



智能物质的创制与应用

蒋冯逸¹, 邵宇¹, 张文彬^{1,2*}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 软物质科学与工程中心, 高分子化学与物理教育部重点实验室, 北京分子科学国家研究中心, 北京 100871;

2. 北京智源人工智能研究院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: wenbin@pku.edu.cn

2024-02-18 收稿, 2024-05-27 修回, 2024-05-30 接受, 2024-05-31 网络版发表

国家重点研发计划(2020YFA0908100, 2023YFF1204401)、国家自然科学基金(21991132, 21925102, 92056118, 22101010, 22331003, 22371009)和北京分子科学国家研究中心创新项目(BNLMS-CXXM-202006)资助

摘要 人工智能的崛起正深刻地影响着我们的社会, 也催生出智能物质这一新兴的交叉研究领域. 智能物质是由分子组装而成的复杂物质体系, 包含传感、存储和驱动基元及其之间的相互作用网络. 复杂相互作用导致“涌现”现象的产生, 使智能物质能够胜任特定的功能, 并可实现自主的学习、适应和进化. 目前, 智能物质的创制主要有“自下而上”和“自上而下”两种策略, 前者通过设计分子基元及其相互作用, 构造全新的智能体系; 后者通过改造生命体等已有体系, 赋予全新的功能角色. 智能物质具有独特的应用场景, 本文以柔性器件与软体机器人、生物医学应用为例, 阐述了智能物质的优势和广阔前景. 智能物质的研究是物质科学的机遇与挑战, 也是人工智能领域的新方向.

关键词 智能物质, 分子组装, 相互作用网络, 涌现, 合成生物学, 软体机器人

近年来, 人工智能成为计算机科学的前沿热点^[1], 同时正深刻地影响着我们的社会. 在化学、生物、材料等物质科学领域, 人们也期望探索人工智能的不同存在形式, 由此理解智能的物质基础. 随着具有智能特征的物质体系的不断出现, 智能物质已经成为新兴的交叉研究领域. 智能物质由基本功能元件和相互作用网络组成, 能够感知和处理信号, 并进行响应和反馈. 它源于分子, 又超越分子, 作为一个整体, 具有涌现的崭新功能. 本文对智能物质的概念及其相关的前沿工作和整体思路进行介绍.

1 智能物质的概念和要素

智能物质不是一个新名词, 然而目前却没有普遍公认的定义. “智能”对于不同的场景具有不同的内涵. 根据物质智能的程度, 可将物质大致分为结构性物

质、响应性物质、可适应性物质和智能物质^[2]. 结构性物质通常具有确定的化学组成和平衡态结构, 其性质在形成后长时间保持不变. 响应性物质通常包含传感和驱动基元, 使其能够响应外部信号的刺激并产生预编程的性质变化. 可适应性物质则增加了基元间的相互作用网络, 从而实现更复杂的刺激响应机制, 能够根据环境进行适应性的复杂变化. 在此之上, 智能物质进一步加入了信息的存储、读取和传递基元, 使得物质超越刺激响应的范畴, 具有了学习、记忆和适应的能力. 因此, 我们认为智能物质是由分子组装而成的复杂物质体系, 能够胜任特定的功能, 并可实现自主的学习、适应和进化.

要理解智能物质, 不仅要从其化学组成、静态结构及其动态转化出发, 还要着重关注组分之间的相互作用网络及其派生的“涌现”现象. 作为一个体系, 智

引用格式: 蒋冯逸, 邵宇, 张文彬. 智能物质的创制与应用. 科学通报, 2024, 69: 3914–3924

Jiang F Y, Shao Y, Zhang W B. Intelligent matter: From scientific concept to emerging applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 3914–3924, doi: 10.1360/TB-2024-0173

能物质正是通过基于反馈和补偿机制的相互作用网络实现具有智能特征的功能调控。在更高的抽象层次上,智能物质作为信息的载体,可以实现对功能的编码、遗传和进化。基于这些理解,智能物质的要素应当涵盖基本元件的开发、相互作用网络的设计、功能涌现的机制,以及基于功能调控、集成和进化的智能展现(图1)。以下对这些要素分别进行简介和讨论。

