

悟空巧饰磷脂膜，囊泡大败癌细胞

刘书羽^{1,2}, 孙小敏¹, 宋勃翰¹, 曾高峰¹, 杜冰冰¹, 果崇申¹, 王琮^{2,*}, 王磊^{1,*}

¹ 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150001

² 哈尔滨工业大学电信学院, 哈尔滨 150001

摘要: “我们能人工合成一个细胞吗? Can a cell be artificially synthesized?”——这是2021年《科学》期刊新发布的世界最前沿的125个重大科学问题之一。科学家为了揭示“生命起源”的奥秘以及解决世界关注的重大基础科学问题, 设计出人造细胞这类仿生材料。它们最明显的特点就是具有与生物细胞类似的结构与功能。因此, 深入研究人造细胞, 不仅有利于研究真实细胞的结构与功能机制, 还有助于建立非生物物质与真实细胞之间的联系, 从而搭建非生命系统与生命系统之间的桥梁, 为生命起源等相关研究提供实验与理论依据。而磷脂囊泡作为目前应用最为广泛的人造细胞更是有着广阔的应用前景。为了使“磷脂囊泡”这类材料以及相关研究技术得到更广泛的认识, 本文基于耳熟能详的四大名著之一——《西游记》, 讲述了孙悟空凭借火眼金睛帮助磷脂囊泡战胜癌细胞的故事, 介绍了磷脂囊泡的设计和制备、代表功能以及体内治疗案例, 以期促进广大读者对该技术的理解, 并激发更多该技术潜在的应用可能。

关键词: 人造细胞; 磷脂囊泡; 巨型囊泡; 癌细胞; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: G64; O6

Design and Fabrication of Phospholipid-Vesicle-based Artificial Cells towards Biomedical Applications

Shuyu Liu^{1,2}, Xiaomin Sun¹, Bohan Song¹, Gaofeng Zeng¹, Bingbing Du¹, Chongshen Guo¹, Cong Wang^{2,*}, Lei Wang^{1,*}

¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China.

² School of Electronics and Information Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China.

Abstract: “Can a cell be artificially synthesized?” This question stands among the 125 major scientific inquiries highlighted by the journal *Science* in 2021. To unravel the mysteries of the origin of life and address the fundamental scientific challenges, scientists have developed artificial cells as biomimetic materials mimicking the structure and functions of biological cells. Delving into artificial cells not only aids in understanding cellular mechanisms but also bridges the gap between non-living and living systems, offering insights and foundations for research into the origin of life and related fields. Phospholipid vesicles, particularly widely applied as artificial cells, hold vast potential in biomedical applications. This article, inspired by the classic tale of “Journey to the West”, narrates how phospholipid vesicles, aided by the Monkey King’s keen vision, combat cancer cells. It details the design, preparation, functionalities, and therapeutic applications of phospholipid-vesicle-based artificial cells, aiming to enhance readers’ understanding and stimulate further exploration of this transformative technology.

收稿: 2024-04-17; 录用: 2024-05-07; 网络发表: 2024-09-19

*通讯作者, Emails: kevinwang@hit.edu.cn (王琮); leiwang_chem@hit.edu.cn (王磊)

基金资助: 国家自然科学基金(52473109, 52073071); 黑龙江省自然科学基金优秀青年基金(YQ2022E021); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(HIT.DZJJ.2023056); 黑龙江省高等教育教学改革项目(SJGY20210302)

Key Words: Artificial cells; Phospholipid vesicles; Giant vesicles; Cancer cells; Targeted treatment; Immunotherapy

书接上回，师徒四人取经结束，踏上归途，当是时，只听一声吼：“泼猴，看你做的好事！”话声未落，悟空便被一股巨力掀飞去，待回过神一看，竟是牛魔王横在面前，“你这妖猴，可害惨我夫人，自你为抢芭蕉扇钻入她身体中，我夫人身子每况愈下，你究竟如何伤害了我夫人，还不快与我回去想办法医治！”见状，唐僧师徒三人也来到二人面前，并劝悟空去探一探究竟。

