



视觉中国

# 放个微型机器人 让细胞“指哪打哪”

## 要能“进得去、到得准、出得来”

如果说人体内是另一个“阿凡达世界”，那科学家从未停止尝试对这个世界实施精准影响，每一个设计都精妙绝伦。无论是靶向治疗还是精准治疗，未来的医学都在努力向着对病灶的精确打击或者修复进发，他们目前所掌握的“异世界”控制手段包括基因、蛋白甚至化合物等自带“靶点”匹配特性的物质，以及超声波、磁、光、力等外场控制的作用力。

“纳米枪技术是将两类结合起来，完成对肿瘤部位的定点‘狙击’。”作为细胞治疗和基因治疗的产业推动者，杨光华提到的“纳米枪”在一个多月前完成了对一名老年肺癌患者的首例临床试验治疗。纳米枪的“子弹”设计精巧，同样要完成“进得去、到得准、下得来”这3大任务。

为此，“子弹”由3部分组成，包括硝基咪唑、纳米材料制成的药物递送载体以及放射性同位素铼188。

外力的轰击帮助“子弹”空降在肿瘤发生点周围，药物中的硝基咪唑由于能主动扩散透过还原能力强的肿瘤乏氧细胞膜，因此能精准定位，在锚定目标后，由聚乳酸树脂分子制作而成的纳米载体将“狙击目标”固定，让肿瘤细胞不断地摄取铼188和硝基咪

唑。纳米枪技术，已经获得国际PCT全球授权，并被法国癌症中心命为癌症治疗最具革命性专利技术。

另一个让人叫绝的设计来自中科院国家纳米科学中心。科学家们用DNA折纸技术创造了一个“自动炸弹”，只在肿瘤周边爆炸。

资料显示，随着DNA纳米技术的发展，DNA可用作折叠构型。由一个扁平的矩形DNA折纸板搭载四个凝血酶分子构成的“炸弹”，未爆炸前被卷成空心管，将凝血酶分子包裹在管内，并由只能识别肿瘤血管内皮细胞上高表达核仁素的固定链DNA片段捆绑，只在到达肿瘤周边时，固定链由于结合了核仁素而展开，“炸弹”也随即引爆，爆出凝血酶分子，在为肿瘤组织供血的血管中形成巨大血栓，杀死肿瘤。

此外，通过光敏剂与“里应外合”的光动力治疗仪，利用光源激发光敏剂产生大量的单态氧并同时释放出荧光，杀死在体内作恶的细胞，正在不断完善和临床应用中。而利用超声将负载免疫相关基因或抗原的微粒递送到肿瘤细胞或免疫细胞中，将提高肿瘤免疫治疗的疗效。

## 用于临床，还需解决金属毒性等挑战

“微型机器人有它独有的优势，无需特异性结合位点，是一种‘通用’的细胞运载技术。”杨光华表示，它拥有很大的潜力，但到临床应用还需进一步探索解决机器人移除和镍钛毒性的问题。

据来自解放军总医院的一篇题为《镍及镍钛合金的致瘤机制》的论文显示，大量的动物实验证明，包括给动物吸入、气管内滴入、各种部位注入镍的化合物等手段，均成功诱发出恶性肿瘤。虽然机制并不清晰，但证据表明和自由基产生有关。

此次3D打印成型的微型机器人，为了增加磁性和生物相容性，在其表面覆盖了镍和钛。论文显示尽管钛镍合金有较强的耐腐蚀和耐磨损性，然而，腐蚀会不同程度存在，其结果是增加了镍的析出，长期存在势必致癌。

“将其用于临床治疗，还有很长的路要走，尤其在安全性评价方面，还需要进一步研究和验证。”杨光华表示，“进得去、出得来”是能够避免对机体产生损害的一种方法。例如，纳米

