

2020 生物超材料热点回眸

司黎明^{1,2}, 董琳^{1,2}, 徐浩阳^{1,2}, 吕昕^{1,2}

1. 北京理工大学信息与电子实验室, 北京 100081

2. 毫米波与太赫兹技术北京市重点实验室, 北京 100081

摘要 由于2020年新冠肺炎疫情的影响,生物超材料成为超材料领域的一个重要研究热点。回顾了2020年活性生物超材料和非活性生物超材料在生物领域的应用以及最新进展,展望了其发展趋势。

关键词 生物超材料; 传感器; 纳米器件

超材料是一种具有天然常规介质所不具备的超常物理特性的人工复合材料^[1]。其独特的物理性质来自于结构,而不是材料自身属性,显著优势在于可以通过人为设计控制材料特性^[2-5]。超材料从2000年出现起就引起了各国政府以及科研人员的广泛关注,曾两次入选美国《Science》杂志“世界十大科技突破”,于2010年被美国《Science》杂志评为过去10年中人类最重大的10项科技突破之一。中国在国家“十三五”规划纲要和《中国制造2025》中明确提出了应该加大对超材料的投入和研发。超材料融合了电子信息、数理统计、生物医学、无线通信等新兴尖端领域的先进技术,可广泛应用于航空航天、无线互联、生物医疗等众多高新技术领域,具有巨大发展空间^[6-10]。

2020年,因新型冠状病毒肺炎疫情的影响,人们对生物领域的关注度比往年更高,超材料作为新

兴的交叉学科,在生物领域拥有广阔的应用前景。如衍生出的生物超材料,在生物检测、细胞膜穿透、细胞培养环境、纳米材料和仿生材料中已广泛使用^[11-13]。它相对于传统的生物应用器件具备响应快、可控性好和灵敏度高等优势,已逐渐开始投入使用。本文根据生物超材料中是否有活性物质组成,将生物超材料分为活性超材料以及非活性超材料,分别介绍它们在生物领域的研究热点和实际应用^[14-15]。

1 活性生物超材料

为更好区分生物超材料的类别,将组成部分有生物活性物质(如蛋白质、氨基酸、葡萄糖等)的超材料归类为活性生物超材料,它不仅可以将生物特性应用在生物医疗领域,还可以利用活性组成部分

收稿日期:2020-12-28;修回日期:2021-01-06

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFF0212103);国家自然科学基金项目(61527805);高等学校学科创新引智计划项目(B14010);北京理工大学创新研究基金项目(3050012211803);北京理工大学国际合作交流项目(BITBLR2020014)

作者简介:司黎明,副教授,研究方向为电磁场与微波技术,电子邮箱:lms@bit.edu.cn

引用格式:司黎明,董琳,徐浩阳,等. 2020生物超材料热点回眸[J]. 科技导报, 2021, 39(1): 185-191; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857. 2021.01.015

为纳米材料的形态和功能设计提供全新理念。

1.1 蛋白质超材料

对于医疗、环境和食品安全而言,快速检测特定细菌的重要前提是能够有针对性和有效地捕获细菌。因为单个细菌的存在也可能构成严重的健康风险。传统的细菌检测方法需要长时间处理并且步骤复杂。目前推出的新方法如纳米修饰电极和等离子体纳米阵列等,虽然可以有效地捕获和感知细菌、增强信号,但是在面对低细菌浓度时需要额外信号放大的操作步骤,容易对信号产生误解,具有一定的局限性^[16-18]。如何能高效精确地识别细菌,从而提供针对性的治疗一直是科研人员面临的难题。当超材料的介质或者表面由蛋白质组成时,能够具备特殊的生物甄别性,根据这一生物特性有望解决上述难题。2020年,国内外科学家根据蛋白质超材料的生物特性展开了相关研究,并具体应用在细菌监测和医药缓释平台等方面。