悟空闻言，心中虽存疑惑，但经过了八十一难之后，也耐住了性子，说道：“师父和二位师弟在此稍等片刻，俺老孙去去就来！”随后悟空便同牛魔王离去。

来到翠云山芭蕉洞，见公主蜷在床上不动，牛魔王怒视孙悟空道：“泼猴，我检查夫人身体多次都未能发现病因，快用你的火眼金睛去探探究竟怎么回事！”悟空便“咻”的一下变小，跳进公主的嘴巴里，进入公主体内去寻找病因。

1 初遇人造细胞，先探家族境况

孙悟空乘着筋斗云，一双火眼金睛炯炯有神，寻着祸害之源。这时，前方一个小身影吸引了大圣的目光。“前面是何人？”

小家伙听到叫声回头看去，猛地一怔，“大……大圣？您回来了！”小家伙朝大圣跑去。

“你是什么来头，认得俺老孙？”

“大圣，我是人造细胞大家族的磷脂囊泡，可以说没有大圣您，就没有如今的我们。正因您上次在公主体内一通大闹，破坏了她的很多细胞，让细胞膜有重组的机会，我们才得以形成。”

“哦，人造细胞乃是何物，与真实细胞有何不同？”大圣不解道。

“我们人造细胞是由有机非生命物质和无机物质衍化而来，通过‘自下而上’修炼而形成。我们具有与真实细胞类似的膜结构和微腔室结构，并且通过模仿真实细胞，衍生出具有与它们某些结构功能相似的体系和一些‘假组织’。我们还可以帮助它们复制细胞结构或强化其特定功能。不光是我们磷脂囊泡，像聚合物囊泡、凝聚体液滴、胶体囊泡和多层囊泡也都是我们的家庭成员(图1)。

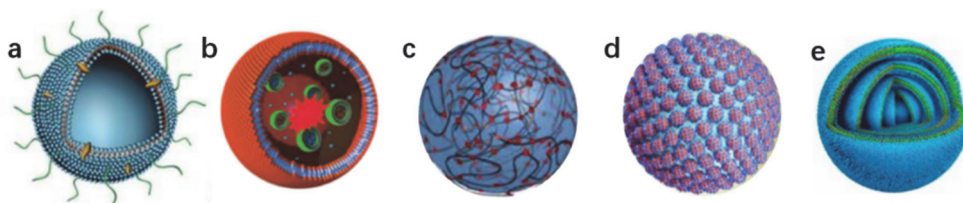


图1 常见人造细胞的示意图

(a) 脂质囊泡^[1]; (b) 聚合物囊泡^[2]; (c) 凝聚体液滴^[3]; (d) 胶体囊泡^[4]; (e) 多层囊泡^[5]

但是，大圣您在破坏公主体内细胞时，也使得一部分细胞发生了病变，其中大部分在我们和免疫系统的联合下已经被消灭。唯独有一处癌变的细胞群，它们形成的PD-L1蛋白可以干扰免疫系统的识别。免疫系统在我们的帮助下也只是勉强控制住了它们的势力范围，却无法阻止它们行凶作恶，扰乱公主体内秩序，给公主带来病痛。今天让我遇到大圣也许就是上天相助，愿大圣随我一行前往癌变处降伏那群凶神恶煞！”

“原来如此，这就是公主难受的病根了，还请小兄弟为我带路，让俺老孙前去瞧瞧！”

2 再谈人造细胞，细述磷脂囊泡

同行的路上，悟空问出了心中的疑惑：“你们磷脂囊泡相较其他成员有何特殊本领呢？”

闻听此话，磷脂囊泡往悟空这边挤挤，自豪地应道：“我们磷脂囊泡发家是最早的。我们的膜是由两亲性的磷脂分子自组装形成的，从而可使膜内外都是水相的泡状结构，因此，我们的结构与膜组分也最接近真实细胞。而且介导酶催化、蛋白质表达等代谢反应对我们来说也是小菜一碟！”

悟空道：“没想到你这么小，竟有这种本事？”磷脂囊泡胸膛稍挺，“别看我略显瘦弱，我可是巨型磷脂囊泡！”