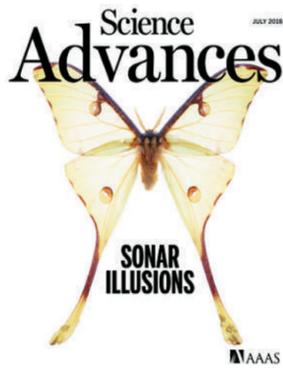
枪“子弹”中的载体物质使用了可自行降解的纳米材质以解决这一问题。

此外，为了证明在血管中的操控是可行的，研究团队还用微流控芯片模拟出了较为复杂的血管结构，证明微型机器人能在这样的系统中定向运输细胞。然而真正的人体内环境与模拟环境差异有多大，还不得而知。在一次香山科学会议上，有院士表示，在人体血液流动时可能存在未被探明的振动等现象。微型机器人在“演习”中的表现是否能与“实战”中一致，还有待进一步检验。在体内真实的环境中，微型机器人或许要面临超乎想象的严峻挑战。

“控制微型机器人运动的磁力是很微弱的，而人体内血压却是巨大的，因此，要精准、有效运作机器人才能使其达成医用的严苛标准，这是一个挑战。”杨光华表示，临床应用要求效果稳定、安全性高，要“达标”可能需要进行涉及流体运动模型等交叉学科的深入研究。

封面故事

### 巧避捕食者「武器」 后翅形状成蚕蛾

《科学进展》  
2018.7

蚕蛾往往能巧妙避开捕食者，它们利用旋转的后翅来反射蝙蝠的声纳系统，从而误导捕食者的捕食目标。但人们对蚕蛾的进化史以及它们后翅多样性形成的原因知之甚少。美国博伊西州立大学朱丽叶·鲁宾等科学家，对数百个基因组数据库的后翅形状进化过程进行了研究，发现不同进化的进化特征。为了测试翅膀对蚕蛾的保护作用，研究人员改变了有尾和无尾蚕蛾的后翅形状，并将它们与16只大棕色蝙蝠进行对比。用高速摄影机和超声波麦克风录音分析后显示，具有长后翅的飞蛾能更频繁地回避蝙蝠，这表明长后翅提供了一个强大的反捕食者优势。

### 艾 滋 病 疫 苗 获 突 破 向 幼 稚 B 细 胞 学 习

《科学·转化医学》  
2018.7.4

尽管进行了数十年的深入研究，艾滋病疫苗仍无法产生广泛中和抗体。美国科学家设计出一种候选疫苗eOD-GT8，能诱导幼稚B细胞产生类似于VRC01的抗体。VRC01是一种强大的白细胞分化抗原4(CD4)结合位点靶向抗体，具有广泛性。来自拉霍亚过敏和免疫学研究所的科学家，检测了人类幼稚B细胞识别eOD-GT8的潜力，并分离出与制造VRC01基因相似的B细胞。研究表明，接种eOD-GT8疫苗后，有可能诱导出具有广泛中和抗体的CD4结合位点，这将是艾滋病疫苗的一个重大进步。

(本栏目主持人:陆成宽)

科研圈

## “木马”助攻 线虫防治再现“特洛伊战争”

植物病原线虫的防治是一个世界性难题。线虫造成的农林病害仅次于真菌，是超过细菌、病毒的第二大类病害，给我国粮食作物造成了巨大损失。科技日报记者近日从2017年度云南省科学技术奖励大会获悉，云南大学张克勤教授攻克了线虫生物防治的系列瓶颈问题，通过基础研究的重大突破，研发出高效线虫生物防治制剂“线虫佰敌丹”，使我国在微生物与线虫互作领域的研究跻身世界前列。

据张克勤介绍，多年来，团队揭示了微生物与线虫相互作用的分子机理，为线虫生物防治找到了关键切入点。他们发现了捕食线虫的真菌从腐生到寄生的基因调控网络，为微生物从腐生到致病的生活史转换理论作出了贡献。