1.1 功能的基础

智能物质首先是功能物质,实现功能是智能物质的最基本要素。类比建筑学的观点,分子体系的功能由其结构决定,也就是“形式追随功能(form follows function)”^[3]。分子体系的化学组成和多层级结构是其功能的基础形式,这使得构效关系成为材料科学的永恒主题。结构的内涵是丰富的,它不仅包括如晶体般的有序结构,同样也包括缺陷甚至是完全如玻璃态一样的无序结构。例如,矿物质的性质不仅决定于其原子在晶体中的特定排列,还取决于那些含量甚微的缺陷结构。它不仅指丰富的多层级静态结构,也包括单一静态结构的动态特征以及不同静态结构之间的动态转化。例如,蛋白质的性质不仅决定于氨基酸序列结构和链折叠结构,还取决于与之结合的辅因子以及整体构象的动态变化。

基本元件的开发是在结构的基础上进行的。根据其功能角色,智能物质的基本元件包括传感器、驱动器和存储器^[2]。传感器能够感受外界的刺激,并将其转化为体系可以处理的信号;驱动器能够根据体系的指示主动发生相应的形变,引导自身或者环境发生改变;存储器则能够记忆历史信息,以指导未来的适应性决策。无论是有机还是无机,它们之间都存在广泛的相互作用,而这些作用来自特定的结构,这就是智能物质的结构基础。

1.2 功能的涌现机制

基本元件的构效关系常常是简单直接的。有趣的是,由其组成的系统却常常可以展示出超越其组分之

间简单加和的复杂功能,也即功能的“涌现”。一个典型的例子是,各种生物分子是组成细胞的基本元件,它们单独的结构特征和工作机制也被研究得较为清楚。当这些不同的生物分子通过组装形成复杂的相互作用网络时,就产生了具有复杂生命活动和智能行为的细胞。我们无法从单个生物分子的加和来推测细胞的工作机制,因为一个死细胞和一个活细胞完全可能具有相同的分子组成。想要跨越这组分和系统之间的鸿沟,就需要理解“涌现”。

涌现的底层机制在于存在一个复杂的相互作用网络。在控制论^[4]中,调控往往需要一定的反馈和补偿机制,以维持被控制的量不大幅偏离控制的指标。这种通讯可以存在于组分之间,例如细胞器的协同工作;也可以存在于群体的个体之间,例如深海中游动的鱼群。为了实现功能的智能调控,智能物质首先需要传感器感知外界环境条件、驱动器产生可自发的主动行为以改变自身或环境,达到刺激响应性;也需要传导和处理信息的元件及其组成的反馈和控制的互作网络,达到可适应性;还需要可存储和读取信息的元件,通过学习和记忆完成智能调控。其中,互作网络很可能就是涌现行为的底层机制。例如,目前的硅基人工智能本质就是从具有确定逻辑角色的晶体管出发,通过复杂的互作网络设计,形成功能极其丰富多彩的集成电路。如果能够将这些电子元件以碳基分子及其组装体来呈现,并实现其互作和集成,就有望得到拥有逻辑推理和计算能力的智能物质^[5]。

1.3 功能的编码与进化

智能物质的本质在于其信息属性。信息既非物质也非能量。信息是无处不在的,关键在于是否能够被读取和诠释。信息只有在其编码的功能存在时才有意义,而功能需要有信息才能以有组织的方式出现;当信息和功能相互影响、达到闭环时,便产生了进化。生命具有遗传和进化的能力,对应于智能物质对功能的编码、传递和进化^[6]。对于智能物质,自组织和复制是其

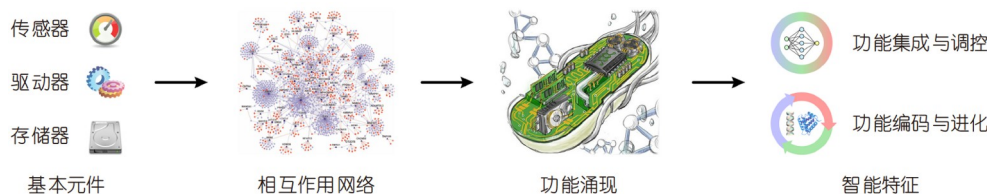


图1 (网络版彩色)智能物质的基本要素

Figure 1 (Color online) Essentials of intelligent matter

信息传递的表现形式。从信息到物质实体的呈现需要自组织,而自组织的存在使得复制成为可能。值得注意的是,自复制并不只是单纯结构意义上的复制,更应该是功能意义上的复制。而一旦物质具有了获取、使用、留存和传递信息的方式,它就可以通过学习(或者突变)保持其自身的内稳性和对于环境改变的适应性。

