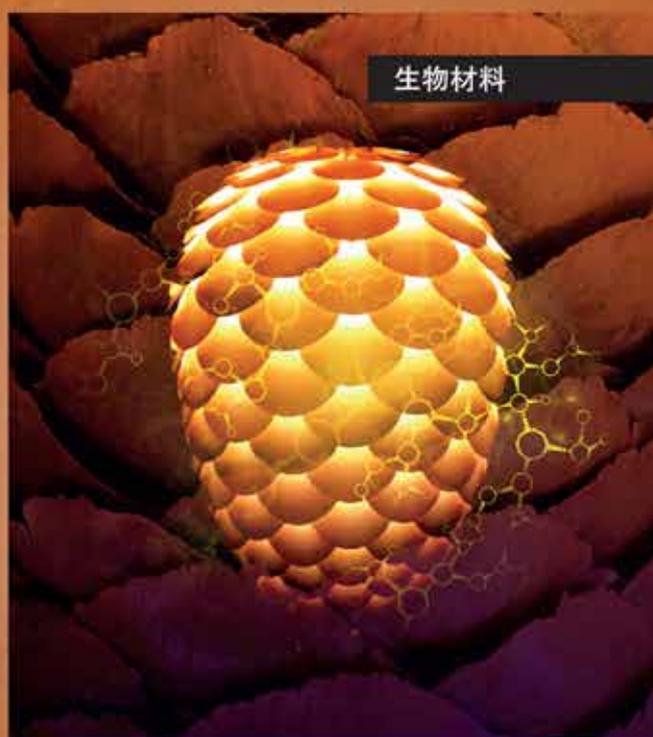


# 生命奥秘

LifeOmics

2017年 1月刊 总第92期



生物材料

活体大脑实时解析技术

Ca<sub>v</sub>通道能使草履虫退行游动



无奇不有  
生命世界

解读生命  
走进科学

# 目录 CONTENTS

## 专题

### 生物材料

前言 .....	01
一、生物材料的应用——偷师大自然 .....	02
二、蜘蛛：令人着迷的蛛网 .....	04
三、仿生材料：超级表面 .....	11
四、织物：新型仿生面料 .....	16
五、聚合物：深海里的奥秘 .....	21
六、结构：人造骨骼 .....	25
七、人造器官：芯片上的微型人体器官 .....	30
八、观点：新型肠道给药技术 .....	38

下一期（2017年3月刊）预告：[基因组的非遗传功能](#) [仿生面料](#)

下一期《生命奥秘》将以《基因组的非遗传功能》为专题。目前科学家们对非遗传功能的理解非常匮乏，有可能基因组还有许多其它的非遗传功能。[关于基因组非遗传功能的研究有可能揭开基因组影响细胞过程的非遗传机制](#)，最终帮助科学家们更好地理解基因组功能的复杂性。

## 热点

活体大脑实时解析技术 .....	43
------------------	----

## 百态

Ca <sub>v</sub> 通道能使草履虫退行游动 .....	50
羽毛为什么这样红？ ——鞣酮能让红背细尾鹩莺披上红羽 .....	52

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。  
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。  
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。



# 一、生物材料的应用——偷师大自然

材料研究者从一些特殊的植物和动物中找寻灵感，做出能赋予人类超级力量的东西。

## 1 超级强韧

### 灵感

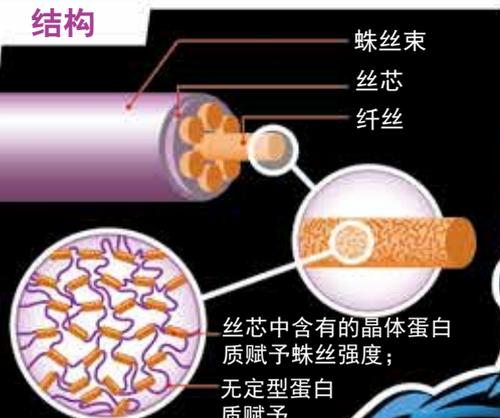
蜘蛛能产出七种不同类型的丝线，而最强的拖丝就是用于编织蛛网的<sup>1</sup>。



### 实例

达尔文树皮蜘蛛 (Darwin's bark spider, *Caerostris darwini*) 能吐出长达**25m**的丝线<sup>2</sup>。

### 结构



蛛丝由纤丝构成，纤丝则由晶体结构的蛋白质（提供强度）和非晶体无定型部分（提供韧性）组成。

### 应用

将金属注入蛛丝，使其韧性增加10倍之多<sup>3</sup>，做出的丝线可充当人工肌腱。



## 2 超级快速

### 灵感



鲨鱼的皮肤由V形齿状鱼鳞——皮质鳞突 (dermal denticles) 组成，这种鱼鳞的排列与水流方向平行，可减少阻力<sup>4</sup>。

### 结构



### 实例

灰鲭鲨 (shortfin mako shark, *Isurus oxyrinchus*) 的游速在短时内可达**60英里/小时** (100公里/小时)<sup>5</sup>。

### 应用

用仿生鲨鱼皮做出的泳装能使游泳运动员的速度提高将近**7%**，但准许这种泳衣用于竞技体育的可能性不大<sup>4</sup>。

<sup>1</sup>Romer, L. & Scheibel, T. *Proc* 72, 154-161 (2003); <sup>2</sup>Greenfield, M. et al. *PLoS ONE* 6, e26847 (2011); <sup>3</sup>*Nature Materials* 3, 209-212 (2004); <sup>4</sup>Wang, L. et al. *J. Exp. Biol.* 217, 1656-1666 (2014); <sup>5</sup>Ward, R. et al. *Sharks of the World: A Fully Illustrated Guide* 220 (Dorland, 2013).

### 3 超级干燥

#### 灵感



松塔的外壳由不同的两层组成，每一层都能在湿度发生变化时产生不同的反应。第一层可在湿润条件下延展，第二层收缩，结果，外壳就变成弯曲的样子。这就像恒温器的双金属片一样，在温度变化的条件下弯曲<sup>6</sup>。

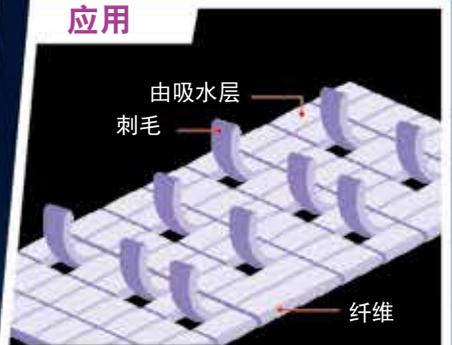
#### 结构



#### 实例

瘤果松塔 (knobcone pine, *Pinus attenuata*) 的果鳞只在野火这种极端灼热的条件下才会爆裂开，使种子落地。

#### 应用



研究人员开发了一种灵敏的织物，它所含有的刺毛对相对湿润的条件敏感。当穿着者流汗时，刺毛张开以排湿；当织物层干燥时，它又会关闭。

### 4 超级净化

#### 灵感

莲菜的叶（莲属植物，*Nelumbo spp.*）进化出一种盘根错节的结构，它由乳突组成，其上覆有一层密集的蜡状微管。由于与空气阻隔，叶面上的液体与空气的接触面减少，水珠因而可在表面滚动，以这种独特的方式，莲叶就能集中尘埃并进行自净<sup>7</sup>。



#### 结构

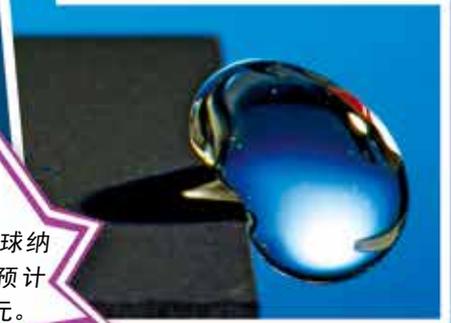


#### 实例

2019年，全球纳米涂料市值预计可达142亿美元。

#### 应用

具有层状表面的合成材料（比如模拟莲叶结构的材料）具有充满润滑剂的细纹，这样，它就具有疏水的功能了<sup>8</sup>。



### 5 超级粘性

#### 灵感



壁虎（蜥虎属，*Hemidactylus spp.*）能够在玻璃上攀爬，在天花板倒挂，可你完全没法看到它是怎么粘附在上面的。研究人员发现，壁虎粘附在反重力表面，这是因为在它们的脚部和表面的分子之间产生了静电作用<sup>9</sup>。

#### 结构



#### 实例

壁虎的脚部能产生很大的粘性，理论上，它们能够倒挂在天花板上，支撑体重为**130kg**的人<sup>10</sup>。

#### 应用

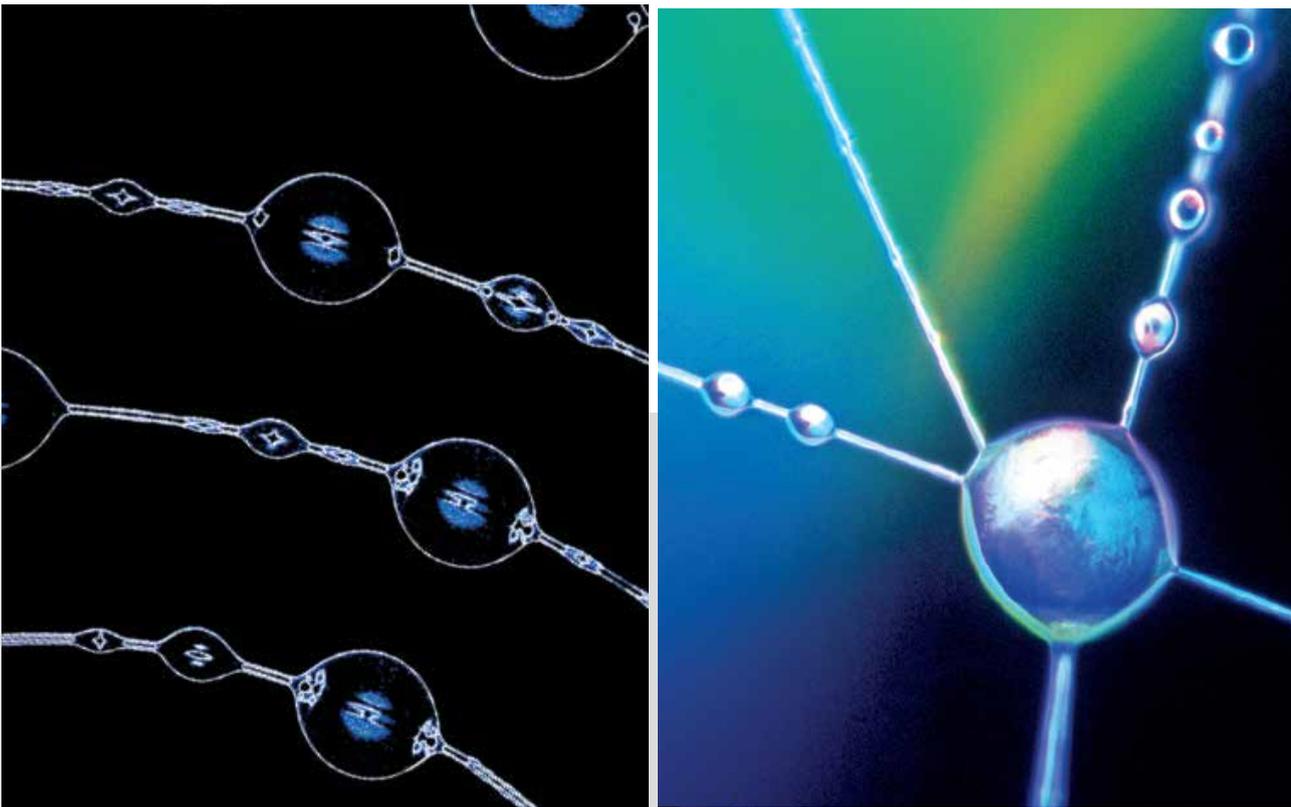
攀爬手垫，每一只手垫都覆有含细硅胶丝的片状物，这玩意儿就是模拟了壁虎的脚部，意味着人类也能像蜥蜴一样在墙上攀爬。作用于手垫上的力越大，粘性也就会越强<sup>11</sup>。



6. Dawson, C. et al. *Nature* 390, 668 (1997). 7. Enskott, H. J. et al. *J. Nanotech.* 2, 152-161 (2011). 8. Shillingford, C. et al. *Nanotechnology* 25, 014019 (2014). 9. Autumn, K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 12252-12256 (2002). 10. Autumn, K. & Peattie, A. M. *Integr. Comp. Biol.* 42, 1081-1090 (2002). 11. Hawkes, E. W. et al. *Rby. Soc. Interface* <http://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2014.05>

## 二、蜘蛛：令人着迷的蛛网

结实、有弹性、又黏性十足的蜘蛛丝给工程师们提供了许多新的灵感，让他们设计出了很多新型的医用设备和仪器，比如人工肌腱（tendon）和人工角膜（cornea）。



不论是图左展示的人工合成蛛丝，还是图右展示的天然蛛丝，里面都含有聚合的水珠状结构，这些珠状结构可以用来输送药物，成为药物输送系统。

马达加斯加树皮蛛（Madagascan bark spider），又名达尔文树皮蛛（*Caerostris darwini*）射出的蜘蛛丝在风力的带动下能够越过25米宽的河到对岸。这些蜘蛛能够沿河织出一张充满张力的大网，而且还能够在需要的时候射出更有弹性，或者更加有黏性的蜘蛛丝，以捕获到该水域的昆虫做为食物。

这些达尔文树皮蛛喷出的蜘蛛丝被认为是目前世界上最坚韧的生物原材 料，其硬度甚至超过了钢铁。但是就产生蜘蛛丝的种类来说，达尔文树皮蛛就不算特别突出的选手了，因为除此之外，还有很多其它的蜘蛛能够分泌各种蜘蛛丝，比如用来搭建蜘蛛网基本结构的硬度很高的蜘蛛丝；用来捕获昆虫的弹性很高的蜘蛛丝；黏着、固定用的黏性很高的蜘蛛丝；以及超级坚韧耐用的悬吊蜘蛛丝等。

这些天然纤维在各个方面表现出的优异性能吸引了材料科学家们的注意力。科研人员希望通过对这些结网动物进行研究开发出更多新型材料，以应用于桥梁、汽车、黏附力很强

但又不沾灰的攀爬机器人及生物医学等各个方面。但是，很多蛛丝都集多项特性于一身，比如同时拥有超强的硬度和弹性等，人造材料是很难达到这种水平的。丝蛋白（Silk protein）可以像塑料那样进行铸造，还像硅一样拥有很多光学性能。而且丝蛋白这种有机生物原材料还具有绿色环保、生物相容性高等其它优点。美国马萨诸塞州梅德福市塔夫茨大学（Tufts University in Medford, Massachusetts）的David Kaplan就是开发高技术生物医用丝的最早倡议者之一，据他介绍，丝蛋白还可以制造出各种生物制品，比如人体植入用的丝蛋白膜片。用这种膜片当药物的载体，能够在丝蛋白膜片溶解的同时释放出药物，起到缓释的作用。而聚酯纤维（polyester）、胶原蛋白（collagen）等其他材料都不具备这种特性。所以Kaplan认为，很明显，我们必须开发新型生物材料——各种生物丝无疑是最好的选择。

## 普通的蛛丝

包括蜘蛛、蜜蜂和蚕等在内的许多种无脊椎动物（invertebrates）都能够吐出丝。每一只蜘蛛至少能够吐出六种不同的丝蛋白，以及两种胶蛋白（glue protein），而进化出这种能力它们至少用了四亿多年的时间。每一种蜘蛛都能利用各自的丝蛋白吐出不同的蛛丝。

美国加州大学河滨分校（University of California, Riverside）的蜘蛛专家Cheryl Hayashi等人认为，最原始的蜘蛛只能吐一种丝，随着进化，丝蛋白基因发生了多次的复制和突变，因而才有了今天种类如此丰富的丝蛋白。狼蛛（tarantulas）和陷阱蛛（trapdoor spiders）等更加接近原始祖先的

蜘蛛不会织网，只会用一团蛛丝缠住路过的昆虫。其它的蜘蛛则能够织出复杂得多的螺旋型球状蜘蛛网，而且还会在这种网的不同部位使用不同的蛛丝：有一些蛛丝是用来捕获猎物的，另一些蛛丝则是用来织网的。

这种大自然的进化杰作给了工程师们极大的启发，他们都非常想让蛛丝造福人类。据Hayashi介绍，如果我们想要设计出强度与延展性为特定比例的某种纤维，那么去大自然里找吧，那成千上万种蜘蛛中一定有一种早就进化出具备这种特性的蛛丝纤维了。

目前大部分的科学研究都集中在如何利用蛛丝的强度特性上，在材料科学中，强度的定

义指的是需要用多大的力才能够使其断裂。蛛丝等材料既具有足够高的强度，也具有很好的弹性。以最大速度撞进蜘蛛网的大型昆虫会使这些特级纤维绷紧，但却不会使其断裂。

蜘蛛吐出的牵引丝（dragline）里就有一种极为坚韧的蛛丝，因此牵引丝成为了广大科研人员研究的热点。蜘蛛借助牵引丝能够非常安全地吊在半空中织网，这些高强度丝还被用于蜘蛛网中对强度要求最高的部位。2004年上映的《蜘蛛侠2》中，那位超级英雄利用蛛丝拉住了飞奔中的纽约地铁，挽救了大家的生命，这个画面其实并不是夸张的艺术创作，蛛丝确实可以这样强韧。2012年，英国莱斯特大学（University of Leicester, UK）的物理系学生通过计算证明，达尔文树皮蛛吐出的牵引丝真的能够像电影中那样拉住一辆飞奔的地铁。

如果人类也能够制造出像蛛丝这样的材

料，那将是材料学上的巨大突破，因为这种材料可以被广泛应用于对轻量化和强度都有很高要求的各个领域，比如制造战斗机飞行员的头盔、人工肌腱和韧带，或者让蜘蛛侠在城市中飞来飞去的那种蛛丝索等。而如果想从蜘蛛身上批量获取天然蛛丝，是行不通的：蜘蛛被关在一起时会互相吞食，因此对其只能从大自然中捕获，不能人工养殖。而且要从蜘蛛体内获取蛛丝，我们先得将其麻醉，然后将蛛丝的一头绑在变速马达上，最后小心翼翼地将蛛丝从蜘蛛的腺体里拉出来。有些蜘蛛可以拉出100多米的蛛丝。虽然这种工作很麻烦，但也比从蜘蛛网里抽出蜘蛛丝方便，只是这种人工抽丝方法不可能大规模开展。所以科研人员一直在寻找不借助蜘蛛生产蜘蛛丝的方法。可是这样做主要有两大难点：首先，应该去哪找丝蛋白；其次，应该如何将这些丝蛋白组装成有用的蛛丝纤维。