最引人瞩目的是，他们还揭示出细菌感染线虫的“特洛伊木马新机制”。张克勤介绍，细菌群体对线虫的围攻，完全再现了古希腊神话故事特洛伊木马战争。他们发现线虫抵抗微生物感染的3条新途径，揭示土壤中原为线虫食物的细菌遇到线虫取食胁迫时，可分泌信号分子调动食线虫真菌来捕食线虫，使线虫转化为被捕食者，从而达到三者间的生态平衡。

上世纪80年代开始，张克勤教授和他的团队就已瞄准线虫生物防治的难题，建立了全球最大的线虫生防微生物资源库。近40年的科研生涯中，团队发表杀线虫真菌3新属73种，发表活性化合物272个，新化合物101个，14个为新骨架化合物，是国际上发现线虫生防微生物新物种和杀线虫新化合物最多的团队。

(记者赵汉斌)

(本版图片除标注外来源于网络)

## 细胞“随波逐流”的命运或被改写

“回输”是细胞治疗需要仰仗的主要手段之一。将细胞注射回人体，犹如将一艘艘小船放回航道，而人体内是一个密集交错的“航道网”，如果没有有效的、执行力强的“导航”设备，只能“随波逐流”。无法到达指定位置的细胞治疗，功效将被大大稀释，甚至不起作用。

科学家曾试过多种方法。“可利用化学力、生物力、物理力的作用实现细胞的定点投放。”国家“千人计划”特聘专家杨光华说，例如，已获临床应用的CAR-T细胞疗法，是利用生物中抗原抗体反应产生的力。通过对T细胞(免疫细胞的一种)进行修饰，在其上安装能通过抗原抗体反应识别肿瘤的“CAR”，一旦肿瘤细胞表面的蛋白被CAR识别，就被“锚定”在目标肿瘤细胞上，发挥作用。

磁控下的微型机器人则是利用物理力实现对细胞的控制。香港城市大学研究团队在载体表面覆盖镍，使得微弱的磁力可以为进入血管“航道”的细胞“小船”导航导航甚

至锚定。“例如用细胞修复软组织，要让细胞到需要修复的地方扎根、生长，之前将细胞悬液注射入人体内之后，细胞未必能停留在人们期望的位置，一直存在难以定位的困难。如果该技术真正临床，将解决这一问题。”杨光华说。

细胞载体除了能定位，还需要解决装载量的问题。为了尽可能多地运送目标细胞，研究团队利用计算机模拟不同形状“细胞载体”在不同血管中的运动后，确定使用空洞球状的构型并伸出“触角”，可以承载更多细胞。

“该研究给了细胞治疗领域一个全新的设计思路和探索方向。”杨光华认为，微型机器人如同运送救援队的卡车，要能“进得去、到得准、出得来”。为了验证这3点，研究团队分别在多个黏稠度的培养液、透明的斑马鱼胚胎中以及小鼠中实验，证明3D打印制造出的微型机器人可以航行、抵达目的地并使所携带细胞在指定地点生效。

# 梨也不能近亲结婚?

## ——我国科学家绘制的全球梨家族“族谱”给出答案

第二看台

本报记者 张晖

“梨天然不能‘近亲繁殖’”“新疆梨其实是亚洲梨和西洋梨的‘混血儿’”……近日，南京农业大学园艺学院梨工程技术研究中心主任张绍铃教授团队于期刊《生物基因》在线发表了研究论文，给全球梨的大家族描绘了一本详细的“族谱”。文章不仅揭示了梨的起源与传播路径，同时发现了亚洲梨与西洋梨的独立驯化事件。

梨起源于中国西南部

梨子好吃，身世却一直扑朔迷离。“梨是世界性栽培的重要果树，其栽培历史可以追溯到3000多年前。”张绍铃教授介绍。业界一般认为，大约6500—5500万年前梨属起源于中国。目前，我国是世界第一产梨大国，年产量占世界总量的60%以上。

