

范晓霞, 梁建功. 手性纳米材料的制备及其抗菌和抗病毒研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2024, 43(5): 106-115.
DOI: 10.13300/j.cnki.hnlkxb.2024.05.012

手性纳米材料的制备及其抗菌和抗病毒研究进展

范晓霞, 梁建功

华中农业大学资源与环境学院/化学学院, 武汉 430070

摘要 手性纳米材料是一类新兴的具有纳米尺度手性和生物学稳定性的材料, 在药理学、生物学和药物开发等领域受到研究者的广泛关注。手性纳米材料的合成方法主要包括手性配体介导、自组装及外场感应法。与天然手性材料相比, 手性纳米材料通常表现出独特的光学性质, 如等离子体圆二色性、光子圆二色性和圆偏振发光效应, 其主要利用圆二色光谱和圆偏振发光光谱进行表征。基于手性纳米材料独特的光学性质, 研究者考察了手性纳米材料对细胞的影响, 先后发展了对革兰氏阴性菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌等具有选择性抗菌的手性纳米材料, 以及对乙肝病毒、烟草花叶病毒和猪繁殖与呼吸综合征病毒等具有选择性抗病毒作用的手性纳米材料。本文在简要介绍手性纳米材料的合成方法、光学性质及其表征手段的基础上, 系统总结了手性纳米材料对细胞的影响以及其在抗菌及抗病毒领域的研究进展, 并对该领域目前存在的问题及未来的发展方向分别进行了总结及展望。

关键词 手性; 纳米材料; 光学性质; 表征; 细胞; 抗菌; 抗病毒

中图分类号 O65 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2024)05-0106-10

手性是自然界和生物体中普遍存在的现象, 在分子和宏观层面随处可见, 并在生命系统中发挥着重要作用^[1-2]。生命体中的许多生物聚合物如DNA和核酸^[3]等都表现出手性特征, 这一特征使构成生命体的小分子具有手性, 如构成生物体的核糖和脱氧核糖是D-单糖^[4]。除了甘氨酸外, 人类蛋白质的主要成分是L-氨基酸^[5]。当手性分子与生命体的这些手性因子相互作用时, 只有一种构型有利于生命体的健康发展^[6], 也就是说, 手性宿主环境只能选择性地与一种构型的手性分子相互作用^[7], 而手性相互作用的差异通常表现为手性识别、相互匹配以及与体内手性分子的相互作用^[8]。手性分子的立体选择性会产生药效学和毒理学的差异, 最终可能产生不同的效果, 甚至相反的毒性作用^[9]。此外, 手性分子的对映体在生物化学活性、毒性、转运机制和代谢途径等方面表现出显著差异^[10]。手性药物必须与受体分子协同作用才能达到预期效果。通常一种异构体可以产生有效的治疗活性, 而另一种可能是无活性甚至是有毒的^[11]。例如, 生理性无硫药物D-青霉胺可用于治疗肝豆状核变性病、肝炎和类风湿性关节炎

等疾病, 并预防早产儿视网膜病变^[12]。相反, L-青霉胺对人体具有毒性并在人体内产生某些有害影响, 如神经炎和骨髓炎。手性识别是自然界的一个基本过程, 也是分子识别过程中的一种特殊模式。因此, 手性纳米材料的设计和合成在对映体的鉴定和分离、药理学、生物学和药物开发等领域具有重要意义^[13]。

在最近的10年里, 手性纳米材料因其独特的光学性质和奇特的生物学功能引起了研究人员广泛的关注^[14]。由于生物系统固有的手性性质及其高对映选择性, 越来越多的研究者对通过控制纳米材料的手性性质来增强生物分子相互作用并改善纳米医学的应用越来越感兴趣。因此, 研究者进行了许多研究来探索手性纳米材料与生物系统之间的相互作用^[15], 发现制备的手性纳米材料在部分生物医学领域显示出巨大的应用前景。

本文在介绍如何制备手性纳米材料的基础上, 系统总结了手性纳米材料独特的光学性质及其表征手段, 以及其对细胞的影响和在抗菌及抗病毒领域的研究进展, 旨在为手性纳米材料在抗菌及抗病毒

收稿日期: 2023-12-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(22074048)

范晓霞, E-mail: 1714484336@qq.com

通信作者: 梁建功, E-mail: liangjg@mail.hzau.edu.cn

领域的发展提供一定的参考价值。

1 手性纳米材料的制备

手性纳米材料的制备通常有2种主要方法：自上而下和自下而上^[16]。自上而下最常见的方法是光刻法，而光刻法主要是利用光从整个材料中产生具有细微图案的小颗粒，这种方法主要受到对设备和仪器高要求的限制。而自下而上的方法为制备具有优异功能的手性纳米材料提供了一种方便而通用的方法^[17]，主要包括3种策略：手性配体介导法、自组装法和外场感应法。

1.1 手性配体介导法

在众多制备手性纳米材料的方法中，手性配体介导法是最简单、最高效和最方便的策略之一，被广泛用于构建具有独特形貌和特定功能的手性纳米材料^[18]。手性配体包括氨基酸、短肽和手性衍生物，在手性配体介导的制备方法中发挥着不可替代的作用。

根据手性配体的添加周期，手性配体介导法可以发生在合成之初、合成过程中以及合成的后修饰。在合成之初，手性配体通常与金属离子形成手性配合物，以指导无机核的制备^[19]（图1）。有机配体的手性对映体会导致表面晶格畸变，从而使纳米颗粒具有高手性光学活性。例如，Yeom等^[20]在合成开始时添加L-/D-半胱氨酸，制备了具有强对称圆二色光谱信号的氧化钴纳米颗粒。手性纳米材料也可以通过后合成的纳米颗粒进行合成后修饰来制备^[21]。例如，Rodríguez-Zamora等^[22]使用L-半胱氨酸修饰非手性金纳米颗粒的表面来制备手性金纳米材料，他

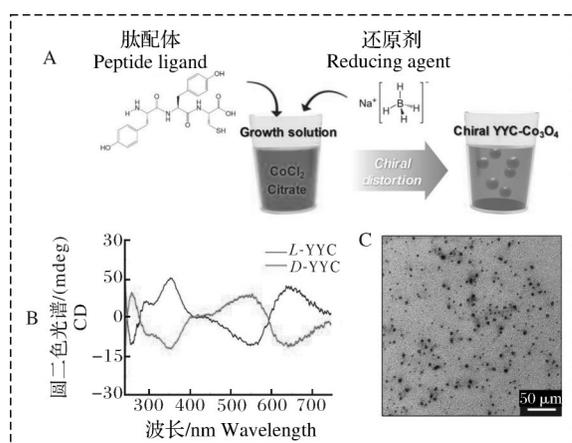


图1 在合成开始时添加酪氨酸-酪氨酸-半胱氨酸形成手性氧化钴纳米颗粒的合成方法^[19]