## 纤维聚焦

为了获得人工蛛丝，科研人员们决定从基因入手。早在1990年，美国犹他州立大学（Utah State University in Logan）的生物工程师Randolph Lewis就第一次对蜘蛛丝蛋白基因进行了测序。Lewis选定的测序对象是美国本土的人面蛛（*Nephila clavipes*，又名golden silk orb-weaver）吐出的牵引丝。其后，Lewis等人又陆续在多个表达系统，比如大肠杆菌表达系统、苜蓿表达系统，甚至是山羊奶里成功表达出了这种蛛丝蛋白基因。为此，Lewis注册了一家名为Araknitek的生物公司，专门开发这些蛛丝蛋白。

诸如此类的公司还有很多，比如德国慕尼黑地区的AMSik公司专门为化妆品及洗发水生产商提供人工合成的蛛丝蛋白；瑞典斯德哥尔摩的Spiber科技公司（Spiber Technologies）

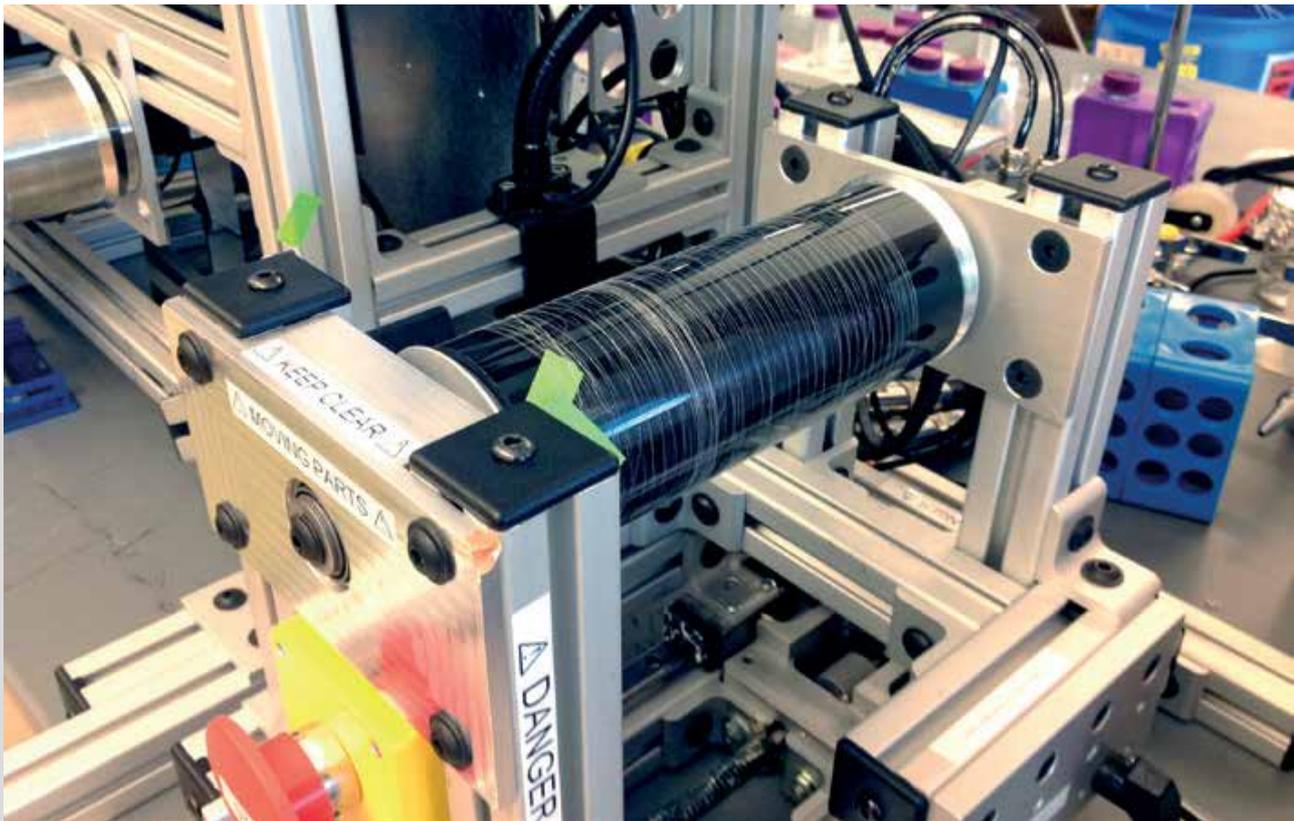
则专门生产细胞培养皿上覆盖的那层含有蛛丝蛋白的生物膜。此外，日本鹤冈市的Spiber公司（Spiber Inc）来自庆应义塾大学（Keio University），从名称上看和Spiber科技公司差不多，但其实是两家公司。除此之外，还有很多具有商业化头脑的公司都在开发医用蛛丝纤维或蛛丝膜。

不过迄今为止，还没有人成功地制造出与天然蛛丝强度相当的人工蛛丝。据Lewis介绍，目前，他们生产出的最好的蛛丝纤维，其强度只有天然蛛丝的2/3。原因之一是，人工蛛丝蛋白的分子比天然蛛丝蛋白分子小很多。在纤维制造界有一条众所周知的定律，那就是不论原料是塑料还是蛋白，分子越大，制成的纤维产品的强度就越大。但这恰好与生物工程界的法则相违背。因为生物工程师们都知道，

蛋白分子越大，人工遗传学改造的表达系统就越难表达这种蛋白。天然的牵引丝蛋白分子量在250kD至500kD之间，可是在实验室里，我们只能够表达分子量介于60kD至80kD之间的蛋白质。**Lewis**表示，他们正在努力表达比目前蛋白大2倍，甚至是3倍的蛋白——这样大小的蛋白基本上达到了天然蛛丝蛋白的尺寸。据**Lewis**介绍，如果他们成功，那么人工蛛丝的延展性将能获得极大的提高。

不过即便我们成功地表达出了与天然蛛丝蛋白一样大的人工蛛丝蛋白，我们还是很难将它们组装成蛛丝纤维，因为我们到现在都不清楚，蜘蛛是怎么进行这项工作的。现有的人工

吐丝技术来源于制造**Kevlar**这种聚合纤维的生产技术。用这种技术生产人造多聚物非常合适，但是却不适合将蛋白质组装成纤维丝。蛋白质从细针的顶端挤出，然后用水或酒精将其清洗干净，最后经过拉伸和干燥，成为蛛丝纤维，这是与天然蛛丝生产过程完全不同的一套人工生产流程。我们知道，蜘蛛是通过腺体分泌蜘蛛丝的，而这些腺体中往往含有好几种不同的蛛丝蛋白。蛛丝在腺体中时是浓度非常高的液体，但是一旦被吐出之后，就立刻凝固成固态的蛛丝纤维。我们现在还无法人工模拟这个过程，科研人员也只是刚刚才对这些腺体的解剖和生理机制有了一定的了解。



美国犹他州立大学（Utah State University）的这台人工吐丝机正在利用人造蛛丝蛋白生产人工蛛丝纤维。

瑞典农业科技大学（Swedish University of Agricultural Sciences in Uppsala）的生物化学家Anna Rising正在研究蜘蛛吐丝的机制。为了更加深入地了解蛛丝的分泌机制，她们开展了一项极为复杂的研究，希望她们的研究成果能够有助于人工蛛丝的生产 and 制备。Rising等人是这样进行实验设计的：在蜘蛛的吐丝腺体里沿腺体长轴方向插入一个微电极。结果发现，在腺体里，沿长轴方向存在着明显的pH梯度，CO<sub>2</sub>的含量也随之逐渐地增加。Rising等人认为这种pH梯度可能就是控制蛛丝溶液结晶的关键，她们正在复制这套系统，希望能够早日成功。

Rising还发现，在腺体内，一根丝蛋白的首端与另外一根丝蛋白的尾端是连在一起的，一根根丝蛋白就这样头尾相连着排成了一行。这些丝蛋白在腺体内组装完成之后，基本上就已经形成了一根蜘蛛丝。组装得越精细，形成的蜘蛛丝强度就越高。我们在制造人工纤维时也可以参照这种方法。瑞典的Spiber公司就正在考虑将Rising等人的这个发现应用于商业化纤维生产——用大肠杆菌表达系统表达重组丝蛋白，来替代目前在临床上使用的肌腱和韧带。

Hayashi希望通过对蜘蛛腺体的发育过程进行研究，以了解更多有关蛛丝纤维的奥秘。Hayashi正在对黑寡妇蜘蛛（*Latrodectus hesperus*）进行研究。这种蜘蛛体内一共有七种不同的腺体，每一种腺体都能够产生一种蛛丝纤维。

在大量科研人员被蜘蛛牵引丝的强度所吸引，希望能够好好地利用这种高强度的轻型

材料时，也有很多科研人员在不断为蛛丝寻找更多的应用空间。美国俄亥俄州阿克伦大学（University of Akron in Ohio）的昆虫学家Todd Blackledge是第一个描绘达尔文树皮蜘蛛蛛丝不同特性的人。他认为，只锁定一种蜘蛛、或者一种蛛丝，就好像只用近亲繁殖的大白鼠做实验一样。所以他正在研究由其它蜘蛛分泌的蛛丝，同时与阿克伦大学材料科学家（Akron materials scientist）Ali Dhinojwala展开合作，研究为什么有一些蜘蛛网的黏性如此之高。结果他们发现，有很多蛛丝之所以会很黏，不仅仅是由蛛丝的化学特性决定的，还由蛛丝的结构决定。

这些蛛形纲动物都会使用一种常用的悬吊技巧，那就是制造一条缠绕得非常紧密，又平行排列的蜘蛛丝纤维，将纤维的一头牢牢地系在牵引丝上——蜘蛛借助这条蛛丝纤维就可以非常安全地吊在半空中了。这条黏附在牵引丝上的蜘蛛丝纤维由平行排列的多条螺旋形丝蛋白，也被称为梨形丝（pyriform silk）蛋白编织而成。由这种梨形丝蛋白组合而成的纤维具有非常好的弹性，就好像一条橡胶带。在梨形丝的外面还覆盖着一层有黏性的蛋白溶液。如果要扯掉这根橡胶带，要同时扯断构成这根橡胶带的数百条弹性蛛丝纤维才行。专门从事聚合物研究的化学家Dhinojwala就人工模拟出了这样一条橡胶带。他的工作证实，只要弹性合适，那么人工合成的多聚纤维就能够像蜘蛛吐出的悬吊丝一样富有黏性，他希望能够开发出类似的人工补片，用来在外科手术中修补人体受损的肌腱。

# 青出于蓝而胜于蓝

在一部分科研人员忙于破解蛛丝奥秘的同时，另外一些科研人员则瞄准了由其它动物，比如蚕吐出的丝，希望这些生物丝也为人类所用。人类养蚕已经有很长的历史了，中国人很早以前就会用蚕丝制作丝绸了。

蚕丝纤维的坚韧度没有蛛丝纤维那么高，而且在很多方面都比不上蛛丝纤维。蚕吐丝只为了一个目的，那就是结茧。所以它们吐出的丝只由一种成分构成，那就是蚕丝蛋白（fibroin）。但是Kaplan看到了蚕丝蛋白的应用潜力，我们可以在蚕丝蛋白编织成蚕丝前好好利用它。

据美国塔夫茨大学（Tufts University）专门从事光子材料研究的生物医学工程师Fiorenzo Omenetto介绍，蚕丝蛋白很容易获得，而且也非常利于人工加工。但是如果像使用塑料或硅一样地大规模使用蚕丝蛋白，那么其生产规模就是亟需解决的首要问题。Omenetto订购了大量的蚕茧，然后用Kaplan开发的技术对这些蚕茧进行了加工和处理。他先将蚕茧切开，取出里面的蚕蛹，随后将蚕茧放入沸水中清洗干净，彻底去除黏乎乎的糖蛋白丝胶（glycoprotein sericin），然后使蚕丝蛋白溶解，最后获得纯化的蚕丝蛋白。

## 坚韧的生物丝

看起来弱不禁风的蜘蛛网其实是由坚韧度超高的蜘蛛丝编织而成的。从图中可以看出，这些蜘蛛丝的坚韧度要远远高于高强度钢。所谓坚韧度指的是材料在断裂之前吸收的能量数。



粘稠的蚕丝蛋白溶液里可以混入药品或其它生物分子，甚至纳米颗粒等，然后冷却制成片状或其它结构的成品。科研人员们还可以通过控制冷却固定的过程，获得各种不同的蚕丝蛋白晶体。这些不同的蚕丝蛋白结晶在人体内溶解的速度各不相同。

Kaplan和Omenetto已经制成了能够装载可生物降解的电子设备的蚕丝膜，这种装置可以在人体内监测心功能，一段时间之后就会在自动降解后被吸收。他们还利用蚕丝蛋白开发出了药物缓释置入设备、人工眼角膜、整形外科使用的可降解骨钉，以及可以置入大脑皮层内、支持神经元细胞生长的柔软生物支架。

Kaplan表示，各种医学应用为丝蛋白相关技术的发展指明了方向。其实丝蛋白早就被应用于临床了，比如外科最常用到的缝合线就是由丝蛋白构成的。目前许多市面上正在销售的，或者正在临床上进行临床试验的，由Kaplan和其他很多科研人员开发的丝质生物医用设备主要应用于手术中的软组织重构。位于英国牛津郡的Orthox公司则正在测试一种丝制的膝盖修复材料。许多正在从事蛛丝生产研究的科研人员一般会首先尝试较为简单的应用，比如韧带修复等，因为蛛丝的硬度比较适合满足这样的临床需要。

澳大利亚联邦科学与工业研究组织（Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization in Canberra, Australia）的生物工程师Tara Sutherland正在研究一种比较少见的、不是由蜘蛛或蚕吐出的生物丝。Sutherland已经在10万种不同的昆虫中发现了23大类独立进化的生物丝。她也和Kaplan一样，为这些生物丝设计了很多种

医学应用的可能性。Sutherland从成千上万种昆虫中精挑细选出了一种作为重点攻关目标，那就是蜜蜂。蜜蜂用它们吐出的丝给蜂巢提供了结构支撑，也提供了一层隔热层。

Sutherland现在面临的问题是如何从生物信息学的角度，而不是从进化的角度来挑选最合适生物丝。她希望能够最大限度地利用各种生物丝。蛋白与塑料或其它的原料不同，它能够感知周围的环境，并且做出相应的反应。所以Sutherland希望开发出一种能够在恰当的时候释放细胞黏附信号的组织工程学支架结构，或者能够在发生感染时释放出抗生素的创可贴。Sutherland已经从耐克、NASA和其他一些机构获得了科研资助，以帮助她实现科研理想。

在寻找能够方便人类进行改造，赋予生物丝其它特性的工作当中，Sutherland发现蜜蜂是最合适的选择。蜜蜂分泌的丝蛋白比蜘蛛丝蛋白要小得多，也更便于我们对其进行人工遗传学改造。Sutherland的分析表明，在蜜蜂的丝蛋白编码基因中有很多DNA序列是可以被改造的，而且这种人工改造不会影响蜜蜂丝蛋白的硬度和生物降解特性。这给了我们很大的空间，对蜜蜂丝蛋白进行各种人工改造，添加更多我们所需要的特性，比如细胞黏附的功能——可以帮助我们进行组织重建。Sutherland正在利用蜜蜂丝蛋白开发具有生物活性的创可贴，和其它一些医用产品。

大自然中的各种生物吐出的生物丝对Sutherland和其他很多科研人员都充满了吸引力，也激发着他们的创造力。Kaplan这样评价道，丝是地球上最奇妙的事物，其它任何一种东西都比不上它。

## 三、仿生材料：超级表面

科学家根据蜥蜴、常春藤和其它天然材料，设计出了具有优越特性的生物材料。



常春藤能产生自然界中最强的粘合剂，根据该植物的特性，研究者们正在努力开发先进的手术粘合剂。

几千年来，人们看到鸟飞，于是有了飞天的梦想——最后莱特兄弟让这个梦想变成了事实。而科学家们看到壁虎自由地在墙壁上来爬去，他们也希望人类能具有沿壁攀爬的能力。同样，他们也成功了。2014年6月，一个100 kg重的男子背着沉重的背包，利用基于壁虎原理设计的手套爬上了一面玻璃墙。

其实，材料科学领域有很多类似仿生壁虎皮肤的材料。研究者们越来越多地关注植物和动物，希望从中找到灵感，设计出具有独特特

性的新涂层和材料。例如，科学家们通过研究常春藤攀附墙壁使用的粘合剂，开发出一种能帮助受损组织再生的材料；而从蚌类粘合剂提取的分子则能用于靶向癌细胞的药物。材料学家们还根据早金莲花的叶脉发明了一种合成表面，此表面可以防止飞机机翼上的雨水结冰，还可以防止手机屏幕上粘上手指印。这些都是大自然赋予的灵感，科学家们因此获得了实用耐用的材料。

## 蜥蜴的秘密

长期以来，生物学家一直认为，壁虎足的粘附力来自于一种名为刚毛的微纤维。蜥蜴的足垫上也布满了刚毛，刚毛能增加脚垫和墙壁之间的接触面积，加强原子之间的吸引力（范德华力）以克服其它力，如重力。但研究者们设计的人工刚毛，却无法实现这种粘附效果。

这是因为，壁虎足部的粘附力不仅仅来自于刚毛。美国阿姆赫斯特大学（University of Massachusetts Amherst）的多聚物科学家、曾参与美国国防部高级研究项目局（US Defense Advanced Research Projects Agency）2014年展示的Geckskin材料研发的Al Crosby表示，这些纤维很有趣，但它们并没有那么强大。10×10cm大小的Geckskin承重就可达318 kg。当其他研究人员关注壁虎脚的表面特征时，Crosby等人则把焦点转向在壁虎足部和墙壁接触时发生了什么。