“此话怎讲？”大圣身子稍俯。

“若仅看磷脂囊泡这一族，可按照形貌外观分为三大家：小囊泡(SUV, 直径 $D < 100$ nm)家族，大囊泡(LUV, $D \approx 100$ nm– 1 μ m)家族和巨型囊泡(GUV, $D > 1$ μ m)家族。我们巨型囊泡家族身材与真实细胞最为相似，因此，我们可是磷脂囊泡得以发展壮大的肱骨之臣！”

“但是我们巨型囊泡家族的祖先也仅仅是磷脂双层膜，如今能成为雄踞一方的细胞集团也经过了千锤百炼。我们的修炼主要依赖‘膜重组’修炼法、‘电刺激’修炼法、‘乳液转移’修炼法、‘水/油/水复乳模板’修炼法等(图2)。由于您上次进入公主体内，破坏了她的表皮结构，使磷脂分子有机会重组，我们才得以诞生，这属于‘膜重组’修炼法。而目前新的兄弟们大部分是依赖‘电刺激’修炼法来实现。电刺激修行降低了在膜重组时的不确定性，我们的磷脂膜在水合的过程中，常常会出现有的囊泡大、有的囊泡小的现象。大的还好说，太小的囊泡很难撑过重重艰险和修炼。因此，倘若在我们水合时加上一个交流电场，就可以促进磷脂膜的水合和溶胀，加速巨型磷脂囊泡更快更好地形成，可以相对地控制囊泡的尺寸。较之像我们一样靠运气而言，这是迄今最好的修行方法了。”

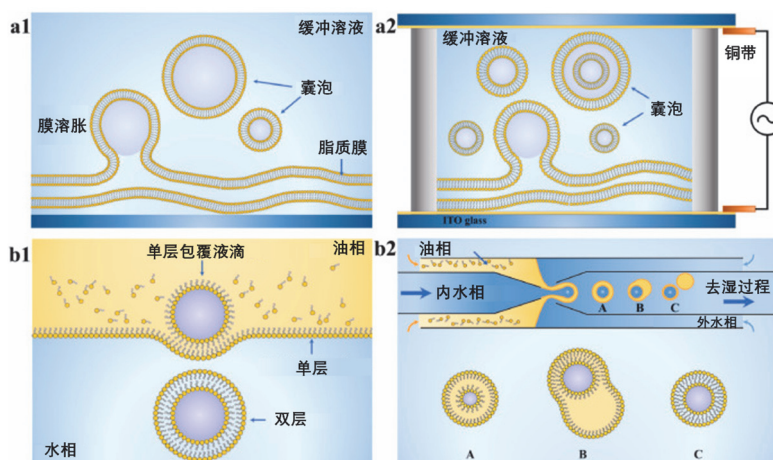


图2 自下而上制造人造细胞的常用方法^[6]

(a1) 膜重组法；(a2) 电形成法；(b1) 水/油(W/O)乳液转移法；(b2) 水/油/水(W/O/W)双乳液模板法

“看来你们和俺老孙一样，也经历了不少磨难！”悟空点点头。

磷脂囊泡的嘴角往上一扬，“真正的磨练还在后面！”

“要做到与真实细胞相似谈何容易，除外形相像，如何像真实细胞一样地生活也困扰了我们许久。每个真实细胞自己就能完成生命活动：它们拥有内膜系统，将细胞内的空间分隔成许多封闭的区室，不仅为各种酶的附着提供非常大的比表面积，也让各个细胞器各司其职，是有机生命体的普遍特征。拥有相应的人造内膜系统一直是我们的梦想！在众多的修炼方法中，我选择了简单粗暴的‘膜重组’形成法，朝着球形内膜系统发力，过程中我不断接受外来刺激‘敲打’，最终使外膜内凹形成许多子囊泡。其他兄弟也有选择直接包覆法的，像洋葱一样，一层一层修炼成多层囊泡。

“当这些修炼都完成时，我们巨型囊泡才能勉强实现一些真实细胞的结构和功能，我们还在摸索

进一步的修行方法。”

3 三究磷脂囊泡，发现潜在可能

话到此处，大圣考虑道：“既然你说可以实现真实细胞的部分结构，那就是说连它们构成的组织也可以一并模仿？”

