

构筑生物安全材料,发展立体化学抗菌新理念

谢子旭 张鹏飞 王兴*

(北京化工大学生物医用材料北京实验室,北京 100029)

摘要 新型冠状病毒(COVID-19)疫情的大爆发及其周期性变化对人类的健康造成严重的威胁,促使生物安全问题重回公众视野,引起了全世界的重视。各国政府都开始采取更有力的生物安全措施,亟需应对生物安全威胁的有效材料。抗菌材料是生物安全材料的重要组成部分,致力于解决包括病毒在内的微生物感染这一棘手的生物安全问题。传统的抗菌策略包括杀菌、抗菌粘附和复合抗菌。传统策略以杀菌为主,其见效快,但是杀菌剂容易流失,存在生物相容性问题,容易导致微生物产生耐药性。因此,发展新的抗菌策略意义重大。立体化学抗菌策略立足于管控微生物行为,利用微生物能感知不同立体化学结构并做出不同的响应的特点,从而使微生物不主动粘附到材料表面,有效抑制有害微生物的粘附、繁殖和传播,符合抗菌材料发展的新趋势。本文简要评述了近 5 年抗菌材料的研究进展,综述了立体化学抗菌策略的主要研究内容,探讨了管控微生物的新理念。

关键词 生物安全;生物安全材料;立体化学抗菌策略;管控微生物

中图分类号:O641.6

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2021)05-0510-14

新型冠状病毒(COVID-19)疫情的大爆发是一项十分严重的生物安全大事件,对全球社会和经济造成严重影响^[1-3],这也是对国际社会应对重大传染病爆发能力的新考验^[3]。截至 2021 年 4 月 27 日,在全世界范围内已经有近 1.5 亿人感染了新型冠状病毒,死亡人数超 310 万^[4]。面对新冠肺炎疫情的威胁,各国政府均大力加强生物安全的防控。中国颁布了《中华人民共和国生物安全法》,并将生物安全纳入国家安全体系^[3]。生物安全的重要性受到了广泛的关注,这对生物安全及其相关领域的科研工作提出了更高的要求。

1 生物安全与生物安全材料

生物安全是指由现代生物技术开发和应用对生态环境和人体健康造成的潜在威胁,及对其所采取的一系列有效预防和控制措施^[5]。生物安全的研究领域涵盖十分广泛,包括防控传染病疫情^[6]、监测生物技术风险^[7]、病原微生物实验室生物安全管理^[7]、应对微生物耐药^[8]、保护生物资源^[9]、防止外来物种入侵^[10]、防御生物战和生物恐怖袭击^[11]等,这些领域的发展需要性能优异的材料。例如面对新冠疫情,整个世界需要大量应对新冠病毒的有效材料,包括有效的药物和疫苗、病毒检测试剂、个人防护设备等,然而这些材料严重匮乏,导致无法有效保护公众和医务人员^[12-13]。生物安全防护十分注重时效性,在突发的生物安全挑战面前,研究人员需要迅速拿出针对性的材料来应对。因此,生物安全与材料科学相结合,将极大地促进解决生物安全领域中的诸多挑战。

近期,Yu 等^[14-15]提出了“生物安全材料学”和“生物安全材料”新概念。“生物安全材料学”是生物安全与材料科学的交叉融合,是研究和开发新材料并应用于生物安全各领域的一门学科。生物安全材料学为生物安全材料的开发提供了指导思想。“生物安全材料”是指利用生物安全材料学和相关理论来生产解决生物安全问题的材料。生物安全材料的应用范围包括保藏(例如生物物种存储等)、检测(例如病原体检测、食品安全检测等)、治疗(例如特效药物、疫苗等)和防护(例如个人防护装置、生态环境

2021-02-17 收稿;2021-03-16 接受

国家自然科学基金(No. 21574008)资助

* E-mail: wangxing@mail.buct.edu.cn

保护设备等)等方面(图 1)。新概念的提出意义重大,通过清晰理解“生物安全材料学”和“生物安全材料”的概念,科研人员可以迅速而准确地掌握所面临的生物安全问题的关键点,并通过多学科交叉设计研发先进的生物安全材料,提高解决生物安全问题的能力,有助于应对生物安全挑战。

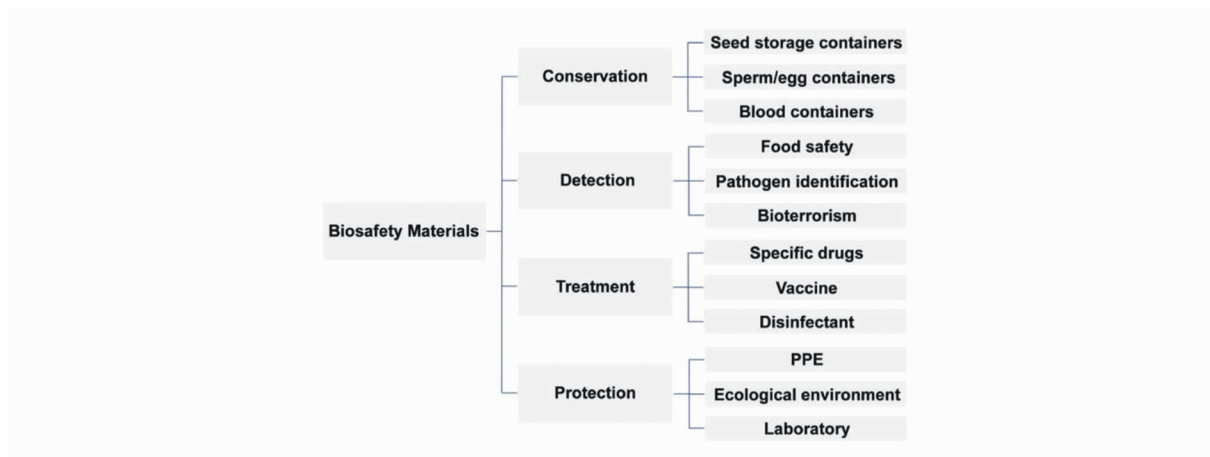


图 1 生物安全材料的应用范围^[15]

Fig. 1 The application of biosafety materials^[15]

2 生物安全抗菌材料

有害微生物的侵袭是造成生物安全问题的主要原因之一,根据 2019 年美国疾病控制和预防中心(CDC)耐药性威胁报告,仅在美国,微生物病原体每年引起的感染病例就超过 280 万例^[16]。世界卫生组织最近的一项预测表明,到 2050 年,全球由微生物感染引起的死亡人数可能会从目前的 70 万增至 1000 万^[17]。感染问题十分严峻,特别是其中大部分是医院获得性感染^[18]。研究发现,约 64% 的医院获得性感染是由医疗器械沾染细菌导致的^[19]。尽管医院有例行消毒,但问题依然严重,因此迫切需要安全高效的抗菌材料(生物安全抗菌材料)来减少微生物对医疗器械和公共设施的污染,保护人们免受微生物感染。抗菌材料作为生物安全材料的重要组成,致力于解决细菌和真菌的污染和感染问题。抗菌材料的设计主要遵循以下几个策略,分别是杀菌策略、抗菌粘附策略和复合抗菌策略。

2.1 杀菌策略

面对微生物的威胁,最简单有效的策略就是将其杀灭。常见的杀菌材料包括有机小分子(抗生素、植物精油成分等)、生物大分子(抗菌肽、溶菌酶等)、聚合物(共轭聚合物、聚阳离子等)、金属粒子(金、银、铜等),以及其它一些纳米结构材料(复合囊泡等)等。

Li 等^[20]设计了一种智能万古霉素释放系统,该系统能根据感染部位金黄色葡萄球菌分泌的透明质酸的浓度响应性地释放万古霉素,万古霉素可以与细菌细胞壁前体肽聚糖末端的丙氨酰丙氨酸相结合从而阻断了高分子肽聚糖合成,最终导致细胞壁无法正常合成,从而杀灭病原菌。Zhou 等^[21-23]设计的一系列抗菌肽模拟物,具有快速、高效和广谱的抗菌活性,并且能有效杀灭耐药细菌。抗菌肽模拟物通常具有整体正电荷特征,可以靶向带负电荷的细菌细胞膜并与细胞膜中的阴离子(例如磷酸基团)配合,从而造成细胞膜损伤;此外,抗菌肽模拟物还可以进入细菌细胞内以快速生成活性氧(ROS),或者与 DNA 产生强烈相互作用,从而破坏细菌细胞膜、使蛋白质失活和造成 DNA 损伤,最终杀死细菌。Zhu 等^[24-26]开发了一系列基于共轭聚合物的抗菌新体系,能够有效地识别和杀灭微生物病原体,并可以抑制和清除细菌生物被膜。Fan 等^[27]利用阳离子和阴离子基团制备了一种混合电荷共聚物,阳离子基团可以杀灭细菌,阴离子基团可以减少血液凝结进而改善血液相容性,因此这种共聚物兼顾了优异的杀菌能力、良好的血液相容性和涂层稳定性。Li 等^[28]将 4,6-二氨基-2-嘧啶硫醇(DAPT)包覆的金纳米粒子(D-Au NPs)用于治疗由大肠杆菌引起的肠道感染,表现出比高售的左氧氟沙星更好的治疗效果,并且不伤害肠道菌群。以金、银和铜纳米粒子为代表的金属纳米粒子能与细菌细胞膜上的胺和羧基等相互作用而对细胞膜造成损伤。其次,由于金属纳米粒子的尺寸较小而可以通过细菌细胞的内吞作用进入