Fig.1 Synthetic illustration of the formation of chiral cobalt oxide NPs by adding tyrosine-tyrosine-cysteine at the beginning of synthesis^[19]

们发现L-半胱氨酸倾向于与Au的(321)晶面结合，从而诱导对映体富集和手性模板效应。

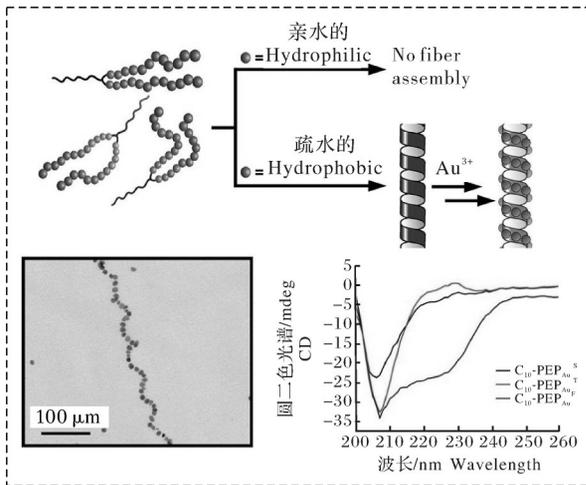
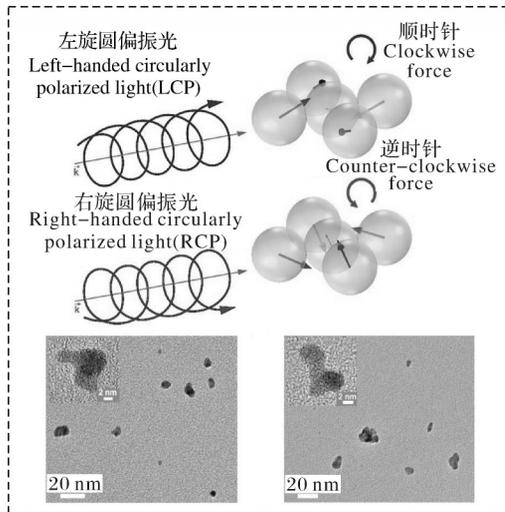
1.2 自组装法

自组装法可用于将各种类型的非手性或手性构建块组装成具有强手性光学活性的特定形态^[23-24]，可以使用软或刚性手性模板来构建手性纳米结构。软模板包括手性凝胶、液晶、蛋白质/肽原纤维或DNA原纤维^[25]，刚性模板可以以手性中孔二氧化硅为例。无机纳米粒子通常使用非共价或共价相互作用与手性软模板组装^[26]，并且它们可以形成二聚体、三聚体、四聚体、螺旋体、金字塔和其他具有强手性光学活性的复杂形态。例如，银或金纳米粒子可以使用DNA作为手性模板组装成螺旋纳米结构^[27]。金纳米螺旋也可以通过使用肽组装体作为手性模板原位还原Au³⁺来制备，研究发现，肽序列的细微变化可以改变手性金纳米粒子的末端结构^[28]（图2），纳米颗粒也可以聚集在蛋白质纤维上，在近红外光谱中形成具有强手性信号的等离子体结构^[29]，用来分析手性来源和单粒子级结构。

互补DNA序列也可以用来构建手性纳米结构。González-Rubio等^[30]使用互补DNA序列将4种不同的纳米颗粒组装成手性金字塔的L-和D-对映体，在可见光范围内表现出对称的手性信号，这种构建方法的简单性和可预测的手性光学活性促进了纳米金字塔对映体的应用。另外，Yan等^[31]还使用季烷基卤化铵胶束聚集体与各向异性半导体纳米颗粒组装制备了手性等离子体纳米材料，形成了在近红外中具有强手性光学活性和可控形貌的螺旋等离子体结构，这为手性传感提供了一种很有前途的策略。

1.3 外场感应法

具有手性性质的外场在赋予纳米材料手性性质方面发挥着至关重要的作用。圆偏振光和磁场是构建手性纳米材料的常用方法。纳米颗粒通过外场对手性进行“锁定”的能力为制备具有高手性光学活性的纳米结构提供了一种很有前途的策略。圆偏振光作为一种物理力，促进手性光子向物质的手性转移，因此，圆偏振光可以驱动手性纳米材料的形成^[32]。如Kim等^[33]通过具有左旋/右旋性质的圆偏振光构建了手性金纳米颗粒，其作用机制是利用圆偏振光产生扭曲电场，并通过氧化还原反应诱导金纳米立方体从角落开始生长（图3）。此外，Wang等^[34]使用圆偏振光照射金的盐溶液，形成手性金纳米结构，而金纳米粒子在动态组装过程中的不对称位移是由圆

图2 肽偶联诱导的金纳米粒子的制备方案^[28]Fig.2 Scheme of peptide conjugation-mediated assembly of gold NPs^[28]图3 圆偏振光诱导的手性金纳米粒子形成示意图^[33]Fig.3 Schematic of CPL-induced formation of chiral gold nanostructures^[33]

偏振光驱动的。

2 手性纳米材料的光学性质及其表征

与分子对应物类似,手性纳米材料表现出独特的光学性质,如圆二色性(或与圆二色性相关的光学旋转色散)和圆偏振发光效应,它们对材料的结构排列高度敏感,这些独特的光学性质及其表征是手性纳米材料应用的基础。

2.1 手性纳米材料的光学性质

1) 等离子体圆二色性效应。目前,已经报道了各种手性纳米材料的圆二色性响应,包括陶瓷^[35]、半导体^[36]和金属材料^[37]。其中,贵金属纳米材料是研

究构型-性质关系的理想材料,因为它们巨大的局域表面等离子体共振是由粒子表面自由电子的谐波振荡产生的,这种共振将远场光辐射集中到亚波长体积中,从而实现强的光-物质相互作用^[38]。相关的大偶极强度使单个贵金属纳米颗粒具有强大的光吸收剂。当纳米颗粒以手性构型排列时,单个纳米颗粒的表面等离子体共振将进一步耦合以形成在整个结构上延伸的集体模式^[37]。这一现象在经典模型中得到了很好的体现^[38]。通常,与手性金字塔结构相比,螺旋排列的Au纳米粒子组件显示出很高的等离子体圆二色性效应^[39]。等离子体圆二色性响应对螺旋中纳米颗粒的排列高度敏感,即使使用相同的方法在螺旋中添加或移除单个纳米颗粒也会改变等离子体圆二色性的符号^[39]。另外,等离子体圆二色性响应随粒子间距离的增加呈指数衰减。