“大圣英明，我们确实可以通过组成囊泡群模拟细胞组织。

“我们磷脂囊泡一族可以通过‘油包水乳液界面组装’修炼法^[7,8]、‘微量吸液管拉伸’修炼法^[9-13]和‘囊泡聚集’修炼法^[14]构建囊泡‘群’进而构建人工组织。在油包水乳液界面组装法中，乳液就相当于通讯器，把囊泡们连起来，通过‘通讯器’组成和排布的改变来传递信号；微量吸液管拉伸法则是在囊泡间搭建起磷脂管桥梁，就像‘跨海大桥’，但由于桥梁承重限制长度，只有少数细胞才能靠这种方法进行交流；但是最神奇的还要属囊泡聚集法，在囊泡们形成大量分散的GUVs时，如果距离够近，细胞间的相互作用就像心电感应一般，将其吸引成一个群体，同时囊泡聚集法修炼的囊泡‘群’也最接近真实的组织状态。

“为了像真实细胞膜那样实现调节和控制功能，囊泡需要膜蛋白修饰的帮助。我修炼时间较长就是因为我的膜蛋白是在我已经长大后嵌入表面的，这种是两步修炼法。而其他比较厉害的细胞也会选一步修炼法，它们在成长过程中就开始不断地吸收膜蛋白，成熟之后便不再需要进行膜蛋白修炼。

“同时，为了更接近真实细胞的生命活动功能，我们进一步发展出了多室结构来模拟能量转换和代谢。我是通过大囊泡包小囊泡的结构来实现的，像纸糊灯笼一样，在小囊泡外层形成大囊泡。另外有的囊泡也会选择GUV网络结构(GUV networks)，通过磷脂双层膜(一层或两层)分隔开的多室结构。”

“没想到啊，你们的发展速度之快让俺老孙都望尘莫及！”

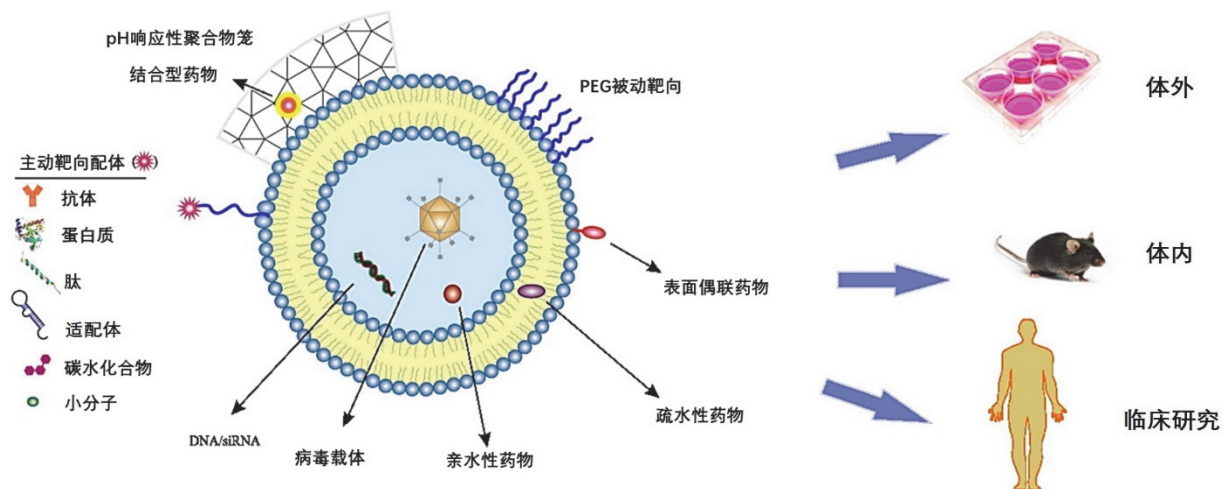
“大圣，所言过早，模仿终是模仿，我们自己所独有的本领可是更会让您惊掉下巴！”磷脂囊泡骄傲地说道。“我们磷脂囊泡具有生物相容性和天然靶向性，在不惹免疫系统生气的同时，我们可以充当药物运输载体，通过运输药物，我们可帮了免疫系统大忙。当遇到强大的‘外来入侵者’攻打某个细胞要地时，不仅需要免疫系统作为步兵大范围对敌作战，还需要精确杀敌的器械。”磷脂囊泡看了看前方，转头继续对大圣说道：“细菌穿戴了抗生素具有高度耐药性的盔甲，在对抗它们时，方法之一是靠投入大剂量药物来消灭它们，然而这种方法犹如投石车作战，伤敌一千自损八百，而且还会增加药物毒副作用。久而久之，细菌便产生了相应的防御机制，只剩得‘自己人用自己的武器打自己人’的惨状。而我们磷脂囊泡天生就具有膜蛋白带来的靶向性，可以将抗生素等药物包裹在体内，像瞄准敌人的弓箭一般，直取作乱的细菌。在经过溶菌酶的修饰之后，我们就可以溶解其‘盔甲’，从而进入细菌体内，并在其内部释放药物，作乱的细菌就被我们轻而易举地打倒了。有了我们的助力，不仅能够减轻药物毒副作用，减轻对我们的危害，还降低了药物使用剂量，提高药效并且减缓了细菌耐药性。

