



# 几分钟“尝”出17种水污染物 这种检测平台的“味蕾”竟来自细菌

本报记者 陈曦

检测水质也能像妊娠检测一样快速、便捷、准确?日前,一项由美国西北大学的研究人员领导开发的新技术发表在《自然·生物技术》上,这项技术通过一个手持式平台,只需几分钟,就可以检测水质中包含有毒金属、药品、化妆品和清洗洗涤剂在内的17种不同

污染物。当检测到污染物超过美国环保署(EPA)公布的标准时,它就会发出绿光。

天津大学化工学院教授齐浩介绍,这项看似便捷、简单的新技术,背后离不开人类改造自然能力的巨大提升。这项新技术依托无细胞合成生物学技术,通过工程化设计,操控超过百种生物分子,让它们协同工作,最终实现污水监测的目的。

持续时间和反应规模小。然而,在过去的20年中,合成生物学研究人员逐渐摆脱了无细胞基因表达潜力的束缚,实验室中的研究有了新突破,带来了更高效率和更大应用范围。除了使用微生物,也开始用植物、哺乳动物的细胞做培养细胞,还开发了很多真核细胞的系统。与此同时,蛋白质合成量随着制备工艺的发展,也越来越大。

“无细胞合成生物的研究领域非常广,无细胞的蛋白表达系统是其主要的研究方向之一。”齐浩介绍,此次污染物监测就利用了这个系统,从大肠杆菌中取出小分子水平的“味蕾”部分,设计成针对某种蛋白的表达系统。同时显现出的绿色荧光,也是通过表达一种荧光蛋白实现的。

“还可以用上千条不同序列的DNA组成

各种不同的纳米结构,这也属于无细胞合成生物技术领域;在代谢工程中,通过无细胞合成生物技术,可以把各种代谢酶纯化出来,放在一个系统里,通过不同的生化反应环境,让这些蛋白协同合作,完成一个复杂的化学物质的代谢过程。”齐浩介绍。

“此外,无细胞合成生物技术还有一个重要的研究领域,就是超越自然界,创造自然界没有的东西。”齐浩解释说,我们知道,蛋白质是由20种天然的氨基酸合成的,而无细胞合成生物技术可以人工合成新的氨基酸。比如基因折纸的技术,通过人工设计DNA上的分子序列,把DNA折成字母、二维、三维等任意结构。这种折纸技术在细胞内无法实现,而应用了无细胞合成生物技术,就能造出自然界从来没有的物质。

## 破碎细胞膜,设计细胞更方便

“这个检测污染物的‘试纸’很有意思,看似和‘验孕棒’的使用方法一样,其实它完全超越了传统试纸的生化体系,制备方法比传统试纸复杂得多。”齐浩解释说,研究团队使用了来自细菌细胞的分子机器,他们将细菌用于品尝水中分子的“味蕾”从细胞中取出,然后将它们设计重组。这些经过重新编程的“味蕾”在冷冻干燥后,变得耐储藏,可以做成“试纸”方便使用。

“这项技术主要是利用了无细胞合成生物学。合成生物学技术主要还是以细胞为底盘进行工程化设计。但是对细胞进行工程化设计是费时和困难的。”齐浩介绍,由于活细胞生命系统的复杂性、基因元件难以标准化、细胞膜的阻碍等,细胞的生长及适应性过程通常与工程设计目标不一致,生产出大量无效产物,大大限制了对生物组件的改造。

“我们想要人工的设计,实现更多的人工目的,就要打破细胞的束缚。无细胞合成生

物学就是利用细胞资源,破碎细胞膜,从细胞中取出包括DNA、RNA和蛋白质在内的分子元件,然后重新编程,以执行新的任务。也就是在体外开放体系中,实现基因转录、蛋白质翻译和代谢过程。”齐浩解释,细胞就像一台电脑,电脑中的主板、声卡、显卡等元件各有各的用处。我们在了解了每个元件的用途后,把电脑拆开,把各个原件分解出来,可以按照我们自己的目的运用各个元件的功能,加工改造生产出更多的产品。

“无细胞合成生物学是更加微观的技术,进入了细胞的内部,在分子层面进行工程改造,来达到我们设定的目的。”齐浩介绍,这个改造工程是个庞大的体系,像这个污染物监测技术,就是通过高灵敏度RNA聚合酶、变构蛋白转录因子和合成的DNA转录模板相结合,可调节荧光激活RNA适配体的合成,使污染物的存在诱导这种适配体的转录,从而导致荧光信号产生。

## 发展迅猛,研究领域非常广泛

“当人们能把细胞里各种分子机器运用自如时,就已经比只能利用整个细胞的技术前进了一大步。”齐浩介绍,其实早在20世纪50年代,科研人员就已经发现细胞合成蛋白的核心机制,并且发现把细胞膜破碎掉以后,得到的