2) 光子圆二色性响应。除了产生等离子体圆二色性效应外,还可以通过手性周期性电介质组件(即手性光子晶体)对圆偏振发光的反射来获得强的光子圆二色性响应。最简单的例子是以螺旋结构存在的一维手性光子晶体,该晶体是线性构建块在每一层中以相同方向对齐的结果,并且在相邻层之间保持恒定的扭曲角,该结构选择性地反映具有与该结构相同手性的圆偏振发光^[40]。在分子系统中,手性向列液晶通常就是这种1D手性光子晶体结构^[40]。自然界中的植物和动物也是利用这种设计有效地反射圆偏振发光,从而呈现出彩虹色^[41]。最近,通过超薄无机纳米线的Langmuir-Blodgett组装复制了这种结构^[42],最终发现通过调节手性超结构中的节距长度和节距数,可以很容易地获得不同波长下的光子圆二色响应。

3) 圆偏振发光效应。当材料含有不同量的左旋偏振光和右旋偏振光时,就会产生圆偏振发光。在分子系统中,自组装过程在圆偏振发光中起着2个重要作用:与单个分子相比,手性发光体的自组装增强了发光各向异性因子^[43],而非手性发光体自组装成手性超结构赋予了系统新的圆偏振发光,而单个分子则没有这种圆偏振发光效应^[44]。当发光无机纳米颗粒与某些手性分子共组装形成“手性主体-非手性发光客体”超结构时就获得了圆偏振发光效应。许多发光无机纳米颗粒,如量子点^[45]、稀土上转换纳米颗粒^[46]和钙钛矿纳米晶体^[47],在与手性凝胶共组装时就产生了圆偏振发光效应。

2.2 手性纳米材料的表征

手性纳米材料的表征同纳米材料类似,通常可

以通过透射电子显微镜、高倍透射电子显微镜、紫外-可见吸收光谱、荧光光谱、红外光谱、X射线衍射和X射线光电子能谱等手段对其纳米结构进行表征,但是由于手性纳米材料具有独特的圆二色性效应,还可以通过圆二色光谱对其手性进行表征,其原理为测量手性纳米材料对左旋和右旋圆偏振光的吸收差异,而圆二色光谱的不对称程度则由吸收不对称因子表示。例如,Wang等^[48]合成了手性金纳米颗粒,随后通过圆二色光谱验证了金纳米颗粒具有手性,后又通过吸收不对称因子衡量了它的不对称程度。此外,手性光学活性还可借助旋光光谱和振动圆二色光谱进行表征。另外,由于手性纳米材料的圆偏振发光来源于材料的激发态手性,依赖于材料的手性和荧光,因此手性纳米材料的手性还可以通过圆偏振发光光谱进行表征,其不对称程度则由发光不对称因子表示。

3 基于手性纳米材料的抗菌和抗病毒研究进展

由于生物系统的同手性,具有特定手性构型的纳米材料在抗菌和抗病毒领域表现出一定的优势,因为它们具有高的细胞摄取效率、高的细胞稳定性、高的生物选择性以及更好的生物相容性^[49-51]。而对于抗菌和抗病毒应用,在使用前有必要对其生物毒性和生物相容性进行评估,治疗后还需要对生物安全性进行评估。因此,生物安全性评估的范围主要包括体外和体内生物相容性。

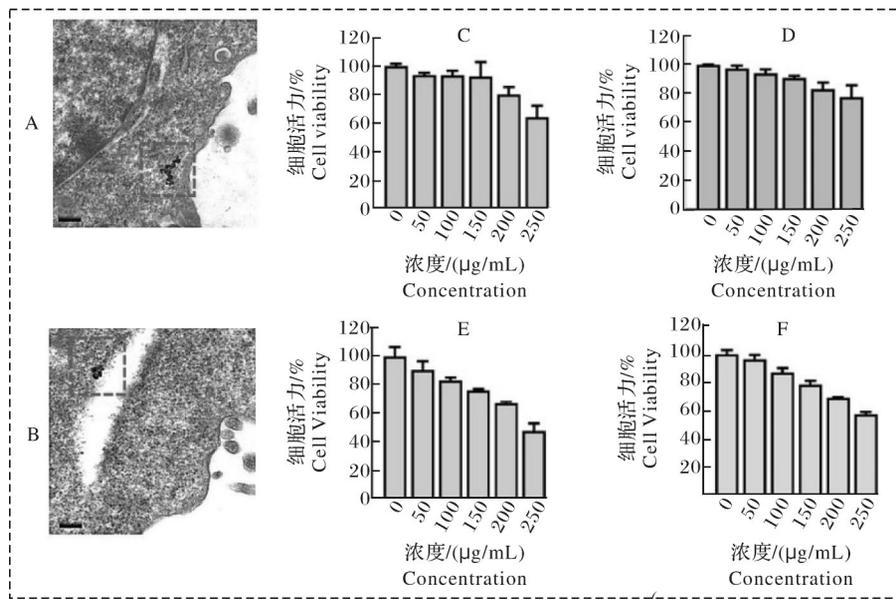
3.1 手性纳米材料的生物安全性评估

1) 体外生物相容性。近年来,研究者们对多种手性纳米材料的毒性进行了广泛的研究,但是纳米材料的生物相容性受到各种因素的影响,而且剂量依赖性很高,并且与最终的颗粒大小也密切相关,其次还与手性纳米材料在体内的分散稳定性有关,如果纳米材料在体内聚集为大颗粒则可能会明显降低药效,或者产生很严重的毒副作用。因此,到目前为止,还没有关于手性纳米材料中何种异构体表现出更高的生物相容性的确切结论。研究发现,手性纳米材料在多种细胞系中表现出良好的生物相容性,如宫颈癌细胞等。手性氨基酸诱导的过渡金属手性纳米材料在一定浓度范围内表现出良好的生物相容性。例如Li等^[52]研究的手性氧化钼(MoO_{3-x})在宫颈癌细胞中具有良好的耐受性。细胞对不同价态的氧化钼耐受性不同,因为它们的粒径不同,结果表

