



可对生物靶标群起而攻之 智能DNA分子纳米机器人模型来了

◎本报记者 吴长锋

我们所熟知的机器人都是“钢铁战士”，帮助人类完成高危、高难度的工作。如今，生命的遗传物质——脱氧核糖核酸(DNA)为纳米机器人

用DNA分子造个机器人

早在20世纪中期，国外学者就提出了分子机器人的设想，预测未来只要把纳米机器人放进人体的血液中，它们就能自动抵达病灶，进行手术，治疗疾病。然而，构筑这样的机器人并不容易。超分子化学领域经历50多年的发展，已经可以制备出颇为精巧的“分子马达”“分子算盘”“分子汽车”等人工分子机器。尽管如此，这些人工分子机器无论是其功能性还是多样性，都难以匹敌自然界的分子机器，如蛋白质等。

作为遗传物质的DNA，有着令人叹为观止的精准组装能力。20世纪80年代，国外学者提出利用DNA分子构建各种具有纳米尺度形状和结构的聚集体的想法，并将其发展成为一个富有活力的DNA纳米技术领域。“这种技术将DNA分子的组装能力发挥得淋漓尽致。结合核酸适配体、核酶、各种刺激响应DNA基元以及DNA链交换反

不仅能精准送药还能“杀敌”

“DNA是由4种核苷酸为基本单位连接而成的生物分子序列，特定的核苷酸之间可以相互配对结合。”李绍飞介绍，核苷酸的自身作用力和序列的可编程性，以及快速发展的DNA合成和修饰技术，为DNA纳米机器人行使药物靶向递送功能奠定了基础。

“将识别和结合肿瘤细胞的分子，包括核酸适配体、肽、抗体和生物小分子等，通过化学方法与DNA连接，就如同为DNA纳米机器人装载了‘定向导航系统’，可发挥机器人的靶向功能。”李绍飞说，同样，将抗肿瘤药物，包括功能核酸、化疗药物、蛋白质、多肽和纳米颗粒等与DNA结合，可发挥DNA纳米机器人的药物负载和递送功能。

李绍飞介绍，在传统的药物递送系统里，药

缔造了“血肉之躯”，刷新了人们的认知。

近日，中国科学院合肥物质科学研究院杨良保研究员课题组与安徽大学等机构合作，构建出了可非线性云集“围攻”生物靶标分子的智能DNA分子纳米机器人模型。有关论文发表于纳米材料领域顶级期刊《纳米视界》。

作为遗传物质的DNA，有着令人叹为观止的精准组装能力。20世纪80年代，国外学者提出利用DNA分子构建各种具有纳米尺度形状和结构的聚集体的想法，并将其发展成为一个富有活力的DNA纳米技术领域。“这种技术将DNA分子的组装能力发挥得淋漓尽致。结合核酸适配体、核酶、各种刺激响应DNA基元以及DNA链交换反

应，人们甚至可以让DNA纳米结构‘动’起来，并在物质和能量的输入下，实现计算、行走、搬运、整理等多种功能。”论文第一作者、安徽大学生命科学学院教师李绍飞表示。

李绍飞告诉科技日报记者，DNA纳米机器人将纳米尺度的DNA作为结构基础。合理设计DNA分子，可以构建成具有步移、结构开合、靶标捕获等动态功能的DNA纳米机器人，可应用于分析化学、医学诊断和疾病治疗等多个领域。

李绍飞说，DNA纳米机器人体积小、特别适用于狭窄的人体循环系统的药物靶向递送。“让DNA纳米机器人靶向递送药物，到达指定地点，定向治疗炎症或清除肿瘤，同时还可以在正常组织或细胞的分布，是医学纳米技术的终极目标之一。”李绍飞说。

物经血液循环，被动到达有效部位的效率非常低。大剂量的使用药物，将在全身产生严重的毒副作用。而DNA纳米机器人，通过与环境作用自我驱动，可将药物有选择地运送到靶向部位，提高靶向部位的药物浓度。

“由于DNA序列具有良好的生物相容性、相对的化学稳定性，因此DNA纳米机器人也具有这些特点，且还具有药物包裹和药效保护、提高肿瘤细胞对药物的摄取效率等多种独特功能。”李绍飞说。

“在试管液体环境下，智能DNA分子纳米机器人会自动识别目标生物分子，然后迅速集结展开‘围攻’，实现对目标生物分子的捕获和信号放大，有助于研究人员对其快速追踪。”李绍飞说，这就像一只蜜蜂盯上了目标物，然后