韩国生命工学研究院 Lim 等^[19]提出一种基于肽聚糖结合蛋白(PGBP)为基础的超材料。利用纳米压印光刻技术生产具有纳米孔图案的基板,在基板内部用镍(II)-氨基三乙酸(Ni-NTA)改性。然后,在PGBP上通过次氨基三乙酸与6个组氨酸螯合固定PGBP,制备了PGBP超材料。该超材料实现高效率选择性捕获革兰氏阳性细胞,具备多次再生和传感效率保持不变的优势。可用来检测人体血浆中特定的革兰氏阳性细菌,如金黄色葡萄球菌,同时为临床捕获和识别细菌,预防和早期诊断疾病提供一种方便和经济有效的替代方法(图1)。

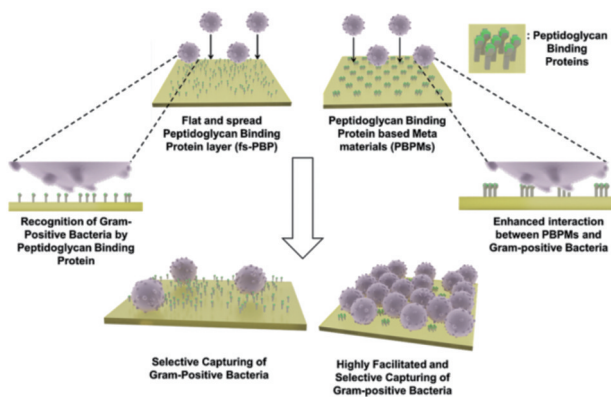


图1 肽聚糖结合蛋白超材料具体实例图和工作方式

中国科学院上海微系统与信息技术研究所陶虎课题组及其合作者提出了一种基于蚕丝蛋白的生物集成超材料器件(图2)^[20]。将生物兼容性好、介电性能佳的蚕丝蛋白薄膜作为超材料的基底,同时顶上附着可降解的金属图形镁等,制备出可降解的超材料。通过控制基底和金属谐振环的降解速率实现不同的降解工作模式。他们选取6~8周龄的斯普拉格多利大鼠进行动物实验。将老鼠麻醉后,在背部做一个皮肤切口,感染金黄色葡萄球菌。将蚕丝蛋白超材料皮肤贴片贴在伤口上释放药物。在室温下干燥(湿度<0.1%)的空气中的不同时间点测量皮肤贴片反射光谱。在治疗2 d后,取出感染组织并观察金黄色葡萄球菌菌落数量,发现该超材料能够提供很好的治疗效果和给药功能。同时通过对蚕丝蛋白基底的结晶程度进行调节,实现对器件的整体降解速率的调节,控制给药速率,观察太赫兹谐振环的频率变化达到对药物释放程度的实时监控,为药物缓释平台提供了一种全新方案。

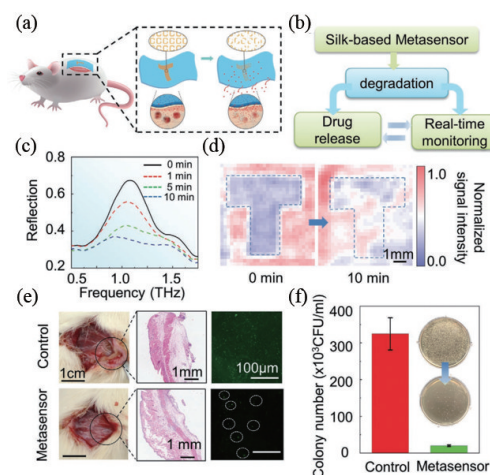


图2 陶虎课题组提出的蛋白质超材料

1.2 二肽手性纳米超材料

蛋白质、氨基酸和DNA等生物分子都具有同一种手性特征。这些生物分子手性特征的改变或者消失将导致疾病的产生或者生命活动的终止,同时比较微弱难以提高。但将超材料的设计理念与这些纳米活性物质结合时,可制备出手性纳米分子,其不仅具有手性分子所具有的手性光活性效应,而且还能够用来实现左手材料、排斥的卡西米

尔力、光子自旋霍尔效应和超手性场等^[21-23]。手性纳米分子已经被广泛用于疾病治疗,如顺铂化合物被用作抗癌药物。在医学诊断和癌症治疗方面,显示出潜在的应用价值。