明, $\text{MoO}_{2.8}$ 的生物相容性优于 MoO_2 ,其中,150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ $\text{MoO}_{2.8}$ 和50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 MoO_2 都可保持85%以上的细胞存活率。另外,生物透射电镜也可用于评估细胞的结构损伤。在安全浓度下, MoO_{3-x} 可以成功地内化到宫颈癌细胞中,并且从电镜中可以观察到细胞膜结构完整,细胞质均匀且无空泡(图4),这些都证实了它们具有良好的生物相容性并且适用于生物医学领域。

2) 体内生物相容性。①主要器官损伤。在生物医学应用方面,手性纳米材料通常通过静脉注射和原位注射的方式输送到模型动物体内。无论何种方式,手性纳米材料都可以参与动物的血液循环并进入到主要器官。通常,免疫组织学方法如苏木精-伊红染色可用于评估手性纳米材料在体内的组织相容性。Wang等^[53]检测了手性AuCuAu纳米棒的毒性,他们在0、5、10、15和20 d通过向每只小鼠尾静脉注射50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ L-AuCuAu纳米棒,然后采集每只小鼠的心、肝、脾、肺和肾,免疫组织学结果显示,L-AuCuAu纳米棒对肝脏和肾脏在内的主要代谢器官没有明显毒性。Hou等^[54]研究了L-和D-谷胱甘肽稳定的金纳米颗粒的生物相容性,给小鼠的尾巴静脉注射金纳米颗粒48 h后,小鼠的心、肝、脾、肺和肾的组织切片都没有显示出明显的器官损伤或炎症,这表明它具有良好的体内生物相容性。对于通过光动力疗法治疗肿瘤的手性纳米材料,如手性氧化钼纳米颗粒^[55],也可以通过免疫组织学方法评估它对主要器官的损伤,苏木精-伊红染色结果同样显示了它对器官没有明显的损伤。

②生物分布和清除。静脉注射的纳米颗粒主要通过2个途径从体内清除:肝胆清除和肾脏清除。研究表明,静脉注射不同的手性硒纳米颗粒(G@SeNPs)时,不同手性的纳米颗粒大部分积聚在肝脏和肾脏中,少量积聚在心、肺、脾和肠等其他器官,正电子发射断层成像还证实了Se被还原,并且被迅速输送到了肝脏,然后通过膀胱被清除^[56]。Gao等^[57]通过电感耦合等离子体质谱法测定研究了手性金纳米粒子中金元素在肿瘤小鼠中的分布,结果显示所合成的手性金纳米颗粒在体内可以有效积累,并且可以清楚地观察到,金纳米颗粒在肝脏中的积聚最多,其次是肿瘤中的积聚,由此显示出手性金纳米颗粒具有良好的代谢性。同样,研究者还使用电感耦合等离子体质谱法确定了手性等离子体纳米结构在心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏和肿瘤部位中金和铜



A, B: 在与 $D\text{-Cys-MoO}_{2.8}$ 和 $D\text{-Cys-MoO}_2$ 纳米颗粒孵育 24 h 后, HeLa 细胞的生物-透射电子显微镜图像, 比例尺为 200 nm。Bio-TEM images of HeLa cells after being incubated with $D\text{-Cys-MoO}_{2.8}$ and $D\text{-Cys-MoO}_2$ NPs for 24 h, scale bar is 200 nm; C-F: 经不同浓度的 Cys-MoO_{3-x} 纳米颗粒 (分别为 $D\text{-Cys-MoO}_{2.8}$ 、 $L\text{-Cys-MoO}_{2.8}$ 、 $D\text{-Cys-MoO}_2$ 和 $L\text{-Cys-MoO}_2$) 预处理 24 h 后, HeLa 细胞的细胞存活率^[51]。Cell viability of HeLa cells pretreated by different Cys-MoO_{3-x} NPs (C-F: $D\text{-Cys-MoO}_{2.8}$, $L\text{-Cys-MoO}_{2.8}$, $D\text{-Cys-MoO}_2$, and $L\text{-Cys-MoO}_2$, respectively) with various concentrations for 24 h^[51]。

图4 手性 MoO_{3-x} 纳米颗粒的细胞毒性评估^[52]

Fig.4 Cytotoxicity evaluation of chiral MoO_{3-x} NPs^[52]

的组成^[57], 其结果与上述材料一致, 即纳米颗粒主要积聚在肝脏和肾脏等器官中, 由此也表明了手性纳米颗粒具有良好的代谢性。

3.2 手性纳米材料在抗菌领域的应用

细菌引起的感染, 特别是耐药性细菌, 对公众健康已经构成了巨大的威胁, 因此迫切需要开发一些新的抗菌剂来解决此问题。为了克服细菌的多重耐药性, 新的抗菌剂则需要具有高效可控的抗菌作用以及良好的生物相容性。因此, 为了实现上述目标, Ye 等^[58] 制备了平均粒径为 60 nm、孔径为 7.9 nm 的介孔二氧化硅纳米材料, 然后在二氧化硅纳米材料上负载 D -半胱氨酸并用聚乙烯亚胺分子修饰, 此纳米材料在 pH 5~7 范围内表现出良好的 pH 响应, 此响应有利于病原菌的快速控制。其次在工作 pH (pH=5) 下, 纳米材料对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肠炎沙门氏菌和单核细胞增生李斯特菌表现出广谱抗菌活性, 其出色的抗菌活性主要是由于二氧化硅纳米材料的独特结构和手性 D -半胱氨酸的协同作用。2023 年, Gao 等^[59] 制备了手性 TiO_2 超粒子, 在圆偏振光照射下, 该粒子中的电子-空穴对分离, 从而产生羟基和单线态氧自由基, 进而表现出优异的抗菌性能。同年 Huang 等^[60] 将传统的 3D 硫颗粒转