细菌细胞,进入细胞的金属纳米粒子与蛋白质的巯基基团的相互作用导致蛋白质变性,此外还可以与DNA分子结合而造成DNA损伤,或者直接与氧化的细胞器(例如线粒体)相互作用而刺激细胞内ROS的产生,最终杀死细菌。Dai等^[29]报告了一种具有协同抗菌作用的 ϵ -聚赖氨酸/银纳米粒子纳米复合材料,对铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)均具有高效的抗菌活性。Huang等^[30]通过将D-半胱氨酸官能化的银纳米粒子嵌入到聚多巴胺涂层上制备具有“先分散后杀灭”协同作用的抗菌表面,D-半胱氨酸能使细菌保持分散和游离状态,防止它们形成生物被膜,从而进一步增强了银纳米粒子的杀菌效果。Zhou等^[31]采用化学沉积法制备了具有微-纳结构的氧化亚铜-磷酸锆杂化材料($\text{Cu}_2\text{O}@ZrP$),能杀灭MRSA和耐万古霉素肠球菌(VRE)。 $\text{Cu}_2\text{O}@ZrP$ 在溶液中产生的 Cu^{2+} 会干扰细胞膜蛋白质活性,破坏细胞膜通透性。纳米尺度 Cu_2O 通过细菌细胞的内吞作用进入细胞,进而在细胞内产生ROS,ROS使细胞内功能性蛋白质失活和诱导DNA链断裂并干扰基因表达,最终导致细菌死亡。Wang等^[32]将氧化锌纳米棒-纳米球双层结构(NRS)装载在钛和钛锆合金上,通过快速释放氧化锌纳米球和持续释放氧化锌纳米棒来实现双重抗菌效果,减少牙科植入物周围炎症的发生并提高牙科植入物成功率。Xi等^[33-35]开发了一系列抗菌纳米高分子囊泡,高分子抗菌囊泡表面由抗菌肽组成,能有效杀死细菌,同时高分子抗菌囊泡也能装载并释放药物,可以实现协同抗菌的效果。Liu等^[36]合作开发了一种表面自适性、载有抗菌剂的胶束纳米载体,对葡萄球菌生物被膜具有高渗透性能和高杀灭效率。

上述杀菌材料主要通过破坏细菌的细胞膜结构或者与遗传物质相结合从而使细菌死亡,效果直接高效,主动杀灭细菌,为解决感染问题做出了巨大贡献。

2.2 抗菌粘附策略

抗菌粘附策略主要是通过阻止或削弱细菌的粘附,从而减少细菌的定殖以及生物被膜的形成,进而防止细菌感染的发生。

Carlos等^[37]将防污两性离子共价修饰到有机硅导管上,两性离子通过静电相互作用形成水合层,该水合层可以作为屏障强烈抵抗细菌粘附,因此可以有效减少导尿管约80%细菌生物被膜的形成。Wang等^[38]将聚羧酸甜菜碱和聚硫甜菜碱两性离子分别接枝到聚酯上,聚羧酸甜菜碱和聚硫甜菜碱两性离子通过静电相互作用在聚酯表面形成水合层,赋予聚酯良好的抗菌粘附性能,极大地减少了大肠杆菌的粘附。Ran等^[39]利用聚多巴胺辅助沉积法,将具有两性离子支链的聚乙烯亚胺-聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱共聚物涂层修饰到基底材料上,可在24 h内达到93%以上的抗细菌粘附率。Pornpen等^[40]开发了一种抑制细菌粘附的防污聚合物(Poly(MPC-DHLA))涂层,这种聚合物由甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC)和甲基丙烯酸酯取代的二氢硫辛酸(DHLA)组成。MPC两性离子单元为聚合物提供防污性能,而DHLA单元通过巯基-烯反应提供交联位点以形成稳定的共聚物涂层。将该共聚物涂层涂覆在钛基底上可有效减少细菌粘附并抑制生物被膜形成。Li等^[41]设计了一种多功能性两性离子聚合物,兼具优异的抗菌粘附特性和免疫调节特性。Kim等^[42]制备了具有纳米结构的疏水聚甲基丙烯酸甲酯薄膜,当此疏水薄膜浸入细菌悬浮液中时,空气气泡会滞留在疏水薄膜表面上,因此在疏水薄膜表面和细菌表面之间形成一个空气层,对细菌具有显著的抗粘附作用。Laitman等^[43]在室温下通过氧化还原接枝聚合制备了聚丙烯-聚七氟丁基甲基丙烯酸酯膜(PP-PHFMB),由于氟元素的存在导致PP-PHFMB表面能的降低和表面疏水性的增加,大大降低了膜上大肠杆菌和李斯特氏菌的粘附率。Bi等^[44]制备了含氟聚合物超疏水薄膜,实现高效的抗菌粘附特性。Zhao等^[45]开发了一种新型的两亲性交联网络海洋防污涂料(PNMBH-PDMS),该涂层结合了聚二甲基硅氧烷(PDMS)和亲水性聚乙烯吡咯烷酮改性共聚物(PNMBH)的抗粘附性能。PDMS具有低表面能和低粗糙度,可以通过船只在水中运动产生的流体剪切力来分离大量附着在船体表面的大型生物(例如贻贝和藤壶)。此外,当涂层浸入海水中时,亲水的PNMBH链段可以迁移到涂层表面并形成水合层以防止蛋白质、细菌和硅藻的粘附。因此,该两亲性涂料表现出对生物污垢的协同抗粘附作用。

上述抗菌粘附材料主要利用材料表面的亲疏水性,或以不稳定的水膜层阻止微生物粘附,或以超疏水结构单元改变材料的表面能实现阻粘,抑菌效果明显,属于被动防御策略,在防污防护领域有突出作

用。

2.3 复合抗菌策略

复合抗菌策略结合了杀菌与抗粘附两种策略,材料既能释放杀菌剂来杀菌,也能防止细菌的粘附,甚至还可以将材料表面被杀死的菌类残余物清除,从而达到杀菌抗污的目的,是一种多功能抗菌策略。

Yu 等^[46]开发出一系列具有抗细菌粘附、杀菌和结垢(死菌)释放功能的智能抗菌表面。这些抗菌表面结合了抗菌剂(例如季铵盐,抗菌酶和单线态氧敏化剂)的抗菌活性和热响应聚合物(PNIPAAm)的污垢释放能力,通过控制温度可以实现可控的抗细菌粘附、杀菌和结垢(死菌)释放功能之间的转换。当处于高于临界溶液温度(LCST)的温度下,PNIPAAm 链塌陷并脱水从而暴露出杀菌剂将附着的细菌杀死。若将温度降低至临界溶液温度以下会诱导 PNIPAAm 的水合作用并覆盖了杀菌剂,在轻度剪切作用下促进表面上死细菌和碎屑的释放并且可以防止细菌的粘附(图 2a)。Wang 等^[47]设计的智能抗菌多层结构由热响应性杀菌上层和两性离子聚合物防污底层组成。其中热响应性杀菌上层由聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)基共聚物和万古霉素(Van)组成,两性离子聚合物防污底层由聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱(PSBMA)组成。在室温(25 °C)下,PNIPAM 链向外延伸并促进万古霉素的暴露,从而发挥杀菌活性。当温度升至 37 °C 时,PNIPAM 链折叠以隐藏万古霉素,从而使 PSBMA 底层暴露在表面以释放死菌并抵抗其他浮游细菌的粘附。Wei 等^[48-49]开发了一系列智能超分子表面,通过对紫外、可见光以及 pH