学习能力与自复制的能力使智能物质拥有类生命的特征,既能够在极小的空间尺度上实现功能的智能调控,又能够在极广阔的时间尺度上实现功能的持续进化,从而具有了无穷的可能性。传统碳基生命中信息编码及传承的方式是通过DNA、RNA和蛋白质的中心法则来实现的。DNA承载了信息存储的角色,蛋白质负责传感和驱动等大部分功能,而RNA则介导了信息的读取和呈现。硅基智能中这些功能都是由特定的电子元件来完成的。那么,智能物质是否可以有更多样的分子机制来实现信息的编码和读取?这是一个值得深入思考的问题。

2 智能物质的创制途径

智能物质是一种复杂的物质体系,创制与研究智能物质需要合适的切入点。目前,人们创制智能物质的途径主要有两种^[7]: 其一是“自下而上”^[8],通过设计分子基元的组成和相互作用网络,构造全新的体系,带来智能的涌现;其二是“自上而下”^[9],利用生命体本身的复杂组分及相互作用网络,改造已有的体系,赋予其全新的功能角色。

2.1 “自下而上”构造全新体系

为了从头构造复杂的相互作用网络,需要设计分子基元及其相互作用模式。无机物、有机小分子、合成高分子和生物大分子均可作为分子基元,它们的结构和复杂度各异,有望构造出不同智能程度的体系。目前,“自下而上”的工作重点仍在于发展各种基本元件。虽然以系统化学为代表的诸多工作在尝试设计这些基本元件的相互作用网络,但分子间相互作用的复杂性使其注定是一个漫长而艰巨的过程。一个运行良好的相互作用网络既需要基元之间高度特异性的相互作用,其亲和力(或相互作用强度)还需要控制在一定范围内^[10],并且相互匹配,以实现网络的可控动态变化^[11~14]。考虑到目前组分的多样性,这并不是一件容易的事情。

无机物通常被认为是没有生命的物质,但仍然能

够产生响应性。液态金属是熔点在室温附近的金属及合金的统称,其中镓及其合金因熔点低、稳定和无毒害而得到了广泛研究^[15]。刘静研究团队^[16]发现,在电、磁场等作用下,液态金属能够可控地发生变形和定向运动,实现形状和功能的可编程可逆变化(图2(a))。液态金属还可以存在周期性运动的“呼吸”现象^[17]、吞噬外部颗粒的“胞吞”现象^[18]等,这都体现了液态金属的类生物学效应^[19]。即使作为一种化学组成极为简单的无机物,液态金属仍能通过原子间的相互作用调控产生刺激响应性和适应性。基于液态金属开发的复合材料将具有显著提升的体系复杂度,有望带来更丰富的智能属性^[20]。

有机小分子可以作为组装基元,产生响应性甚至适应性。Santiago等人^[21]设计了一种可以自我复制的动态分子网络,间二硫醇类单体在空气中氧化产生多聚体混合物,其中的六聚体大环能够自组装形成纤维,并招募辅因子光催化生成单线态氧。纤维成核后加速生长,同时单线态氧快速氧化单体,提供更多的多聚体组装基元,形成两个正反馈回路(图2(b))。这类单体还可形成复杂的折叠结构^[22],并与自组装纤维共存^[23],具有类似RNA分子的自组织、自复制能力。作为一类模型体系,该单一结构有机小分子在相互作用网络中涌现出了适应性,但尚不具备存储记忆功能和材料属性。基于更丰富组分的分子体系的系统化学有望实现其智能属性的进一步提升。

合成高分子是一类重要的结构和功能材料,高分子链的化学结构设计可以进一步引入存储器和相互作用网络。刺激响应性高分子具有传感和驱动功能,例如含有偶氮苯基元的液晶高分子在光照下可逆弯曲变形^[24,25],介电弹性体薄膜在电场的作用下快速产生较大应变^[26]等。自修复高分子具有存储功能,能够在受到损伤后自发地恢复原始特性,例如一定摩尔比的甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸正丁酯共聚物的划痕可以自愈合^[27]。适应性高分子具有反馈调节回路,例如温度响应的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)水凝胶与放热催化反应结合,构建了化学-热-机械反馈回路,使系统维持振荡行为(图2(c))^[28]。尽管集成所有功能要素的合成高分子还鲜有报道,但刺激响应性和适应性高分子材料以及形状记忆高分子已经展示出其实际应用价值。