研究人员对壁虎在墙壁上攀爬的各种力——主要包括范德华力、重力——进行了数学建模，然后利用该模型分析壁虎的解剖学结构是如何与这些力相互作用的。

壁虎足部有一个特别的肌腱。大多数动物，包括人类的肌腱都是负责连接肌肉骨骼的。然而，壁虎的肌腱则一端直接连接到其足垫的皮肤上，另一端连接到肌肉。当壁虎的足接触到物体表面时，足部的窦道充血，将足部皮肤向表面压；与此同时，肌腱拉动皮肤，使皮肤变硬，对抗重力。皮肤的柔软和肌腱提供的硬度一起帮助壁虎在表面爬行或停留。当皮肤绷紧，使力分布到壁虎全身时，壁虎的脚和其攀爬的表面之间的范德华引力大于重力的反作用力。因此，当壁虎要进一步时，它的脚就会曲起来——该动作释放了肌腱的张力，减少了皮肤的硬度，让壁虎能把脚从墙壁上剥离下来。

Geckskin模拟了壁虎的脚：掌心部分使用柔软的、橡胶类材料，如聚亚安酯；同时使用一种硬度较高的纤维，如凯夫拉（Kevlar）或碳纤维，来模拟肌腱的硬度。和Crosby一起研发Geckskin的Duncan Irschick指出，他们并不需要完全和天然生物一模一样，他们只是从壁虎身上获得灵感，然后在此基础上进行模拟和改进。



蜥蜴的脚能强有力地粘附在墙上。

## 攀缘植物

和壁虎不同，常春藤的粘合剂更像传统意义上的胶水。常春藤能产生粘性、浅黄色的液体。当这种液体胶在某种材料表面干燥后，能承受为常春藤重量200万倍的重物。俄亥俄州立大学（Ohio State University）的生物医学工程师Mingjun Zhang表示，这是自然界中最强的粘合剂之一。Zhang希望能根据这种液体胶，研发出新的手术胶水。

Zhang发现，这种黄色流体胶是水、多糖和直径约70纳米的有机粒子的混合物。这些微小的颗粒能够降低液体的粘度，使液体更好地在材料表面扩展，从而最大限度地增加接触面积。除此之外，它还能与液体中的多聚物形成化学键。这种液体胶因此具有粘性强、有弹性，干后不脆不硬（很多人工胶水都有这个问题）的特点。Zhang认为，常春藤的胶水里还有抗消耗结合键——允许分子分裂和重聚的键，这种化学键赋予了骨骼和珍珠蚌在不破坏硬性结构的情况下分散冲击力的能力。此外，常春藤的纳米颗粒还可以防止裂纹扩散，使材料特别坚韧。Zhang之后发现，蚌分泌的液体——使其粘附在潮湿的岩石上而不被海浪冲走的胶水——中也存在纳米颗粒。同时其他研究人员已经发现海星和藤壶产生的胶水中也有类似的颗粒。

一些科学家指出，目前从技术上模拟这些纳米颗粒还有一些问题，需要对其进行进一步研究。中国上海科技大学仿生工程学钟超教授表示，全面解析特定氨基酸和蛋白结构以及粘性机制非常有意思。加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的材料科学家和生物工程师Phillip Messersmith强调，该研究尚处于早期阶段，仍未有定论。他不认为已得到充分证据，证明这些纳米颗粒是常青藤粘液粘性的来源。

Zhang指出，如果真是纳米颗粒赋予了液

体粘性，那么这些颗粒就集硬度、粘度和天然成分于一身，具有巨大的应用价值。Zhang试图利用常春藤粘液来修复受损组织。从理论上说，用常春藤胶粘剂制成的绷带可以提供利于细胞生长的环境，促进心脏等器官的自我修复。同时，也可以将胶粘剂和干细胞一起接种，促进干细胞生长。Zhang在培养皿试验中，已经证实了这种胶粘剂可以促进细胞生长和贴壁。他表示，这不是简单的机械结合，这是一种能营造促进伤口修复的生物环境的材料。Zhang已经开始动物研究，但他同时也指出，这距离临床还很远。

另一种基于常春藤纳米颗粒的涂层材料可能很快会问世。因为Zhang提出，可以在防晒霜中添加这些纳米颗粒，以取代现在使用的二氧化钛或氧化锌。Zhang已发现，常春藤纳米颗粒的尺度远比金属粒子均匀，这意味着它们可以更均匀得散射光。因此，添加了常春藤颗粒的防晒霜将比传统防晒霜更清透，防晒谱更广。Zhang还试图把他所了解的常春藤机制应用到其它材料上。他合成了含有不同化学组成的纳米颗粒，并与不同的聚合物基质混合。这样能得到多种不同特性的胶粘剂。他表示，可能一种粘性比较强，一种比较有弹性。他想做的是，超越天然胶水。

许多其他研究人员也从自然界汲取了灵感。Messersmith正在研究贻贝粘合剂（mussel adhesive），这种粘合剂非常适用于水下粘合。但是，他希望工程化的贻贝粘合剂能适用于各种不同环境，例如可用于太空探头。Messersmith表示，如果你只是简单地模仿天然材料，你就只能得到适应该生物生存环境的产品，而自然进化并不适应星际旅行。

Messersmith关注的是贻贝粘合剂的一个关键组成部分：L-3,4-二羟基苯丙氨酸（DOPA）。事实证明，DOPA是一种有效

的涂层，能帮助抗体等物质粘附到物体表面。Messersmith指出，DOPA就像是底漆。Messersmith设计的DOPA涂层需要将DOPA溶解在水中，确保该粘合剂与海洋有相同的酸碱度，然后再浸润需要被涂覆的材料。德克萨斯州的Advanced Hydro of Austin公司得到了Messersmith涂层技术的授权，将其用在了污水处理和海水淡化厂的过滤器中。Advanced Hydro of Austin用DOPA涂覆过滤器，然后附聚乙二醇分子，防止过滤器结垢，从而提高了效率，降低了维护成本。

2014年12月的材料研究学会（Materials

Research Society）会议上，Messersmith讲述了该技术的最新应用。他把聚多巴胺涂覆在纳米金棒上，然后黏上靶向癌症细胞的抗体，随后抗体把纳米棒带到肿瘤细胞处，最后用近红外光加热纳米金棒，杀死肿瘤。他已经在细胞株上证实了这一体系的有效性。

Messersmith现在有了新的关注点——绿茶、红酒、可可中的多酚。多酚和DOPA的化学特性非常相似，而且提取非常廉价。他解释说，这些分子是天然的，因此生物相容性非常好。具体而言，多酚的抗氧化和抗菌性能非常适合制作医疗器械或食物制备器具的涂层。

## 疏水材料

增加粘度非常有用，增加滑度也同样有用——例如保洁或减少摩擦力。机械工程师Kripa Varanasi的研究内容就是开发疏水表面，使材料不沾水。他是在麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）办公室的旱金莲花上得到灵感的。一天，他突然发现，旱金莲花的叶脉长在叶片上侧，而非下侧。

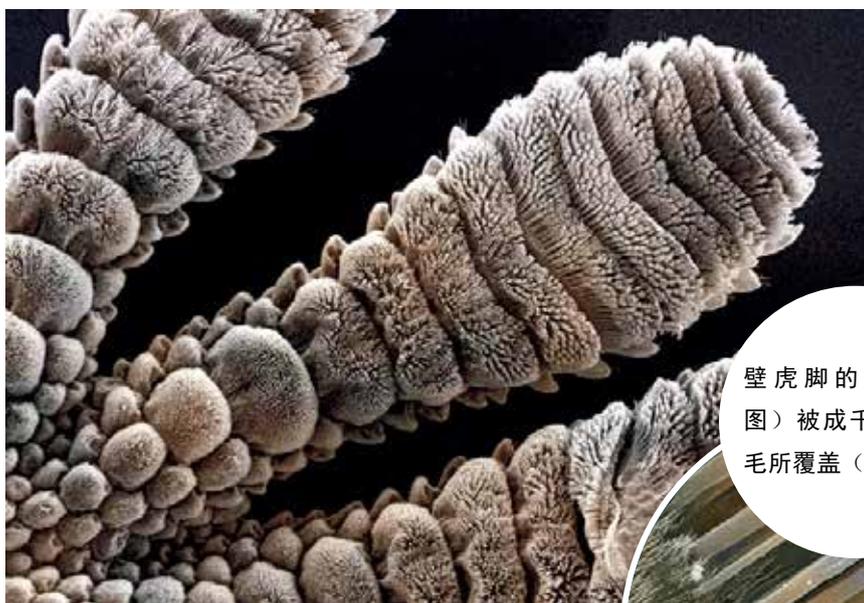
在此之前，植物学家认为，自然界最防水的表面是荷叶。荷叶表面有蜡，蜡排斥水。蜡在叶面上以微小的凸点存在，增加了叶面的粗糙度，从而减少了水滴和叶面的接触，保持了其圆的形态，因此更易滑落叶面。这种表面具有自清洁的特点，因为水可以带走脏东西。因此科学家们常常以荷叶为基础设计防潮或抗菌的表面。Varanasi想知道的是，旱金莲花的叶脉长在叶子上侧，是不是也起到了与荷叶上蜡点相同的作用。

Varanasi开始研究办公室的这株旱金莲花。他想解决的问题是，能不能加快液滴滑落的速度，从而防止飞机机翼结冰或锈蚀。减少与水的接触时间也可以降低雨天风力涡轮机旋转的阻力，提高其效率。通常情况下，一滴

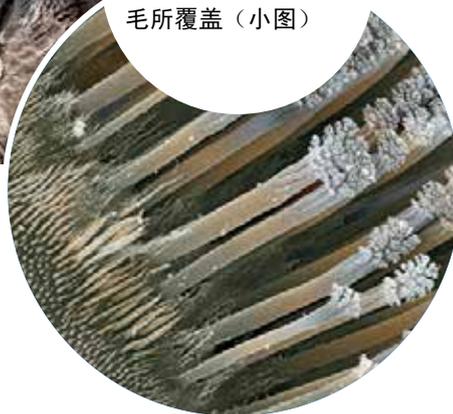
水坠落在疏水表面时，水会变平，然后缩成圆形，最后滑落。Varanasi基于荷叶效应设计的表面，测得落于其上的水缩成圆形的时间是12.4微秒。然后，他用铝片和薄薄的脊片搭建成100微米高、200微米宽的结构，以模拟旱金莲花的叶脉。而水滴坠入该结构后，缩成圆形的时间仅为7.8微秒。这几个微秒就能决定机翼会不会生锈。

据Varanasi猜测，旱金莲花之所以能进化出超疏水性能，可能是因为加快水滴滑落的速率，可以减少细菌和病毒的侵袭概率。他表示，需要抵御下雨影响的蝴蝶，翅膀上有非常复杂的静脉结构。他下一步计划模拟这一结构，并随之观察效果。

纽约罗切斯特大学（University of Rochester）的两位激光专家A.Y.Vorobyev和郭春雷用激光在黄铜、铂和钛碎片上磨出小沟，也得到了类似的疏水效果。2015年年初，他们两人发表了一篇论文，指出他们能够在不做任何化学涂层的情况下，做出超疏水表面。这意味着，人们再也不用担心涂层被磨擦掉的问题。



壁虎脚的足垫（主图）被成千上万的刚毛所覆盖（小图）



而如何让表面和涂层防磨损耐用，是材料实现工业转化的关键。阿肯色大学（University of Arkansas）的材料和生产工艺教授Ajay Malshe指出，我们必须找出一种方法，以增强材料的耐用性。生物有一个自我愈合过程，但（油管、机翼等）材料商尚未实现这一点。

俄亥俄州立大学（Ohio State University）的机械工程师Bharat Bhushan表示，防水表面的研发面临着巨大挑战，而防油（超疏油）表面的研发是更大的挑战。防油表面在能源、消费类电子产品等诸多领域都有巨大应用价值。Bhushan分析了各种生物的表面。因为油的表面张力比水低，所以更易在表面散开。如果想要达到荷叶的效果，就需要不同的化学结构和表面结构。Bhushan通过在表面涂覆一系列直径14微米和高30微米的小支柱，然后再用氟化合物（这些化合物具有良好的抗粘附特性，特氟龙就是典型）涂覆表面来实现防油效果。这种设计使油滴与表面接触时，因为二者之间存有空气，从而防止油滴粘附。Bhushan指出，索尼公司已经在咨询该技术的相关问题，并想将其应用在手机触摸屏上，以保持屏幕干净。如果给石油管道的内侧

做这种处理，可以让油流更顺畅，还可以减少使用高压推动油流动及其造成的泄露风险。

Bhushan也在研究生物污损的问题——细菌和其它生物在表面上形成难以被除去的菌落。美国海军估计，美国每年花费约5600万美金来处理生物污染的问题，包括清洁船体，减少用于抵消阻力而产生的额外燃油。Bhushan使用不同间距和高度的小柱子来处理表面。经过这种处理中，细菌要么生长在柱子顶端，要么掉进柱子之间的空隙里，因此菌落之间无法相互联系，不会形成一层细菌薄膜。Bhushan指出，经过这种处理之后，细菌传播变得相对困难。

进化提供了无穷无尽的、可能被利用的材料和技术，所以科学家们不会面临灵感枯竭的问题。Varanasi表示，当面对一个工程谜题时，他总是首先问自己一个简单问题：在那种情况下，昆虫或其它生物会怎么做？

## 四、织物：新型仿生面料

科研人员们运用最前沿的技术开发出了能够防水、防油、以及其它液体的生物纤维材料（以及用这种材料做的衣服）。



这种防水材料就是科研人员们受到了猪笼草的启发研发而成的。

Philseok Kim用注射器吸了一管红褐色的油状液体，然后将这些液体挤到了他们新开发的聚酯纤维衣服上面。结果这些黏糊糊的液体并没有黏在衣服上，反而分散成了一个个的小液滴，从衣服表面滑落下来，而衣服一点都没有变脏，还和刚洗过的一样。然后Kim又用红墨水（代替人血）试了一下，随后他自豪地指出，还是一样，一滴都没沾上。

化学家Kim是美国马萨诸塞州坎布里奇市SLIPS Technologies公司的创始人。SLIPS这个名字就源自他发明的创新技术——滑溜液体灌注多孔表面技术（slippery liquid-infused porous surfaces）。SLIPS技术能够将润滑液锁定在任何材料里，以降低这些材

料的摩擦力。Kim开发该技术是受到了猪笼草（*Nepenthes*）的启发，该技术将来肯定会成为（疏水）表面处理（repellent surfaces）技术里的典范，取代现有以荷叶（*Nelumbo lotus flower*）为模仿对象而开发的疏水处理技术。

据SLIPS Technologies公司的商业开发副总裁Scott Healey介绍，他们的技术平台可运用于多个领域，比如能源、自动化、环境和制造业等。不过最尖端的纺织业是最先开展应用的领域。Healey还指出，他们对好几种纺织品和几个服装厂都有兴趣，这个市场很快就会成熟起来。

2014年10月，SLIPS Technologies公司

找到了第一个合作伙伴，即德国路德维希的化学制造巨头BASF。他们一起生产了包裹有SLIPS材料的热塑性塑料（SLIPS-coated thermoplastics）。这种材料可用于制造鞋子或其它物品。其他一些公司也对与SLIPS Technologies公司合作开发运动服、工作服、军服，以及医用服装表示出了浓厚的兴趣。Healey表示，这些公司都有很多的想法，又有很好的技术，所以大家都希望能够开展合作，融合彼此的优势，开发出更好的产品。

Kim和美国哈佛大学Wyss仿生工程研究所（Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University）的材料学家Joanna Aizenberg共同建立的SLIPS

Technologies公司也是纺织业仿生科技商业开发大潮中的一份子。其实这方面的工作早在一个多世纪之前就已经开始了。从19世纪末的人造纤维（rayon），到上世纪40年代的丙烯酸纤维（acrylic），以及后来的人造蚕丝和羊毛，直至模拟苍耳的Velcro扣，全都是仿生学在纺织业上的成就。

不过今天的技术已经不再只局限于人工合成纤维这么简单了。从透气材料到伪装系统，服装设计者们一直都在从大自然中寻找灵感，希望能帮助他们解决实际问题。美国纽约NPD市场分析公司专门研究运动装市场的分析师Matt Powell表示，大家都在四处寻找灵感。科技的进步已经到了让他们吃惊的地步。

## 新式衣服

Aizenberg等人在2011年首次向大家介绍了SLIPS技术，并且证实该材料在各种严苛的条件和温度下，都能够防水、防油、防血液和其它多种液体。不过当时都是在固体表面上开展的实验。接下来，她们又转向了棉、涤纶等纺织纤维。

选择哪种织物进行测试也需要经过周密的考量。当时参与该项目的首席科学家之一Cicely Shillingford就对市面上的各种运动品牌服装全都考察了一遍。她使用放大镜对这些织物进行观察，找出了纺织密度最高的涤纶织物（这有助于提高防水性能），最后确定以耐克运动短裤作为试验对象。

Shillingford与当时在加拿大滑铁卢大学（University of Waterloo in Ontario, Canada）做访问学生的Noah MacCallum一起，对一款用SLIPS技术处理过的运动短裤，和其它6款用SLIPS技术处理过的织物进行了多轮测试。首先，他们进行了

揉搓实验，以检测这些衣服的物理强度如何。然后又用两种美国纺织化学及染色协会（American Association of Textile Chemists and Colorists）公布的检测方法进行了测试，同时还用标准的水气穿透试验（water-vapour transmission test）对材料的透气性能进行了测试。据Aizenberg介绍，除了透气性这一项指标之外，其它每一项检测的结果都非常好，比其它的防水材料都要好很多。

据Shillingford介绍，由于SLIPS技术是将润滑剂注入材料当中，必然只能在防水性能和透气性能这两者之间选择一个，所以比较适合用于对透气性要求并不是很高的领域，比如用于防护化学品的工作服，对更看重透气和排汗性能的服装，则不太适合。所以有一些科学家会选择另外一种技术，这也是模仿一种植物而开发出来的技术。

2009年建立的MMT Textiles公司就模仿松果而开发出一款商业化产品，它可以根据衣服

所处微环境的湿度而打开或者关闭气孔。通常来说，织物纤维遇水之后都会因为吸水而发生膨胀，可是总部位于伦敦的MMT Textiles公司开发的织物却有所不同。这种织物由两种不同的人工纤维编织而成，其中一种人工纤维是疏水纤维，不吸收水分；另外一种纤维是亲水纤维，能够吸收水分。这两层纤维在遇水之后产生的应力会使纤维收缩、卷曲，这与双金属片（bimetallic strip）在不同温度下发生弯曲的道理是一样的。据英国纽卡斯尔诺森比亚大学（Northumbria University in Newcastle, UK）的仿生学研究人员，同时也是MMT Textiles公司技术指导的Veronika Kapsali介绍，在干燥的环境中，MMT Textiles公司开发的纤维会像松果一样打开，这会减少气流，