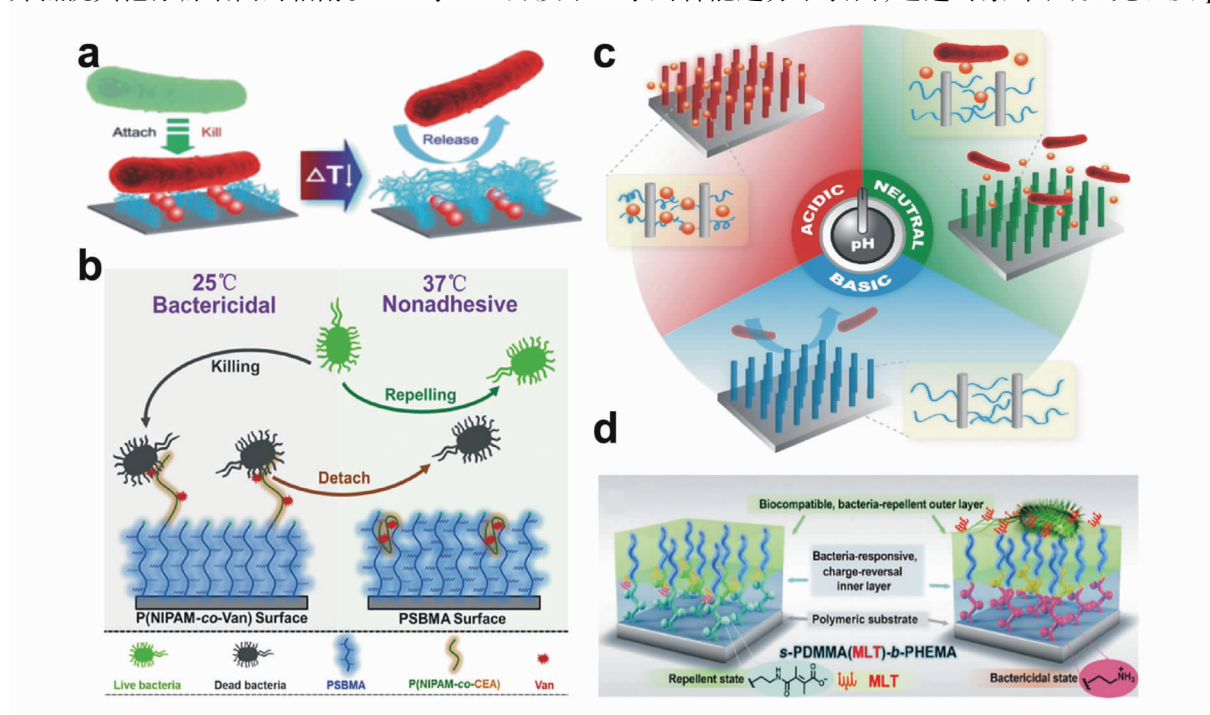


图2 (a)不同温度下 PNIPAAm/杀菌剂表面与细菌(大肠杆菌)的相互作用示意图^[46]; (b)基于热敏性聚合物 PNIPAM 温度响应分层抗菌表面示意图^[47]; (c)基于 PMAA 修饰的 SiNWA 的 pH 响应“杀灭释放”抗菌表面的示意图^[49]; (d)分层平台在正常生理条件下提供了生物相容性和抗菌粘附表面,在细菌表面定殖的早期阶段,细菌诱导的酸化会触发 MLT 释放,从而在需要攻击粘附在表面的细菌时将表面从抗菌粘附表面转变为杀菌表面^[52]

Fig.2 (a) Schematic illustration of interactions between bacteria (*E. coli*) and nanopatterned PNIPAAm/bactericide surface at different temperatures^[46]; (b) Schematic diagram of the temperature-responsive hierarchical antibacterial surface^[47]; (c) Schematic illustration of a pH-responsive “kill-and-release” antibacterial surface based on SiNWAs modified with PMAA^[49]; (d) The hierarchical platform provides a biocompatible and nonadhesive surface under normal physiological conditions. In the early stage of surface colonization by bacteria, the bacterially induced acidification triggers MLT releasing, turning the surface from nonadhesive to bactericidal when needed to attack the adhering bacteria^[52]

发生响应,实现杀菌和细菌释放能力的可逆转换。例如用 pH 响应聚合物聚甲基丙烯酸(PMAA)对硅纳米线阵列(SiNWAs)进行修饰^[49],既可作为可控的负载和释放天然抗菌溶菌酶的动态储存库,又可通过 pH 响应释放死细菌。如图 2c 所示,在酸性 pH 条件下,PMAA 链塌陷以促进抗菌溶菌酶渗透到 SiNWAs 的空隙中,从而实现负载溶菌酶的功能;在中性 pH 条件下,PMAA 链延伸以释放负载的溶菌酶,从而杀死周围环境中的细菌;在碱性 pH 条件下,PMAA 链继续延伸直至完全离子化,以释放表面上的死菌和碎屑,从而保持表面清洁,以便在下一个循环中重新装载新的溶菌酶。Zhu 等^[50]制备了具有多种功能成分(包括季铵盐,光敏剂,伯胺和羟基物质)的聚阳离子抗菌剂,其中光敏剂和季铵基团具有显著的协同杀菌作用,大量羟基赋予此聚阳离子抗菌剂良好的防污能力和血液相容性。Zhang 等^[51]通过聚乙烯醇(PVA)纳米纤维的羟基基团与季铵盐或两性离子磺基丙基甜菜碱的异氰酸酯基团之间发生偶联反应,成功制备了同时具有杀菌、防污、低细胞毒性和可生物降解的 PVA 纳米纤维。Liu 等^[52]提出了一种多层结构的聚合物刷系统。该多层结构由聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)外层和阴离子内层组成,这些内层通过静电相互作用负载阳离子抗菌蜂毒肽(MLT)。在中性 pH 条件下,亲水性 PHEMA 在外层形成一个水合层,有效抵抗细菌的粘附。当细菌已经粘附并扩散在该表面上时,细菌诱导的酸化作用会触发内层中不稳定的酰胺键的裂解,从而暴露出带正电荷的胺并释放 MLT,进而使表面能够及时杀死粘附的细菌(图 2d)。分层表面采用多种抗菌机制来抵抗细菌侵袭,显示出对病原体的高度敏感性和响应性。上述复合材料聚焦于应用领域的抗菌场景,从具体需求出发设计材料及表界面,丰富了抗菌材料种类,拓展了材料功能。

近年来,抗菌领域涌现出了多种多样的抗菌材料。学术同行从不同的角度对各类抗菌材料进行了详细的论述,比如 Wei 等^[53]综述了智能响应性抗菌材料;Chen 等^[54]汇评了用于生物医学应用的抗菌聚合物纳米材料;Ding 等^[56]介绍了多功能抗菌材料;Ding 等^[56]总结了壳聚糖衍生物的研究进展;Liu 等^[57]评述了生物医学导管表面抗菌策略的最新进展;Dong 等^[58]归纳了抗菌氮卤胺的研究历程。对上述抗菌材料或研究方向感兴趣的读者,推荐阅读上述综述文献。

3 立体化学抗菌策略与管控微生物新理念

Hanein 等^[59]发现细胞对酒石酸钙四水合物(*R,R*)晶体表面表现出强烈的粘附偏好,而对(*S,S*)晶体表面表现出粘附惰性。据此,他们首次提出了细胞可以分辨材料表面的分子手性^[59-65]。科研工作者通过进一步研究不同立体化学表界面上的细胞行为证实了这一观点^[61-65],并由此发展了手性表界面及手性材料。Sun 等^[61]研究了细胞在不同手性的 *N*-异丁酰基-*L*(*D*)-半胱氨酸(NIBC)修饰的表面的粘附行为,结果表明粘附在 *L* 构型表面的免疫细胞数量远远大于粘附在 *D* 构型表面的细胞数量。在中性粒细胞的粘附实验中也得到了相同的结果。Wang 等^[62]研究了细胞在不同手性氨基酸聚合物刷表面的粘附行为。结果表明,*L*-聚(*N*-丙烯酰-缬氨酸)(*L*-PV)膜上粘附的细胞数量明显高于 *D*-聚(*N*-丙烯酰-缬氨酸)(*D*-PV)膜。Liu 等^[65]在三维手性纳米纤维与细胞的相互作用研究工作中也得到了类似的结果。这些结果表明,细胞能够识别材料表面的手性小分子、手性聚合物刷和三维手性纳米纤维结构,并表现出粘附差异性,进一步证明细胞对表面手性立体化学的识别是一种普遍现象。研究发现,除细胞外的其它生物大分子^[66-73](如蛋白质和 DNA 等)也对不同手性分子的立体化学结构表现出差异性识别响应。Wang 等^[66]发现蛋白质在不同手性的氨基酸聚合物刷表面粘附行为具有差异性,证明了蛋白质能够识别不同的手性立体化学结构,并表现出选择性粘附特性。Wang 等^[67]通过牛血清白蛋白(BSA)在不同手性分子修饰的金纳米粒子(AuNPs)表面的粘附实验进一步证实了蛋白质的立体化学选择性粘附特性。Zhou 等^[71]研究了 BSA 在 *L*-半胱氨酸(*L*-Cys)修饰的表面和 *D*-半胱氨酸(*D*-Cys)修饰的表面粘附行为,结果与上述结论一致。此外,Tang 等^[72]发现 DNA 也具有立体化学选择特性,实验表明 DNA 更倾向于粘附在 *L*-NIBC 修饰的表面。质粒 pcDNA3 在不同手性立体化学表面的粘附行为进一步证实 DNA 的立体化学选择特性^[73]。总而言之,生物系统(细胞、蛋白质、DNA 等)可以区分手性立体化学结构并表现出不同的粘附行为。细菌和真菌也是细胞水平的生命体,预期能够区分不同立体化学表面的微生物,在这些表面上具有不同的粘附和生长行为。