2020年,首尔国立大学 Kim 等^[24]利用手性二肽去甘氨酸-谷胱甘肽(γ -Glu-Cys)和半胱氨酰甘氨酸(Cys-Gly)通过种子介导生长法分别合成出三维手性金纳米粒子。将低米勒指数面暴露的金纳米粒子作为种子纳米粒子,加工成八面体,在肽添加剂组成的生长溶液中生长 2 h,制备出三维二肽手性金纳米粒子。在该制备过程中,手性二肽作为形状修饰剂,极大地影响了合成的金纳米粒子的最终形状。通过晶体学角度分析, γ -Glu-Cy 会使纳米粒子显示出立方体状的轮廓和突出的手性侧楞。用 Cys-Gly 合成的纳米粒子会呈现出菱形十二面体的轮廓,每个面上有弯曲的边缘和椭圆形的空腔。同时还分析了肽序列对手性形状发展的影响,表明在纳米颗粒生长过程中肽掺入的无限扩展性(图3)。

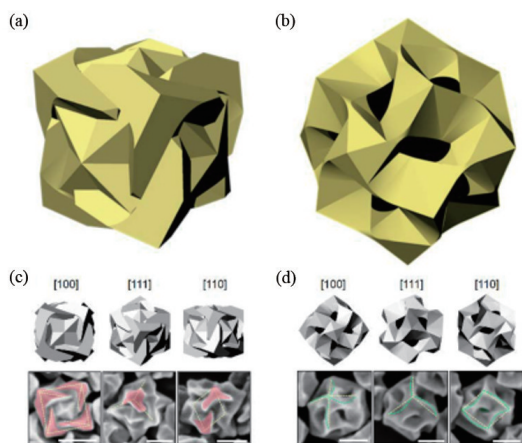


图3 由两种二肽修饰剂制备出的手性纳米分子

2 非活性生物超材料

非活性生物超材料与活性生物超材料的主要区别是生物应用中利用超材料的物理特性。如根据超材料的长度尺寸、电磁特性和力学特性等,具体应用在细胞膜穿刺、细胞培养环境、生物监测以及仿生材料等方面。根据 2020 年国内外科学家在

非活性生物超材料方面的研究可分为高纵横比纳米生物超材料、太赫兹生物超材料和仿生超材料。

2.1 高纵横比纳米生物超材料

随着纳米技术的发展,高纵横比纳米生物超材料结构的设计和制备技术也迅速发展。文献中对高纵横比的定义比较宽泛,通常指高纵横比大于或等于 10:1 的结构。高纵横比纳米生物超材料与细胞膜的精确相互作用可产生强烈的生物反应,在生物化学、生物电子和生物力学效应等领域得到越来越多的应用。这种生物反应主要归功于高纵横比纳米生物超材料的长度尺寸,其单元结构具有亚细胞尺寸(哺乳动物细胞通常在微米和亚微米范围内),类似于电磁超材料单元结构小于入射波波长。正是使用这种比目标系统小的结构,决定了生物超材料在生物领域应用的特性。通过对纳米级结构的精心设计,使这些纳米材料扮演着生物超材料的角色,引发不寻常的生物反应(图4)^[25-28]。

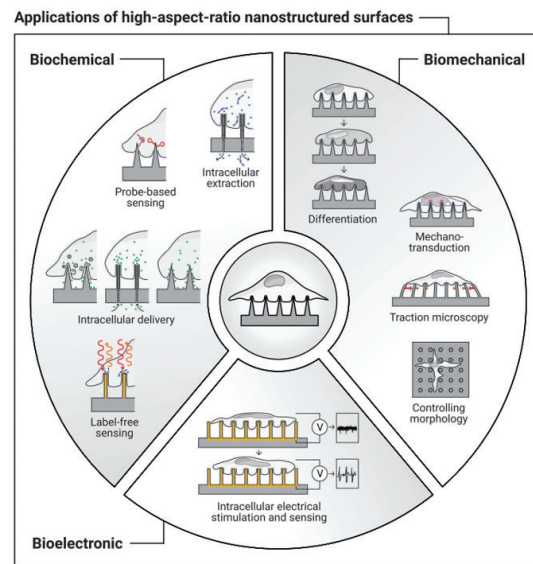


图4 高纵横比纳米生物超材料结构对细胞的应用

高纵横比纳米生物超材料结构作用在细胞膜表面时,可使细胞局部变形引起脂质横向扩散和提高瞬时膜通透性,使其能够直接进入细胞内环境^[29]。莫纳什大学莫纳什药物科学研究所 Elnathan 团队^[30]在《Emerging Roles of 1D Vertical Nanostructures in Orchestrating Immune Cell Functions》论文