增加织物的隔绝性能。而在潮湿的环境中，MMT Textiles公司开发的纤维则会变得紧密，改善织物的透气性。

与SLIPS Technologies公司一样，MMT Textiles公司也和多个国际知名的大公司开展了合作，共同开发运动衣、牛仔布、床品和其它的纺织品。Kapsali希望能够在2016年初推出他们的产品。瑞士Schoeller Textiles公司也模仿松果开发了一种新纤维，他们称之为“c\_change”技术。这种新纤维能够根据温度的变化打开或者关闭，所以能够在有必要的时候释放出织物内部的温暖气体。多个顶级外套生产厂家（包括一家生产职业赛艇服装的厂家）都已经参与到了透气“c\_change”材料的设计工作中来。



南美蓝色大闪蝶漂亮的外表其实是光线反射的结果。

# 迷人的外表

也许用我们的肉眼无法观察到透气、防水等生物织物的反应性特征，但也有一些仿生学设计可以让我们看到织物的变化。

很多公司都从南美蓝色大闪蝶（*South American blue morpho butterfly*）（*genus Morpho*）的身上找到了灵感，在不使用任何染料或色素的情况下，制成了有结构的彩色织物。南美蓝色大闪蝶那漂亮的外表可不是由色素形成的，那是蝴蝶翅膀上的小鳞片反光产生的效果。纺织公司通过层压法（*laminates*）将几十层超薄的聚酯纤维或者尼龙纤维压缩到一起，人工模拟出了南美蓝色大闪蝶的绚烂效果。这种织物根据厚度、排列方式，以及所使用材料折射率的不同会形成不同的颜色。据该技术的研发人员介绍，这种织物永不退色，而且整个生产过程也不会对环境造成任何的危害，因为不使用任何的化学染料。据美国南卡罗来纳州克莱姆森大学（*Clemson University, South Carolina*）研究仿生材料的聚合纤维物理学家Michael Ellison评价：仅仅只借助光线的折射来给织物上色，这种技术真的是太酷了。

美国军方也对这种能够变色的材料非常感兴趣。不过他们的关注焦点是头足纲动物（*cephalopods*），比如章鱼和乌贼这类海洋无脊椎动物。这些动物也能够不同的视觉背景下改变它们的肤色，所以美国军方希望能够模仿这些生物，开发出更好的伪装技术。2014年，美国伊利诺伊大学厄巴纳—香槟分校（*University of Illinois at Urbana-Champaign*）的科研人员在美国海军研究办公室（*US Office of Naval Research*）的资助下，成功地开发出了模拟头足纲动物的弹性材料。这种材料能够“读出”周围的环境，同时自动与之适应。这种人造材料还能够模拟乌贼的斑点状皮肤，只要研究人员将感应器与这种变色材料相结合，就能够将其完美地融入背

景环境当中。不过目前的原型产品还只能够模拟黑白这两种颜色组成的背景，而且面积也不大。可喜的是，据开发人员们介绍，他们很快就可以做出更大、能够模拟全彩色环境的新产品了。

这些头足纲动物的影响超出了人眼可识别的光谱范围。美国加州大学尔湾分校（*University of California, Irvine*）的材料科学家Alon Gorodetsky正在模拟这些头足纲动物，以开发可应用于红外光谱范围的产品。他关注的对象是乌贼皮肤里的一种常见蛋白质——*reflectin*蛋白。Gorodetsky发现，利用各种化学、机械，或电刺激，就能够对这种*reflectin*蛋白进行非常精细的调控，从而控制乌贼皮肤的光学特性。其中最主要的机制是让*reflectin*蛋白反射近红外区域里的光线。2015年的2月，Gorodetsky等人又发现，拉长*reflectin*蛋白丝还会改变这种蛋白的光反射系数。

Gorodetsky觉得，模仿*reflectin*蛋白开发的织物可应用于军事领域。据他介绍，穿上这种衣服之后，就好像穿上了会变色的迷彩服，不仅在白天用望远镜看不到你，在晚上用红外线侦察设备同样也发现不了你。Gorodetsky还计划开发出能够反射更长波长光线的新型织物，他继续指出，这种热适应衣物可以帮助穿着者动态地调节自己身体向外释放的热辐射量。2014年12月，Gorodetsky获得了美国能源部（*US Department of Energy*）下属先进研究计划署（*Advanced Research Projects Agency-Energy*）提供的240万美元的科研经费，帮助其完成后续的研究工作。

仿生材料还可以给游泳运动员提供帮助，使他们变得更加敏捷。Speedo等泳装制造商已经宣称生产出了仿鲨鱼皮织物。不过美国哈佛大学的鱼类学者George Lauder却证实，Speedo公司生产的这种仿鲨鱼皮织物（该织

物在2008年奥运会之后已经被禁用)里并没有任何的鲨鱼鳞片结构,而其恰巧是鲨鱼皮能够减少游泳阻力的关键。去年,Lauder利用三维打印技术成功模仿灰鲭鲨(shortfin mako shark) (*Isurus oxyrinchus*),制成了真正的人造鲨鱼皮。这种人工鲨鱼皮材料不仅能够减少游泳时的阻力,还增加了冲力。

不过可惜的是,以目前的生产能力,还不能批量生产这种人造鲨鱼皮泳衣或者潜水服。

据Lauder介绍,目前还不能大批量地3D打印所需要的衣服表面结构。所以他们还在继续开展研究工作。Lauder甚至和他在哈佛大学的同事Aizenberg一起,尝试对SLIPS涂层进行这种鲨鱼皮样处理,以制造出一种防水的超快泳衣。在大自然中,猪笼草永远不可能与鲨鱼碰面。但是它们俩的仿制品却有可能结合在一起,成为新一代的仿生材料。



# 资讯 · 频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

## 五、聚合物：深海里的奥秘

我们可以参考贻贝紧紧附着在光滑岩石上的机制来开发骨粘连胶水，帮助骨折病人



贻贝（mussel）的这些粘附丝启发科研人员们开发出了能够在水下环境使用的新型胶水。

十五年前，Jonathan Wilker在美国加州海岸带着水肺做深潜时，附着在深海岩石上的贻贝给他留下了深刻的印象，当时这些软体动物全都牢牢地吸附在光滑的岩石上。作为一名化学家和材料工程师，Wilker非常想知道，为什么这些软绵绵的小东西具有如此神奇的力量。他尤其感兴趣的是，贻贝是如何在水下产生这么强大的吸力的——几乎所有的胶水都只能在绝对干燥的表面使用。从那一刻开始，Wilker踏上了一条寻找海洋生物多聚物（marine polymers）的科研之路，他希望用这些生物多聚物来完成他的化学研究。

Wilker并不是唯一一个有这种想法的人，还有很多科研人员也都一直在寻找天然生物多聚物，并希望以此为基础，开发出各种材料，比如胶水、结构成分、医用及工业用的反应性材料等。

Wilker在美国普渡大学（Purdue

University）的科研团队听说了他在潜水时的发现之后，开始思考水下界面的黏着问题。虽然之前已经出现了好几种人工合成的水下粘附剂，但是据Wilker介绍，预试验已经证实，他们团队开发的这种胶水是最好的。目前有一些人工模仿生物多聚物胶水已经进入了生产和商业化销售的阶段。不过Wilker最感兴趣的是，如何用这些胶水来帮助我们修复机体损伤。他在向人们推广他的理念时，常常会提出这样一个问题：“如果我们能够用胶水将机体粘起来，那不是比用缝线缝起来更好吗？”Wilker在办公室里接受我们采访时还表示，他还希望找到一种连接材料（bonding material），通过它能够修复受损的骨组织，而且修复之后的骨骼比之前更加坚固。此时，其他房间里传来了用电锯锯骨头的声音。Wilker关上房门之后，又继续热情地聊起了他的胶水。

## 模拟贻贝蛋白

贻贝胶水的奥秘在于贻贝不同寻常的蛋白质结构。在贻贝蛋白中，很多酪氨酸的六碳环侧链上都被添加了额外的羟基，使其转变成了3,4-二羟基苯丙氨酸（3,4-dihydroxyphenylalanine, DOPA）。正是这种修饰让蛋白质链之间产生了交联（crosslink），形成了黏附力。Wilker的实验室还发现，铁元素似乎也参与其中，形成了一种包含有机和无机物的胶水，但是我们对此还知之甚少。

那我们为什么不直接提取贻贝或牡蛎的胶水呢？Wilker表示，这很难做到，因为这些软体动物只能分泌极少量的胶水，我们很难提取到足够人类使用的量。Wilker的解决办法是用他们改造过的聚苯乙烯（polystyrene）为原料，人工合成贻贝蛋白质多聚物。这种聚苯乙烯长链分子上也添加了DOPA样的基团，以此来模拟贻贝胶水粘附非干燥表面的能力。以后，他们还会在人工贻贝胶水里添加铁元素等

无机物，开发出一系列、能够满足不同需要的产品。

据Wilker介绍，他们现在已经成功地研发出了能够在某些环境中使用的贻贝胶水，这种胶水的粘附力比超级胶水（superglue）还要强。不过如果要用于医疗，还要进行更加严格的安全和生物相容性检测。而2014年底开展的试验已经证实，Wilker等人的胶水对细胞是无毒的。所以他们现在正在试验室里尝试用这种胶水来修复软组织和骨组织。此外，开发在家用和工业方面的用途，比如粘结建筑物、汽车或者假指甲等则要容易得多。Wilker也已经于2014年获得了他的贻贝胶水专利。据他介绍，他们急需找到生意上的伙伴。他也已经给几家公司寄送了样品，供他们检测。如果他们的检测结果令人满意，那这款贻贝胶水很快就会进入工业应用领域，相信在不远的将来，也会进入医用领域。



对海参（sea cucumbers）的研究帮助科研人员们开发出了更好的大脑电极（brain electrodes）。

# 海参的敏感性

材料科学家们感兴趣的不仅是贻贝和牡蛎，海参也是他们的目标之一，因为海参进化出了另外一种保护机制，这也是科研人员们试图模仿并利用的对象。在面临捕食者威胁的时候，这些居住在海底的软体动物能够在一秒内突然变得全身僵硬，这样一来，捕食者可能就不再想捕食它们了。海参之所以能够做出这种可逆性的转变（reversible transformation），是因为它们体内有一种奇妙的天然物质，这是一种含有胶原蛋白纤维与软性基质（soft matrix）混合物的材料。这种基质里的调节蛋白分子能够改变胶原蛋白纤维之间交联的数量，通过它海参能够迅速改变身体的硬度。

Jeffrey Capadona等人意识到，这种特性正好是他们所需要的，因为他们正在开发一种可植入人体大脑组织内的微电极（microelectrodes）产品。Capadona是美国凯斯西储大学（Case Western Reserve University）及美国退伍军人医疗中心（US Department of Veterans Affairs Medical Center）的生物材料学家。他主要的研究工作是开发人体可植入设备，既可用于接收人体大脑传出的信号，同时也可以向人体大脑传送信号。当然，这种双向信息传递设备也可以应用于身体的其他区域。他们的远期目标是恢复瘫痪患者的运动机能，甚至改善人们的认知功能。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）及多发性硬化症（multiple sclerosis）都是他们期望治愈的目标。

使用传统的硬质电极会损伤患者的大脑组织，并引发炎症反应，而使用柔韧性及生物相容性更高的材料就可以解决这个问题。不过这种电极却给植入工作带来了麻烦，据Capadona介绍，他们需要一种足够硬，能够方便植入，但是植入之后又可以变得非常软，不会对脑组织造成损伤的材料。海参恰巧给他

们提供了非常好的启发——他们可以将这种海参材料包裹在极细金属电极的外面，赋予这种新电极应有的柔软度。

Capadona等人开发的这种名为“胡须（whiskers）”的天然纤维素纤维（cellulose fibrils）新系统里结合了聚乙烯酯（polyvinyl acetate）这种人工聚合材料。在干燥的情况下，交联材料之间的氢键（hydrogen bonds）会将纤维丝固定在半结晶状态（semi-crystalline state），使这种材料的硬度非常高，但是在将该材料植入大脑，吸水、膨胀之后，它就会变得非常柔软。Capadona指出，如何精细地控制材料的硬度是问题的关键，他们不是只需要硬的和软的这两种状态。这正是他们到大自然中寻找灵感的原因。

Capadona在提到他们最近的一次试验结果时指出，他们首先对大鼠进行了脑电极植入试验，希望能够很快过渡到灵长类动物，并最终开展人体试验。他们已经证实，这是迄今为止，对被植入大脑造成损伤最小、引发炎症反应最弱的一种植入式电极。在他们的这次试验中，几乎没有给试验动物的大脑造成任何神经元损伤，也几乎没有引发炎症反应。但到目前为止，还只是进行了短期的试验，所以Capadona等人还将开展观察时间更长的试验。

虽然Capadona的主要工作是开发大脑——计算机交互功能电极，但是他也希望拓展这种电极在其它医疗领域的用途，比如用于导管（Catheters）和支架（stents）。因为这些医疗器材也都需要在植入时保持足够的硬度，但植入之后又需要变得柔软。许多玩具制造商也对Capadona的新发明非常感兴趣。虽然Capadona还不清楚这些玩具制造商的目的，不过他非常想猜一猜。

## 坚固又智能的水凝胶

很多生物模拟多聚物分子都涉及水凝胶这种材料，水凝胶是一种含有多聚物网状结构的材料，会随着环境的变化吸收水分，或者释放出水分。水凝胶的应用范围非常广泛，简单到尿不湿，复杂到帮助伤口愈合，或者可吸收的手术材料等。澳大利亚悉尼大学（University of Sydney in Australia）的生物工程师Fariba Dehghani就以天然明胶（gelatin）和用于骨再生的人工多聚物为基础，开发出了一种人工模拟的水凝胶。在体外实验中发现，这种人工水凝胶能够提供平台，这个平台可供骨细胞生长、修复机体损伤和骨损伤。压缩测试（compression tests）和张力测试（strain tests）结果表明，这种材料能够承受极大的力量，非常适合应用于骨再生领域。

除了能够给活细胞提供一个生长的平台之外，很多天然生物多聚物都有一个非常重要的特性，那就是能够对各种刺激做出相应的反应。为了模拟这种能力，很多科研人员还在尝试开发一种智能水凝胶。这种水凝胶能够模拟正常的人体组织，在面对各种化学刺激物，以及温度、Ph值变化、磁场变化或者不同光环境时发生膨胀或者收缩的功能。美国加州大学圣地亚哥分校生物启发材料及干细胞工程学实验室（Bio-Inspired Materials and Stem Cell Engineering Laboratory at the University of

California, San Diego）的生物工程师Shyni Varghese表示，一款智能型水凝胶在面对上述各种刺激时，应该具备相应的功能，比如释放出某种药物、打开或者关闭某个植入式器械（如支架等），或者闭合伤口等。

Varghese是一篇介绍生物材料目前及未来应用前景的综述的作者之一，他认为大自然是他们设计智能水凝胶的灵感来源。据Varghese介绍，在他们的众多工作当中，绝大部分目前还处于概念验证阶段，不过泊洛沙姆（Pluronic）这种已经上市的温度敏感型多聚物已经进入了药物载体研究阶段。Varghese还提到了自我调控的胰岛素给药装置，以及缝合手术伤口用的水凝胶粘合剂。

如何在真实世界（而非实验室）中开展更多的试验，以验证这些人工生物材料的安全性，这是很多科研人员在将科研成果商业化的过程中都必须面对的一个难题。不过Wilker指出，拥有好技术只是成功的要素之一。他认为，必须有好的团队，对竞争态势有一个清楚的认识，此外还得有一个可靠的投资人，能够给予长期的、足够的资金支持。只有所有这些条件全都具备，才能够将实验室里的科研成果推广出去，造福全人类。十几年前在太平洋里潜过水的Wilker现在还希望能够“下海”，到市场里去游一游。

## 六、结构：人造骨骼

科研人员们正在向犰狳（armadillo）身上的“盔甲”和珍珠母（mother-of-pearl）学习，着力创造出一种新型的人造骨骼，以及新一代的防弹衣。



犰狳  
那一身  
坚硬又富有  
弹性的“盔甲”帮助  
生物医学研究者们  
设计出了多种超级人造材料。

如果你身上的骨头是由果冻和粉笔组成的，你还敢到处跑吗？羟基磷灰石（hydroxyapatite）是一种主要由钙组成的无机矿物质，它白色、易碎，是用来制造粉笔的原料。胶原蛋白（Collagen）则是富含碳元素的有机物，也是组成人体骨骼的主要成分。瑞士苏黎世联邦理工大学（Swiss Federal Institute of Technology in Zürich）的材料科学家André Studart认为，后者和明胶（gelatine）差不多。

但是大自然却利用这两种非常脆弱、柔软

的原材料，创造出了坚固又富有弹性，还能够自我修复的神奇结构。活细胞生成了复杂的、僵硬的骨骼结构，用来支撑整个躯体，而血管又能够在其中穿行。为了更好地了解骨骼这种复杂的结构，了解其工作原理，科研人员们付出了多年的努力。但骨骼并不是大自然中唯一一个值得我们去研究和关注的对象。珍珠母（nacre）就具有极强的抗破坏性。牙齿里的牙本质（dentin）也是和骨骼类似的物质，主要由钙、水和有机物组成，这些物质在牙釉质（enamel layer）下组成了复杂、坚硬的结

构，足以应付牛排及坚果壳这类食物。鱼鳞和犰狳的外骨骼也是科研人员学习的榜样，这些物质具有很好的弹性、防刺性，同时还能够防水，也都是极好的生物材料。在2015年2月发表的一份科研报告中指出，帽贝（limpets）这种软体动物的牙齿是由纳米级的纤维与矿物质交织而成的，这可能是自然界中最坚固的一种生物材料。

如果科研人员们能够从这些大自然中的天然生物材料中学到一些技巧，也许就能够利用钙等廉价、易得的原材料开发出具有自我修复功能的超强材料，或和人体骨骼一样好的生物移植材料，以用于临床医疗工作，这正是我们所期望的。当然，我们也不应仅仅局限于大自然中的这些已存在的活体材料，石墨烯（graphene）、凯芙拉纤维（Kevlar，是美国DuPont公司研制的一种芳纶纤维材料产品的品牌名，材料原名叫“聚对苯二甲