基于上述理论基础,我们提出了立体化学抗菌策略:利用材料表面分子的立体化学结构管控微生物行为,即立足于已知的微生物对材料表面的可逆粘附行为,利用微生物能感知不同立体化学结构并做出不同的响应,促使微生物不主动粘附到材料表面,从而达到材料抗菌粘附的效果。

3.1 本体聚合物

本课题组利用立体化学抗菌策略,设计并制备了多种具有抗菌粘附作用的抗菌聚合物。如 Luo 等^[74]开发了一系列聚丙烯酸龙脑酯(PBA),包括左旋结构(PLBA)、右旋结构(PDBA)和消旋结构(PIBA)。提出的“越狱”实验为抗菌粘附的评价模型,将聚合物材料制作成环形并置于固体培养基上,在环形材料中央滴加菌液,细菌从环的中心向外生长,通过细菌突破环形材料的限制而向外生长的所需的时间长短来判断材料抗菌性能的强弱^[74]。结果表明,位于环形聚合物材料中心的细菌能轻松突破对照组聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)的限制,而无法突破PBA的限制,证明了PBA的抗菌粘附性能。同时,“越狱”实验表明,不同构型的PBA之间的抗菌粘附特性存在差异(图3a)。PBA的抗菌性能是由微生物对立体化学结构的识别和响应而非物理阻隔作用引起的。随后,Sun等^[75]制备了甲基丙烯酸甲酯(MMA)和丙烯酸龙脑酯(BA)的共聚物P(MMA-co-BA),实现了对PMMA的立体化学抗菌改性。研究

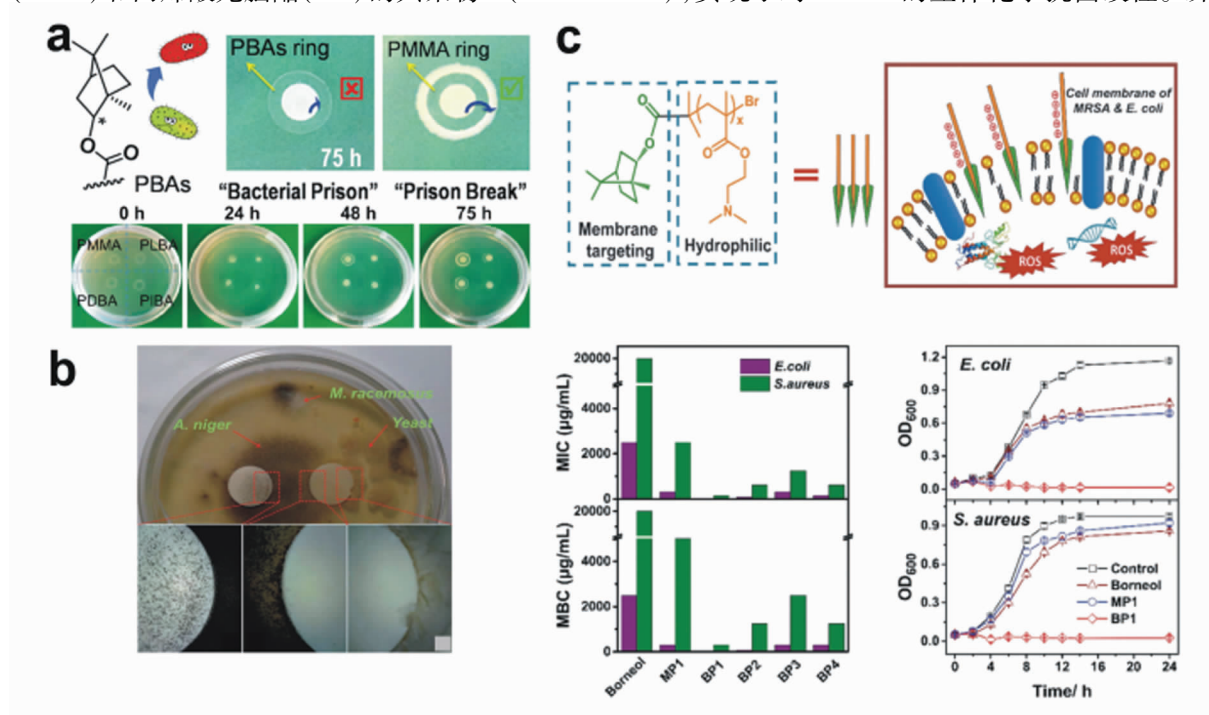


图3 (a)用于PBA聚合物膜抗菌粘附评价的“越狱”实验及大肠杆菌在不同培养时期内从PMMA、PLBA、PDBA和PIBA圆环的逃逸情况^[74]; (b)通过开放培养造成真菌污染,评价纤维素(左)和BGC(右)材料的抗真菌粘附性能。插图(光学显微图像)显示:真菌粘附在纤维素材料上,但不粘附到BGC上^[76]; (c)BP聚合物的抗菌机理示意图,BP聚合物(BP1-4)的最低抑菌浓度和最低杀菌浓度结果以及在材料作用下的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌生长曲线^[77]

Fig. 3 (a) "Prison Break" experiment for antibacterial adhesion assays of polymer films. Effects on controlling the escape of *E. coli* from PMMA, PLBA, PDBA, and PIBA rings after different periods of incubation time^[74]. (b) Antifungal adhesion activity of pellets of cellulose (left) and BGC (right) by culturing *A. niger* for 8 days. The operation was carried out in ambient conditions, thus *M. racemosus* and yeast strains were also found. Optical micrographs (inset photos) showed that the fungal cells adhered to the cellulose pellet and stopped adhering to the BGC pellet^[76]. (c) Schematic illustration of the antibacterial mechanism of BP polymers. MICs and MBCs values of antibacterial polymers (BP1, BP2, BP3, BP4) with different chain lengths. Growth curve of *E. coli* and *S. aureus* as a function of culture time in the presence of (+)-borneol, MP1 and BP1; the concentration of additament is 39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *E. coli*, and 156 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *S. aureus*^[77]

发现,改性聚合物能够有效阻止细菌粘附,但并不会杀死细菌,符合立体化学抗菌粘附策略的设计原理。进而,Shi 等^[76]通过共价合成龙脑分子接枝的纤维素(BGC),赋予纤维素优异的长效抗真菌性能(图 3b)。

Yang 等^[77]借鉴立体化学抗菌策略,将疏水性龙脑基团与亲水性聚甲基丙烯酸二甲甲基酯(PDMAEMA)聚合物链相结合,制备的水溶性高分子抗菌材料(BP)增强了对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌以及多重耐药菌(MRSA)的杀菌能力,拓展了立体化学抗菌策略的应用范围(图 3c)。

3.2 小分子表面修饰

基于立体化学抗菌策略,将特定立体化学结构的小分子修饰到材料表面,也可以赋予材料抗菌粘附性能。Wu 等^[78]采用丙烯酸异龙脑酯(IBA)侧基修饰水溶性聚氨酯(WPU),实现了对 WPU 的表面立体化学抗菌改性(IWPU)。IWPU 独特的立体化学特征对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌表现出良好的抗菌粘附活性。IWPU 的抗菌活性与 IBA 侧基含量呈正相关,当 IBA 侧基的含量达到 25% 时(IWPU-25)表现出优异的抗细菌粘附性能(图 4a)。

Xu 等^[79]将龙脑-4-甲酰基苯甲酸酯分子偶联到棉织物(CT)上,所得的龙脑修饰棉织物(BDCT)对总状毛霉和黑曲霉表现出显著的抗真菌粘附效果,显效长达 30 d 以上(图 4b)。此外,BDCT 还表现出对大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的广谱抗菌活性。

