANG W A, GUYODO Y, et al. Engineering *E. coli* for magnetic control and the spatial localization of functions[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2020, 9(11): 3030-3041.
- [88] YAN X H, ZHOU Q, VINCENT M, et al. Multifunctional biohybrid magnetite microrobots for imaging-guided therapy[J]. *Science Robotics*, 2017, 2(12): eaaq1155.
- [89] JAMES M L, GAMBHIR S S. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications[J]. *Physiological Reviews*, 2012, 92(2): 897-965.
- [90] SHAPIRO M G, GOODWILL P W, NEOGY A, et al. Biogenic gas nanostructures as ultrasonic molecular reporters[J]. *Nature Nanotechnology*, 2014, 9(4): 311-316.
- [91] SMITH T T, MOFFETT H F, STEPHAN S B, et al. Biopolymers codelivering engineered T cells and STING agonists can eliminate heterogeneous tumors[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(6): 2176-2191.
- [92] LABANIEH L, MAJZNER R G, MACKALL C L. Programming CAR-T cells to kill cancer[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(6): 377-391.
- [93] DEPIL S, DUCHATEAU P, GRUPP S A, et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(3): 185-199.
- [94] RAMELLO M C, BENZAÏD I, KUENZI B M, et al. An immunoproteomic approach to characterize the CAR interactome and signalosome[J]. *Science Signaling*, 2019, 12(568): eaap9777.
- [95] ABDALLA A M E, XIAO L, MIAO Y, et al. Nanotechnology promotes genetic and functional modifications of therapeutic T cells against cancer[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(10): 1903164.
- [96] STEPHAN S B, TABER A M, JILAEVA I, et al. Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy[J]. *Nature Biotechnology*, 2015, 33(1): 97-101.
- [97] STEPHAN M T, MOON J J, UM S H, et al. Therapeutic cell

- engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles[J]. *Nature Medicine*, 2010, 16(9): 1035-1041.
- [98] TANG L, ZHENG Y R, MELO M B, et al. Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8): 707-716.
- [99] HAO M X, HOU S Y, LI W S, et al. Combination of metabolic intervention and T cell therapy enhances solid tumor immunotherapy[J]. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(571): eaaz6667.
- [100] CHEN Q, HU Q Y, DUKHOVLINOVA E, et al. Photothermal therapy promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR T cells[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(23): 1900192.
- [101] KIM G B, ARAGON-SANABRIA V, RANDOLPH L, et al. High-affinity mutant Interleukin-13 targeted CAR T cells enhance delivery of clickable biodegradable fluorescent nanoparticles to glioblastoma[J]. *Bioactive Materials*, 2020, 5(3): 624-635.
- [102] NIE W D, WEI W, ZUO L P, et al. Magnetic nanoclusters armed with responsive PD-1 antibody synergistically improved adoptive T-cell therapy for solid tumors[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1469-1478.
- [103] HARMSSEN S, MEDINE E I, MOROZ M, et al. A dual-modal PET/near infrared fluorescent nanotag for long-term immune cell tracking[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120630.
- [104] KORNIENKO N, ZHANG J Z, SAKIMOTO K K, et al. Interfacing nature's catalytic machinery with synthetic materials for semi-artificial photosynthesis[J]. *Nature Nanotechnology*, 2018, 13(10): 890-899.
- [105] CESTELLOS-BLANCO S, ZHANG H, KIM J M, et al. Photosynthetic semiconductor biohybrids for solar-driven biocatalysis[J]. *Nature Catalysis*, 2020, 3(3): 245-255.
- [106] LIU C, GALLAGHER J J, SAKIMOTO K K, et al. Nanowire-bacteria hybrids for unassisted solar carbon dioxide fixation to value-added chemicals[J]. *Nano Letters*, 2015, 15(5): 3634-3639.
- [107] NICHOLS E M, GALLAGHER J J, LIU C, et al. Hybrid bioinorganic approach to solar-to-chemical conversion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(37): 11461-11466.
- [108] LIU C, COLÓN B C, ZIESACK M, et al. Water splitting-biosynthetic system with CO<sub>2</sub> reduction efficiencies exceeding photosynthesis[J]. *Science*, 2016, 352(6290): 1210-1213.
- [109] SAKIMOTO K K, WONG A B, YANG P D. Self-photosensitization of nonphotosynthetic bacteria for solar-to-chemical production[J]. *Science*, 2016, 351(6268): 74-77.
- [110] WANG B, JIANG Z F, YU J C, et al. Enhanced CO<sub>2</sub> reduction and valuable C<sub>2+</sub> chemical production by a CdS-photosynthetic hybrid system[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(19): 9296-9301.
- [111] CHEN M, ZHOU X F, YU Y Q, et al. Light-driven nitrous oxide production *via* autotrophic denitrification by self-photosensitized *Thiobacillus denitrificans*[J]. *Environment International*, 2019, 127: 353-360.
- [112] ZHANG H, LIU H, TIAN Z Q, et al. Bacteria photosensitized by intracellular gold nanoclusters for solar fuel production[J]. *Nature Nanotechnology*, 2018, 13(10): 900-905.
- [113] GAO L Z, ZHUANG J, NIE L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J]. *Nature Nanotechnology*, 2007, 2(9): 577-583.
- [114] FAN K, XI J, FAN L, et al. *In vivo* guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1440.
- [115] WANG X Y, HU Y H, WEI H. Nanozymes in bionanotechnology: from sensing to therapeutics and beyond[J]. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 2016, 3(1): 41-60.
- [116] JIANG D W, NI D L, ROSENKRANS Z T, et al. Nanozyme: new horizons for responsive biomedical applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48(14): 3683-3704.
- [117] HU X, LI F Y, XIA F, et al. Biodegradation-mediated enzymatic activity-tunable molybdenum oxide nanourchins for tumor-specific cascade catalytic therapy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2020, 142(3): 1636-1644.
- [118] ZHAO S, DUAN H X, YANG Y L, et al. Fenozyyme protects the integrity of the blood-brain barrier against experimental cerebral malaria[J]. *Nano Letters*, 2019, 19(12): 8887-8895.
- [119] XU B L, WANG H, WANG W W, et al. A single-atom nanozyme for wound disinfection applications[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(15): 4911-4916.
- [120] EGGERMONT L J, PAULIS L E, TEL J, et al. Towards efficient cancer immunotherapy: advances in developing artificial antigen-presenting cells[J]. *Trends in Biotechnology*, 2014, 32(9): 456-465.
- [121] SUN X Q, HAN X, XU L G, et al. Surface-engineering of red blood cells as artificial antigen presenting cells promising for cancer immunotherapy[J]. *Small*, 2017, 13(40): 1701864.
- [122] PERICA K, DE LEÓN MEDERO A, DURAI M, et al. Nanoscale artificial antigen presenting cells for T cell immunotherapy[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2014, 10(1): 119-129.
- [123] PERICA K, BIELER J G, SCHÜTZ C, et al. Enrichment and expansion with nanoscale artificial antigen presenting cells for adoptive immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6861-6871.
- [124] ZHANG D K Y, CHEUNG A S, MOONEY D J. Activation and expansion of human T cells using artificial antigen-presenting cell scaffolds[J]. *Nature Protocols*, 2020, 15(3): 773-798.
- [125] CHEUNG A S, ZHANG D K Y, KOSHY S T, et al. Scaffolds that mimic antigen-presenting cells enable *ex vivo* expansion of