化为手性 2D 硫纳米片, 其不仅提高了抗菌能力, 而且对革兰氏阳性菌具有双重选择性抑制作用, 主要是由于硫纳米片与细菌孵育后会产生大量活性氧和硫化氢, 从而导致细菌膜破坏和呼吸链损伤。另外, 施瑶等^[61] 利用手性半胱氨酸和铜的配位作用, 合成了具有良好的光热转换效率和类过氧化物酶活性的手性硒化铜纳米颗粒, 该纳米颗粒能够高效地催化过氧化氢分解生成羟基自由基等活性氧而发挥杀菌作用, 在光热效应促进下, 硒化铜纳米颗粒有效地增强了 ROS 的产生。抗菌实验结果表明, 10 $\mu\text{g/mL}$ 的硒化铜纳米颗粒即可抑制细菌生长, 抑菌效率接近 80%, 另外发现手性修饰硒化铜纳米颗粒后, 在过氧化氢和近红外激光共同处理下, 手性硒化铜纳米颗粒对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均表现出显著的抑菌活性, 且抑菌效率几乎达到了 100%。如图 5 所示, Xin 等^[62] 发现 D 型谷氨酸功能化纳米颗粒可以高亲和力与 MurD 连接酶结合, 从而抑制肽聚糖合成酶的活性, 另外, 氨基酸的连续添加导致形成的肽侧链被阻断, 产生具有不完整肽侧链的 PG 单体, 从而形成有缺陷的 PG 网络, 导致细胞质内容物泄漏并最终杀死细菌, 相反, L 型纳米颗粒显示的作用却极其微弱, 由此表明功能化纳米颗粒的手性在它与其与 MurD 连接

酶的相互作用以及抗菌活性中起着至关重要的作用。之后有研究者制备了用谷氨酸封端的手性金纳米双锥,并用于消除菌斑生物膜,其主要原因是由于金纳米双锥尖锐的末端和较小的尺寸可以刺入细菌细胞壁和生物膜,导致大量的DNA和核酸泄漏,另外在光热疗法处理过程中DNA和核酸的泄漏被极大地增强,因此与光热疗法结合可以极大地提高手性金纳米双锥的抗菌效率,抑菌效率几乎达到100%。然而,D-谷氨酸-金纳米双锥的抗菌效果优

于L-谷氨酸-金纳米双锥,这可能是由于D-谷氨酸干扰了细菌肽聚糖的合成^[63]。同样,以半胱氨酸为配体的手性金纳米颗粒也用于大肠杆菌的体外和体内抑制,研究发现用D-半胱氨酸封端的金纳米颗粒显示出比L-半胱氨酸封端的金纳米颗粒具有更强的抗菌活性,这可能归因于L-和D-配体与细菌具有不同的亲和力,因此,细菌和手性纳米颗粒之间的相互作用显示出构型依赖性行为,导致不同的抗菌活性^[64]。

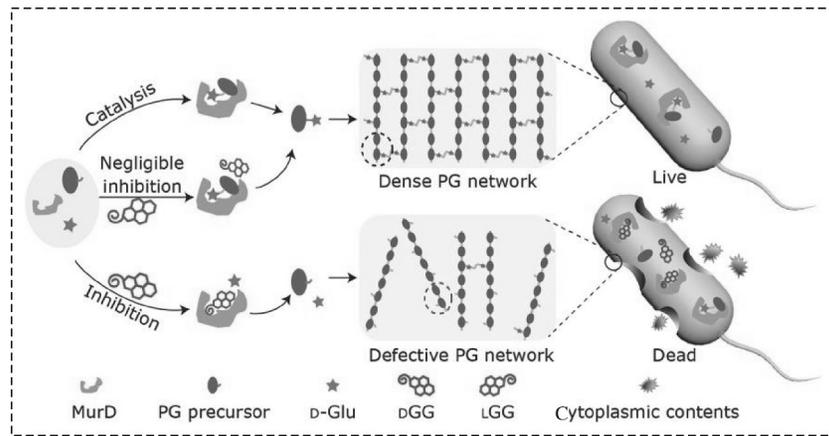


图5 谷氨酸修饰的纳米颗粒可以选择性地杀灭革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌^[62]

Fig.5 Glutamic acid-modified nanoparticles selectively kill Gram-negative and Gram-positive bacteria^[62]

3.3 手性纳米材料在抗病毒领域的应用

病毒性疾病和人类的健康与巨大的经济成本有关,然而近年来开发的抗病毒药物有限,因此迫切需要采取一些新的策略来解决此问题。手性抗病毒纳

米材料近期才被研究者开始探究,例如,2021年,Guo等^[65]研发了手性硫化铜纳米颗粒,发现其可以选择性地抑制乙肝病毒的感染(图6),主要是由于手性硫化铜纳米颗粒与乙肝病毒核心抗原一级序列的苯丙

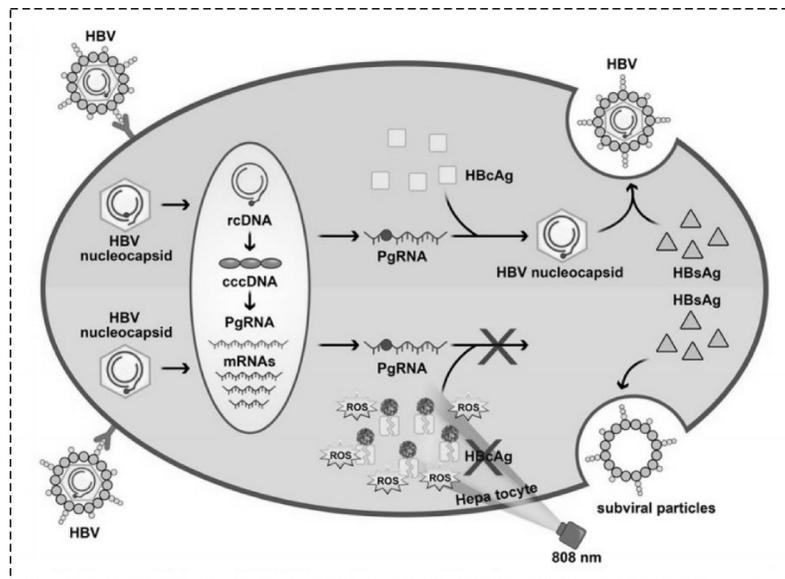


图6 手性硫化铜在808 nm的光照下可以选择性抑制体外和体内乙肝病毒的感染^[65]

Fig.6 Chiral copper sulfide can selectively inhibit the infection of hepatitis B virus *in vitro* and *in vivo* under 808 nm light irradiation^[65]