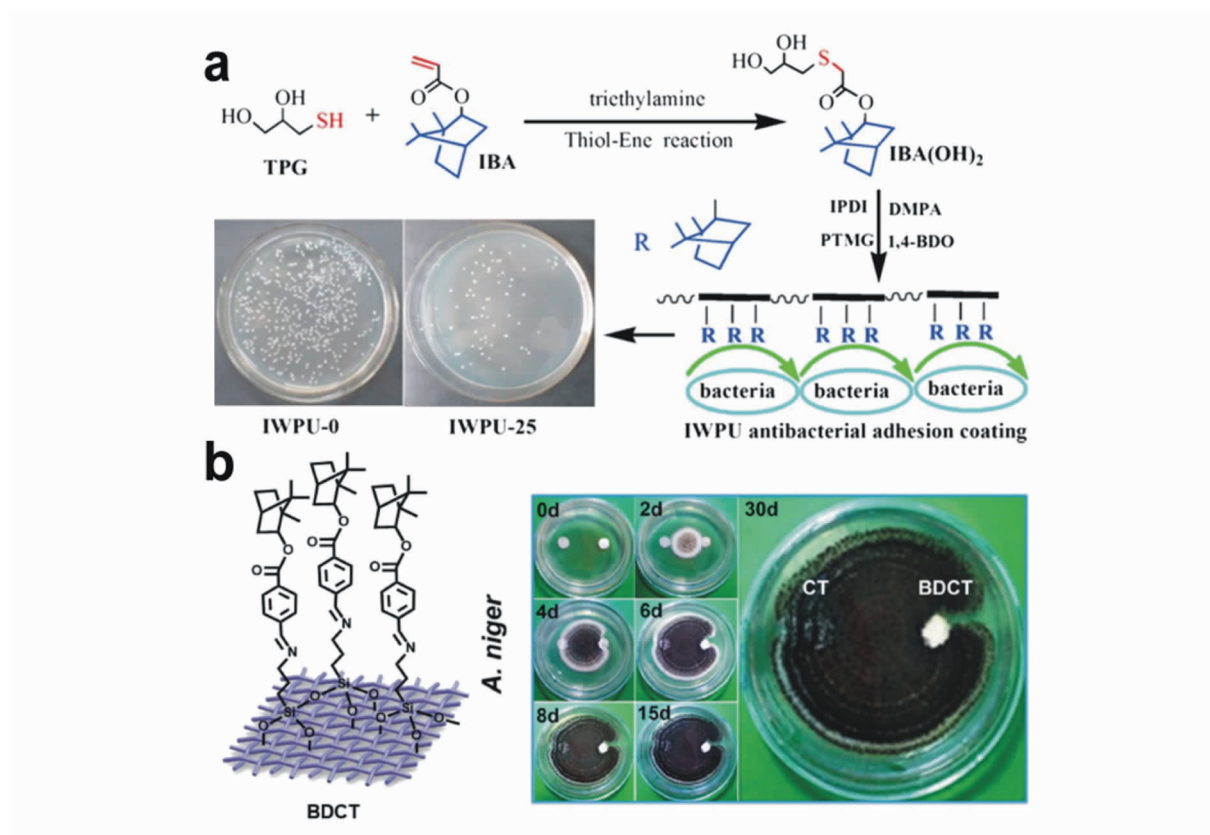


图 4 (a) IWPU 合成示意图和平板计数实验中大肠杆菌菌落结果^[78]; (b) 在固体培养基的中心培养黑曲霉中评价原始 CT(左)和 BDCT(右)的抗真菌粘附性能^[79]

Fig. 4 (a) Schematic diagram of IWPU and the photos of *E. coli* colonies in plate count experiments^[78]; (b) Effect of antifungal adhesion on raw CT (left), and BDCT (right) by culturing *A. niger* in the center location of solid medium in the same plate^[79]

3.3 高分子表面修饰

利用立体化学抗菌策略设计的高分子聚合物也可以用作抗菌涂层修饰到各种基材表面,实现对基材的立体化学抗菌改性。Meng 等^[80]通过自由基聚合和磺化反应合成的兼具立体化学结构和两性离子

基团的共聚物,并将此共聚物修饰到钛表面(Ti-CP-TA),能有效地阻止大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的粘附。Cheng等^[81]将含有龙脑的共聚物与硅溶胶通过简单的有机-无机杂化反应制备了坚固的抗菌涂层(HS-MKB-X),该涂层修饰到硅片或载玻片上可有效防止大肠杆菌和变异链球菌的粘附。Wang等^[82]通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合反应将BA引入二嵌段共聚物聚(*N*-3,4-二羟基苯乙基丙烯酸酰胺龙脑丙烯酸酯)(PDA-*b*-PBA)中,用于制备高效、耐用的抗菌涂层,该涂层显示出对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的良好抗菌粘附性能(图5a)。Wu等^[83]对聚氨酯(PU)进行高分子表面立体化学抗菌改性,在紫外催化下通过硫醇-烯“点击”反应制备具有末端二羟基的弱两性亲性聚丙烯酸异龙脑酯(PIBA(OH)₂),PIBA(OH)₂与异氰酸酯基团加聚反应然后作为长侧链掺入聚氨酯中,得到功能化聚氨酯树脂(PIBA-PU)。当PIBA含量较高时,PIBA-PU涂层的抗细菌和抗真菌粘附性能均显著提高。此外,Chen等^[84]通过双分子(聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)和BA)的表面光接枝聚合制备了抗真菌涂层(图5b)。涂层表面独特的双分子立体化学结构(龙脑的笼状分子结构和乙二醇的线圈分子结构),既可以优化表面成膜性能,又可以实现抗真菌粘附性能的协同增效。机制分析为基于表面立体化学的抗真菌粘附策略提供了新见解。Xu等^[85]通过多巴胺-薄荷醇衍生物(DAM)与多巴胺(DA)氧化共聚,实现了一步法对棉织物进行立体化学抗菌修饰。DAM修饰的棉织物(P(DAM-co-DA)-CT)对细菌(大肠杆菌和绿脓杆菌)、超级细菌(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素粪肠球菌)和真菌(黑曲霉、黄曲霉、总状毛霉和产黄青霉)表现出广谱的抗粘附特性。

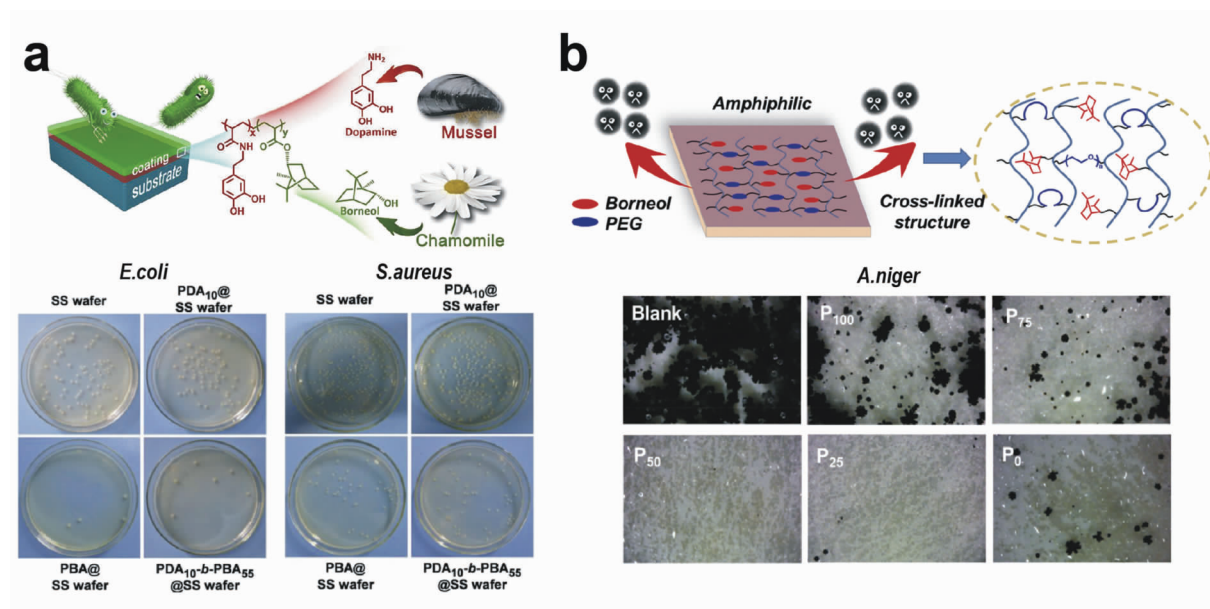


图5 (a) PDA-*b*-PBA 涂层抗菌原理示意图,平板计数实验中大肠杆菌菌落和金黄色葡萄球菌菌落的照片^[82]; (b) P₅₀抗真菌粘附示意图以及不同材料表面的黑曲霉菌污染情况^[84]

Fig. 5 (a) Schematic diagram of antibacterial principle of PDA-*b*-PBA coating, the photos of *E. coli* colonies and *S. aureus* colonies in plate count experiments^[82]; (b) Schematic representation of the fungal repelling mechanism of P₅₀ coatings and contamination of *A. niger* on the surfaces of different materials^[84]

4 立体化学抗菌新策略的应用

上述研究工作充分证明了立体化学抗菌策略的可行性,有望应用于医疗,食品包装以及环境等诸多领域。Hu等^[86]合成了含有龙脑成分的三元共聚物抗菌树脂,然后将天然防污剂(樟脑)按比例掺入树脂中并使其充分混合得到一种环保型防污涂料。此涂料可以在海水中缓慢降解并释放龙脑和樟脑,防止藻类等污垢的粘附。

Xu等^[79,85]将立体化学抗菌策略应用于棉纺织品的抗菌应用。立体化学改性的 BDCT(图6a)和 P(DAM-co-DA)-CT 能够阻止有害菌侵袭,同时,抗菌涂层并不伤害皮肤固有菌群,从而维持皮肤微生态

平衡,促进有益微生物与人类皮肤的和谐共处,这符合抗菌棉织物的前沿理念。Yang 等^[77]将龙脑基抗菌聚合物作为非浸出抗菌剂接枝改性棉织物,样品显示出比市售有机硅季铵盐抗菌剂(AEM 5700)涂布的棉织物更好的抗菌活性,并且对 MRSA 同样有效。Cheng 等^[83]将 PIBA-PU 作为涂料应用于皮革材料上,赋予皮革材料高效持久的抗真菌活性(图 6b)。