酰对苯二胺”，俗称防火纤维，同时又具有坚韧耐磨、刚柔相济，刀枪不入的特殊本领，在军事上被称之为“装甲卫士”）、钛（titanium）、玻璃等物质也都可以成为改造的对象，通过改造它们制造出更好、更加先进的材料。

科研人员们正在慢慢地重建数千年的进化历程，他们现在已经能够制造出人造珍珠母，不过距离全人造骨骼的目标还有一段距离。目前研究人员已经借助骨骼研究的一些成果，开发出了防碎安全玻璃（shatterproof glass）。材料科学家还和军事专家一起，模拟鱼的一些保护技巧，开发出了新型的装甲。但是有一点是我们无法模拟的，那就是时间。英国帝国理工学院（Imperial College London）的材料科学家Eduardo Saiz就指出，大自然可没有时间限制，但我们却等不了那么久。

## 扭曲缠绕的纤维

要偷师大自然，第一个要解决的问题就是了解那些天然材料是怎么构成的。骨骼、珍珠母，以及其它一些坚固的天然材料，在原子、分子和纳米层面上都具有非常复杂的结构，最终决定了微米级的结构，即决定了胫骨或者磨牙的性能。不过据美国剑桥麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology in Cambridge）的材料科学家Christine Ortiz介绍，想探究清楚上述每一个层面的复杂的组成原理，需要非常高超的技艺和设备，比如原子力显微镜（atomic force microscopy）、X线分析和体层摄影技术（X-ray analysis and tomography，该技术能够像看病理切片一样一个层面一个层面地观察自然材料）。Ortiz希望能够从大自然的这些天然材料中学到一些

东西，但这一目标只能在通过对每一个层面的结构进行剖析后才有可能实现。

以我们已经研究得最为透彻的骨骼为例。骨骼由长分子的胶原蛋白组成，具体构成方式为：三条胶原蛋白分子长链在纳米层面相互缠绕、扭曲成为螺旋结构，然后再聚集成为1毫米左右厚的胶原蛋白纤丝（fibril）；这些纤丝再相互编织成10毫米左右厚的长纤维（filament），同时形成很多空隙，供羟基磷灰石充盈其中，以增加其硬度；更厚的长纤维继续形成扁平的、箔状的结构，并卷曲形成管状，这就是骨单位（osteon）。这样一来，血管就可以穿过这些中空的管状骨单位。大量骨单位聚集在一起，就形成了骨骼。

细胞能够通过改变胶原蛋白纤维周围的化

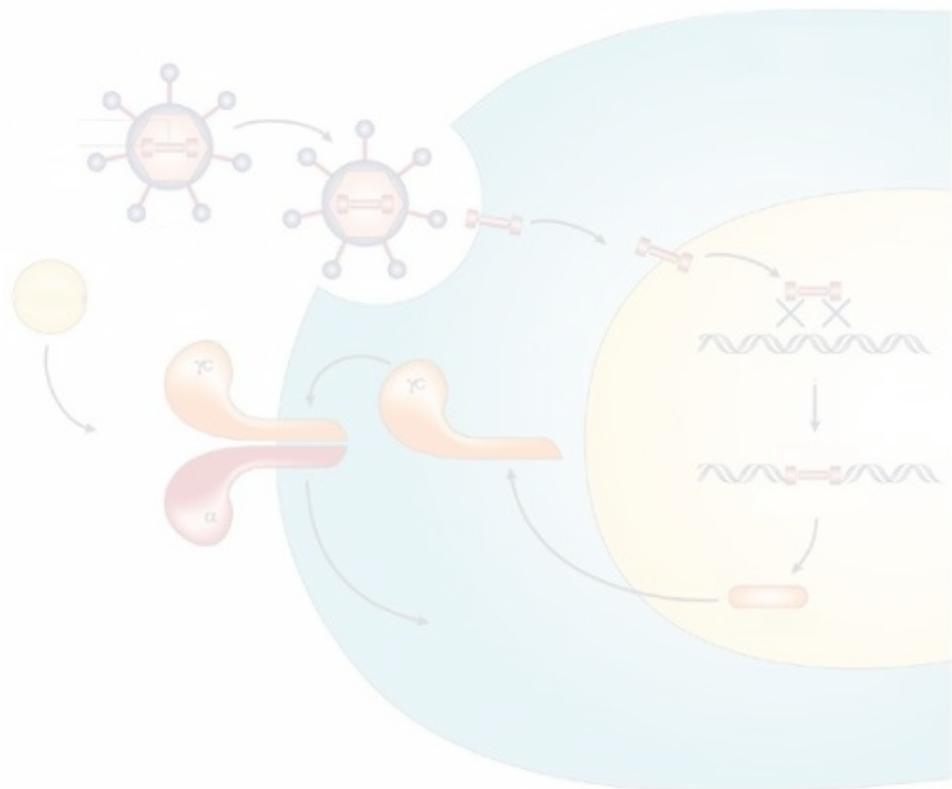
学环境来决定局部形成哪种结构，或者矿化的程度如何等。Studart的目标就是模仿这个过程，但是目前离成功还很远。他表示，他们现在距离模仿这种天然材料单位的组织过程还有很长的距离，因为他们对这些细胞的作用还知之甚少。

不过，科研人员们还是决定先模仿这种等级分明的复杂结构，据此开发人造超级材料。Studart就正在试图找到一种方法来粗略地模拟骨形成过程，即让胶原蛋白、矿物质等成骨材料自我组织起来，形成骨样结构。据他介绍，他采用了工程学技术，具体地说就是用到了磁铁。Studart等人在由矾土（alumina）、聚氨酯（polyurethane）和其它多种弹性不同的聚合物等原料制成的复合材料（这种复合材料分散于溶剂当中）中加入了纳米级的强力小磁珠。在较弱的磁场当中，这些小磁珠会按照特定的方向来排列纤维，形成一种有组织的、类似于骨骼当中胶原纤维那样的结构。然后使溶剂蒸发，就可以让纤维结构固定下来。Studart等人已经使用这种技术制成了不但坚固耐用，而且具备形状记忆功能的复合材料。

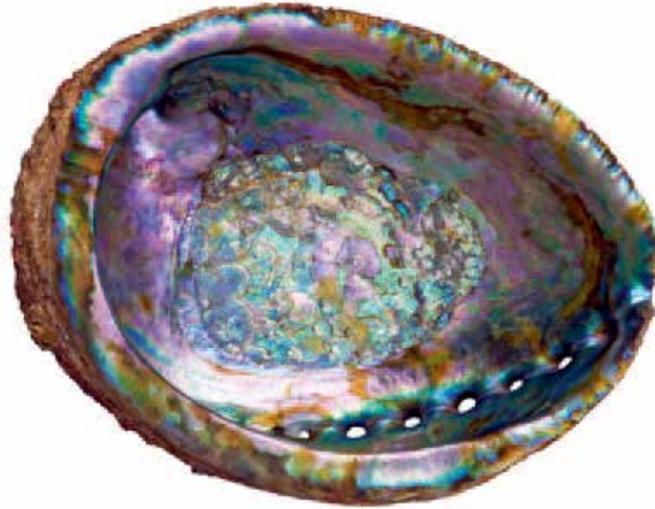
但让分子按照特定的（线状）模式排列起来，这只是模仿大自然的第一步。接下来，还需要借助相同的元件，来形成具备不同物理

特性的多种不同的人造材料，比如骨骼的附属器肌腱（tendon）。其实它的组成材料和骨骼差不多，也含有大量的胶原纤维，只不过这些原材料的配比和组成形式有所不同，结果就形成了骨骼和肌腱这两种截然不同的产物。胶原纤维在骨骼里会高度钙化，变得异常坚硬，但是在肌腱里，则钙化程度不高，所以非常柔软，且富有弹性。Studart正在研究如何使用不同配比的复合原料制造人工材料，比如制成具备不同弹性的人工材料，而这些材料的弹性需要跨越5个数量级。这对于天然的骨—肌腱连接是一个极大的改进，因为这两种材料的弹性只跨越了2个数量级。在大自然里，物理特性的改变取决于有多少羟基磷灰石来加固胶原纤维。Studart也采用了同样的策略，只是在他的人造材料里，是用各种不同大小的氧化铝（aluminium oxide）或人造陶土（synthetic clay）来加固聚氨酯的。

不过现在用这些人造材料来替换脊椎或肌腱还为时尚早。据Saiz介绍，破解骨骼和珍珠母的复杂结构非常困难。他认为，可以让三维打印技术来帮忙，因为从理论上来说，三维打印技术可以打印出任何结构。可是现在还没有能够在纳米层面进行打印的三维打印机。



## 细节决定成败



珍珠母的超微结构启发了科研人员，开发出了低成本的超强人造材料。

骨骼、珍珠母和牙齿等物质在纳米层面上观察都像是砌墙一样：以鳞片状的矿物质为砖，以有机物为泥浆，一点一点砌出来。在大自然里，骨细胞里的某些蛋白质就是砌墙的工人，负责堆砌这些矿物分子“砖块”，这就是所谓的生物矿化过程（biomineralization）。但是加拿大麦基尔大学（McGill University in Montreal, Canada）的材料工程师François Barthelat却认为，我们很难在实验室里重建这种“自下而上”的堆砌过程，这不仅是因为在物理技术上很难操控这些纳米级的“小砖块”，还因为材料的表面作用力在如此小的微观世界里，也会发生根本性的改变。

包括Saiz在内的很多材料科学家们都认为，如果要开发人工骨骼，就必须在纳米、微米，以及宏观这三个层面上重建骨骼的结构。但是还有一些人则认为，我们有可能不需要重建纳米层面的微结构，就能够达到目的。Barthelat就表示，我们其实

没必要重建纳米结构，也一样能够获得性能不错的人造骨骼。Barthelat没有堆砌纳米骨骼“墙”，他从另外一个角度入手，解决了这个问题。他们的团队在玻璃上雕刻了一个三维的类骨骼微结构，这些“砖块”的大小在200微米左右，而不是纳米级别。然后他们使用能够穿透玻璃的激光，在玻璃表面和内部进行雕刻。这些微米作品的确起到了作用。Barthelat在介绍他的这一新技术时这样评价：它完全改变了玻璃材料的性质，相比未经处理的玻璃，经过这种激光雕刻的玻璃的强度提高了200倍，同时还具备了很好的柔韧性——能够弯曲，甚至折叠出各种形状。Barthelat认为其原因可能在于，这些雕刻出来的纹理能够给外来的破坏力一个疏导、传递的渠道，使其从加工玻璃中释放出来，所以玻璃不会破碎。Barthelat希望使用这种技术让玻璃或陶瓷等人造材料变得更加坚固，或者更加耐用，也许它们还能够变得比天然材料更加优异。

## 水下的秘密

如果要尽可能地模仿天然材料，就必须不仅模仿其结构，还得模仿其用途。例如鱼鳞能够在鱼弯曲、扭动或者快速游动时起到盔甲一样的保护作用。Ortiz就对鱼皮上这种非光滑表面的保护作用特别着迷，她一直在研究这种结构与功能之间的关系，并且已经利用她的研究成果，开发出了好几款有效的人体防护服。

Ortiz等人对多种鱼的鱼鳞进行了研究，并且重点观察了这些鱼鳞的防咬功能。她们发现，鱼鳞的排列大有学问。首先，鱼鳞有好多层，而且鳞片的大小也各不相同，每一层鳞片都有不同的变形机制、机械特性和承受力。据此，她们制作出了鱼鳞的三维模型，甚至还开发了一款计算机程序，为人体开发定制的防护服。这种防护服可为肩部、膝盖和肘部等关节，以及躯干等部位提供保护。不过这

些防护服离使用还有一定的距离。虽然Ortiz已经为她的防护服申请了外形专利，不过她表示，这项专利和计算机程序还只是第一步，后面还有大量的工作需要完善。

目前的人造材料离精美的骨骼、鱼鳞或珍珠母等天然材料还有相当大的距离，不过我们也许不需要人造材料达到如此完美的程度。石墨烯是目前已知最坚硬的材料，因此，一旦我们掌握了石墨烯的制造和加工技术，然后对其进行激光雕刻，就可以获得最坚硬、同时也是最富有弹性的材料。利用人造材料为原料，再模仿天然的构建方式，我们就有可能开发出轻型、敏感、反应灵敏、能够自我修复，又非常坚固的超级材料。Stuart认为，人类肯定会超越大自然。最大的难点在于得先了解自然的构造方式。

百态 · 频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)



## 七、人造器官： 芯片上的微型人体器官

微型心脏、微型肺脏，以及其它微型器官的诞生，为药物研发工作开启了一片崭新的未来。



1537年，德裔瑞士科学家Paracelsus提出了“微型人（miniature person）”概念，这种微型人看起来和人类很像，但是却没有人类的身体。他希望借助巫术和跨物种杂交等手段来创造这种微型人。

当今的科学家们也想创造出这种微型人，这一次他们将使用更加先进的生物材料和生物工程学技术，以及现代化的生理学知识，诱使细胞生长出虽然形态结构更加简单，但是具备正常功能的微缩人体器官，比如心、肺等其它一些器官。这些生长在微型芯片状设备上的微型器官还能够与人造循环系统

（artificial circulatory systems）相连，从而形成真正意义上的“芯片上的人（human-on-a-chip）”，这些微型人的“身长”只有几厘米左右。

科学家们开发这种微型人的目的是想使生物医学研究更符合人体的自然状况。一直以来，科研人员都在用生长在聚碳酸酯硬质塑料生产的各种培养瓶、培养皿里的，浸泡在只含有必需离子及营养成分和生长因子的人工培养基里的细胞开展各种科学研究，可是这些培养瓶和正常的人体毫无关系，没有一点相似之处。

## 新方法

相比之下，由美国哈佛大学Wyss卓越生物工程学研究所（Harvard University's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering in Boston, Massachusetts）创办人Donald Ingber等人开发的生物工程学微型人，再现了能够影响活体器官及组织内细胞的身体结构，以及它们之间相互作用的天然的身体状态。与传统的细胞培养技术相比，他们开发的试验模型更加接近天然的、真实的状态，与实验动物的重复性也更高，而且还非常小，能够在显微镜下进行观察和操作。这种微型人对成本高昂的新药研发工作尤为重要，因为借助该平台，可以避免很多错误的研发方向，少走很多弯路，节省大量的科研经费。

按照现有的新药研发流程，需要开展好几轮动物实验，但问题是，人类与啮齿类动物或其它试验动物相比，在代谢化学物质时有非常明显的差异。比如在上世纪九十年代中期就已经在美国、日本和英国获批上市，用于治疗糖尿病的药物曲格列酮（troglitazone）就因为导致了数百例患者肝衰竭（其中有63人死亡），而于2000年退市。但是在之前的大鼠动物实验当中，却并没有发现曲格列酮具有肝脏毒性。

当然，我们也可以用人体组织来进行药物实验，不过人体组织切片存活的寿命都非常短，而且很难获得。科研人员们还会用各

种人体原代细胞，比如肝细胞等来进行药物实验，但是这些原代细胞在体外培养的过程中会逐渐失去它们原有的功能。美国田纳西州范德比尔特大学（Vanderbilt University in Nashville, Tennessee）的物理学家及生物医学工程师John Wikswow指出，异质性（Heterogeneity）也是一个大问题，而且是更加让人们感到困难的一点。因为人们很难在体外培养的过程中，重建天然组织和器官里那种不同细胞之间的相互作用和相互关系。但正是它们赋予了器官独特的功能。

生物材料的进展让科研人员们能够用蛋白质纤维（protein fibres）构建细胞外基质（extracellular matrix），细胞在这种基质中会按照自然的模式自动安排，这样我们就能够模拟组织和器官的天然结构了。这些蛋白质纤维不仅能够为细胞生长提供一个物理平台，而且还能够与细胞表面的受体发生相互作用，激发一些对细胞生长及发育不可或缺的信号通路，从而促进细胞的生长和发育。虽然我们很难在体外复制出与天然结构100%相同的细胞外基质，但是哪怕只是在塑料培养皿上覆盖一层细胞外基质蛋白，也足以给体外人工培养的细胞提供一个更加舒适的生活环境（生长表面），供它们附着生长，同时在一定程度上恢复细胞的自我组织（self-organization）能力。

## 自然的力量

美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology, MIT）Sangeeta Bhatia的生物医学工程学团队开发出了一款有

诸多改进的肝细胞培养模型，他们的方案是在一个个的细胞外基质蛋白胶原岛上培养人体肝细胞。在这些肝细胞岛的周围则围绕着其它的

人体细胞，比如皮肤成纤维细胞，这些成纤维细胞能够与肝细胞进行相互作用，帮助肝细胞维持其特有的代谢功能及基因表达谱。而按照以前的培养方法，这些肝细胞在传代数次之后就会渐渐失去肝细胞的特性。据Bhatia介绍，他们几乎能够用这种方法在培养皿中培育出一个迷你的人工肝。她们团队已经利用这种人工肝对多种人类肝脏特异性病原体（比如肝炎病毒和疟原虫）导致的肝脏疾病开展了研究，而在以前，用动物模型是很难对其进行研究的。

不过，这些人工培养系统仍然缺少正常人体组织和器官具有的三维立体结构，而这种立体结构会对组织和器官内细胞的行为产生很大的影响。因此，科研人员们正在尝试利用特化的材料，以及细胞打印技术（cell-printing processes）来构建一个坚实的、容积更大的、具备一定立体结构的培养平台，来培养细胞。各种含水的水凝胶聚合物（hydrogel polymers）都具有液态和固态这两种不同的状态，它们能够在不同的pH值条件下，或者在激光的照射下改变自己的状态，在固态和液态之间进行转换。科研人员们利用水凝胶的这种特性，就可以在固态基质里捕获特定的细胞。Bhatia等人利用这种技术构建了一个三维的立体水凝胶细胞培养系统，在该系统的外面还可以再叠加覆盖其它细胞层，这样就可以按照非常精确的方式，将不同的细胞组合在一起。这就像油画家作画一样，一层一层地添加色彩，直至最终完成一幅漂亮的作品。

这种三维立体细胞培养系统与传统的培养皿和培养瓶相比，虽然在模拟生理构造上更加精细，但还是不能复制出很多器官的核心功能，因为这些人工培养系统是静态的、固定不变的，而人体却处于一个不断变化的动态环境当中，比如物理作用力就会对能够感知环境信息的细胞表面的受体带来压力和张力。而通过所谓的机械传导作用（mechanotransduction），受体可以将这种机械作用力转换为生物化学信号，使细胞的组织结构和行为发生明显的改变。其中最常见的是