“由于具有靶向性和生物相容性，我们可迅速被网状内皮系统吞噬。在对抗由寄生虫侵入网状内皮细胞导致的疟疾时，我们同样可以将药物包裹在体内，大大降低药物毒性，避免由于误伤其他细胞而发生的炎症^[15]。同理，在面对身体的大敌——癌细胞时，我们可以将治疗恶性肿瘤的药物包裹起来，利用我们的生物相容性，吸附并融入癌变的组织细胞里，进而释放药物，既能保持疗效，又能够保护健康的组织。”

“我们还能帮助免疫细胞们呈递抗原——标识癌细胞的位置，由于磷脂囊泡易于功能化，因此是用作抗原递呈载体的理想候选物质^[16]。这也就是现在我们帮助免疫系统减轻干扰的办法，但这项本领受制于我们囊泡的数量，虽然发展迅速，却还是比不过癌细胞的增生(图3)。”

“原来是这样啊，俺老孙清楚了，快快带俺到那癌变处，俺自有办法。”大圣一笑。

“大圣实乃智勇双全，肿瘤就在前面不远了，少顷便到！”

图3 用于联合给药化疗剂的脂质体系统^[17] © 2016 Elsevier B.V.

4 大圣小施威，囊泡降肿瘤

在磷脂囊泡的带领下，大圣终于见到了癌细胞的真身，只见原本正常的组织细胞们变成了一堆肥大、形态怪异的肉球，并且以反常的速度不断扩张。磷脂囊泡的兄弟们正配合着免疫系统与它们殊死搏斗着。

“大圣，就是这里！我们一直在这里阻止癌细胞的扩散，可是您也看到了，在泛滥的癌细胞面前，我们的作用杯水车薪，还请大圣为我们支招！”

悟空用他的火眼金睛细细打量了一番眼前这些小家伙，随后拔下一撮猴毛，一吹，口中再道一声“变！”

霎时，无数磷脂囊泡犹如滔滔江水一般泛滥出来，并且一个个都装备上了“蛋白质盔甲”和“cGAMP箭矢”。

“小的们，跟着我，把那群妖魔鬼怪一网打尽！”大圣提着金箍棒一喝，援助大军如惊涛骇浪涌向癌细胞。

在经过表面修饰之后，磷脂囊泡们一个个都具有了融合性并且对pH变化十分敏感，从而让它们有各式各样的办法为免疫细胞呈递抗原，其中一种是它们将从癌细胞那里识别到的抗原输送到细胞浆微环境，随后通过“胞浆途径”交叉呈递抗原；还有一种是磷脂囊泡们识别并吞噬了癌细胞表面受体之后，在它们内部的抗原可不会甘心就这么被交给免疫细胞，它们会想方设法逃出去，结果这一行为不仅没有阻碍抗原呈递的进行，反而推动了“囊泡途径”诱导的交叉呈递过程^[18]。这些辅助措施都提高了免疫细胞激活的效率。