生物大分子具有精密而复杂的多级结构,可用于构建可编码和进化的相互作用网络。基于碱基互补配对原则,DNA可发生杂交链替换反应^[29],并作为信号

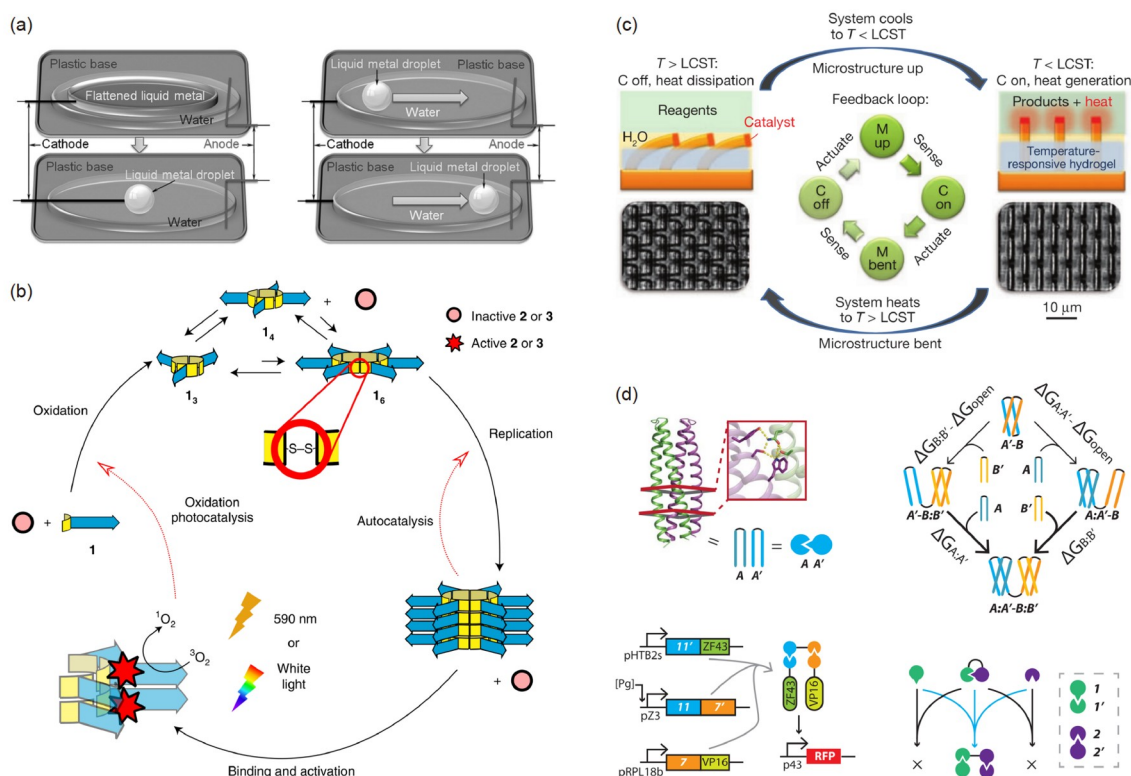


图 2 (网络版彩色)“自下而上”创制智能物质的途径。(a) 液态金属在电场中变形和定向运动^[16]；(b) 包含自复制、辅因子募集和光氧化的反应网络^[21]；(c) 温度响应水凝胶与放热反应耦合的反馈调节回路^[28]；(d) 蛋白质逻辑门的结构、相互转化及其在体内和体外的工作方式^[37]

Figure 2 (Color online) The “bottom-up” approach for development of intelligent matter. (a) Transformation and planar locomotion of liquid metal in an electric field^[16]；(b) the reaction network including self-replication, cofactor recruitment and photooxidation^[21]；(c) feedback loops of temperature-responsive gel coupled with an exothermic reaction^[28]；(d) the structure, conversion, mechanism *in vivo* and *in vitro* of protein logic gates^[37]

分子组成逻辑门^[30,31]。将逻辑门组合、级联发展了分子神经网络^[32,33]，可实现相对复杂的分子计算^[34]。除DNA杂交反应以外，蛋白质的特异性催化与结合也可用于构建逻辑门^[35,36]。Chen等人^[37]从头设计了多对正交异源二聚体，例如双螺旋束A和A'可组装成四螺旋束A:A'，同理有B:B'、C:C'等。将A'和B共价融合得到A'-B，尽管二者是非特异性结合，但仅加入A或B'时并不能解开组装体，只有A和B'的协同作用才能生成热力学更稳定的组装体A:A'-B:B'，即逻辑上的与门(图2(d))。他们还以一系列的二聚体基元构建了或门、非门等常见逻辑门，并将其用于调控酵母的生长或抑制工程T细胞的衰竭等。这些生物大分子逻辑门模拟了生命体中的相互作用网络，其可基因编码的特性也为其融入进化体系打下了基础。