中提到了高纵横比纳米生物超材料结构的细胞膜穿刺作用。通过对细胞膜的粗粒度分子动力学模拟,发现脂质双分子层在纳米微柱尖端的高弯曲,可以显著降低实现膜破裂所需的牵引力。利用相关实验进行验证,制作了2种直径均为 $2\ \mu\text{m}$,高度分别是 $2.5\ \mu\text{m}$ 和 $1\ \mu\text{m}$ 以及曲率半径分别是 $20\ \text{nm}$ 和 $250\ \text{nm}$ 的锐柱和钝柱。使用无渗透性染料丙酸(PI)和可渗透性染料钙黄素乙酰氧基甲基(AM)对NIH-3T3成纤维细胞进行染色,观察细胞膜破裂和健康状况。绿色钙黄素-AM染色证实,细胞在两根柱子上均存活。但PI进入尖柱上的细胞的概率为70%,未观察到钝柱上的细胞有变化。实验数据支持了尖端的高弯曲会影响细胞膜的通透性,表明局部高变形和紧密粘连的牵引力积累会增加细胞膜的通透性,并允许外源性生物分子快速进入胞质腔室(图5)。

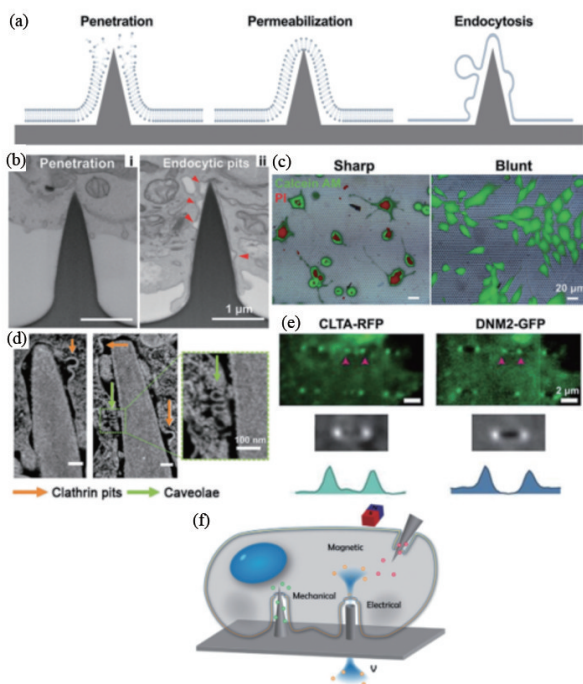


图5 使用染料丙酸(PI)和钙黄素乙酰氧基甲基(AM)对NIH-3T3成纤维细胞的相关实验

现阶段提出的高纵横比纳米生物超材料结构大部分会在48 h内降解,可满足向细胞内传送物质和促进内吞。然而在长期的细胞培养的应用中,纳米针阵列需要在数天到数周内保持稳定。

英国帝国理工大学的Seong等^[31]通过不同反应的离子蚀刻组合,制作出一种不可降解的硅纳米针阵列,其尖端直径可以在 $20\sim 700\ \text{nm}$ 之间精细调整。在标准细胞培养条件下(常温 37°C ,5%二氧化碳浓度),4周内没有可见的降解,该结果与相同条件下的多孔硅纳米针快速降解形成对比。此阵列可对入骨髓间充质干细胞(hMSCs)进行长时间的外在干预,达到长期培养的效果。该研究表明这种不可降解的纳米针可以通过调节锐度作用在细胞表面形成人为的机械微环境,经过长时间培养可以调节质膜撞击和核变形,并引发细胞表型的变化,实现人工定制细胞培养环境(图6)。