而在包裹了cGAMP之后，磷脂囊泡也具有了直接杀敌的工具(图4a)^[19]，较之游离的cGAMP作用于癌细胞，磷脂囊泡具有的靶向性可以定向将其射入癌细胞，进而激活STING通路，诱导癌细胞凋亡，从而直接抑制其生长和扩散(图4b)。不过在局势混乱的战场中，即使是磷脂囊泡也可能会有失手的情况，将cGAMP错误释放到了癌细胞周围的环境中，这时，cGAMP也能够改变癌细胞周围微环境的理化性质，抑制癌细胞的转移，并且提高癌细胞对免疫治疗的敏感性。装备上这两件趁手的兵器，磷脂囊泡在战场上逐渐占据了优势，打得癌细胞仓皇逃窜。

眼见癌细胞还在作困兽之争，为尽快结束战斗，大圣又拔一撮猴毛一吹，产生了许多生物活性糖，合成阳离子脂质等佐剂^[20]，像是奏响了战鼓，让磷脂囊泡们全都生机焕发，大大提高了它们的免疫诱导特性。癌细胞见大势已去，想要逃跑，皆被大圣一一祓除。

“多亏大圣出手相救，我们终于战胜了那群作恶多端的癌细胞。谢谢大圣！”

“免了免了，这件事说到底也是我造成的，是我给你们添了麻烦，助你们消灭病魔，也是我此行

的目的，我也该走了。”悟空告别了磷脂细胞，驾着筋斗云离开了公主体内，来到外面与牛魔王和师父、师弟等相聚，细数体内之变故，此处不再赘言。

至此，铁扇公主身体无恙，师徒四人再次踏上归途。

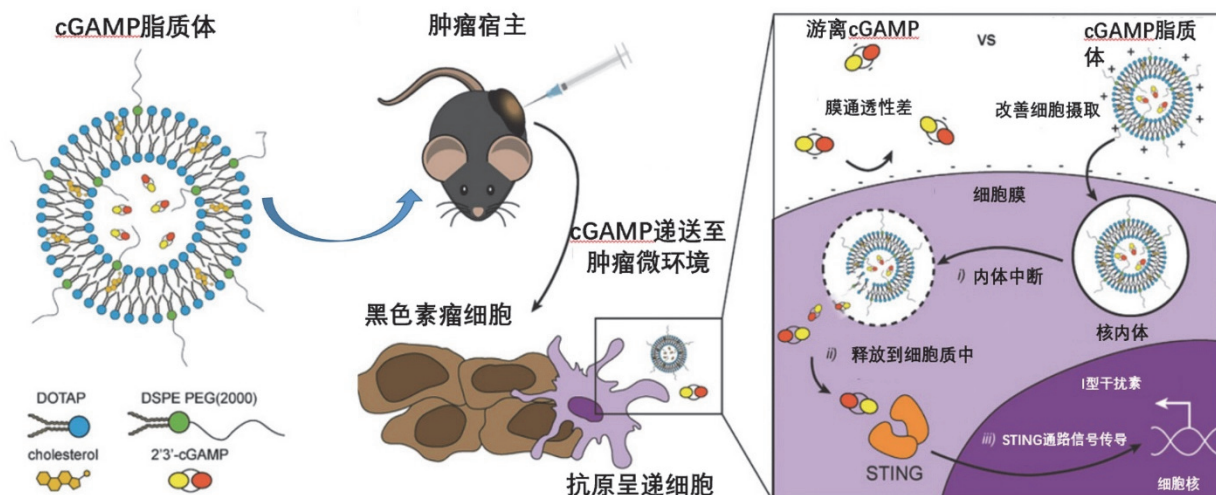


图4 脂质cGAMP结构和治疗策略示意图^[19] © 2017 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinhe

5 结语

人造细胞是合成生物学和仿生材料科学领域的重要研究方向之一，因其具有与真实细胞类似的结构和功能，可以捕获能量、维持离子梯度、存储信息，并具有复制能力，使其具有广泛的生命医疗应用前景^[21-25]。本文通过耳熟能详的四大名著之一的《西游记》，讲述了悟空等师徒四人取经归来途中为铁扇公主治病的故事，详细地介绍了基于磷脂囊泡的人造细胞的设计、制备和生物医疗应用潜能，以期向广大读者介绍人造细胞及其相关技术。然而，如何解决“我们能人工合成一个细胞吗？”这个科学问题依旧任重而道远。但我们相信，“历经八十一难，终能求取真经”，科学家和广大读者们一定能够建立并完善相关理论，改进实验手段，为人造细胞在精准医疗等领域中的应用奠定基础并提供新技术。