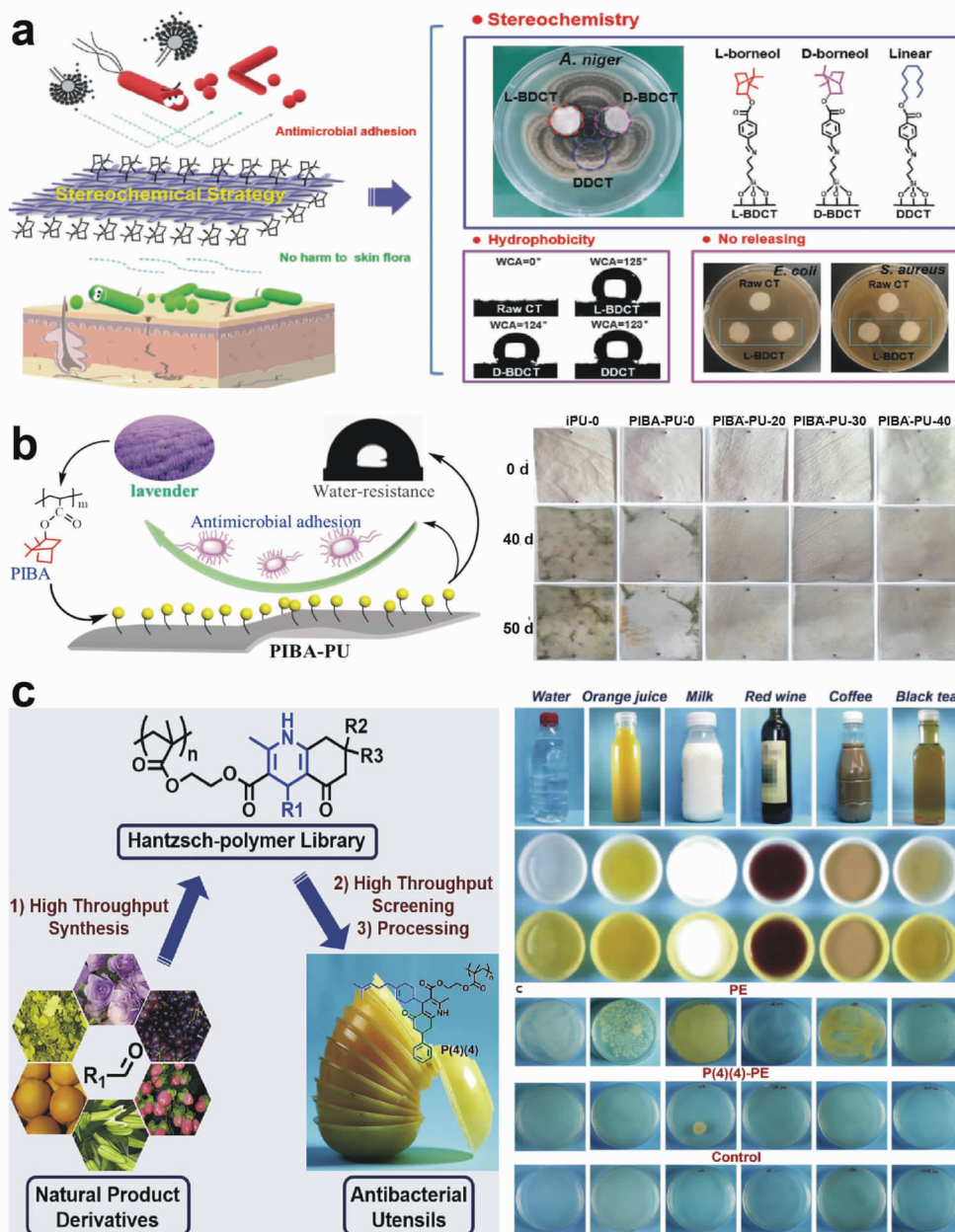


图 6 (a)BDCT 的抗菌机理验证^[79]; (b)涂有 iPU 和 PIBA-PU 的皮革样品在不同时间段的抗真菌粘附性能^[83]; (c)高通量筛选抗菌立体化学结构 P(4)(4)及其改性 PE 抗菌碗的抗菌性能评价^[87]

Fig. 6 (a) Schematic representation of microbially antiadhesive effect and mechanism of the BDCT^[79]; (b) Antifungal adhesion property of leather samples coated with iPU and PIBA-PU at different periods of time^[83]; (c) High-throughput screening and application of antibacterial stereochemical structures; Antibacterial bowls made from P(4)(4)-PE and antibacterial adhesion results^[87]

Liu 等^[87]利用高通量筛选的方法,从 30 种不同化学结构的聚合物中最终鉴定出一种能够有效抵抗细菌粘附的聚合物 P(4)(4)(结构见图 6c),我们推测该聚合物的抗菌特性是由其 1, 4-二氢吡啶侧基的独特立体化学结构所贡献的。将此聚合物与常见的商用聚合物(如聚乙烯等)共混,在不改变聚乙烯

等聚合物机械性能的前提下实现了材料的抗菌改性(图6c)。这些研究工作证实立体化学抗菌策略可以应用于诸如服装、医疗、食品包装以及环境等诸多领域,以控制潜在的有害微生物的传播。

5 结论与展望

生物安全材料帮助人们有效地应对生物安全问题与挑战。抗菌材料作为生物安全材料的重要组成部分,将为解决微生物感染这一卫生领域的生物安全问题做出重要贡献。传统的抗菌材料以杀菌材料为主,虽然极大地减轻了微生物感染问题,然而杀菌材料存在生物相容性差等安全问题,因此科学家们意识到抗菌材料的发展不能仅仅追求高杀菌效率,还要注重材料的使用性能(例如安全性,血液相容性等),以满足不同条件下的抗菌需求。因此,抗菌材料的多功能化和智能化有利于抗菌材料的发展,挖掘微生物感染部位的微环境特征,进而有针对性地设计结构,实现精准清除,是生物安全抗菌材料研究的热点之一。可见,杀菌性抗菌材料正朝着更加安全高效和智能化的方向前进。

近期,Roo等^[88]基于微生物群落重新定义了“卫生”的概念。微生物是个生态系统,既包括有害菌也包括有益菌,而致病菌只占整个微生物系统的小部分,只要有效地控制有害菌的扩散与传播,就可以降低疾病发生率,一味地把所有微生物都赶尽杀绝可能会适得其反。卫生的新定义为抗菌材料发展指明了新方向。传统的杀菌材料往往不能区分有害菌和有益菌,统统杀灭极易破坏微生物生态系统的平衡,容易对菌类造成进化胁迫,从而导致菌类的突变进化并产生耐药性。立体化学抗菌策略预计可以避免胁迫进化问题,已有研究工作表明,立体化学抗菌材料的抗菌机制符合卫生的新定义,生物安全的立体化学抗菌策略符合抗菌材料发展的新趋势。立体化学抗菌策略是立足于管控微生物行为的抗菌新理念,基于微生物对材料表面的识别和感知作用,使微生物在识别立体化学信号时能够自动离开表面材料,保护我们免受有害微生物的侵害的同时不损害人类的固有菌群,可以实现人与微生物和谐共处。面对微生物社会,这种和谐的抗菌理念实现了“不战而屈人之兵”;立体化学抗菌策略主张在不攻击微生物的前提下,通过改变材料本身的立体化学特性,使微生物“知难而退”。目前,在众多科研工作者的共同努力下,立体化学抗菌策略已验证的有效范围包括:革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和变异链球菌等)、革兰氏阴性菌(大肠杆菌和铜绿假单胞杆菌等)、多重耐药菌(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素粪肠球菌等)和真菌(黑曲霉、黄曲霉、总状毛霉,产黄青霉和酵母菌等)。同时,我们也尝试了将立体化学抗菌策略应用于厌氧菌的管控,相关工作仍在进行中。

总之,立体化学抗菌是管控微生物行为的新理念,为未来生物安全抗菌材料的发展提供了一个新方向,也为解决微生物污染相关的生物安全问题提供了新素材。但是,立体化学抗菌策略和管控微生物的新理念还处于发展的初始阶段,在需要对有害菌进行消杀领域的应用受限制,仍需要更多科研工作者一起努力,共同发展。

参 考 文 献

- [1] BONACCORSI G, PIERRI F, CINELLI M, et al. Economic and social consequences of human mobility restrictions under COVID-19[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(27): 15530-15535.
- [2] WITTEVEEN D, VELTHORST E. Economic hardship and mental health complaints during COVID-19[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(44): 27277-27284.
- [3] WANG X L. Enhancing the national biosecurity system in China amidst COVID-19 epidemic[J]. *J Biosaf Biosecur*, 2020, 2(1): 3-4.
- [4] WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard[OL]. <https://covid19.who.int/table>. [2021-04-27].
- [5] 李琦. 强化国家生物安全的时代意义与启示[J]. *理论与当代*, 2020, 4: 21-23.
LI Q. Significance and enlightenment of strengthening national biosecurity[J]. *Theory Contemp*, 2020, 4: 21-23.
- [6] RAO L, TIAN R, CHEN X. Cell-membrane-mimicking nanodecoys against infectious diseases[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(3): 2569-2574.
- [7] ZHU L L, WANG L, ZHANG X Q, et al. Interfacial engineering of graphenic carbon electrodes by antimicrobial polyhexamethylene guanidine hydrochloride for ultrasensitive bacterial detection[J]. *Carbon*, 2020, 159: 185-194.
- [8] DING X, YANG C, MOREIRA W, et al. A macromolecule reversing antibiotic resistance phenotype and repurposing drugs