是血流产生的剪切力（shear force）作用。在静态的细胞培养系统中，沿血管排列的血管内皮细胞（endothelial cell）会杂乱无章地随意生长，但是当它们处于一个按同一方向不断流动的液体环境当中时，就会重新组织并排列成正常的样子。如果人工重建这种生物反应系统会非常笨重，而且成本高昂。所以目前科研人员们对于生产硅芯片的技术和工具进行了改造，利用在众多迷你泵中广泛使用的微流体技术和设备（这种设备主要利用玻璃和多聚物为原料进行生产）打造了微缩版的生物反应器。利用迷你泵、阀门和管道来引导液体流动，整个原理就和引导电子在芯片里运动一模一样。

这种芯片上的器官还可以用来控制其它的生物力，这给Ingber的工作提供了很大的帮助。Ingber等人为了在微流体设备中模拟肺脏的生长环境，在一个多孔的多聚物薄膜的两侧培养了两种人体细胞，一边培养的是人体肺泡细胞，另外一边培养的是血管内皮细胞。一侧的肺泡细胞与空气接触，另外一侧的血管内皮细胞与液体环境接触。然后通过间断性开启真空泵来调节孔隙的大小，这样就能够使生长在该层多聚物薄膜上的细胞层伸展或收缩，从而模拟出人体正常的呼吸动作。在细菌和其它致炎纳米颗粒（inflammation-causing nanoparticles）的作用下，这种人工肺也会产生和真实的人体肺脏同样的反应。Ingber等人利用这种人工肺对肺水肿（pulmonary oedema）时肺部液体积聚的机制进行了研究。他们对各种人工细胞培养模型构建的人造器官选择性地施加各种物理作用力，还让这些不同的人造器官获得了与对应的人体真实器官同样的功能。据他介绍，他们所做的是改变人造器官的物理微环境。他们还通过这种方式观察到了很多细胞行为，而这些细胞行为都是别人以前没有见过的。比如他们见到了人工肠道的肠蠕动物作，也在人工肾脏里看到了液体的流动。但最让他们感到惊奇的，还是这些人造器官真实地模拟出了天然器官的强大功能。

## 集体的力量

科研人员们认为，这种人造微型器官的最大潜力是将它们组合到一起，形成一个微型人。这种微型人对于药物研发工作可谓意义重大，因为药物的作用往往都得经过肝脏的处置和代谢，以及肾脏的排泄之后才能够真正体现出来。

Michael Shuler是美国纽约康奈尔大学（Cornell University in Ithaca, New York）的生物医学工程师，他是人工微型人行业的先驱者。他和他的团队使用所谓的微型细胞培养模拟设备（microscale cell-culture analogue device）对多种化学物质的毒性进行了测定。这种微型细胞培养模拟设备能够使各个不同细胞培养室里的培养液循环流通起来，这样就模拟出了人体不同器官之间的交流和沟通。在最开始的实验当中，他们选择了家庭常备的卫生用品——樟脑丸（mothballs）里的活性成分萘（naphthalene）作为实验检测对象，用包

含有人工肺脏、肝脏和脂肪组织的微型细胞培养模拟设备对其进行了毒性检测。结果发现，萘被肝脏处理、转换之后产生的代谢产物会使肺脏细胞受到损伤，甚至死亡，可是萘本身却对肺脏没什么毒性。据Shuler介绍，如果他们拿掉人工肝，就看不到肺脏细胞死亡了。他们还陆续开发出了其它人工多器官系统，细胞培养模式也从以前的多孔膜二维培养发展成了更加复杂的水凝胶及细胞外基质三维培养。

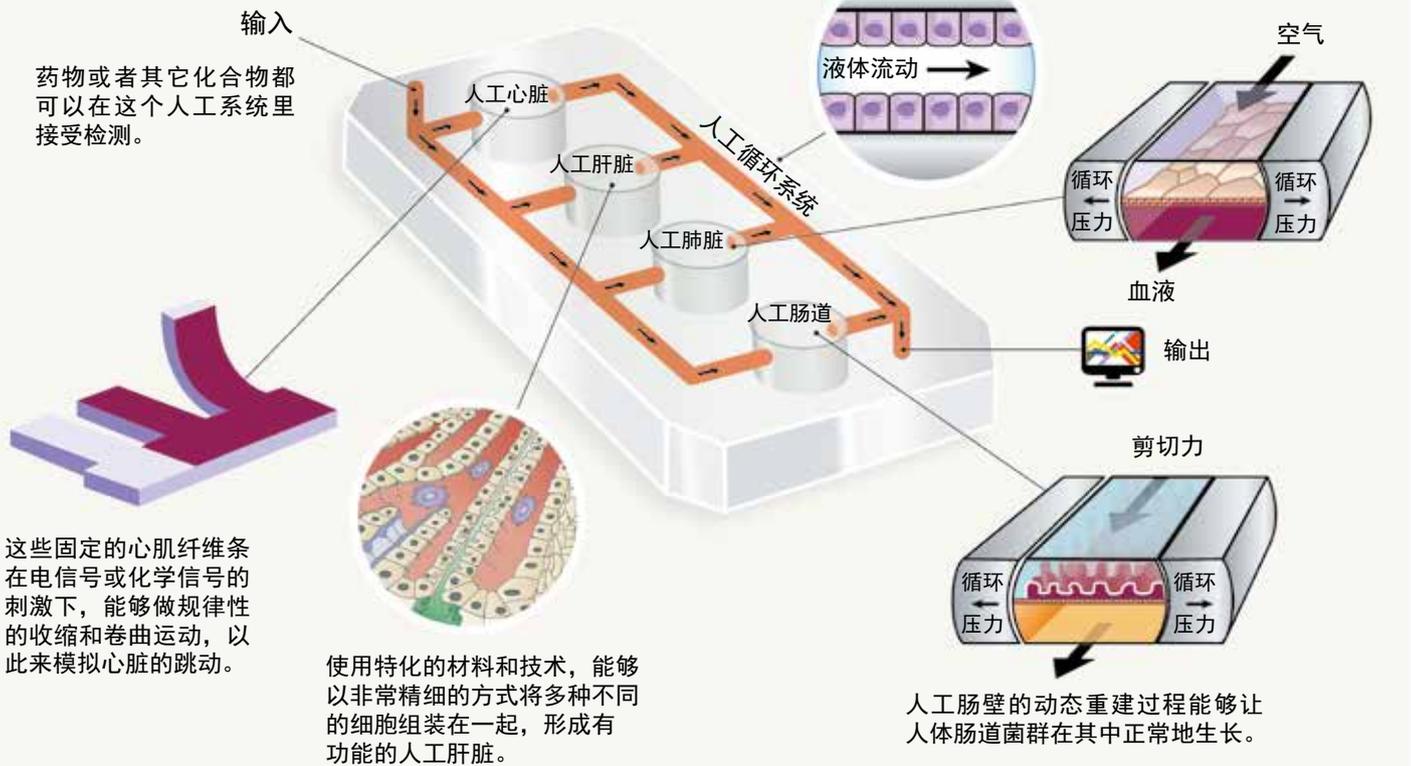
Ingber等人也在打造自己的微型人系统。2014年2月，他们获得了里程碑式的成果——构建出了一个包含有十个人工器官的自动化系统，更令人惊喜的是该系统能够在具备功能的情况下存活超过一周。Ingber和Shuler等人还发现，更加简单的多器官（或单器官）系统存活的时间可以接近一个月，这足以研究药物的长期毒性反应了。



这就是范德比特大学（Vanderbilt University）的科研人员正在开发的人工神经血管系统。

# 人工芯片微型人简介

科研人员正在利用先进的生物材料和技术，在芯片上构建人工微型人。他们的思路非常简单，就是在芯片上培养各种人体细胞，形成具备正常功能的人工器官，然后将不同的器官连接在一起，形成一个微型人体系统，以模拟正常的人体功能。



将多个人体微器官组装起来可不像组装乐高玩具那么简单。其中最大的难题就包括如何匹配这种体外系统（比如根据组织的体积来匹配合适体积的液体），来反映真实的人体生理学状况。在微型化的小规模三维细胞培养系统里，微流体系统能够保持少量的培养液通过狭窄的、含有三维细胞结构的管道，这种人工系统与大体积的培养系统相

比，能够更加真实地反映人体体内的情况。不过这种系统首先得经过非常周密的设计。Wikswob打比方道：“如果你算错了体积，就会让肝脏和肾脏如迷失在培养基的汪洋大海里一样，它们甚至无法发现对方。”体积的相对大小也很重要，在芯片上构建微型人，可不是让每一个人体器官都缩小1000倍那么简单。多种因素都会决定器官的大小，比如

器官的质量、表面积，以及所含液体的多少等。科研人员出于简化的考虑，会将器官的功能当作考虑的首要因素，只需要保持相应的生理输出结果就可以了，对于人工肺而言，就是让人工肺的大小能够保证每一次呼吸动作都可以吸收到足够的氧气；对于人工肝脏而言，就是使其能够以一定的速度对各种生物分子进行代谢。Shuler表示，他基本上把每一个器官看成是一个化学反应容器。培养平台基底材料也是一个问题。绝大多数生长在人工芯片上的器官和“缩微人”都是生长在聚二甲硅氧烷（polydimethylsiloxane, PDMS）这种材料上的，PDMS是一种价格便宜、无毒透明的材料，而且便于制备，能够制成各种不同的仪器和设备。可是PDMS还有另外一种特性，那就是会吸附很多小分子，比如很多药物分子，所以科研人员也一直在寻找更加合适的材料。方案之一就是在PDMS培养平台上，用生物工程学人造血管将各个器官连接起来。Bhatia与美国波士顿大学（Boston University in Massachusetts）的Christopher Chen、美国哥伦比亚大学（Columbia University in New York）的Gordana Vunjak-Novakovic，以及耶鲁大学医学院（Yale School of Medicine in New Haven, Connecticut）的Karen Hirschi一起，

于2014年的秋天开发出了这样一款人造多器官系统。在这款系统里，人工心脏和人工肝脏被有活力的毛细血管连接到了一起。德国柏林工业大学（Technical University of Berlin）的Uwe Marx认为，这款新系统让我们朝着更加真实的模拟人体生理功能这个目标迈进了一大步。Marx评价道：“这些血管里的细胞不停地在各个个人工组织之间传递信息，这些血管可不仅仅只是为人造器官输送养料。”

但我们还不清楚，究竟应该往这些血管里添加哪些物质，虽然知道体内的每一种器官里都流淌着同一种物质——血液，但是科研人员仍一直在寻找一种能够供多种不同器官一起使用的血液替代品。据Bhatia介绍，他们可能会在这种人造系统里使用同一种液体，但是会在每一个人工器官里添加不同的生长因子。这比较符合体内的真实情况。比如，如果肺部组织需要的一种生物分子会影响到肝脏或者其它细胞，那我们就会只在肺部组织中添加一种水凝胶成分，这种水凝胶里含有肺部需要的这种生物分子，并且会缓慢释放到局部的肺部组织里，这样就既满足了肺部组织生长的需要，也不会影响到其它的器官。

## 简单但实用

Ingber指出，他们的目标只是模拟人体的功能，而不是模仿人体的结构。他还指出，他们只用最简单的系统，如果发现少了哪些功能，就会每次添加一点点，如果已经满足了他们的需要，就会停手，不再继续补充了。

可是Ingber也着重提到，他们课题组正在和他们在Wyss的同事Kevin Parker一起，挑战一个更高的目标，那就是尽最大的可能去模仿人体的功能——在一个自动化的平台上搭建会跳动的人工心脏、会一呼一吸的肺脏和会不停蠕动的肠道。这本

来是一项非常精细的工作。可是Wikswow等人却反其道而行之，在寻找一种更加简便的方案。据他介绍，他们的最终目标是开发出一种体积足够小，成本足够低廉，并且能够让每一位生物学家都用得起的人工多器官系统。

很多从事人造器官开发工作的实验室都创办了自己的公司，比如Marx就在2010年参与创办了位于德国柏林的TissUse公司。该公司目前已经开发出了两款组织芯片，可供药物研发和毒性检测使用。Ingber和Shuler也创办了几家新兴公司。美国国立卫生研究院（NIH）和美国国防高级研究计划局（Defense Advanced Research Programs Agency）也投入了接近1.5亿美元，用于资助单个的人造器官和人造多器官系统的开发工作。美国食品与药品监督管理局（FDA）也对这个研究方向非常积极，他们更感兴趣的是如何利用这些人造器官来改进药品和食品的监管工作。

大家一致认为，这种人造多器官系统能够为药品研发人员打开一扇窗，让他们看见人体内真实发生的一切，了解人体的运作机制。我们还可以在这些系统里加入各种传感器，来跟踪代谢产物的变化情况，比如葡萄糖的浓度或者pH值等指标的变化，我们甚至能够实时地监测肌肉收缩的力量，或者血管里血液的流速。如此一般，我们就可以明确某种药物对心率的影响作用，或者对肝功能的影响作用。Wikswow正在和范德比特大学（Vanderbilt University）的化学家John McLean开展合作，将

质谱分子分析技术与这种人造器官系统结合起来。通过这种方式，研究人员能够在十分钟的间隙里，只需要很少量的样品，就能够对数千种生物分子进行定量分析，甚至还能够取出这些人造器官行“活检”，而且还可以随时再重新放回一个同样的器官，这样就不会耽误后续的试验了。

据Marx介绍，他们现在的目标就是发现那些无法通过动物实验和体外单个器官及组织培养能够解决的问题，并且充分地认识这些问题。这种人造器官系统除了可以代替大量的试验动物之外，还可以极大地提高人体实验的效率。比如，可以利用这种人工系统对大量的临床前候选药物进行筛选，从中找出最好的那一个，进入1期临床试验。而Wikswow则介绍，他们可以同时在芯片上对5种，甚至是10种候选药物进行预试验，然后挑出最好的那一个进入下一步工作。而且如果在1期临床试验中发现了一些有意思的结果，还可以再回过头来用这些人造人进行更加深入的研究。

Wikswow还指出，他们最大的希望就是彻底改变过去那种静态培养的生物医学研发模式，转而使用这种动态的、能够持续不断输出生物学数据的平台，来开展科学研究。他们希望这种人工系统的可靠性能够不断提升，以满足大家开展科学研究的需要。同时体积也尽可能的足够小，比如可以一次在培养箱里放20个这样的系统，当然还要足够便宜，能够做到一次性使用，用完就扔。

# 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

## 岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

## 要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

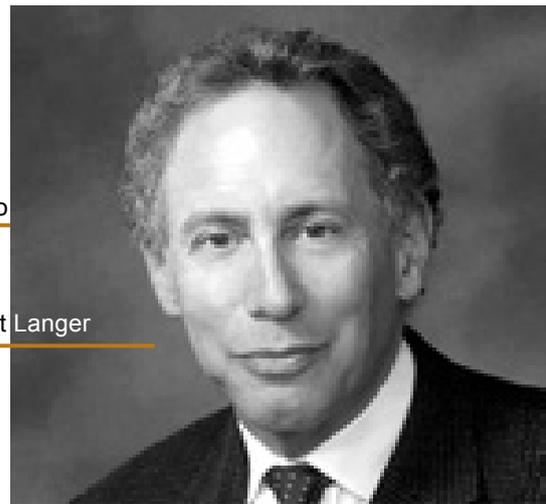
有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)

## 八、观点：新型肠道给药技术

生物材料的前途尚不明确，Giovanni Traverso和Robert Langer将给我们带来消化领域里的最新前沿成果。



Giovanni Traverso



Robert Langer

“如果人们不吃药，那么药物就不会起作用。”前任美国卫生总监（US surgeon general）C. Everett Koop这番言简意赅的评论指出了生物材料技术对现代医学的巨大贡献。

病人不能够严格地按照医嘱用药，这是临床上最让人头痛的一个问题。在发达国家里，患者的长期依从性只有50%，在发展中国家的情况则更加糟糕，其中每天都需要服用多种药物，每种药物服用剂量也各不相同的患者依从性是最差的。据估计，在美国每年因为不遵从医嘱而发生的住院，带来了超过1000亿美元的医疗支出，而这一切原本都是可以避免的。

开发口服的长效（比如作用时间长达数月）药物，将彻底扭转这种局面。而且这种药物尤其适用于战场，或者偏远的、医疗资源匮乏的地区，以及精神疾病患者和儿科疾病患者。

我们有理由相信，在人体的消化道里能够长期储存长效药物，而且长达数周，甚至是好几个月也不会发生明显的副作用。我们之所以这么自信是因为，胃肠结石（bezoars）患者在这些结石没有生长到足够大，引发压迫、堵塞症状之前，患者自身并没有明显的不适。而那些用消化道气囊术来减肥的人，也能够接受将气囊放置在消化道内好几个月。

## 可能存在的问题

不过真的开发出长效药物，或者给药手段，却不太容易。人体消化道正常的食物通过时间（即食物从口腔进入，直到从肛门排出的时间）大约为30个小时。如果希望药物能够在消化道内滞留好几周，甚至是好几个月，那么就得明显延长食物通过时间（transit time）。除此之外，人体消化道的内环境也是非常复杂的，比如消化道各段的pH值就各不相同，介于1（强酸性）~7（中性）之间。日常进食也会对消化道内的液体含量带来明显的改变。而且人体消化道内还含有大量的细菌，湿度达到100%，温度恒定在37℃，消化液内含有各种蛋白酶、酯酶和其它酶类，这些因素都会破坏生物材料的完整性，以及药物的稳定性。所以，如果要延长食物通过时间，我们首先得开发出一种新型材料，能够长期承受如此极端的环境，而且还要能够持续不断地释放出药物。最重要的是，这种新型材料还必须是安全的。

目前有两种工程学手段能够延长食物通过时间。第一种方法是增加肠壁的摩

擦力；第二种方法则是增大给药装置的体积，使其难以通过消化道中的某些部位，比如幽门括约肌（pyloric sphincter）。不过最关键的技术还是如何确保药物能够在消化道内长期、稳定地存在。

使用生物粘附剂（bioadhesive）和可膨胀多聚物（swellable polymers）等新型材料来延长药物在消化道中的驻留时间的研究已经取得了一定进展。不过到目前为止，这些新型技术带来的改进也只是延长了数小时而已。只有通过多方位的努力，才能够实现长达数周、甚至是数月的持续给药目标，同时保证合适的药代动力学特性。

安全性也是一个很大的问题。任何在消化道内起作用的给药装置，都需要有一套能够在其意外通过幽门时，或者药物引起不良反应时能够自动“毁灭”的机制，以确保安全。做这种设计需要非常高超的生理学、聚合化学、化学工程学和机械工程学的技术，以及大型动物模型试验的技术。

## 延长药物释放时间

这种口服型长效给药技术的临床应用前景还是非常广泛的。依从性不高在用抗生素治疗感染性疾病时是一个尤其值得关注的问题，因为这会增加耐药菌产生，及其传播的机会。抗体、DNA及RNA类药物也是很好的选择。在现阶段，实现长效作用只能通过注射这一种给药途径。此外，我们还可以借助口服型长效给药技术给人体服入某些化学药物，来刺激、或者抑制某些肠道微生物的生长。随着我们对肠道微生物组与人体疾病的认识的不断加深，这些肠道微生物的重要性逐渐凸显出来。

我们希望给药装置和医疗设备制造商能够

共同努力，充分发挥各自在工程学和生物材料方面的优势，开发出能够口服的长效给药装置，彻底解决患者的依从性问题。为了达到这个目标，安全性以及给药装置在消化道内有更长的驻留时间，这些特性都必须通过大动物试验来给予证实。只有这样，才有可能在人体试验中取得成功。能够在人体消化道中稳定存在，同时又能够在药物释出之后顺利地对人体消化道中排出的药物缓释系统（**extended-release systems**）将彻底改变现有的医疗模式，充分发挥现有药物的疗效，在各种临床应用中大显身手。

### 原文检索：

1. Julie Gould. (2015) LEARNING FROM NATURE' S BEST. *Nature*, 519: S3.
2. Katherine Bourzac. (2015) Web of intrigue. *Nature*, 519: S4-S6.
3. Neil Savage. (2015) Synthetic coating: super surfaces. *Nature*, 519(1038): S7-S9.
4. Elie Dolgin. (2015) Fabrics of life. *Nature*, 519: S10-S11.
5. Andrew R. Scott. (2015) Secrets from the deep sea. *Nature*, 519: S12-S13.
6. Katharine Sanderson. (2015) Artificial armour. *Nature*, 519: S14-S15.
7. Michael Eisenstein. (2015) Honey, I shrunk the lungs. *Nature*, 519: S16-S18.
8. Giovanni Traverso & Robert Langer. (2015) Special delivery for the gut. *Nature*, 519: S19.