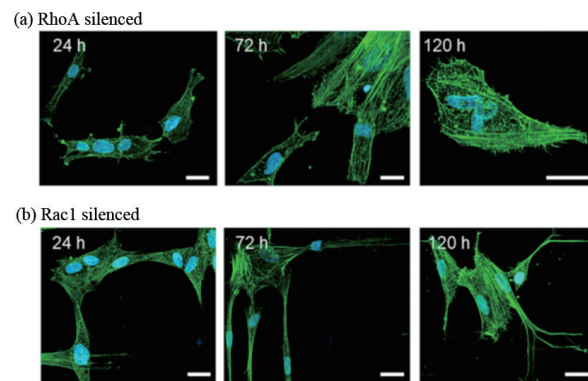


图6 细胞在机械微环境下随时间的改变

2.2 太赫兹生物超材料

太赫兹超材料具有非电离辐射和生物安全性的优势,可用于太赫兹成像和通信领域,并且在生物医疗领域也有很好的发展前景。北京航空航天大学聂天晓团队提出了一种基于自旋太赫兹辐射单片集成超材料生物传感器。通过铁磁异质结自旋太赫兹发射体集成非对称双分裂环谐振腔超材料,实现单片集成的太赫兹生物传感器。自旋子THz辐射与超材料上的生物样品之间存在较强的相互作用,使超材料的共振频率随Hela细胞和假单胞菌浓度的增加而发生红移,从而实现小空间内高精度的生物传感功能。该太赫兹发射生物传感器在无标记生物样品检测中具有广阔的应用前景(图7)^[32]。

除了对生物细胞的传感作用,太赫兹超材料也能应用在食品安全领域。2020年,浙江大学生物系统工程与食品科学学院农业信息技术研究所聂

鹏程提出了能灵敏检测毒死蜱农药的太赫兹超材料吸波器。利用太赫兹技术和超材料吸波器检测出毒死蜱农药,根据吸波率频谱的偏移和强度,可分析出微量农药的浓度(图8)^[33]。

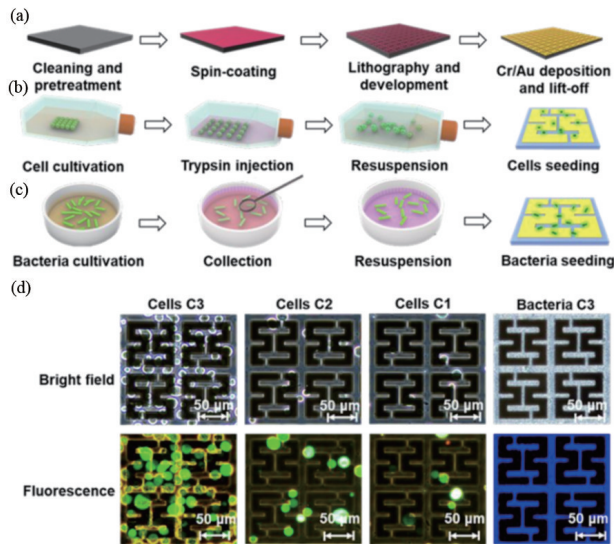


图7 基于自旋太赫兹辐射单片集成超材料的Hela细胞和假单胞菌近场太赫兹传感器

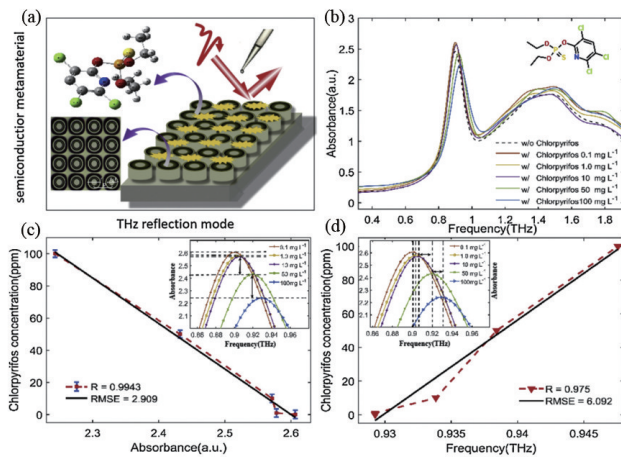


图8 能灵敏检测毒死蜱农药的太赫兹超材料吸波器^[33]