- as potent antibiotics[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(17): 2001374.
- [9] PASHA M, HARE C, GHADIRI M, et al. Inter-particle coating variability in a rotary batch seed coater[J]. *Chem Eng Res Des*, 2017, 120: 92-101.
- [10] DUFRESNES C, D JEAN T, ZUMBACH S, et al. Early detection and spatial monitoring of an emerging biological invasion by population genetics and environmental DNA metabarcoding[J]. *Conserv Sci Pract*, 2019, 1(9): e86.
- [11] BRAY M. Defense against filoviruses used as biological weapons[J]. *Antiviral Res*, 2003, 57(1/2): 53-60.
- [12] FENG S, SHEN C, XIA N, et al. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 434-436.
- [13] GREENBERG N, DOCHERTY M, GNANAPRAGASAM S, et al. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during COVID-19 pandemic[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1211.
- [14] YU Y J, BU F Q, ZHOU H L, et al. Biosafety materials; an emerging new research direction of materials science from COVID-19 outbreak[J]. *Mater Chem Front*, 2020, 4: 1930-1953.
- [15] 唐东升, 崔建勋, 梁刚豪, 等. 发展生物安全材料学, 筑牢中国国家安全城墙[J]. *应用化学*, 2020, 37(9): 985-993.
- TANG D S, CUI J X, LIANG G H, et al. Developing biosafety materials science and building the national security wall of China[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2020, 37(9): 985-993.
- [16] Center for Disease Control and Prevention(U. S.). Antibiotic resistance threats in the United States 2019[R]. CDC, 2019.
- [17] O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations[R]. *Rev Antimicrob Resist*, 2016.
- [18] JERNIGAN J A, HATFIELD K M, WOLFORD H, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U. S. hospitalized patients, 2012-2017[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1309-1319.
- [19] LICHTER J A, VAN VLIET K J, RUBNER M F. Design of antibacterial surfaces and interfaces: polyelectrolyte multilayers as a multifunctional platform[J]. *Macromol*, 2009, 42(22): 8573-8586.
- [20] LI Y, LI G, SHA X L, et al. An intelligent vancomycin release system for preventing surgical site infections of bone tissues[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(11): 3202-3211.
- [21] ZHOU M, QIAN Y X, XIE J Y, et al. Poly(2-oxazoline)-based functional peptide mimics: eradicating MRSA infections and persists while alleviating antimicrobial resistance[J]. *Angew Chem*, 2020, 59(16): 6412-6419.
- [22] JIANG W N, XIAO X M, WU Y M, et al. Peptide polymer displaying potent activity against clinically isolated multidrug resistant pseudomonas aeruginosa *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2): 739-745.
- [23] ZHANG Q, MA P C, XIE J Y, et al. Host defense peptide mimicking poly- β -peptides with fast, potent and broad spectrum antibacterial activities[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(5): 2144-2151.
- [24] ZHU S X, WANG X Y, YANG Y, et al. Conjugated polymer with aggregation-directed intramolecular forster resonance energy transfer enabling efficient discrimination and killing of microbial pathogens[J]. *Chem Mater*, 2018, 30(10): 3244-3253.
- [25] WANG X Y, CUI Q L, YAO C, et al. Conjugated polyelectrolyte-silver nanostructure pair for detection and killing of bacteria[J]. *Adv Mater Technol*, 2017, 2(7): 1700033.
- [26] ZHANG P B, LI S L, CHEN H, et al. Biofilm inhibition and elimination regulated by cationic conjugated polymers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(20): 16933-16938.
- [27] FAN X L, HU M, QIN Z H, et al. Bactericidal and hemocompatible coating *via* the mixed-charged copolymer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(12): 10428-10436.
- [28] LI J J, CHA R T, ZHAO X H, et al. Gold nanoparticles cure bacterial infection with benefit to intestinal microflora[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5002-5014.
- [29] DAI X M, GUO Q Q, ZHAO Y, et al. Functional silver nanoparticle as a benign antimicrobial agent that eradicates antibiotic-resistant bacteria and promotes wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(39): 25798-25807.
- [30] HUANG L Y, LOU Y T, ZHANG D W, et al. D-Cysteine functionalised silver nanoparticles surface with a "disperse-then-kill" antibacterial synergy[J]. *Chem Eng J*, 2020, 381: 122662.
- [31] ZHOU J L, XIANG H X, FATEMEH Z, et al. Intriguing anti-superbug Cu₂O@ZrP hybrid nanosheet with enhanced antibacterial performance and weak cytotoxicity[J]. *Nano Res*, 2019, 12(6): 1453-1460.
- [32] WANG X H, FAN H Y, ZHANG F, et al. Antibacterial properties of bilayer biomimetic nano-ZnO for dental implants[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(4): 1880-1886.
- [33] XI Y J, WANG Y, GAO J Y, et al. Dual corona vesicles with intrinsic antibacterial and enhanced antibiotic delivery capabilities for effective treatment of biofilm-induced periodontitis[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 13645-13657.
- [34] ZHOU C C, YUAN Y, ZHOU P Y, et al. Highly effective antibacterial vesicles based on peptide-mimetic alternating copolymers for bone repair[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(12): 4154-4162.

- [35] WANG M Z, ZHOU C C, CHEN J, et al. Multifunctional biocompatible and biodegradable folic acid conjugated poly(ϵ -caprolactone)-polypeptide copolymer vesicles with excellent antibacterial activities [J]. *Bioconjugate Chem*, 2015, 26(4): 725-734.
- [36] LIU Y, BUSSCHER H J, ZHAO B, et al. Surface-adaptive, antimicrobially loaded, micellar nanocarriers with enhanced penetration and killing efficiency in staphylococcal biofilms[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 4779-4789.
- [37] CARLOS D B, ANDREAS O, RADOSTIN D N, et al. Building an antifouling zwitterionic coating on urinary catheters using an enzymatically triggered bottom-up approach[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(14): 11385-11393.
- [38] WANG Y F, SHEN J, YUAN J. Design of hemocompatible and antifouling PET sheets with synergistic zwitterionic surfaces[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 480: 205-217.
- [39] RAN B C, JING C Y, YANG C, et al. Synthesis of efficient bacterial adhesion-resistant coatings by one-step polydopamine-assisted deposition of branched polyethylenimine-g-poly(sulfobetaine methacrylate) copolymers[J]. *Appl Surf Sci*, 2018, 450: 77-84.
- [40] PORNPEN S, ARRIYA W, YASUHIKO I, et al. Clickable zwitterionic copolymer as a universal biofilm-resistant coating[J]. *Macromol Mater Eng*, 2019, 304(9): 1900286.
- [41] LI B, YUAN Z, JAIN P, et al. De novo design of functional zwitterionic biomimetic material for immunomodulation[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(22): eaba0754.
- [42] KIM S, JUNG U T, KIM S K, et al. Nanostructured multifunctional surface with antireflective and antimicrobial characteristics[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(1): 326-331.
- [43] LAITMAN I, NATAN M, BANIN E, et al. Synthesis and characterization of fluoro-modified polypropylene films for inhibition of biofilm formation[J]. *Colloids Surf B*, 2014, 115: 8-14.
- [44] BI Y C, WANG Z Y, LU L L, et al. A facile route to engineer highly superhydrophobic antibacterial film through polymerizable emulsifier[J]. *Prog Org Coat*, 2019, 133: 387-394.
- [45] ZHAO W Q, YANG J, GUO H S, et al. Slime-resistant marine anti-biofouling coating with PVP-based copolymer in PDMS matrix[J]. *Chem Eng Sci*, 2019, 207: 790-798.
- [46] YU Q, ISTA L K, L PEZ G P. Nanopatterned antimicrobial enzymatic surfaces combining biocidal and fouling release properties[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(9): 4750-4757.
- [47] WANG X H, YAN S J, SONG L J, et al. Temperature-responsive hierarchical polymer brushes switching from bactericidal to cell repellency[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(46): 40930-40939.
- [48] WEI T, ZHAN W J, YU Q, et al. Smart biointerface with photoswitched functions between bactericidal activity and bacteria-releasing ability[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(31): 25767-25774.
- [49] WEI T, YU Q, ZHAN W J, et al. A smart antibacterial surface for the on-demand killing and releasing of bacteria[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2016, 5(4): 449-456.
- [50] ZHU Y W, XU C, ZHANG N, et al. Polycationic synergistic antibacterial agents with multiple functional components for efficient anti-infective therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(14): 1706709.
- [51] ZHANG T, GU J W, LIU X Y, et al. Bactericidal and antifouling electrospun PVA nanofibers modified with a quaternary ammonium salt and zwitterionic sulfopropylbetaine[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 111: 110855.
- [52] LIU T W, YAN S J, ZHOU R T, et al. Self-adaptive antibacterial coating for universal polymeric substrates based on a micrometer-scale hierarchical polymer brush system[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(38): 42576-42585.
- [53] WEI T, YU Q, CHEN H. Responsive and synergistic antibacterial coatings: fighting against bacteria in a smart and effective way[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8(3): 1801381.
- [54] CHEN J, WANG F, LIU Q M, et al. Antibacterial polymeric nanostructures for biomedical applications[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(93): 14482-14493.
- [55] DING X K, DUAN S, DING X J, et al. Versatile antibacterial materials: an emerging arsenal for combatting bacterial pathogens[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(40): 1802140.
- [56] DING S, WANG Y F, LI J N, et al. Progress and prospects in chitosan derivatives: modification strategies and medical applications[J]. *J Mater Sci Technol*, 2020, 12(8): 1005-0302.
- [57] LIU L, SHI H C, YU H, et al. The recent advances in surface antibacterial strategies for biomedical catheters[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(15): 4095-4108.
- [58] DONG A, WANG Y J, GAO Y, et al. Chemical insights into antibacterial *N*-halamines[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(6): 4806-4862.
- [59] HANEIN D, GEIGER B, ADDADI L. Differential adhesion of cells to enantiomorphous crystal surfaces[J]. *Science*, 1994, 263(5152): 1413-1416.
- [60] HANEIN D, SABANAY H, ADDADI L, et al. Selective interactions of cells with crystal surfaces. implications for the mechanism of cell adhesion[J]. *J Cell Sci*, 1993, 104(2): 275-288.
- [61] SUN T L, HAN D, RHEMANN K, et al. Stereospecific interaction between immune cells and chiral surfaces[J]. *J Am*