Eason&张洁/编译

# 表达克隆

真正**减价不减质!**

**省时!**  
**省钱!**



20,000个人类基因的表达克隆，**保证序列，即日送货**，Fedex寄送!

产品名称	载体	筛选标记	标签	促销价		
				< 500 bp	500-1000 bp	> 1000 bp
哺乳动物载体表达克隆	M02	Neomycin	Native	¥980	¥1,400	询价
	M13	Neomycin	C-Flag	¥980	¥1,400	
	M98	Neomycin	C-eGFP(monomeric)	¥980	¥1,400	
	M67	Hygromycin	Native	¥980	¥1,400	
	M68	Puromycin	Native	¥980	¥1,400	
慢病毒载体表达克隆	Lv105	Puromycin	Native	¥980	¥1,498	
	Lv151	Neomycin	Native	¥980	¥1,498	
	Lv152	Hygromycin	Native	¥980	¥1,498	
	Lv153	Native	Native	¥980	¥1,498	
	Lx304	Blasticidin	C-V5	¥980	¥1,400	
穿梭克隆	Entry clone attL位点与ORF间含有MCS位点	与EZShuttle™重组克隆技术和Gateway®克隆技术兼容		¥980	¥1,498	
ORFeome	Entry clone			¥480	¥980	¥1,380

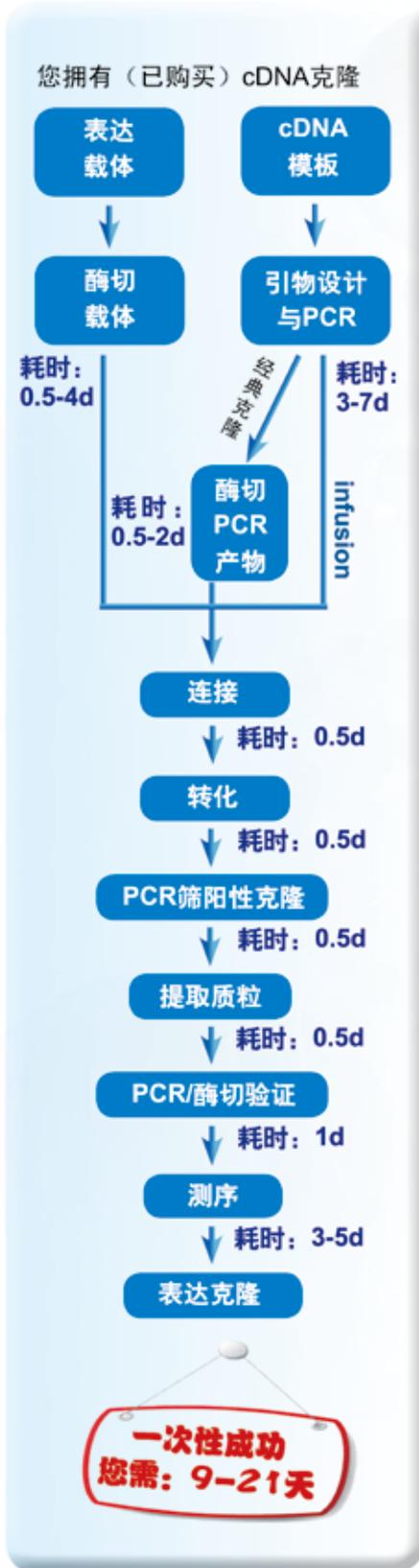
GeneCopoeia, Inc. 是国际ORF collection合作组织 (ORFeome Collaboration) 成员，亚洲区提供ORFenme克隆系列的代表。GeneCopoeia专注于基因功能研究领域10+年，是NCBI推荐的克隆供应商。全球累计引用GeneCopoeia克隆产品的SCI文章有1000+篇。

## 近5年

使用GeneCopoeia克隆产品发表

# 500+篇SCI 20分以上30+篇

# 即用型克隆为您省时又省钱!



## 购买GeneCopoeia 即用型表达克隆



花费: 低至 980 CNY

**省钱!**

耗时: 0

**省时!**

即用型(Ready-to-express)表达克隆可直接用于转染等后续实验, 免去了中间亚克隆步骤。

## 发表文章举例

Reprogramming human endothelial cells to haematopoietic cells requires vascular induction. VM Sandler, 2014. *Nature*, IF 42.351. SPI1 Lv105 lentivector & RUNX1 Lv151 lentivector.

Reconstructing and Reprogramming the Tumor-Propagating Potential of Glioblastoma Stem-like Cells. ML Suvà, 2014. *Cell*, IF 33.116. SOX1, SOX5, POU3F3, SOX21, and VAX2 as Gateway compatible pDONR vectors.

Genome-wide significant risk associations for mucinous ovarian carcinoma. 2015. *Nature Genetics*, IF 29.352. HOXD9-GFP and GFP lentiviral vectors.

Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. 2015. *Nature Genetics*, IF 29.352. 3×Flag-TNFAIP3 (Ex-K6040-M12)

GeneCopoeia, Inc.

Tel: 4006-020-200 020-32068595

Email: sale@fulengen.com

Web: www.fulengen.com

www.genecopoeia.com.cn

精彩就在你身边  
你“微”了吗?

“扫”我  
码上有礼!

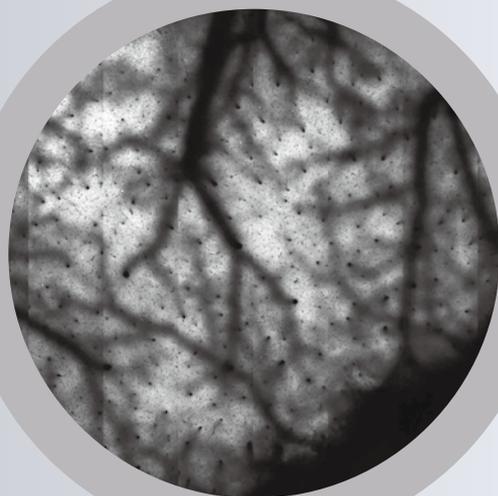


Hot topics

# 热点

## 活体大脑实时解析技术

神经生物学家们正在想新办法，以获得工作状态下的全脑高解析度图像。



将激光、反光镜及其它光学设备巧妙地安排在一起，可以让科研人员用一种前所未有的新视角去观察我们的大脑。

法国马赛地中海神经生物研究所 (Institute of Neurobiology of the Mediterranean in Marseilles, France) 的神经生物学家 Rosa Cossart 认为她知道记忆看起来是什么样子的。

今年9月, Cossart 在《科学》(Science) 杂志发表了一篇文章, 介绍了她们对小鼠大脑神经活动可视化研究的成果。她们记录了小鼠在做平板踏车和休息状态下的大脑活动情况。研究发现, 小鼠在运动时, 海马区 (hippocampi) 里有50个神经元细胞会被依次激活, 这有可能有助于动物测量它们行进过的距离。在小鼠休息时, 这些神经元中的某一部分又再一次活化。Cossart 怀疑这种神经反应与记忆的编码和恢复有关, 就好像小鼠在休息时仍在回忆之前的运动过程一样。

她表示, 通过成像技术, 我们真的可以看到那些细胞——不仅能够看到活化的细胞, 还能够看到未活化的细胞, 甚至能够清楚地知道这些细胞的解剖学位置。

该影像学研究不仅为 Cossart 的假说提供了证据, 同时还代表了目前最先进的科研技术手段。该技术用到的显微镜和神经活性标志物 (neural activity markers) 是我们目前用于研究大脑联络 (brain connectivity) 的最先进手段。据美国纽约哥伦比亚大学神经技术中心 (NeuroTechnology Center at Columbia University in New York City) 的主任 Rafael Yuste 介绍, 以往科研人员如果要同时研究几个神经元活动, 只有往大脑里插入电极才行。即便如此, 也只能得到比较粗略的结果, 就好像盯着只有几个功能指标的监视器图像一样。

不过最新出现的技术改变了这一切。科学家们现在不但能够看到活生生的神经元细胞, 而且还和彩色电视机一样是有颜色的, 这样一来, 他们就可以更清晰地看到是哪些神经元细胞协同发挥作用的了。像 Cossart 使用的那种能够达到显微镜效果的放大技术, 可以捕捉到单个的神经元细胞; 使用其它的技术, 也可以获得全脑, 或者介观 (mesoscopic) 层面的图像。虽然, 也可以用现成的显微镜来开展上述试验, 但是科研人员们还是自己改造了很多

特制的、能够满足他们各自需要的设备, 而且其中有很多已经开始进入商业化生产和推广的阶段了。

大脑活体成像 (live-brain imaging) 研究得益于技术创新, 例如能够获得大脑深部组织图像的双光子显微镜 (two-photon microscopy) 技术, 和能够在神经元活化时给我们发出提示信号的技术, Cossart 就在她的研究中很好地利用了这两种技术。

各大科研项目的开展也促进了该领域的发展, 特别是美国的先进神经技术大脑研究项目 (US Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies Initiative, BRAIN)。该项目旨在提高科研人员对大脑的作图能力。美国国立卫生研究院 (NIH) 与加拿大、澳大利亚和丹麦的科研团体一起, 为来自其他国家的 BRAIN 项目参与人员提供资助。在日本, Brain/MINDS 项目 (Brain Mapping by Innovative Neurotechnologies for Disease Studies) 也纳入了绒猴 (marmoset) 大脑功能磁共振成像研究等科研项目的经费。

无论如何, 参与到这些工作当中的科学家们都面临着巨大的挑战。其中最大的困难就是大脑本身。据 Yuste 介绍, 脑组织的光学特征就跟牛奶一样, 会向多个不同的方向反射光线。因此, 光线很难进入大脑内部, 我们很难获得脑组织表面 1 mm 以下的组织情况。不过科研人员可以利用粗暴的外科手术, 或者使用激光等方式来观察深部脑组织。

其它困难还包括哺乳动物神经元细胞之间的交流速度太快, 如何在中等尺度 (mesoscale) 或者微小尺度上整合数据等。美国哥伦比亚大学的生物医学工程师 Elizabeth Hillman 等人最希望看到的是大脑里的每一个神经元细胞、每一条轴突、每一根树突、每一个突触都能够闪闪发光。这在果蝇和斑马鱼的大脑里是可以做到的, 但是在小鼠的大脑里还做不到。

尽管存在种种技术障碍, 科研人员们还是开展了一些小鼠大脑活体成像研究, 也了解了一些在大脑疾病, 或者大脑老化之后, 神经元联络是如何被切断, 或者再生的信息。

## 大脑成像研究工具包

各种用于活体大脑成像研究的指示物一览。

指示物名称	可使用模式（平台）	激发光波长（nm）	发射光波长（nm）	Addgene公司ID号
钙离子指示剂				
GCaMP5G	双光子	900~1000（近红外区）	509（绿色）	31788
GCaMP5G	单光子	488（蓝色）	509（绿色）	31788
GCaMP6f	双光子	900~1000（近红外区）	509（绿色）	40755
GCaMP6f	单光子	488（蓝色）	509（绿色）	40755
电压指示剂				
QuasAr2-mRuby2	单光子	561（黄色）	600（红色）	59174
QuasAr2-Citrine	单光子	488（蓝色）	529（黄色）	59172
QuasAr2-mOrange2	单光子	532（绿色）	565（橙色）	59173

## 与钙和循环有关

我们来看看在中等尺度开展的中风研究。大脑中的血栓损害了神经元细胞，也破坏了神经元细胞之间的联络。这种损伤在患者中非常常见，功能磁共振成像也显示，中风会破坏两个大脑半球之间的血流，这些血流对于大脑的协调活动至关重要。但是在人体中开展非常细致的中风研究是很困难的。于是，包括美国华盛顿大学医学院（Washington University School of Medicine）的Jin-Moo Lee在内的许多神经科学家们都开始以小鼠为动物模型，来研究中风这种疾病，同时试图寻找可能的治疗方法。

但是小鼠的大脑太小，如果使用功能磁共振成像技术对小鼠的大脑进行研究，信噪比不够高，很难获得准确的信息，于是Lee等人想了另外一种方法，即跟踪血流信号。Lee的同事、生物工程师Joe Culver向他介绍了内源信号光学成像技术（optical intrinsic signal imaging, OIS）。这种技术能够捕获（动静脉血）颜色的改变。氧合的血液是鲜红的，而失氧之后的血液就会变成淡蓝色。使用非常简单的设备，甚至是GoPro这种可穿戴的消费级照相机，我们就可以透过小鼠薄薄的颅骨观测到

小鼠大脑里的这种颜色变化。含氧丰富的区域被认为是大脑活动更加活跃的区域。Culver等人为了研究神经元之间的联络，对整个大脑皮质进行了观察——他们假定含氧量更高的区域肯定是神经元联络更加密切的区域。他给这种新的研究方法取名为神经功能联络内源信号光学成像技术（functional connectivity optical intrinsic signal imaging, fcOIS）。

2014年，Culver和Lee用这种fcOIS技术向我们展示了中风对小鼠大脑两个半球之间神经联络的影响。Culver也用这种fcOIS技术对阿尔茨海默病小鼠动物模型进行了研究，结果发现这种小鼠两个大脑半球之间的联络不仅明显减少，而且与淀粉样蛋白斑块沉积，以及老化的程度都密切相关。两个大脑半球之间的联络减少似乎是最早发生的，这也预示着大脑里的哪一个部位会最容易发生淀粉样蛋白斑块沉积。

Culver认为，因为这种技术在任何小鼠实验中都能够使用，所以是一种非常好的首过筛查技术（first-pass screen），通过它能够了解大脑神经元之间的联系情况。而包括Cossart使用过的标志物在内的很多标志物，

都得通过遗传学技术置入小鼠的神经元细胞，才能够发挥作用，而且只有很少一部分标志物能够反映大脑神经元的活动情况。能促进该研究进一步发展的是钙离子指示剂（calcium indicators）。神经元细胞接收到一个信号之后，会产生电流。通过神经元细胞，电流会使其胞膜发生去极化（depolarizes），从而打开胞膜上的离子通道，使钙离子进入细胞。此

时，神经元细胞胞浆内的钙离子指示剂感受到钙离子的流入，会改变形状和荧光，给科研人员一个及时的、视觉上的反馈。GCaMP蛋白是目前最为流行的钙离子指示剂。这种由美国Janelia研究院（Janelia Research Campus in Ashburn, Virginia）开发的指示剂已经发展到第6代了。Culver等人已经把所有能转化的全都转成钙离子了。

## 闪光信号

目前，钙离子指示剂已经成为活体大脑显微研究工作的主力军。科研人员能够在他们的显微镜下看到（焦点平面上的）每一个神经元细胞，并且跟踪观察这些神经元细胞的活动情况。此时通常会使用双光子显微镜。如果使用普通的显微镜，由于荧光基团（fluorophore）会被特定波长的光束激活，所以很多时候，哪怕在焦点平面之外的荧光基团也会发光。而如果使用双光子显微镜，科研人员们会选择使用波长更长的激光，此时，荧光基团只有同时接收到两个光子才能够被激活，发出荧光。由于只有在聚焦平面上，两个光子同时集中在一点的几率才比较高，所以荧光也就都局限在聚焦平面上了。而且，如果使用波长更长的激光，可以以较低的能量穿透更深的脑组织，这是双光子显微镜的另一大优势。这样对大脑进行一番扫描，科研人员们就可以重建出一张高解析度的大脑图像，而且图像深度可以达到1 mm。

美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego）的神经生理学家David Kleinfeld认为，钙离子指示剂只是神经元细胞电信号活动的代表，而神经元细胞电信号活动又是神经信号的代表，所以很难用钙离子指示剂来反映神经交流，因为反应速度太慢。他指出，用钙离子指示剂来反映神经交

流，就好像把动作电位的尖峰给抹平了。据Janelia研究院的神经生物学家和生物物理学家Karel Svoboda估计，这是因为，在神经元细胞胞膜去极化之后，大概需要100毫秒的时间，钙离子才会与胞浆内的钙离子指示剂结合，并且使其发生改变，发出荧光。同时，荧光衰减又需要半秒钟的时间，所以，2到3次的电信号（或者叫动作电位），用钙离子指示剂来看，就好像只发生了一次电信号一样。对此Svoboda表示，这样很容易遗漏信息。