2.3 仿生超材料

各类结构材料从设计之初就大量地借鉴生物微结构以达到优良的性能。近年来开发了许多具有相似、仿生物理性能的软材料,这些人工材料促进了组织工程、仿生机器人技术和生物医学设备等领域的发展^[34]。超材料可以通过对其结构设计和

材料选择,为仿生材料的发展提供全新思路。

清华大学张一慧在《Nature Communications》提出了一种仿生超材料,设计并制作出周期性排列螺旋状微结构的合理仿生三维网络,能够准确地再现三维生物组织的各向异性、非线性应力应变响应。该超材料具备缺陷不敏感的力学特性,在拉伸和压缩载荷下均可提供可调的j形应力-应变曲线。能够有效地模拟大鼠的真实右心室心肌应力和应变,测试出的实物应力-应变曲线与大鼠的右心室心肌应力-应变曲线吻合较好,周向应变约为65%,纵向应变约为108%。同时,通过磁控溅射将三维网络中的所有螺旋结构覆盖金属层制作成压力传感器进行测试。当平均压力小于5 kPa时,电阻对压力变化表现出较高的灵敏性,大于20 kPa时不敏感,该仿生超材料适用于小压力的检测和传感应用(图9)^[35]。

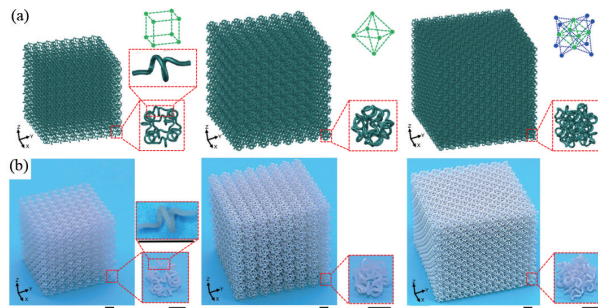


图9 仿生力学超材料

在老年人的日常生活中,跌倒和随后的并发症一直是威胁生命安全的主要原因。麻省理工大学Babae等^[36]从自然界中动物的爪子和鳞片获取灵感,提出一种基于日本剪纸技术kirigami和超材料结合的仿生鞋抓爪。传统冰爪和雪链附着在鞋底以增加抓地力,但始终从鞋底突出,过于厚重。kirigami超材料仿生鞋抓爪不仅可以增强鞋底摩擦力,还具备轻便以及动态调节的优点。当佩戴者静止时kirigami表面保持扁平,而在行走过程中,鞋底的弯曲会引起kirigami表面的拉伸,导致鞋底抓爪外扣,增强抓地力,形成一个动态调节的过程。应用于鞋外底的轻质kirigami超材料有助于降低在各种环境中滑倒和跌倒的风险(图10)。

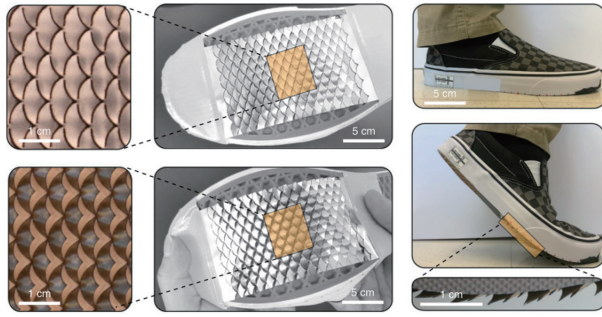


图10 Kirigam超材料仿生鞋抓爪

3 结论

2020年,随着新型冠状病毒肺炎在全世界的暴发,引起了世界各国对生物医疗领域,特别是病毒的监测与预防方面的高度重视。超材料因其独特的设计理念和应用前景,已经在生物领域受到广泛的关注,并得到了大量的应用。特别是超材料和活性材料结合设计以及其独特的物理特性,为生物医疗监测、细胞培养环境和制药医学等领域提供了广阔的思路。同时,各种仿生结构的三维立体超材料,可以为人工器官、人造骨骼以及柔性穿戴设备等提供新型的制造方法。因此,关于超材料的相关研究理论和医学应用具有很高的深入探索价值。