- Chem Soc, 2007, 129(6): 1496-1497.
- [62] WANG X, GAN H, SUN T L, et al. Stereochemistry triggered differential cell behaviours on chiral polymer surfaces[J]. *Soft Mat*, 2010, 6(16): 3851-3855.
- [63] WANG X, GAN H, ZHANG M X, et al. Modulating cell behaviors on chiral polymer brush films with different hydrophobic side groups[J]. *Langmuir*, 2012, 28(5): 2791-2798.
- [64] EL-GINDI J, BENSON K, DE COLA L, et al. Cell adhesion behavior on enantiomerically functionalized zeolite L monolayers[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51(15): 3716-3720.
- [65] LIU J Y, YUAN F, MA X Y, et al. The cooperative effect of both molecular and supramolecular chirality on cell adhesion[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(22): 6475-6479.
- [66] WANG X, GAN H, SUN T L. Chiral design for polymeric biointerface: the influence of surface chirality on protein adsorption[J]. *Adv Funct Mater*, 2011, 21(17): 3276-3281.
- [67] WANG X Y, WANG X F, WANG M Z, et al. Probing adsorption behaviors of BSA onto chiral surfaces of nanoparticles[J]. *Small*, 2018, 14(16): 1703982.
- [68] QING G Y, ZHAO S L, XIONG Y T, et al. Chiral effect at protein/graphene interface: a bioinspired perspective to understand amyloid formation[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(30): 10736-10742.
- [69] DENG J, LI Z, YAO M, et al. Influence of albumin configuration by the chiral polymer-grafted gold nanoparticles[J]. *Langmuir*, 2016, 32(22): 5608-5616.
- [70] GAO G B, ZHANG M X, LU P, et al. Chirality-assisted ring-like aggregation of A β (1-40) at liquid-solid interfaces: a stereoselective two-step assembly process[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(7): 2245-2250.
- [71] ZHOU F, YUAN L, LI D, et al. Cell adhesion on chiral surface: the role of protein adsorption[J]. *Colloids Surf B* 2011, 90(1): 97-101.
- [72] TANG K J, GAN H, LI Y, et al. Stereoselective interaction between DNA and chiral surfaces[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(34): 11284-11285.
- [73] GAN H, TANG K J, SUN T L, et al. Selective adsorption of DNA on chiral surfaces: supercoiled or relaxed conformation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(29): 5282-5286.
- [74] LUO L Q, LI G F, LUAN D, et al. Antibacterial adhesion of borneol-based polymer via surface chiral stereochemistry[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(21): 19371-19377.
- [75] SUN X L, QIAN Z Y, LUO L Q, et al. Antibacterial adhesion of polymethyl methacrylate modified by borneol acrylate[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(42): 28522-28528.
- [76] SHI B, LUAN D, WANG S H, et al. Borneol-grafted cellulose for antifungal adhesion and fungal growth inhibition[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(64): 51947-51952.
- [77] YANG L, ZHAN C, HUANG X, et al. Durable antibacterial cotton fabrics based on natural borneol-derived anti-MRSA agents[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2020, 9(11): 2192-2659.
- [78] WU J H, WANG C H, MU C D, et al. A waterborne polyurethane coating functionalized by isobornyl with enhanced antibacterial adhesion and hydrophobic property[J]. *Eur Polym J*, 2018, 108: 498-506.
- [79] XU J Q, ZHAO H J, XIE Z X, et al. Stereochemical strategy advances microbially antiadhesive cotton textile in safeguarding skin flora[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8(15): e1900232.
- [80] MENG L, PAN K, ZHU Y, et al. Zwitterionic-based surface via the coelectrodeposition of colloid particles and tannic acid with bacterial resistance but cell adhesion properties[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(12): 4122-4131.
- [81] CHENG Q, GUO X, HAO X, et al. Fabrication of robust antibacterial coatings based on an organic-inorganic hybrid system[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(45): 42607-42615.
- [82] WANG X, JING S Y, LIU Y Y, et al. Diblock copolymer containing bioinspired borneol and dopamine moieties: synthesis and antibacterial coating applications[J]. *Polymer*, 2017, 116: 314-323.
- [83] WU J H, WANG C H, XIAO Y H, et al. Fabrication of water-resistance and durable antimicrobial adhesion polyurethane coating containing weakly amphiphilic poly(isobornyl acrylate) side chains[J]. *Prog Org Coat*, 2020, 147: 105812.
- [84] CHEN C, XIE Z X, ZHANG P F, et al. Cooperative enhancement of fungal repelling performance by surface photografting of stereochemical bi-molecules[J]. *Colloid Interface Sci Commun*, 2021, 40: 100336.
- [85] XU J Q, XIE Z X, DU F L, et al. One-step anti-superbug finishing of cotton textiles with dopamine-menthol[J]. *J Mater Sci Technol*, 2020, 69: 79-88.
- [86] HU J K, SUN B K, ZHANG H H, et al. Terpolymer resin containing bioinspired borneol and controlled release of camphor: synthesis and antifouling coating application[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-10.
- [87] LIU G Q, ZHANG Q, LI Y S, et al. High-throughput preparation of antibacterial polymers from natural product derivatives via the Hantzsch reaction[J]. *iScience*, 2020, 23(1): 100754.
- [88] ROO V, BATEMAN A C, SIEMENS K N, et al. Cleanliness in context: reconciling hygiene with a modern microbial perspective[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 1-12.

Developing New Stereochemistry Antimicrobial Strategy to Advance Biosafety Materials

XIE Zi-Xu, ZHANG Peng-Fei, WANG Xing*

(*Beijing Laboratory of Biomedical Materials,*

Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract The outbreak of Corona Virus (COVID-19) and its periodic changes of its epidemic pose a serious threat to human health, which has brought the biosafety problem back to the public view and has attracted the worldwide attention. Governments all over the world have begun to strengthen biosafety measures, and there is an urgent need for effective materials to deal with biosafety threats. Antimicrobial material is an important component of biosafety materials, and is committed to solve the thorny biosafety problem of microbial infections. Traditional antimicrobial strategies include sterilization, antimicrobial adhesion and antimicrobial composite. The traditional strategy is mainly based on sterilization, which takes effect quickly. However, the antimicrobial agents used in materials are easy to lose, thus making poor biocompatibility. What's worse, it may lead to microbial resistance issue. Therefore, the development of new antimicrobial strategies is of great significance. The stereochemical strategy is based on the reversible recognition of the microbes on a material surface, allowing the microbes to autonomously leave the surface when they distinguish the stereochemical signals of the materials. This strategy, in line with the development trend, can effectively inhibit the adhesion, propagation and spread of various microorganisms. This review briefly summarizes the research progress of antibacterial materials in the past five years, and the current researches of stereochemical antimicrobial strategies. The new concept for a management and control of microbial behavior is further discussed.

Keywords Biosafety; Biosafety materials; Stereochemistry antimicrobial strategy; Management and control of microorganisms

Received 2021-02-17; Accepted 2021-03-16

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.21574008)