据Svoboda介绍，预计会在年内上市的第7代GCaMP蛋白极大地（提高了一个数量级）提高了反应速度，敏感性也有了明显的提升。但是，还没有一种钙离子指示剂能够像电极那样，以电极的速度去衡量动作电位。

美国哈佛大学（Harvard University in Cambridge, Massachusetts）的生物物理学家Adam E. Cohen正在开发一种速度更快的、可视化的指示物，他希望这种指示物能够在细胞膜去极化的那一刹那就发出荧光。

这种新的指示物名为遗传编码的电压指示剂（genetically encoded voltage indicator, GEVI），它是以一种死海里专门收集光能的微生物的蛋白（该蛋白名叫古紫质蛋白（Archaerhodopsin））为基础改造而成的。这种古紫质蛋白在细胞膜跨膜电压发生变

化时也能够发出荧光。Cohen等人开发了一对GEVI，取名QuasArs，增强了其作用。但是QuasArs的荧光强度不够，所以Cohen等人又将QuasArs与更强的荧光基团结合，开发出了荧光共振能量转移（fluorescence resonance energy transfer, FRET）指示物。

Cohen等人使用这些指示物（有多种颜色可供选择）对人工培养的大鼠神经元细胞进行了研究，观测了大鼠神经元细胞自发的和诱

导激活的神经元电活动。最后Cohen也承认，GEVI与钙离子指示剂一样，速度也不够快，荧光亮度也不够亮，无法真实地反映神经元的活化情况，而且目前可供选择的颜色也不够多。他认为最理想的情况是，能够在远红外端发光，把可见光谱留给其它蛋白，尤其是把光谱资源留给神经科学家们最常用的光遗传学蛋白。

## 更高级的显微镜

还有一些科研人员把目光集中在了显微镜，尤其是三维成像功能上。由于神经元细胞并不只是在一个平面上互相沟通，所以我们必须了解它们在立体的大脑里是如何相互合作的。瑞士苏黎世大学脑科学研究所（Brain Research Institute at the University of Zurich in Switzerland）的联合所长Fritjof Helmchen认为，每秒扫描10个平面（或立面）即可以达到要求了。因为这是大脑的一种工作频率，当然，如果分辨率达到毫秒级，那就更好了。

美国科罗拉多大学Anschutz医学院神经科学研究中心（Center for Neuroscience at the University of Colorado Anschutz Medical Campus in Aurora）的联合所长Diego Restrepo认为，这意味着显微镜设计者们必须想办法，尽可能地减少显微镜部件的运动，让一切慢下来。因此他们取消了显微镜对焦时的上下运动，用一种液体物镜进行了取代，这种物镜能够受电场控制。据Restrepo解释，你往水上滴一滴油，就能制成一面透镜。他们尽可能地减小各个透镜的体积，使其变得非常稳定，所以即便动物有所移动，也不会失误。而且还可以利用电场改变这些透镜的形状和

焦平面。Restrepo等人将这些透镜与共聚焦显微镜（confocal microscope）和光纤系统（fiberoptic system）结合起来，对大脑切片进行了成像研究，现在他们正打算在小鼠头上装上一台这种设备。

英国伦敦大学学院（University College London）的神经科学家Angus Silver为跨越多个焦平面的图像如何加快焦平面转换速度找到了一条新路。他使用的是声光透镜（acousto-optic lens），这种透镜能够将百万赫兹的声波传递至氧化碲晶体（tellurium dioxide crystals）内，起到聚焦激光束的作用。据Silver介绍，这种透镜在速度上的唯一局限是声波穿越晶体的速度。不过，这种技术还不是最理想的，其速度还不足以对每一个神经元细胞同时成像，但是已经能够在25微秒内，从一个视野转换到另外一个视野。这样已经能够帮助科研人员对少见的神经元细胞进行观察，比如抑制性中间神经元细胞（inhibitory interneurons）等。

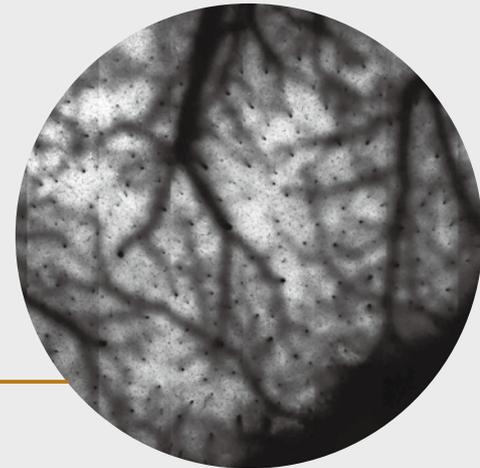
还有一个办法可以快速地对不同深度的细胞进行观察，那就是可变光片照明显微镜（light-sheet microscopy）。这种显微镜会

连续移动多个透镜，从而达到持续对焦的目的。Hillman估计，该技术每秒能够对一至两个立面进行成像。他们团队通过在某个角度给光，以及只用一个反光镜对目标区域进行扫描的方法，达到了每秒扫描20次的高速度。Hillman给这种新技术起名叫做SCAPE技术，即扫描共聚焦平面对齐激发成像技术（swept confocally aligned planar excitation）。她们团队已经使用这种技术对觉醒状态下的小鼠大脑的不同活化状态进行了数十次的成像研究，也已经授权德国的莱卡公司（Leica Microsystems in Wetzlar, Germany）使用这项技术。

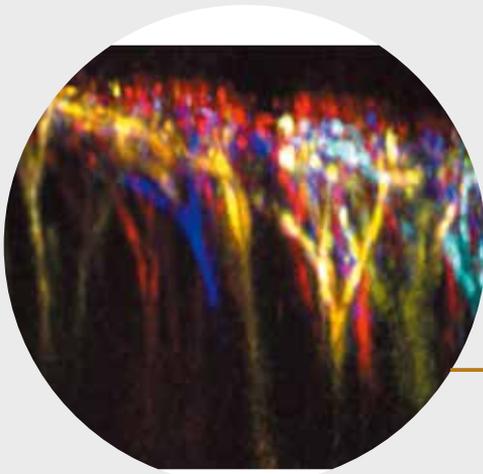
Yuste的团队则给出了另外一种解决方案。他们使用的是空间光线调节技术，即将一束激光分割成许多小光束，每一个小光束都对准组织的不同部位，然后利用这些光束进行成像。显微镜会捕获所有反射光，这样就可以同时获得多个平面的图像。这种技术大约每秒能够获得十个图像集，而且它还在不断更新中，速度也在不断提高。Yuste将这项技术授予了美国的布鲁克公司（Bruker in Billerica, Massachusetts）和日本的奥林巴斯公司（Olympus in Tokyo）。他们也正在计划建立自己的公司。



显微图像显示大鼠海马区神经元细胞的活动情况。



双光子显微镜的成像深度高达1 mm。右图为距大脑表面200  $\mu\text{m}$ 下的大脑皮质神经元细胞图像。



SCAPE等新技术让我们能够在动物活动时对它们的大脑进行三维立体可视化观察，进而了解神经元细胞的活动情况。比如左图就是活体小鼠大脑顶树突（apical dendrites）的图像。

## 放大、缩小

大多数2D和3D技术都受到了大脑组织会反射光线的困扰，为此科学家们已经找到了很多办法来克服。比如美国纽约康奈尔大学（Cornell University）的物理学家Chris Xu等人就假设，如果利用双光子技术能够获得脑组织1 mm以下的图像，那么使用3光子技术应该就可以“看”得更深。实际上，Xu等人的3光子成像技术的成像深度是双光子成像技术的二至三倍，并且根据被观察组织的不同，成像深度有所差异。他们团队计划使用该技术观察小鼠海马区，前提是不破坏任何小鼠大脑的组织结构。

不过Xu也承认，他们的技术还无法穿透大脑，只是在表面以下做文章，因此该技术未来还有很大的改进空间。

当然，还有更多的活体大脑成像技术亟待发展，包括Kleinfeld和Svoboda在内的众多科

研人员们开发了一系列的新系统，比如将宽介观视野（wide mesoscopic field of view）技术与双光子成像技术里的单细胞解析技术（single-cell resolution）相结合，像谷歌地球（Google Earth-style）那样，将大脑进行放大或缩小后来观察。Kleinfeld的新技术可以观察 $8 \times 10$ mm的大脑皮质切面；Svoboda的新技术则可以观察直径5mm，深度1mm的柱状大脑组织的情况，这已经是传统双光子显微镜视野的25倍。Svoboda正在好几个实验室进行培训，以帮助他们建立自己的显微镜，他也将他的这项技术授予了美国的Thorlabs公司。

最终，这些新技术都将实现Yuste的神经科学理想，即破解行为和感觉背后的神经活动模式。尽管这些技术还不能破解小鼠视中枢的活动，但也给我们提供了更多有用的信息。

### 原文检索：

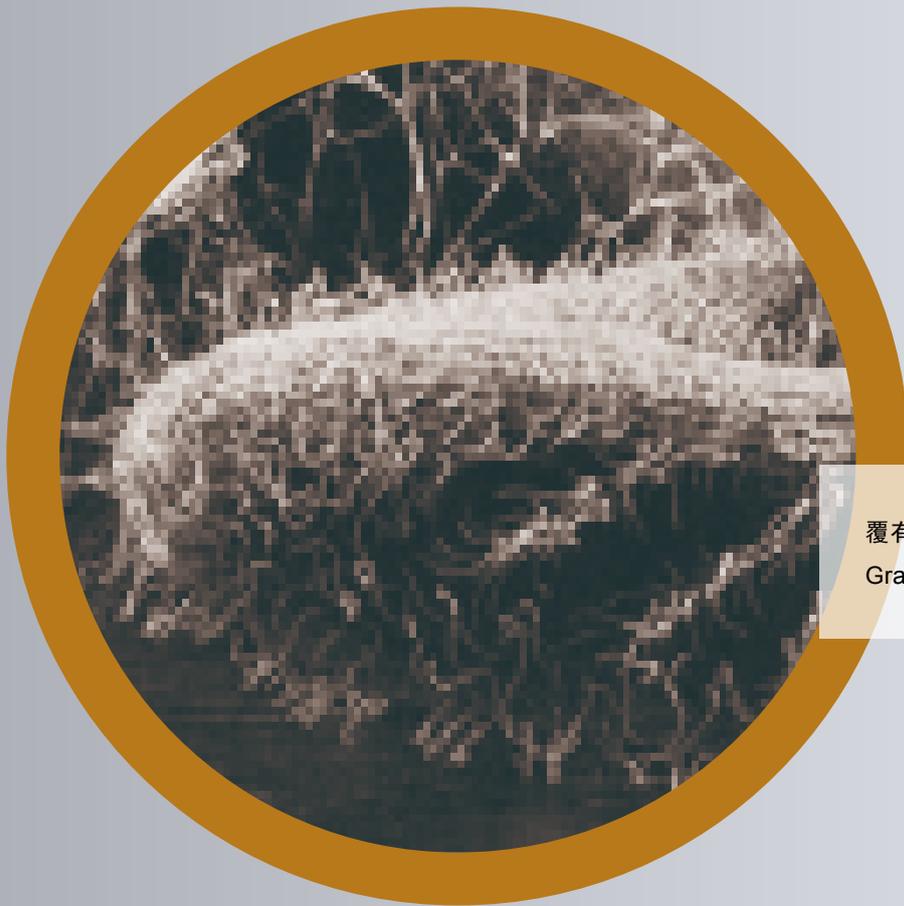
Amber Dance. (2016) THE REAL-TIME TECHNICOLOUR LIVING BRAIN. *Nature*, 539: 315-318.

EASON/编译

Amazing lives

# 百态

## Ca<sub>v</sub>通道能使草履虫退行游动



覆有10 μm纤毛的草履虫，1985年，Grass Calendar。

大多数动物身体内的组织和器官都排列着不停摆动的微毛，从促使脑脊液在大脑中循环的某些结构，到能够清扫肺部的纤毛，可谓处处可见。同样地，许多单细胞生物，比如草履虫（*Paramecium*）也会利用类似的结构产生推动力，以进行觅食和避险行为。对此，美国佛蒙特大学（University of Vermont）的Junji Yano和Judith Van Houten解释说，草履虫身上的纤毛之所以能够不停地摆动，是因为钙电流在通过纤毛内部的蛋白质通道时，改变了纤毛摆动的方向，从而使整个单细胞生物发生退行。但是，大约半个世纪以来，人们还未能真正认识组成这些通道的蛋白质。直到2013年，Van Houten的研究小组才确认了第四双小核草履虫（*Paramecium tetraurelia*）纤毛内钙通道的组成部分。但是他们仍然没有直接的证据表明这些通道就是必需钙电流产生的源头。因此，Yano Sukanya Lodh和Van Houten开始直接检测这种通道在草履虫游动行为中所起的作用。

首先，我们需要知道RNA干扰（RNAi）技术：将与目标基因序列相匹配的RNA片段引入机体，抑制该基因编码的蛋白质产生。这项强大的技术能协助科学家们评估特定基因的生理作用。此前，Van Houten的研究小组已确定了三种 $\alpha$ 1钙通道亚基： $Ca_v1a$ 、 $1b$ 和 $1c$ 。接着，Lodh和Yano制备出含有三种钙通道亚基长链部分的RNA片段，将其分别引入第四双小核草履虫（*P. tetraurelia*）体内长达72小时，然后把这个单细胞生物转移到可促使其退行游动的溶液中，以评估缺失的通道组成部分到底是如何影响草履虫的游动行为的。

最后，研究小组将接受RNAi的草履虫与未接受的进行比较，结果发现，缺失一种通道亚基的草履虫只能倒行大约3-5秒，三种亚基均缺失的则几乎不能退行（约2秒）；但是，没有引入RNAi的草履虫则能够向后游动约23s。因此，纤毛内的 $Ca_v$ 通道蛋白是帮助草履虫向后倒退的因素。

但是，研究小组还需要进一步的支持证据，来证明 $Ca_v1a-c$ 通道亚基导致必需钙电流的产生。因此，他们将注意力转向第四双小核草履虫的突变体——Pawn（意为“兵卒”）——因为它像象棋中的兵卒一样无法后退。过去，人们对Pawn突变体无法倒退的情况有两种猜测：一是它们的纤毛缺乏 $Ca_v$ 通道，二是通道存在，但里面的蛋白质出于某种原因失活了。真相到底是什么呢？Lodh和Yano在Pawn的 $Ca_v1c$ 基因末端添加了一个标记，让草履虫继续生长，然后再采集它们的纤毛。最后，他们对纤毛中已标记的通道蛋白进行了标记测试，然而并没有检测到，这表明Pawn突变体的纤毛中缺乏 $Ca_v$ 通道。

接着，Lodh和Yano将正常的基因拷贝插入已知有缺失的Pawn细胞内（被称为PWA和PWB），然后测试经过修饰的草履虫。结果发现，它们不仅重获了退行的能力，而且连必需的 $Ca_v$ 通道蛋白也出现在纤毛中。除此之外，正常的PwB蛋白似乎与细胞内质网（蛋白质合成处）中的 $Ca_v1c$ 蛋白相关。这表明，PwB可能参与了将 $Ca_v1c$ 转运到纤毛的过程，在那里，该蛋白促使钙电流产生，而这就是第四双小核草履虫改变纤毛摆动方向的根本所在。

#### 原文检索：

Lodh, S., Yano, J., Valentine, M. S. and Van Houten, J. L. (2016). Voltage-gated calcium channels of *Paramecium* cilia. *J. Exp. Biol.* 219, 3028–3038.

文佳/编译

# 羽毛为什么这样红？

## ——睾酮能让红背细尾鹈莺披上红羽



随着白日渐长，严寒渐缓，又一年春天的到来，鸟儿们开始重新梳理自己最具魅力的羽衣，期望觅得一位佳偶。雄鸟通常会选择美丽招摇的自我展示，毕竟雌鸟们喜爱艳丽的颜色。问题是：雄鸟和雌鸟的羽饰相差甚远，到底是什么因素在其间进行调控？据瑞典哥德堡

大学（University of Gothenburg）的Willow Lindsay解释说，人们认为，调控性别差异的激素在设定羽饰类型中起到关键作用，然而，个体激素所起的具体作用却没那么明确。春天，睾酮水平开始上升，雄性红背细尾鹈莺（*Malurus melanocephalus*）褪下单调的棕

色翎毛，换上鲜亮的猩红色羽衣和富有光泽的黑色外套；而雌鸟的羽衣仍然是暗淡的棕色和白色。这似乎可以说明什么。因此，Lindsay和Douglas Barron南行到了澳大利亚的昆士兰，以期发现红背细尾鹩莺羽衣的奥秘所在：如果给予它们外源性的睾酮，会发生什么变化呢？

起初，雄鸟和雌鸟都是一身颜色单调、缺乏生气的装扮。但是，当鸟儿们接受了外来的激素之后，迅速发生了改变——连雌鸟也开始褪去原来的羽衣，开始长出像雄鸟一样的短羽毛。同时，它们的背部还长出了一小块鲜亮的红色羽毛，与雄鸟背部鲜艳的红色条纹很相像。除此之外，雌鸟的头冠部、腹部和胸部呈现出淡淡的橙红色。结果正如Lindsay所言：“这对红背细尾鹩莺来说是前所未有的”。

只有一只雌鸟像其它雄鸟一样保持黑色的羽衣。而所有雌鸟的喙颜色变得更深。接着，Lindsay和Barron给部分雌鸟注入促性腺激素释放激素，以自然提高鸟儿的睾酮水平，但结果显示，这样无法使雌鸟增加血中激素的水平。

因此，试验似乎能够说明一个问题：睾酮能够调控类胡萝卜素色素，正因为这样，雄鸟才能拥有猩红色的羽衣。但是，这种激素无法诱导产生乌亮的黑色素（该黑色素促使鸟儿长出独特的黑色羽毛）。从研究结果来看，尽管雌鸟无法产生足够的睾酮来激发自身产生雄性化的改变，但似乎正是这些可爱的娘子军们保留了基本的激素机能，才使雄鸟能够披挂上艳丽的装束，向她们展示自己的雄性特征。

原文检索：

Lindsay, W. R., Barron, D. G., Webster, M. S. and Schwabl, H. (2016). Testosterone activates sexual dimorphism including male-typical carotenoid but not melanin plumage pigmentation in a female bird. *J. Exp. Biol.* 219, 3091–3099.

文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, with one person standing on the shoulders of two others, and a fourth person standing on the shoulders of the two people in the middle. The people are wearing dark jackets and light-colored pants. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright sun is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. The overall scene conveys a sense of teamwork and achievement.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255



[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)  
[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)