参考文献(References)

- [1] Bonde S, Buch-Månson N, Katrine R R, et al. Exploring arrays of vertical one-dimensional nanostructures for cellular investigations[J]. 2014, 25(36): 362001
- [2] Shi Z, Zhu A Y, Li Z, et al. Continuous angle-tunable birefringence with freeform metasurfaces for arbitrary polarization conversion[J]. Science Advances, 2020, 6(23): ea-ba3367.
- [3] Wu J. A polarization insensitive dual-band tunable graphene absorber at the THz frequency[J]. Physics Letters A, 2020, 384(35): 126890.
- [4] Hedayati M K, Javaherirahim M, Mozooni B, et al. Design of a perfect black absorber at visible frequencies using plasmonic metamaterials[J]. Advanced Materials, 2011, 23(45): 5410-5414
- [5] Camacho M, Edwards B, Engheta N achieving asymmetry and trapping in diffusion with spatiotemporal metamaterials[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1-7.
- [6] Yang D, Yin Y, Zhang Z, et al. Wide-angle microwave absorption properties of multilayer metamaterial fabricated by 3D printing[J]. Materials Letters, 2020, 281: 128571.
- [7] Li C A, Fu B, Hu Z A, et al. Topological phase transitions in disordered electric quadrupole insulators[J]. Physical Review Letters, 2020, 125(16): 16680.
- [8] Díaz-Rubio A, Tretyakov S A. Acoustic metasurfaces for scattering-free anomalous reflection and refraction[J]. Physical Review B, 2017, 96(12): 125409.
- [9] 梅中磊, 张黎, 崔铁军. 电磁超材料研究进展[J]. 科技导报, 2016, 34(18): 27-39.
- [10] 周济, 李龙土. 超材料技术及其应用展望[J]. 中国工程科学, 2018, 20(6): 69-74.
- [11] Crespo J, Montáns F J. A continuum approach for the large strain finite element analysis of auxetic materials [J]. International Journal of Mechanical Sciences, 2018, 135: 441-457.
- [12] Elbourne A, Chapman J, Gelmi A, et al. Bacterial-nanostructure interactions: The role of cell elasticity and adhesion forces[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2019, 546: 192-210.
- [13] Singh N, Sahoo M K, Kale P. Effect of MACE parameters on length of porous silicon nanowires(PSiNWs) [J]. Journal of Crystal Growth, 2018, 496-497: 10-14.
- [14] Dalby M J, Andrés J G, Salmeron-Sanchez M. Receptor control in mesenchymal stem cell engineering[J]. Nature Reviews Materials, 2017, 3(3): 17091-17091.
- [15] Higgins S G, Becce M, Belessiotis-Richards A, et al. High-aspect-ratio nanostructured surfaces as biological metamaterials[J]. 2020, 32(9): e1903862.
- [16] Liu S, Cui T J. Concepts, working principles, and applications of coding and programmable metamaterials[J]. Advanced Optical Materials, 2017, 5(22): 1700624.
- [17] Liu Y, Liu Y, Sun C, et al. Carbon ion radiation inhibits glioma and endothelial cell migration induced by secreted VEGF[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98448.
- [18] Choi Y, Oh D Y, Park H, et al. More accurate prediction of metastatic pancreatic cancer patients' survival with prognostic model using both host immunity and tumor metabolic activity[J]. Plos One, 2016, 11(1): e0145692.
- [19] Lee T, Lim J, Park K, et al. Peptidoglycan-binding protein metamaterials mediated enhanced and selective capturing of gram-positive bacteria and their specific, ultra-sensitive, and reproducible detection via surface-enhanced raman scattering[J]. 2020, 5(10): 3099-3108
- [20] Bai Z Y, Liu Y S, Kong R R, et al. Near-field terahertz sensing of hela cells and pseudomonas based on monolithic integrated metamaterials with spintronic terahertz