氨酸23到亮氨酸30的功能域特异性结合,从而切割氨基酸残基24和脯氨酸25的位置,另外还发现在808 nm的光照下,手性硫化铜纳米颗粒在体外和体内都可以有效阻断乙肝病毒的组装从而预防乙肝病毒的感染。同样,2022年Gao等^[66]以D-青霉胺为表面配体合成了手性硫化铜纳米颗粒,发现其可以通过超分子键对烟草花叶病毒衣壳中的谷氨酸99至丙氨酸105片段显示出高亲和力,并且用绿光照射会导致天冬酰胺101和脯氨酸102之间的酰胺键的偏振依赖性蛋白酶样水解,导致纳米颗粒在原生质体和植物中的抑制率分别为98.7%和92.6%,此纳米颗粒不仅避免了过敏反应而且还避免了对环境的影响。随后在2023年,Fan等^[67]以半胱氨酸为手性配体合成了手性氧化锌纳米颗粒,通过研究发现手性氧化锌纳米颗粒可以通过抑制活性氧的产生来抑制猪繁殖与呼吸综合症病毒,并且发现L-氧化锌纳米颗粒对猪繁殖与呼吸综合症病毒的抑制作用强于D-氧化锌纳米颗粒,这种选择性抑制效果主要归因于L-氧化锌纳米颗粒表面的L-半胱氨酸与细胞表面的L-磷脂具有更强的结合力,导致L-氧化锌纳米颗粒可以更快更多地进入细胞从而发挥更强的抗病毒作用。总之,手性纳米颗粒为提高抗菌和抗病毒效率提供了一种很有前途的策略,然而,耐药性、选择性抗菌和抗病毒机理有待于进一步的理论和实验探究。

4 展 望

手性纳米材料具有独特的光学性质、生物学效应和多功能特性,极大地推动了抗菌和抗病毒、疾病治疗、药物载体、医学成像、生物细胞学、药物制备与分离以及生物识别等领域的研究。然而,在考虑进一步开发和应用时,仍有许多问题有待解决。首先,许多手性纳米材料都具有很强手性光学活性,但由于一些手性纳米材料的手性来源尚不清楚,因此有必要探索手性的来源。其次,体内研究主要是对动物进行的,这在动物和人体之间造成了特殊的差距。因此,迫切需要对这些合成材料进行临床研究。第三,纳米材料的积累会导致生物毒性,这主要与颗粒大小以及手性配体和无机核的固有生物毒性有关。尽管可以通过手性诱导和表面修饰来降低毒性,但在一些特定的生物环境中仍然存在生物相容性的问题。因此,有必要对手性纳米材料进行深入研究,并基于多学科交叉和新技术拓展解决生物相关问题的新方法。

参考文献 References

- [1] 周传强,孙晓环,韩杰,等.非手性分子介导的聚苯胺超分子手性纳米材料的构筑及应用研究进展[J].中国科学:化学,2022,34(11):1-13.ZHOU C Q, SUN X H, HAN J, et al. Progress in the construction and application of chiral polyaniline supramolecular chiral nanomaterials mediated by achiral molecules[J]. Science in China: chemistry, 2022, 34(11): 1-13(in Chinese with English abstract).
- [2] 李彬,于颖,幸国香,等.手性无机纳米材料圆偏振发光的研究进展[J].化学进展,2022,34(11):2340-2350.LI B, YU Y, XING G X, et al. Research progress in circular polarization luminescence of chiral inorganic nanomaterials[J]. Advances in chemistry, 2022, 34(11): 2340-2350(in Chinese with English abstract).
- [3] BROMFIELD S M, SMITH D K. Heparin versus DNA: chiral preferences in polyanion binding to self-assembled multivalent (SAMul) nanostructures [J]. Journal of the American Chemical Society, 2015, 137(32):10056-10059.
- [4] SHOLL D S, GELLMAN A J. Developing chiral surfaces for enantioselective chemical processing [J]. AIChE journal, 2009, 55(10):2484-2490.
- [5] CHEN Y M, DENG K, LEI S B, et al. Single-molecule insights into surface-mediated homochirality in hierarchical peptide assembly [J/OL]. Nature communications, 2018, 9(1): 2711 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05218-0>.
- [6] LI Z Y, XU H, WU D T, et al. Electrochemical chiral recognition of tryptophan isomers based on nonionic surfactant-assisted molecular imprinting sol-gel silica [J]. ACS applied materials & interfaces, 2019, 11(3):2840-2848.
- [7] PEI X K, BÜRGI H B, KAPUSTIN E A, et al. Coordinative alignment in the pores of MOFs for the structural determination of N-, S-, and P-containing organic compounds including complex chiral molecules [J]. JACS, 2019, 141(47): 18862-18869.
- [8] ZHOU S S, GUO J L, DAI Z Q, et al. Engineering homochiral MOFs in TiO₂ nanotubes as enantioselective photoelectrochemical electrode for chiral recognition [J]. Analytical chemistry, 2021, 93(35):12067-12074.
- [9] SMITH S W. Chiral toxicology: it's the same thing only different [J]. Toxicological sciences, 2009, 110(1):4-30.
- [10] FENT K, WESTON A A, CAMINADA D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals [J]. Aquatic toxicology, 2006, 76(2): 122-159.
- [11] COUTTS R T, BAKER G B. Implications of chirality and geometric isomerism in some psychoactive drugs and their metabolites [J]. Chirality, 1989, 1(2):99-120.
- [12] CHIU C C, GRADY L T. Penicillamine [M]// Analytical profiles of drug substances. Amsterdam: Elsevier, 1981:601-637.
- [13] ABOUL-ENEIN H Y, BOUNOUA N, REBIZI M, et al. Ap-