细胞质也具有蛋白合成的能力。从此以后,研究人员开始展开蛋白合成的研究,确立了制备方式、实验的基本步骤。

但无细胞基因表达的转化潜力却受到多种限制,包括蛋白质合成产量低且可变,反应

## 前景广阔,但离真正应用还有距离

“虽然无细胞合成生物技术近些年的发展突飞猛进,而且应用前景广阔,但是在本次美国西北大学发布的这个污染物监测的项目之前,它更多是作为科研的手段和工具。”齐浩介绍,实验室、制药公司会用无细胞合成生物技术合成蛋白表达工具,快速简便。因为在此技术之前,要得到一种蛋白,需要分离纯化,需要花费很长时间。而应用这项技术,可以在很短的周期内,得到科研人员想要研究的蛋白,因此常常被作为生物药物筛选研发技术。

“利用类似技术,实现了高灵敏度的病毒检测,比核酸检测更灵敏,区分精度更高,曾经被制成检测寨卡病毒的检测试剂。其实蛋白药、疫苗、检测抗体都是基于蛋白的药物,都可以应用无细胞合成生物的蛋白表达系统生成。”齐浩表示,这些目前算是比较前沿的技术,但还在转化的过程中。

“除此之外,无细胞合成技术在工程设计方面更容易实现,通过把生物物质剥离纯化,可以生成生化试剂。没有细胞的束缚,这些试剂与现有自动化设备更容易匹配,因此也更容

易在实验室中形成规模化生产。”齐浩举例说,比如通过合成生物技术合成蛋白需要两三天时间,用无细胞技术,可能一两个小时就能完成,可更好地控制蛋白的产量,实现标准化。

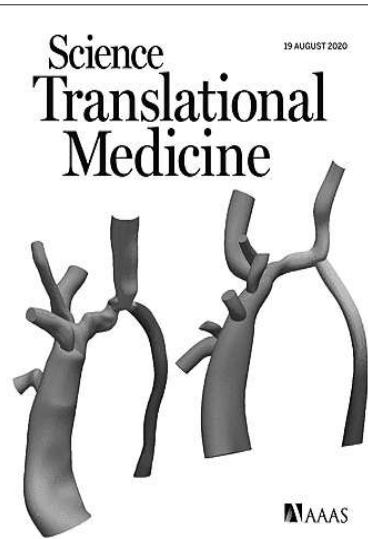
“利用无细胞合成生物技术合成氨基酸,还可以更好地拓展蛋白的功能。比如有些酶,我们把人工合成氨基酸放到酶的核心处之后,酶的活性会提高上百倍上千倍。”齐浩接着说,利用DNA折纸技术,可以制作类似生物分子机器人,这些纳米级的机器人可以对另外一些分子进行可控的操作。比如把DNA折成一个盒子,把抗癌的药物放到盒子中,当盒子遇到癌细胞,就会释放抗癌药物。这些都拓展了人类对自然的干预范围。

“人类要想更好地运用控制这项技术,就要更深入地了解细胞中每个分子的特性。虽然无细胞合成生物技术在实验室中被广泛研究,但离真正应用于百姓生活中还有一段路要走。”齐浩预测,未来无细胞合成生物技术可能会最先应用到医药研发领域,检测类产品可能会更快地进行技术转化。

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

### 新技术让透析用 动静脉瘘持久通畅



《科学·转化医学》  
2020.8.19

终末期肾脏病患者需要手术来制造动静脉瘘(AVF,即动脉与静脉间的异常通道)以供透析,但常规AVF在使用中并不成熟,植入一年后仍保持通畅的可能只有一半。美国耶鲁大学医学院的白华龙(音译)等研究人员研究了桡动脉移植和再植入技术是否能改善动静脉瘘(A-V)构型的动静脉瘘成熟度和通畅性。他们利用大鼠双侧颈动脉-颈内静脉瘘模型发现,A-V配置的动静脉瘘细胞增殖和内膜增生减少,血流动力学改善,通畅性获得改善。结果表明,在使用桡动脉移植和再植入技术后,A-V构型的动静脉瘘可供透析患者持久性使用。

### 空间转录组分析可研究 阿尔茨海默病细胞改变



《细胞》  
2020.8.20

虽然科学家已经在阿尔茨海默病(AD)的淀粉样斑块周围观察到复杂的炎症改变,但对表征炎症反应的分子变化和细胞相互作用知之甚少。通过AD小鼠模型,比利时VIB大脑与疾病研究中心的陈威艇(音译)等研究人员,利用空间转录组研究了淀粉样斑块周围直径100微米组织结构的转录变化。研究证实富含髓鞘和少突胶质细胞基因(OLIGs)的基因共表达网络在发病早期发生了改变,而斑块诱导基因的多细胞基因共表达网络,包括补体系统、氧化应激、溶酶体和炎症分子,在疾病的后期表现突出。研究人员通过对小鼠和人脑切片的原位测序,对之前观察到的改变从细胞水平上进行了证实。全基因组空间转录组分析提供了一个前所未有的方法,可用来发现与AD和其他脑病有关的细胞网络改变。