参 考 文 献

- [1] Feng, B.; Zhou, F.; Lu, W.; Wang, D.; Wang, T.; Luo, C.; Wang, H.; Li, Y.; Yu, H. *Biomater. Sci.* **2017**, 5 (8), 1522.
- [2] Peters, R. J.; Marguet, M.; Marais, S.; Fraaije, M. W.; van Hest, J. C.; Lecommandoux, S. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2014**, 126 (1), 150.
- [3] Kumar, R. K.; Harniman, R. L.; Patil, A. J.; Mann S. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (9), 5879.
- [4] Wu, H.; Du, X.; Meng, X.; Qiu, D.; Qiao, Y. *Nat. Commun.* **2021**, 12 (1), 6113.
- [5] Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; *et al. Science* **2010**, 328 (5981), 1009.
- [6] Xu, Q.; Zhang, Z.; Lui, P. P. Y.; Lu, L.; Li, X.; Zhang, X. *Mater. Today Bio.* **2023**, 100877.
- [7] Villar, G.; Graham, A. D.; Bayley, H. A. *Science* **2013**, 340 (6128), 48.
- [8] Elani, Y.; Law, R. V.; Ces, O. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5305.
- [9] Karlsson, M.; Sott, K.; Davidson, M.; Cans, A. S.; Linderholm, P.; Chiu, D.; Orwar, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99 (18), 11573.
- [10] Karlsson, A.; Karlsson, R.; Karlsson, M.; Cans, A. S.; Strömberg, A.; Ryttsen, F.; Orwar, O. *Nature* **2001**, 409, 150.
- [11] Rustom, A.; Saffrich, R.; Markovic, I.; Walther, P.; Gerdes, H.-H. *Science* **2004**, 303 (5660), 1007.

- [12] Sott, K.; Lobovkina, T.; Lizana, L.; Tokarz, M.; Bauer, B.; Konkoli, Z.; Orwar, O. *Nano Lett.* **2006**, 6 (2), 209.
- [13] Davidson, M.; Karlsson, M.; Sinclair, J.; Sott, K.; Orwar, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (2), 374.
- [14] Lentini, R.; Santero, S. P.; Chizzolini, F.; Cecchi, D.; Fontana, J.; Marchioretto, M.; Del. Bianco, C.; Terrell, J. L.; Spencer, A. C.; Martini, L.; *et al.* *Nat. Commun.* **2014**, 5 (1), 4012.
- [15] 高明, 国力, 敖越, 吕秋凤. 沈阳农业大学学报, **2002**, No. 4, 315.
- [16] Schwendener, R. A. *Ther. Adv. Vaccines Immunother.* **2014**, 2 (6), 159.
- [17] Vahed, S. Z.; Salehi, R.; Davaran, S.; Sharifi, S. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, 71, 1327.
- [18] Joffre, O. P.; Segura, E.; Savina, A.; Amigorena, S. *Nat. Rev. Immunol.* **2012**, 12 (8), 557.
- [19] Koshy, S. T.; Cheung, A. S.; Gu, L.; Graveline, A. R.; Mooney, D. J. *Adv. Biosyst.* **2017**, 1 (1–2), 1600013.
- [20] Yuba, E. *Mol. Immunol.* **2018**, 98, 8.
- [21] 姜满乐, 张荡, 张箭, 徐平, 王磊. 大学化学, **2023**, 38 (11), 142.
- [22] 姚恒美. 竞争情报, **2023**, 19 (3), 54.
- [23] Jiang, W.; Wu, Z.; Gao, Z.; Wan, M.; Zhou, M.; Mao, C.; Shen, J. *ACS Nano* **2022**, 16 (10), 15705.
- [24] Mu, W.; Jia, L.; Zhou, M.; Wu, J.; Lin, Y.; Mann, S.; Qiao, Y. *Nat. Chem.* **2024**, 16 (2), 158.
- [25] Wang, L.; Song, S. D.; van Hest, J.; Abdelmohsen, L. K. E. A.; Huang, X.; Sanchez, S. *Small* **2020**, 16, 1907680.