- primary T cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(2): 160-169.
- [126] ZHANG Q M, WEI W, WANG P L, et al. Biomimetic magnetosomes as versatile artificial antigen-presenting cells to potentiate T-cell-based anticancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(11): 10724-10732.
- [127] CHENG S S, XU C, JIN Y, et al. Artificial mini dendritic cells boost T cell-based immunotherapy for ovarian cancer[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(7): 1903301.
- [128] JIANG Y, KRISHNAN N, ZHOU J R, et al. Engineered cell-membrane-coated nanoparticles directly present tumor antigens to promote anticancer immunity[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(30): 2001808.
- [129] WU Z G, CHEN Y, MUKASA D, et al. Medical micro/nanorobots in complex media[J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(22): 8088-8112.
- [130] WU Z G, TROLL J, JEONG H H, et al. A swarm of slippery micropropellers penetrates the vitreous body of the eye[J]. *Science Advances*, 2018, 4(11): eaat4388.
- [131] WU Z G, LI L, YANG Y R, et al. A microrobotic system guided by photoacoustic computed tomography for targeted navigation in intestines *in vivo*[J]. *Science Robotics*, 2019, 4(32): eaax0613.
- [132] JI Y X, LIN X K, WU Z G, et al. Macroscale chemotaxis from a swarm of bacteria-mimicking nanoswimmers[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(35): 12200-12205.
- [133] PINHEIRO A V, HAN D, SHIH W M, et al. Challenges and opportunities for structural DNA nanotechnology[J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(12): 763-772.
- [134] LI S P, JIANG Q, LIU S L, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo* [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(3): 258-264.
- [135] LI Y F, LI K, WANG X Y, et al. Conformable self-assembling amyloid protein coatings with genetically programmable functionality[J]. *Science Advances*, 2020, 6(21): eaba1425.



**通讯作者:** 赵潇(1988—),男,博士,研究员。研究方向为天然源纳米材料的合成与应用。

E-mail: zhaox@nanoctr.cn



**通讯作者:** 聂广军(1974—),男,博士,研究员。研究方向为纳米生物学与智能纳米药物。

E-mail: niegj@nanoctr.cn



**第一作者:** 冯晴晴(1991—),女,博士,博士后。研究方向为细菌来源纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用研究。

E-mail: fengqq@nanoctr.cn



**第一作者:** 张天蛟(1995—),女,博士研究生。研究方向为天然生物源纳米材料的加工合成与应用。

E-mail: zhangtj2018@nanoctr.cn