2.2 “自上而下”改造已有体系

经过亿万年的演化，生命体是典型的智能物质，已

经拥有完整一套基本元件及介导其运作的复杂而高效的相互作用网络。改造已有的生命体系是创制新型智能物质的捷径。合成生物学利用分子生物学工具对细胞进行工程化，重编程细胞的代谢通路和功能目标，将其降服在人类的役使之下^[38]。特别地，材料合成生物学从材料的应用场景出发，利用生命系统生产动态和响应性物质，发展具有生命特征的智能材料，是材料科学的崭新思路^[9]。而目前地球丰富的生态环境则为“自上而下”的改造方式提供了无数的工程化对象，其挑战在于如何平衡微生物的生存需要、完成非天然功能的使命以及如何突破生命体系编码的屏障。

大肠杆菌是基因工程中常见的表达宿主，广泛应用于重组蛋白质的合成^[39]。而在工程活材料中，大肠杆菌直接作为材料的一部分，接受刺激并原位产生响应^[40]。例如将大肠杆菌改造为化学响应性菌株，当加入四环素等信号分子时，大肠杆菌启动绿色荧光蛋白的表达，产生荧光信号响应^[41]；或以污染物汞离子为输入

信号,表达细胞外纤维并吸附汞离子,最终以沉淀的形式降低溶液中的汞离子浓度(图3(a))^[42]. 这类物质除具有响应性外,还继承了大肠杆菌的环境适应性、可再生和可进化等特征,具备了非天然功能和诸多智能属性.

其他原核生物可克服大肠杆菌表达系统的限制,使材料性质更可调. 钟超团队^[43]基于枯草芽孢杆菌的TasA淀粉样蛋白机制^[44],发展了一种活体功能材料平台(图3(b)). TasA在细胞外自组装形成纤维,将不同结构域融合到TasA上即可构建不同的功能性生物膜,例如融合mCherry荧光蛋白的生物膜能产生红色荧光,融合有机磷酸酯水解酶的生物膜能降解农药对氧磷等. 除功能性以外,生物膜最值得关注的特征就是它的自复制能力. 3D打印的生物膜与琼脂平板接触后,平板上生长了同样性质的生物膜,这一过程还能反复进行. 此外,醋酸菌生产大量细菌纤维素作为细胞外基质^[45],也可用于构建智能活物质的生产平台^[46].

真核生物具有复杂的基因组成及调控方式,由此

产生更多样的功能,但其基因重编程通常也更加困难. 酵母是最简单的单细胞真核生物,常用于分泌表达、化学转化等. Gilbert等人^[47]设计了酵母和细菌的共生体系,其中细菌产生高强度的纤维素基质,酵母则分泌蛋白质实现纤维素的功能修饰(图3(c)). 共生体系为薄膜形态,当工程化酵母表达 β -内酰胺水解酶时,薄膜具有催化活性;酵母表达纤维素酶时,可使薄膜强度降低. 工程化酵母也能响应激素或光照,并且在干燥储存数月后恢复活性. 培养微生物共生体系的通用策略是空间隔离,可共培养酵母和细菌的多物种群落,从而实现物种间的分工合作^[48]. 灵芝等多细胞真菌可使用CRISPR-Cas9技术进行基因编辑^[49],将其改造为可编程的智能物质. 由于生长繁殖速度慢、遗传工具不成熟等原因,动植物细胞的改造较为困难^[50,51],但这类改造是迈向更高层次智能的尝试.