- plication of nanoparticles in chiral analysis and chiral separation [J]. *Chirality*, 2021, 33(5): 196-208.
- [14] XIAO L, AN T T, WANG L, et al. Novel properties and applications of chiral inorganic nanostructures [J/OL]. *Nano today*, 2020, 30: 100824 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.100824>.
- [15] ZHAO X L, ZANG S Q, CHEN X Y. Stereospecific interactions between chiral inorganic nanomaterials and biological systems [J]. *Chemical society reviews*, 2020, 49(8): 2481-2503.
- [16] ABID N, KHAN A M, SHUJAIT S, et al. Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: a review [J/OL]. *Advances in colloid and interface science*, 2022, 300: 102597 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102597>.
- [17] URBAN M J, SHEN C Q, KONG X T, et al. Chiral plasmonic nanostructures enabled by bottom-up approaches [J]. *Annual review of physical chemistry*, 2019, 70: 275-299.
- [18] 卢美如, 张宏宇, 石百媚, 等. 手性纳米材料: 生物成像、生物传感与治疗 [J]. *高等学校化学学报*, 2022, 43(12): 71-81. LU M R, ZHANG H Y, SHI B M, et al. Chiral nanomaterials: bioimaging, biosensing and therapy [J]. *Chemistry journal of Chinese universities*, 2022, 43(12): 71-81 (in Chinese with English abstract).
- [19] KIM H, BANG K M, HA H, et al. Tyrosyltyrosylcysteine-directed synthesis of chiral cobalt oxide nanoparticles and peptide conformation analysis [J]. *ACS nano*, 2021, 15(1): 979-988.
- [20] YEOM J, SANTOS U S, CHEKINI M, et al. Chiro-magnetic nanoparticles and gels [J]. *Science*, 2018, 359(6373): 309-314.
- [21] PURCELL-MILTON F, MCKENNA R, BRENNAN L J, et al. Induction of chirality in two-dimensional nanomaterials: chiral 2D MoS₂ nanostructures [J]. *ACS nano*, 2018, 12(2): 954-964.
- [22] RODRÍGUEZ-ZAMORA P, SALAZAR-ANGELES B, BUENDÍA F, et al. Revisiting the conformational adsorption of *L*- and *D*-cysteine on Au nanoparticles by Raman spectroscopy [J]. *Journal of Raman spectroscopy*, 2020, 51(2): 243-255.
- [23] MA W, XU L G, WANG L B, et al. Chirality-based biosensors [J/OL]. *Advanced functional materials*, 2019, 29(1): 1805512 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adfm.201805512>.
- [24] VISHERATINA A, KOTOV N A. Inorganic nanostructures with strong chiroptical activity [J]. *CCS chemistry*, 2020, 2(3): 583-604.
- [25] MOKASHI-PUNekar S, ZHOU Y C, BROOKS S C, et al. Construction of chiral, helical nanoparticle superstructures: progress and prospects [J/OL]. *Advanced materials*, 2020, 32(41): e1905975 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201905975>.
- [26] KARIMOVA N V, AIKENS C M. Chiral noble metal nanoparticles and nanostructures [J/OL]. *Particle & particle systems characterization*, 2019, 36(5): 1900043 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201900043>.
- [27] KUZYK A, SCHREIBER R, FAN Z Y, et al. DNA-based self-assembly of chiral plasmonic nanostructures with tailored optical response [J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 311-314.
- [28] MOKASHI-PUNekar S, BROOKS S C, HOGAN C D, et al. Leveraging peptide sequence modification to promote assembly of chiral helical gold nanoparticle superstructures [J]. *Biochemistry*, 2021, 60(13): 1044-1049.
- [29] CHENG J J, LE SAUX G, GAO J, et al. GoldHelix: gold nanoparticles forming 3D helical superstructures with controlled morphology and strong chiroptical property [J]. *ACS nano*, 2017, 11(4): 3806-3818.
- [30] GONZÁLEZ-RUBIO G, MOSQUERA J, KUMAR V, et al. Micelle-directed chiral seeded growth on anisotropic gold nanocrystals [J]. *Science*, 2020, 368(6498): 1472-1477.
- [31] YAN J, FENG W C, KIM J Y, et al. Self-assembly of chiral nanoparticles into semiconductor helices with tunable near-infrared optical activity [J]. *Chemistry of materials*, 2020, 32(1): 476-488.
- [32] SAITO K, TATSUMA T. Chiral plasmonic nanostructures fabricated by circularly polarized light [J]. *Nano letters*, 2018, 18(5): 3209-3212.
- [33] KIM J Y, YEOM J, ZHAO G P, et al. Assembly of gold nanoparticles into chiral superstructures driven by circularly polarized light [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(30): 11739-11744.
- [34] WANG H D, LIU Y, YU J M, et al. Selectively regulating the chiral morphology of amino acid-assisted chiral gold nanoparticles with circularly polarized light [J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2022, 14(2): 3559-3567.
- [35] FAN J C, KOTOV N A. Chiral nanoceramics [J/OL]. *Advanced materials*, 2020, 32(41): e1906738 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201906738>.
- [36] LIU P Z, CHEN W, OKAZAKI Y, et al. Optically active perovskite CsPbBr(3) nanocrystals helically arranged on inorganic silica nanohelices [J]. *Nano letters*, 2020, 20(12): 8453-8460.
- [37] HENTSCHEL M, SCHÄFERLING M, DUAN X Y, et al. Chiral plasmonics [J/OL]. *Science advances*, 2017, 3(5): e1602735 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602735>.
- [38] MYROSHNYCHENKO V, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ J, PASTORIZA-SANTOS I, et al. Modelling the optical response of gold nanoparticles [J]. *Chemical society reviews*, 2008, 37(9): 1792-1805.
- [39] FAN Z Y, GOVOROV A O. Plasmonic circular dichroism of chiral metal nanoparticle assemblies [J]. *Nano letters*, 2010, 10(7): 2580-2587.
- [40] MULDER D J, SCHENNING A P H J, BASTIAANSEN C