并没有治愈多发性硬化的疗法，控制疾病进展的药物疗效也非常有限。

“这些未满足的临床需求，源自当前对多发性硬化这一疾病的免疫机制仍不完全清楚。”刘强说，特别是对多发性硬化患者自身反应性T细胞的研究既往仍局限于血液和脑脊液，针对决定T细胞自身免疫发生启动和演变的部位、因素以及这些因素对多发性硬化疾病进程的影响，当前仍认识不足。

“骨髓作为中枢免疫器官，主要产生髓系细胞和其他各种免疫细胞，也是机体免疫应答的核心场所。”刘强介绍，骨髓内富含其特有的多种环境因子，这些因子由髓内包括基质细胞在内的多种细胞产生，其中包括CXCL12等因子。这些因子作用于自身反应性T细胞所表达的趋化因子受体，从而吸引外周其他部位的自身反应性T细胞来到骨髓。

然而当前并不知道骨髓和骨髓内的髓系细胞在T细胞自身免疫活化中的作用，以及是否影响多发性硬化的进展。

为多发性硬化治疗提供新途径

通过使用单细胞测序、谱系分析和流式细胞术，该团队发现多发性硬化患者骨髓造血系统上游的造血干细胞发生活化，进而向髓系偏移，造成本下游单核细胞和中性粒细胞明显增加。为了评估髓系增生对自身反应性T细胞

智能DNA分子纳米机器人模型以短的单链DNA为骨架，长度通常为100个左右的核苷酸，通过自身折叠形成纳米尺度的结构。在试管液体环境下，智能DNA分子纳米机器人会自动识别目标生物分子，然后迅速集结展开“围攻”，实现对目标生物分子的捕获和信号放大，有助于研究人员对其快速追踪。

召集其他蜜蜂不断围攻，形成容易被发现的聚集群一样。

李绍飞介绍，智能DNA分子纳米机器人模型以短的单链DNA为骨架，长度通常为100个左右的核苷酸，通过自身折叠形成纳米尺度的结构，其形状类似于一个发夹。

智能DNA分子纳米机器人模型由多功能机械臂和备选附件(药物、信号标签、靶标钳夹等)、靶标验证器、智能云集路径控制器和自组装马达

补齐短板方可迎来广阔前景

早在1959年，诺贝尔物理学奖得主理查德·费曼就提出了纳米机器人的设想，这是药物靶向递送纳米机器人概念的起源。20世纪90年代，纳米技术的兴起，不断推动纳米机器人的发展。2017年，美国科研人员在《科学》杂志上发文，介绍了一款具有分拣功能的DNA纳米机器人，它可以抓住某些分子，并且将它们释放到指定的位置上，这是DNA机器人的重要一步。2018年，我国国家纳米科学中心设计出一种DNA纳米折纸机器人，可携带药物准确寻找到癌细胞的藏身之处。

“无论是国内还是国外，对DNA纳米机器人的研究仍处于初级阶段，距离临床应用还有很长的路要走。”李绍飞认为，虽然经过几十年的研究和发展，DNA纳米机器人作为新型药物靶向递送系统，不断取得突破。然而，为了满足生物医学应用的实际需求，纳米机器人在生物安全性、体内跟踪导航、递送效率、可持续地精确操控以及其他方面仍然存在诸多挑战。

研究发现，骨髓输出的髓系细胞如单核/巨噬细胞等具有抗原递呈功能，可在骨髓等器官加速自身反应性T细胞克隆扩增，从而加重T细胞自身免疫造成的神经损伤。此外，骨髓输出的髓系细胞也可入侵中枢神经系统，加重神经炎症损伤。

的作用，该团队使用TCR测序发现，多发性硬化患者骨髓内的T细胞克隆数量和多样性明显增加。

为了明确骨髓新生的髓系细胞输出和分布的特征，该团队使用谱系示踪技术追踪了多发性硬化小鼠模型骨髓造血干细胞分化产生的髓系细胞的命运。结果显示，多发性硬化小鼠骨髓新生的髓系细胞可分布在骨髓、外周血、中枢神经系统等。“我们注意到多发性硬化小鼠中枢神经系统内的来自骨髓新生的髓系细胞数量明显增加，表明多发性硬化小鼠骨髓

等部件组成。每个部件都有各自的“使命”。例如，多功能机械臂可以从混合物中抓取目标分子，然后由靶标验证器检验抓取目标的正确性。在抓取和识别到正确的目标分子后，机器人开始在路径控制器的引导下，按照非线性的路径方式云集，并依赖自组装马达驱动机器人完成云集组装，最终形成大的组装体。当这些部件完成各自“使命”时，目标分子充分“暴露”，只能乖乖“束手就擒”。