“中国、日本、韩国都以亚洲梨为主，果实以圆形为主，口感甜脆，在树上成熟后即可采收。目前的栽培种主要包括白梨、砂梨、秋子梨和新

疆梨；而欧美国家以西洋梨为主，果实以葫芦形为主，采收后通常需要经过一段时间类似猕猴桃那样的‘后熟’才能食用，口感软糯，酸甜，具有浓郁芳香。栽培种只有1个，统称为西洋梨。”张绍铃告诉科技日报记者。

这些表型上的差异来源于种质的遗传变异的差异。各种梨品系属于梨属的不同种，这增加了鉴定不同梨亲缘关系的难度。但随着测序技术的发展，梨的身世不再成谜。

2012年，由南京农业大学梨工程技术研究中心牵头，以世界栽培面积最大的品种“砀山酥梨”为样品，完成了国际上首个梨的精细基因组图谱绘制工作。随后，科学家又完成了欧洲梨“巴特利特梨”的基因组图谱绘制，为研究梨的遗传变异、进化历程提供了便利。

这一次，张绍铃团队收集了来自26个国家的113份代表性梨种质资源，并进行了重测序和群体遗传研究，将梨的繁衍和变迁历史一直追溯到了数百万年前，就像是梨这个大家族描绘了一个完整又详细的“族谱”。最终证实了梨最早起源于中国西南部，经亚欧大陆传播到中亚地区，最后到达亚洲西部和欧洲，并经过独立驯化形成了现在的亚洲梨和西洋梨两大种群。

“自交不亲和”维持梨的多样性

每到阳春三月，正是“千树万树梨花开”的时节。然而大家不知道的是，从莹白秀丽的梨花到脆嫩多汁的梨果，并不是顺理成章的事，还需要人们“牵线搭桥”。

给做娇的“梨花女神”做媒不是件容易的事，除了看适栽性、花期是否匹配之外，还得“测测姻缘”。这“姻缘”指的就是梨基因。

梨为典型的自交不亲和和性物种，同一品种授粉后通常不能正常结实，如果方圆几里地只有一棵梨树，那么它将很难结果。

除了梨，还有苹果、李、杏等这些蔷薇科果树都是自交不亲和和性，也就是说必须要不同品种相互授粉才可以，就像人类为了优生优育，禁止近亲结婚一样。已有研究证实，自然界中大概有60%的高等植物表现出自交不亲和性，其中大多数都属于配子体自交不亲和性这一类型。

梨树经过漫长的进化，演化出自交不亲和，抑制自交，促进维持了梨的多样性。但是，这一生殖特点使得梨的杂合度非常高，品种资源间存在广泛的基因交流和遗传重组。因此，梨的遗传背景及关系的研究一直是难点，对不同种的分化

和遗传关系也一直未有清楚的认识。

甜度提高是人工驯化重要方向

有趣的是，研究还发现，在2000多年前，亚洲梨和西洋梨曾发生过“通婚”，从而形成了一个新的种间杂交种——新疆梨，这个栽培种以熟知的“库尔勒香梨”为代表，其果实香甜细腻，深受消费者青睐，是我国主要出口品种。

据论文第一作者吴俊教授介绍，大约在6.6—3.3百万年前，梨分化为亚洲梨和西洋梨两大种群。也就是说，在成为栽培种之前，野生的亚洲梨与西洋梨就分化了。由于东、西方人的不同驯化方向而形成了差异较大的栽培种群。研究发现，在亚洲梨和西洋梨基因组的驯化区间，存在与生长发育、抗性等重要性状相关的候选基因，例如，果实大小、糖酸、石细胞、香味形成等。其中，糖合代谢相关的基因最多，表明梨果实的甜度提高是人工驯化的重要方向。

据专家介绍，绘制梨家族的基因组图谱，不仅为揭示梨的自交不亲和和性、树体生长发育规律、果实发育及品质形成等分子机制，及重要功能基因开辟了新途径，还为培育高产、优质新品种提供了全新科技支撑平台。

扫一扫  
欢迎关注  
生物圈1号  
微信公众号