3 智能物质的应用场景

作为一种复杂体系,智能物质可带来功能的涌

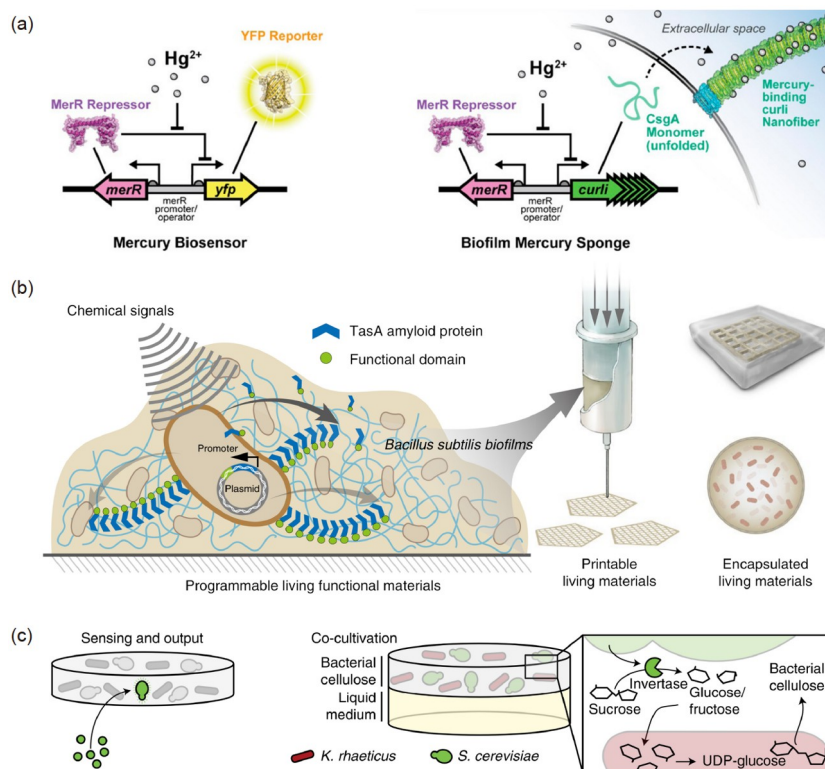


图3 (网络版彩色)“自上而下”创制智能物质的途径. (a) 大肠杆菌检测汞离子,产生荧光或细胞外纤维^[42]; (b) 可编程、可打印的枯草芽孢杆菌生物膜生产平台^[43]; (c) 酵母和细菌共生的生物膜,可响应化学信号^[47]

Figure 3 (Color online) The “top-down” approach for development of intelligent matter. (a) *E. coli* detects mercury ions and produces fluorescence or curli fibers^[42]; (b) programmable and printable *Bacillus subtilis* biofilms as production platforms^[43]; (c) symbiotic biofilms of yeast and bacteria responding to chemical signals^[47]

现、集成、编码与进化,因而在应用上具有独特的优势。现阶段通过“自下而上”和“自上而下”的策略构建的智能物质复杂性仍有较大差距,应用范围也各有侧重。例如,从头构建的响应性物质常用于柔性器件与软体机器人,而改造获得的活性物质常用于生物医学领域。通用智能物质也许是一个更加长远和宏大的目标,有望在一个材料体系上实现各种不同的功能,最终成为一个通用的材料平台。在大自然中,蛋白质就很类似于这样一个通用智能物质的平台。然而,要在人造的分子体系中实现这样的场景,任重而道远。这也许有待于在人造分子体系中实现进化闭环的奇点的来临。在此之前,智能物质的发展策略更应该是针对不同的应用场景进行深入思考,发展具有不同程度和不同属性的智能性质,一面夯实其理论基础,一面稳步拓宽其实际应用。

3.1 柔性器件与软体机器人

刺激响应性高分子具有出色的响应性能和丰富可

调的力学性能,适用于制作柔性的传感驱动器件。形状记忆聚合物具有由热力学决定的永久形状和由玻璃化转变或超分子作用等固定的临时形状,可在不同信号刺激下在不同形状之间切换^[52]。鲍哲南研究团队^[53]设计了聚丙烯二醇与4,4'-亚甲基双苯基脲的共聚物,其中脲基之间可形成较强的氢键,能够在应力诱导下重排为有序的超分子结构,实现增韧,而在加热时由熵驱动又可恢复至无定型状态(图4(a))。这种材料的能量密度高达17.9 J/g,少至3.8 g预拉伸的薄膜在加热时可抬起0.6 kg的手臂模型,是高性能的人工肌肉驱动器。谢涛课题组^[54]合成了基于相分离机制的形状记忆聚合物,兼具自然触发和可控延迟恢复形状的特性,有望克服支架材料提前展开的问题。液晶弹性体由液晶相转变产生形状变化^[55]。例如, Li等人^[56]开发的液晶弹性体液体树脂,可使用3D打印光交联固化成型,用于制作热响应的软体抓手。利用材料在相转变时的透明度变化,研究人员还制作了自传感驱动器,可感知热致或力致的变形过程。