李绍飞表示，他们研究团队成员分别将肿瘤细胞小分子和外泌体等作为靶标，成功对靶标实现了追踪，初步验证了智能DNA分子纳米机器人模型的应用性能。

尽管目前已经创新了方法原理，并且建立了模型，但李绍飞坦言：“考虑到DNA分子运动的复杂性和表征手段的局限性，以及生物样品的多样性，对模型的应用性能探索空间还很大。”李绍飞表示，下一步，团队将重点优化智能DNA分子纳米机器人模型云集组装效率，并进一步整合优良信号读出技术，挖掘其在DNA纳米技术、生化和生物医学中的应用潜能。

“特别是针对当前流行传染性感染疾病，团队正着手探索利用智能DNA分子纳米机器人模型进行超灵敏诊断的可行性。”李绍飞表示，随着计算机科学、材料学、机器人学和医学等学科的发展和学科交叉的融合进步，智能DNA纳米机器人在药物靶向递送中必然拥有广阔的前景和发展空间。

可输出髓系细胞到中枢神经系统。”刘强说。

该团队研究发现，骨髓输出的髓系细胞如单核/巨噬细胞等具有抗原递呈功能，可在骨髓等器官加速自身反应性T细胞克隆扩增，从而加重T细胞自身免疫造成的神经损伤。此外，骨髓输出的髓系细胞也可入侵中枢神经系统，加重神经炎症损伤。

“既往对于多发性硬化机制的理解局限于淋巴结等外周免疫器官产生的自身免疫T细胞，而长期忽视了骨髓这一中枢免疫器官在多发性硬化发病中的潜在作用。”刘强表示，该团队的这项研究，揭示了多发性硬化活动期患者骨髓造血功能的异常表现，及其对神经病变的驱动作用，开拓了“骨髓免疫与多发性硬化等神经免疫疾病”这一领域。

部分研究结果提示，靶向骨髓异常髓系增生具有延缓多发性硬化等神经免疫疾病进展的潜力，为今后对多发性硬化等神经免疫疾病的治疗提供了新的途径。

刘强表示，目前该团队已开展了“靶向骨髓免疫，减轻神经炎症”的临床研究。此外，该团队也发现了多发性硬化等神经免疫疾病中造成骨髓异常造血的一些细胞和分子靶标。“在此基础上，我们正在研发新的细胞治疗或药物治疗手段。未来我们将持续推进后续临床和转化研究，希望今后的工作能为神经免疫疾病的临床治疗提供新方法，最终能使更多患者获益。”刘强表示。

医线传真

细胞内酸性环境失衡 或诱发帕金森病

科技日报讯(洪恒飞 陈曼姣 记者江耘)6月26日，科技日报记者从浙江工业大学获悉，该校长三角绿色制药协同创新中心溶酶体新药研发团队与美国密歇根大学徐浩新教授团队合作，找到了溶酶体维持酸性环境的氢离子通道TMEM175，并揭示其与帕金森病的潜在关联，从而发现帕金森病关键致病机理。相关论文近日发表在《细胞》杂志上。

溶酶体是细胞的“垃圾处理中心”，其特殊的酸性环境以及包含的多种酸性水解酶能将受损细胞器等“垃圾”降解和再利用。此前，全基因组关联研究揭示，某些与溶酶体功能密切相关的基因的突变与帕金森病的风险高度相关，其中约20%的帕金森病患者有TMEM175基因的突变。

“不妨将溶酶体理解成胃，其酸性环境失衡，影响正常功能，就会引发消化不良甚至致病。细胞生物学家曾发现，为了维持pH4.6的酸性环境，溶酶体膜上的氢离子泵V-ATPase可以消耗能量为代价，持续从细胞质向溶酶体泵入氢离子。”论文第一作者胡美钦博士解释道，这好比水库保持水位，有进水泵，还得配泄洪闸。溶酶体膜上也应该有相应的离子通道来介导氢离子流出，用来维持稳定的酸性环境。

联合团队展开深入合作，利用溶酶体膜片钳技术，通过表达筛选的方法，发现TMEM175就是溶酶体的“泄洪闸”，且只在溶酶体腔内酸性环境下被激活。当TMEM175出现突变，会造成溶酶体酸性过高，溶酶体功能减弱等后果，导致细胞代谢产物在溶酶体过度累积，致使细胞损伤，进而诱发帕金森病等神经退行性疾病。这一结论也在团队搭建的帕金森病神经细胞模型和小鼠模型上得到验证。