- W M. Chiral-nematic liquid crystals as one dimensional photonic materials in optical sensors [J]. *Journal of materials chemistry C*, 2014, 2(33): 6695-6705.
- [41] SHARMA V, CRNE M, PARK J O, et al. Structural origin of circularly polarized iridescence in jeweled beetles [J]. *Science*, 2009, 325(5939): 449-451.
- [42] LV J W, DING D F, YANG X K, et al. Biomimetic chiral photonic crystals [J]. *Angewandte chemie (international Ed in English)*, 2019, 58(23): 7783-7787.
- [43] KUMAR J, NAKASHIMA T, KAWAI T. Circularly polarized luminescence in chiral molecules and supramolecular assemblies [J]. *The journal of physical chemistry letters*, 2015, 6(17): 3445-3452.
- [44] SANG Y T, HAN J L, ZHAO T H, et al. Circularly polarized luminescence in nanoassemblies: generation, amplification, and application [J/OL]. *Advanced materials*, 2020, 32(41): e1900110 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201900110>.
- [45] HAO C L, GAO Y F, WU D, et al. Tailoring chiroptical activity of iron disulfide quantum dot hydrogels with circularly polarized light [J/OL]. *Advanced materials*, 2019, 31(36): e1903200 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201903200>.
- [46] JIN X, SANG Y T, SHI Y H, et al. Optically active upconverting nanoparticles with induced circularly polarized luminescence and enantioselectively triggered photopolymerization [J]. *ACS nano*, 2019, 13(3): 2804-2811.
- [47] SHI Y H, DUAN P F, HUO S W, et al. Endowing perovskite nanocrystals with circularly polarized luminescence [J/OL]. *Advanced materials*, 2018, 30(12): e1705011 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201705011>.
- [48] WANG W W, ZHAO J, HAO C L, et al. The development of chiral nanoparticles to target NK cells and CD8⁺ T cells for cancer immunotherapy [J/OL]. *Advanced materials*, 2022, 34(16): e2109354 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.202109354>.
- [49] ALBALAWI F, HUSSEIN M Z, FAKURAZI S, et al. Engineered nanomaterials: the challenges and opportunities for nanomedicines [J]. *International journal of nanomedicine*, 2021, 16: 161-184.
- [50] JIA Q Y, SONG Q, LI P, et al. Rejuvenated photodynamic therapy for bacterial infections [J/OL]. *Advanced healthcare materials*, 2019, 8(14): e1900608 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900608>.
- [51] 周娇娇, 吕旭琴, 魏凌峰, 等. 新型纳米硒材料的合成调控及其在生物医学中的应用研究进展 [J]. *华中农业大学学报*, 2022, 41(1): 262-268. ZHOU J J, LU X Q, WEI L F, et al. New nano-selenium materials: its synthesis regulation and applications in biomedicine [J]. *Journal of Huazhong Agricultural University*, 2022, 41(1): 262-268 (in Chinese with English abstract).
- [52] LI Y W, MIAO Z W, SHANG Z W, et al. A visible- and NIR-light responsive photothermal therapy agent by chirality-dependent MoO_{3-x} nanoparticles [J/OL]. *Advanced functional materials*, 2020, 30(4): 1906311 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adfm.201906311>.
- [53] WANG J C, WU X L, MA W, et al. Chiral AuCuAu heterogeneous nanorods with tailored optical activity [J/OL]. *Advanced functional materials*, 2020, 30(17): 2000670 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202000670>.
- [54] HOU K, ZHAO J, WANG H, et al. Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J/OL]. *Nature communications*, 2020, 11(1): 4790 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18525-2>.
- [55] MIAO J, CAI Y, SHAO Y N, et al. Multiple cell death pathways triggered by temperature-mediated synergistic effect derived from chiral phototheranostic ablation nanoagents [J/OL]. *Applied materials today*, 2021, 23: 101001 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101001>.
- [56] HUANG Y Y, FU Y T, LI M T, et al. Chirality-driven transportation and oxidation prevention by chiral selenium nanoparticles [J]. *Angewandte chemie*, 2020, 59(11): 4406-4414.
- [57] GAO F L, SUN M Z, MA W, et al. A singlet oxygen generating agent by chirality-dependent plasmonic shell-satellite nanoassembly [J/OL]. *Advanced materials*, 2017, 29(18): 1606864 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adma.201606864>.
- [58] YE Z M, QIAN J, ZHANG J H, et al. Delivery of chiral D-cysteine by pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for effective bacterial inhibition [J/OL]. *Journal of microbiological methods*, 2023, 211: 106776 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2023.106776>.
- [59] GAO R, HAO C L, XU L G, et al. Near-infrared chiroptical activity titanium dioxide supraparticles with circularly polarized light induced antibacterial activity [J]. *ACS nano*, 2024, 18(1): 641-651.
- [60] HUANG X, LU C X, ZHANG W J, et al. Chiral sulfur nanosheets for dual-selective inhibition of Gram-positive bacteria [J]. *ACS nano*, 2023, 17(15): 14893-14903.
- [61] 施瑶, 邓业成, 艾福金. 手性 Cu_{2-x}Se 纳米材料的制备及其协同抗菌性能研究 [J]. *化学试剂*, 2023, 45(4): 91-98. SHI Y, DENG Y C, AI F J. Preparation of chiral Cu_{2-x}Se nanomaterials and study of its synergistic antibacterial properties [J]. *Chemical reagents*, 2023, 45(4): 91-98 (in Chinese).
- [62] XIN Q, LIU Q, GENG L L, et al. Chiral nanoparticle as a new efficient antimicrobial nanoagent [J/OL]. *Advanced healthcare materials*, 2017, 6(4): 1601011 [2023-12-20]. <https://doi.org/10.1002/adhm.201601011>.
- [63] ZHANG M, ZHANG H R, FENG J, et al. Synergistic chemotherapy, physiotherapy and photothermal therapy against bacterial and biofilms infections through construction of chiral glu-

- tamic acid functionalized gold nanobipyramids[J/OL].Chemical engineering journal, 2020, 393: 124778 [2023-12-20].
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124778>.
- [64] XU Y L, WANG H X, ZHANG M, et al. Plasmon-enhanced antibacterial activity of chiral gold nanoparticles and *in vivo* therapeutic effect [J/OL]. Nanomaterials, 2021, 11 (6) : 1621 [2023-12-20].<https://doi.org/10.3390/nano11061621>.
- [65] GUO X, SUN M Z, GAO R, et al. Ultrasmall copper (I) sulfide nanoparticles prevent Hepatitis B virus infection[J].Angewandte chemie, 2021, 60(23): 13073-13080.
- [66] GAO R, XU L G, SUN M Z, et al. Site-selective proteolytic cleavage of plant viruses by photoactive chiral nanoparticles [J]. Nature catalysis, 2022, 5: 694-707.
- [67] FAN X X, REN C F, NING K K, et al. Enantioselective antiviral activities of chiral zinc oxide nanoparticles[J]. ACS applied materials & interfaces, 2023, 15(50): 58251-58259.

Progress on preparation of chiral nanomaterials and its antibacterial and antiviral properties

FAN Xiaoxia, LIANG Jiangong

College of Resource and Environment/College of Chemistry, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract Chiral nanomaterials are a class of emerging materials with nanoscale chirality and biological stability, which have attracted widespread attention from researchers in fields including pharmacology, biology, and drug development. The methods of synthesizing chiral nanomaterials mainly include three types: chiral ligand mediated, self-assembly, and external field induction. Compared with chiral materials in nature, chiral nanomaterials synthesized exhibit unique optical properties including plasmonic circular dichroism, photonic circular dichroism, and effects of circularly polarized luminescence, which are mainly characterized by circular dichroism spectroscopy and circularly polarized luminescence spectroscopy. Based on these unique optical properties of chiral nanomaterials, researchers have studied the effects of chiral nanomaterials on cells. Chiral nanomaterials with selective antibacterial effects on gram-negative bacteria, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, and selective antiviral effects on hepatitis B virus, tobacco mosaic virus and the reproductive and respiratory syndrome virus in porcine have successively been developed. This article briefly introduced the methods of synthesis, optical properties, and characterization of chiral nanomaterials. The effects of chiral nanomaterials on cells and the progress on studying the antibacterial and antiviral properties of chiral nanomaterials were systematically summarized. A summary and outlook were made on the current problems and future directions of developing chiral nanomaterials.

Keywords chiral; nanomaterials; optical properties; characterization; cells; antibacterial; antiviral

(责任编辑:陆文昌)