### 依靠独特导航能力 海龟在深海找到繁殖地



《当代生物学》  
2020.8.17

1873年,达尔文就已惊讶地发现海龟能在孤岛上找到繁殖地,但海龟和其他类群在迁徙过程中如何导航的细节至今仍是一个悬而未决的问题。澳大利亚迪肯大学的格雷姆·海斯等研究人员通过记录绿海龟在印度洋中长途迁徙至海中孤岛的独特轨迹,发现这些自然迁徙的海龟具有在开放海洋中重新定位的能力。研究人员使用包含洋流等参数在内的模型,将实际的迁徙轨迹与候选的导航模型进行了比较,结果表明海龟虽然不会在短的时间尺度(如每天)上调整航向,但是可在迁徙的最后阶段找到目标进行定位。这些来自自然迁徙个体的结果与实验室研究相一致,即海龟在茫茫大海中前往繁殖地时使用了导航,只是这种导航能力在时间尺度上具有不确定性。

# 无需缝合,自动降解 新型人造皮肤破解大面积损伤修复难题

本报记者 金凤 通讯员 周伟

皮肤作为人体最大的组织器官,在维持体内环境稳定及抗外界细菌感染方面至关重要。据统计,我国每年约有数百万人遭遇不同程度的烧伤,导致每年皮肤创伤修复再生花费高达1万亿元以上。

皮肤损伤修复尤其是大面积皮肤损伤修复是世界性难题。针对这一难题,南京工业大学化工学院、材料化学工程国家重点实验室陈苏教授

与东部战区总医院王革非教授合作,探索出一种新策略,即利用微流控气喷射法制备大面积高强度的人造皮肤,在腹壁缺损修复中显示出巨大的潜力。研究成果日前发表于国际刊物《先进材料》。

## 可直接粘合在受损处

迄今为止,有关皮肤修复的大多数研究成果集中于小面积创面皮肤的修复。而大面积烧伤以及腹内脏器裸露保护方面的研究甚少。这主

要是因为腹内脏器暴露容易引发肠道感染,营养物质运送困难等,从而阻碍创面愈合,因此,人造皮肤材料的制备及应用成为修复过程中最大挑战。

针对这一难题,陈苏课题组探索出一种制备人造皮肤的新策略,即制备大面积可生物降解的纤维蛋白密封剂,这些纤维蛋白作为负载形成纳米纤维支架,并以此为基础生成皮肤组织。

针对传统制备人造皮肤材料的力学性能差、透气性差、纤维直径粗、比表面积小及难以规模化等问题,研究团队利用微流控气喷射法,制备了一个面积为140厘米×40厘米的大型纳米纤维支架材料。“这一纳米纤维支架是由一种超细纤维结构的纳米纤维组成,以聚己内酯/丝素蛋白为核,以纤维蛋白原为壳,纤维平均直径只有65纳米。”前述论文第一作者、南京工业大学博士生崔婷婷介绍,以此纳米纤维支架为基底,在基底上喷涂的凝血酶,可以与支架表面的纤维蛋白原发生反应,在纳米纤维支架表面形成一种叫纤维蛋白凝胶的粘合剂,直接粘合在伤口处,不需要再缝合。

由于纤维直径小,所以比表面积大,纤维蛋白原与凝血酶的反应效率更高,同时纤维蛋白凝胶还能促进成纤维细胞的扩增。

“这一阶段形成的复合纤维蛋白胶-纳米纤维支架,我们称之为人造皮肤,这种人造皮肤具有一定的透气性、优异的机械强度和快速的体内

降解速度,当创伤完全愈合后,没用完的人造皮肤材料还会自动降解。”崔婷婷说。

## 再生皮肤上还长出毛囊

皮肤组织形成的过程,也给课题组带来惊喜。“在实验中,我们发现了新生组织、肉芽、新生血管,同时伤口也慢慢收缩,这表明皮肤组织修复的过程已经完成。这主要是由于我们形成的纤维蛋白凝胶粘合剂具有抗菌抗感染的作用,并且能促进新生血管的形成,这有利于为皮肤组织运送营养物质。”前述论文共同第一作者、南京医科大学硕士研究生余加飞说。

在接下来的实验中,研究团队还发现再生的皮肤上长出毛囊。“这表明新生皮肤的最终形成。”余加飞介绍,毛囊是皮肤的重要附属器官,当表皮全层缺损时,机体修复时常由无毛囊结构缔结组织来填补,使之失去原有组织的结构和功能,形成不完全性病理性再生。而毛囊的再生,证明形成了与皮肤组织具有同样结构和功能的再生组织,实现了表皮的完美再生。

“活体研究表明,我们的人造皮肤材料能成功修复大鼠腹部的大面积皮肤缺损,表明人造皮肤材料可以迅速修复大面积腹壁缺损并促进伤口组织再生。”陈苏表示,该研究为大规模皮肤再生提供了一种简便的途径,它在腹壁缺损修复等领域将显示出广阔的应用前景。



研究团队制备的大型纳米纤维支架材料 受访者供图