联合团队介绍，研发基于调控TMEM175的靶向药物，未来有望用于预防、治疗帕金森病这类和溶酶体代谢、降解密切相关的神经退行性疾病以及溶酶体贮积疾病。

使用新型生物活性材料

陈旧性脊髓损伤有望被修复

科技日报讯(实习记者王怡)近日，《自然》杂志旗下的《信号转导与靶向治疗》杂志在线发表了北京航空航天大学生物与医学工程学院、北京市生物医学工程高精尖创新中心及首都医科大学双聘教授李晓光团队在陈旧性脊髓损伤修复领域取得的新突破。

脊髓损伤会导致损伤平面以下自主运动功能和感觉功能的永久性缺失，如何实现有效的脊髓损伤治疗及修复仍然是神经科学领域最艰巨的挑战之一。李晓光教授团队采用天然生物材料壳聚糖复合神经营养因子NT-3构建了一种新型生物活性材料，于2015年至2018年间在《美国科学院院刊》发表了一系列啮齿类及灵长类动物急性脊髓损伤修复的研究，证明了该材料具有良好的治疗效果。然而，临床上大多数脊髓损伤患者均为陈旧性脊髓损伤，在损伤区由髓鞘及细胞碎片、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小神经胶质细胞、成纤维细胞以及细胞外基质组成的瘢痕会形成物理与化学屏障，阻碍受损轴突的再生。以上急性脊髓损伤修复研究所建立的方法及得到的结论能否应用于陈旧性脊髓损伤修复尚未可知。

为了有效修复陈旧性脊髓损伤，研究团队采用无创的弥散张量成像方法来监测陈旧性脊髓损伤大鼠病变区域的时空变化，随后，通过影像学结果指导病变区囊性组织的吸除和实体疤痕组织的修剪以清除病变核心，并在此基础上植入了刚性管状生物活性材料支架或注入凝胶状生物活性材料。

通过影像学、病理学、行为学和电生理学分析，科研团队观察到被修剪疤痕的动物产生与之前急性脊髓损伤修复类似的效果，两种不同剂型的生物活性材料均可以诱导皮质脊髓束(CST)的轴突生长、稳定的神经功能恢复等。相反，在不修剪疤痕的情况下，仅吸除囊性组织后注射生物活性材料，却无法产生有效的神经再生。

该研究结果证明了疤痕修剪在陈旧性脊髓损伤治疗中的重要性，证实了该团队开发的生物活性材料对陈旧性脊髓损伤后组织再生的促进作用，为后续该材料在脊髓损伤亚急性和慢性患者中开展临床试验奠定了基础。

三期临床试验显示

长效药物能持久抑制艾滋病病毒

科技日报讯(记者金凤)近日，国际权威医学期刊《传染病杂志》发表了关于抗艾滋病病毒(HIV)长效融合抑制剂艾可宁三期临床试验最终结果的论文。研究显示，将艾可宁联合克力芝的两药简化方案用于治疗初治失败的HIV感染者，可让患者获得快速持久的病毒抑制，用药48周后疗效不劣于标准的三药联合方案。

“HIV通过其包膜蛋白gp41与人体细胞膜融合，将其遗传物质注入人体细胞，进而复制产生新的病毒。而艾可宁就是抢在gp41与人体细胞膜融合之前与gp41结合，从而阻断HIV感染人体细胞。艾可宁进入人体后与白蛋白相结合，可以延长其代谢半衰期，起到每周给药1次的长效抗病毒作用。”论文共同作者之一、前生物药业(南京)股份有限公司(以下简称前生物)高级医学总监姚成解释。

姚成介绍，科研团队为418位经一线药物治疗后抗HIV失败的患者施以艾可宁和克力芝，联合用药4周后，41%的患者血浆中检测不到HIV，即血浆病毒载量每毫升小于50拷贝；83%的患者获得有效治疗，即血浆病毒载量每毫升小于400拷贝，血浆病毒载量相对于治疗前每毫升拷贝数降低了1.96log₁₀，相当于体内约99%的HIV被抑制住了。而持久的病毒抑制则体现在治疗48周后，75.7%的患者血浆中检测不到HIV，88.1%的患者获得了有效治疗。

使用长效药物治疗HIV感染是未来的发展趋势，但长效药物能在多大程度上抑制HIV?此次研究提供了部分参照。研究中，患者按照1:1随机分配，分别接受艾可宁与克力芝联合治疗和2个优化的核苷类抗病毒药物与克力芝的联合治疗。临床试验结果显示，艾可宁组和核苷类抗病毒药物组HIV载量成功抑制到每毫升小于50拷贝的受试者比例分别为75.7%和77.3%，满足非劣效的预设标准。艾可宁组和核苷类抗病毒药物组病毒载量每毫升小于400拷贝的受试者比例分别为88.1%和85.4%。姚成说，这些指标均说明艾可宁组的疗效不劣于标准二线的三药联合方案。