- emitter[J]. 2020, 12(32): 35895–35902.
- [21] Oh H S, Liu S, Jee H S, et al. Chiral poly (fluorene–alt–benzothiadiazole) (PFBT) and nanocomposites with gold nanoparticles: plasmonically and structurally enhanced chirality[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(49): 17346–17348.
- [22] Jing Z, Li Q, Bai Y, et al. Circular dichroism of spatially complementary chiral nanostructures[J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(44): 445302.
- [23] Wu W, Liu W, Chun Z, et al. Optical rotation and electromagnetically induced transparency in a chiral metamaterial with C4 symmetry[J]. *Optics Express*, 2020, 28(20): 29496.
- [24] Kim H, Im S W, Cho N H, et al. γ -Glu–Cys– and Cys–Gly–directed chiral gold nanoparticle and its crystallographic analysis[J]. *Angewandte Chemie*, 2020, 59(31): 12976–12983.
- [25] Higgins S G, Becce M, Belessiotis–Richards A, et al. High–aspect–ratio nanostructured surfaces as biological metamaterials[J]. 2020, 32(9): e1903862.
- [26] Chiu N F, Yang H T. High–sensitivity detection of the lung cancer biomarker CYFRA21–1 in serum samples using a carboxyl–mos2 functional film for SPR–based immunosensors[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 234.
- [27] Safari S, Selvaganapathy P R, Derardja A, et al. Electrochemical growth of high–aspect ratio nanostructured silver chloride on silver and its application to miniaturized reference electrodes[J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(31): 315601.
- [28] Shokouhi A R, Aslanoglou S, Nisbet D, et al. Vertically configured nanostructure–mediated electroporation: A promising route for intracellular regulations and interrogations[J]. *Materials Horizons*, 2020, 7(11): 2810–2831
- [29] Higgins S G, Lo F A, Patrick I, et al. Organic bioelectronics: Using highly conjugated polymers to interface with biomolecules, cells, and tissues in the human body [J]. *Advanced Materials Technologies*, 2020, 5(11): 2000384.
- [30] Chen Y P, Wang J, Li X L, et al. Emerging roles of 1D vertical nanostructures in orchestrating immune cell functions[J]. 2020, 1: 2001668.
- [31] Seong H, Higgins S G, Penders J, et al. Size–tunable nanoneedle arrays for influencing stem cell morphology, gene expression and nuclear membrane curvature[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 5371–5381.
- [32] Bai Z, Liu Y, Kong R, et al. Near–field terahertz sensing of hela cells and pseudomonas based on monolithic integrated metamaterials with a spintronic terahertz emitter[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(32): 35895–35902.
- [33] Nie P, Zhu D, Cui Z, et al. Sensitive detection of chlorpyrifos pesticide using an all–dielectric broadband terahertz metamaterial absorber[J]. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2019, 307: 127642.
- [34] Banerjee S, Gardel M L, Schwarz U S. The actin cytoskeleton as an active adaptive material[J]. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 2020, 11(1): 421–439
- [35] Yan D, Chang J, Zhang H, et al. Soft three–dimensional network materials with rational bio–mimetic designs[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1–11.
- [36] Babae S, Pajovic S, Rafsanjani A, et al. Bioinspired kirigami metasurfaces as assistive shoe grips[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2020: 1–9.

Hot spot review of biological metamaterials in 2020

SI Liming^{1,2}, DONG Lin^{1,2}, XU Haoyang^{1,2}, LV Xin^{1,2}

1. Laboratory of Information and Electronics, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

2. Beijing Key Laboratory of Millimeter wave and Terahertz Technology, Beijing 100081, China

Abstract In 2020 because of the impact of the COVID–19 pandemic, the study of biological metamaterials was a focused topic in the field of metamaterials. By reviewing the application of metamaterials in the biological field and the latest research progress, the future development of biological metamaterials and their related applications are analyzed in this paper.

Keywords biological metamaterials; sensor; nanodevice ●



(责任编辑 徐丽娇)