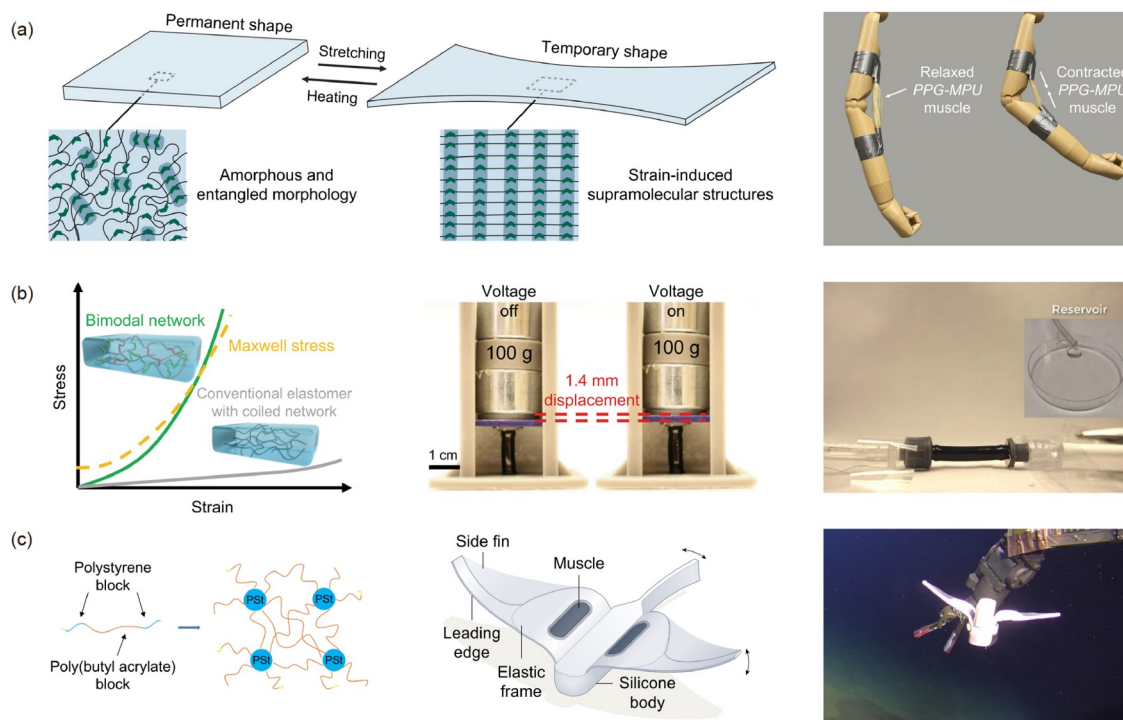


图 4 (网络版彩色)智能物质在柔性器件与软体机器人中的应用。(a) 基于超分子作用的高能量密度形状记忆聚合物,可作为人工肌肉驱动器^[53];(b) 含有双峰分布的介电弹性体,制作成的驱动器可用于举重和泵水^[26];(c) 使用三嵌段共聚物介电弹性体作为人工肌肉,组装成的软体机器鱼可在深海中游泳^[65]

Figure 4 (Color online) Applications of intelligent matter in soft devices and robotics. (a) High energy density shape memory polymers based on supramolecular interactions as artificial muscle actuators^[53]; (b) a dielectric elastomer with bimodal network structures, which can be made into actuators for lifting weights and pumping water^[26]; (c) using tri-block copolymer dielectric elastomers as artificial muscles, the soft robotic fish can swim in the deep sea^[65]

除热响应以外,电响应、光响应和化学响应等机制为刺激响应高分子带来了更多功能.介电弹性体具有可极化性和回弹性,在电场作用下产生可逆形变^[57].裴启兵团队^[26]使用丙烯酸类单体与不同链长的交联剂共聚,制备了含有双峰分布的介电弹性体薄膜,该薄膜在较大的应力和应变下仍能保持稳定.虽然单层薄膜的能量密度较低,仅为88 J/kg,但其可在20 Hz的频率下工作,远优于上述热响应形状记忆聚合物.干法堆叠的薄膜提高了输出能量,基于多层膜的管状驱动器可作为微型起重机或水泵,在弯曲变形后能恢复原有性能(图4(b)).引入光响应基团的液晶弹性体可产生光致变形,俞燕蕾课题组^[58]将线性液晶聚合物制作成管状微驱动器,蓝光照射能驱动管中的液体定向运动.水凝胶由聚合物网络和其中的水组成,透明且具有化学响应性^[59].例如,固定化的丙烯酰胺-丙烯酸水凝胶薄层接触不同有机小分子时产生不同的厚度变化,由此设计的干涉仪可识别特定的挥发性有机物^[60].

在柔性器件的基础上,通过集成传感器、控制器和驱动器,人们构建了软体机器人,可以替代传统的刚体机器人完成一些复杂的行动^[61~63].为了驱动软体机器人,已经发展了气动人工肌肉^[64]等技术,但需要外部物质和信息的输入.通过引入内置传感驱动功能的响应性物质,软体机器人可成为高集成度的整体,自主完成特定的操作.例如,李铁风课题组^[65]利用介电弹性体

作为驱动器,研制了可耐受海底高压的软体机器鱼.介电弹性体材料为苯乙烯-丙烯酸丁酯-苯乙烯三嵌段共聚物^[66],在8 kV电压下的面积应变达12.5%;由于其 T_g 较低,在2.7°C、110 MPa的极端条件下仍能保持7%的应变.受深海中狮子鱼外形的启发,研究人员将介电弹性体肌肉置于关节处,以聚硅氧烷薄膜为鳍片、分离式电子元件为控制器,成功开发了能在马里亚纳海沟中游泳的软体机器鱼(图4(c)).尽管它的速度还较慢、容易受干扰,但充分展示了智能物质在软体机器人中的应用价值.

3.2 生物医学应用

由活细胞改造而来的活体物质具有内在的生物属性,在生物医学领域具有独特的应用场景.赵选贺团队^[41]在水凝胶-弹性体基底上封装工程化大肠杆菌,不同菌株由不同的化学物质诱导表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP).例如, IPTG_{RCV}/GFP菌株接触到异丙基- β -D-硫代半乳糖苷约2 h后,将产生明亮的绿色荧光.这种材料耐受拉伸和扭曲,研究人员将其制作成可穿戴贴片检测皮肤上的化学物质,或作为手套指尖的化学传感器.戴卓君课题组^[67]利用抗原-抗体结合设计了细菌黏附的活组装机材料,该材料具有自修复、自愈合的能力,因此能用于可穿戴、可拉伸的力学传感器(图5(a)).为了提升活体物质对极端条件的

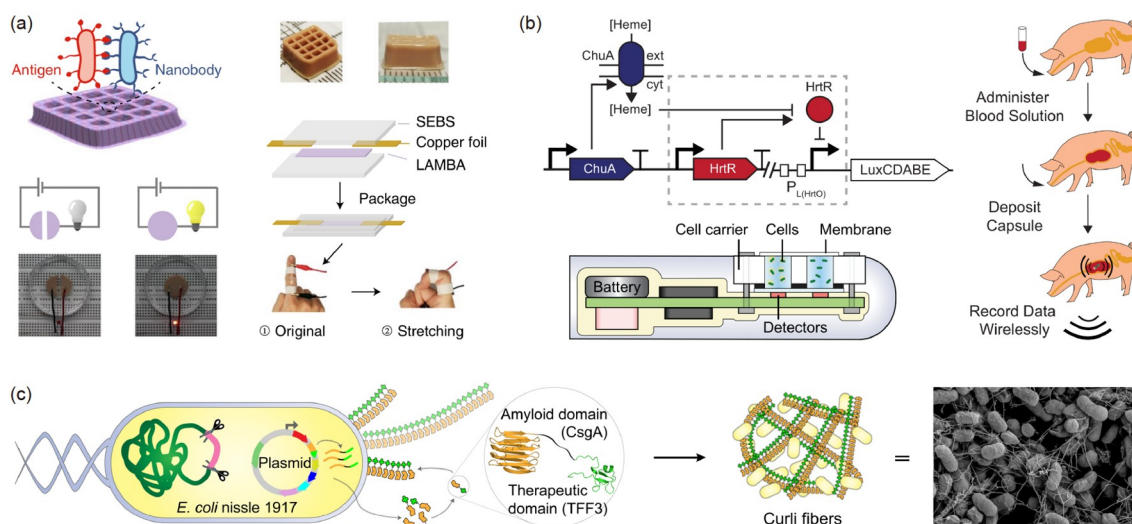


图 5 (网络版彩色)智能物质在生物医学领域的应用. (a) 可打印、自修复、用于可拉伸传感器的细菌黏附活组装机材料^[67]; (b) 工程细菌对血红素产生荧光响应,制作成的胶囊用于猪的胃出血模型^[69]; (c) 工程细菌产生卷曲纤维与三叶因子,促进肠道黏膜愈合^[71]

Figure 5 (Color online) Applications of intelligent matter in biomedicine. (a) Printable, self-healing living assembly of materials by bacterial adhesion, which can be used in stretchable sensors^[67]; (b) engineered bacteria generate a fluorescent response to heme, and are used in capsules for the pig gastric bleeding model^[69]; (c) engineered bacteria produce curli fibers and trefoil factors to promote mucosal healing^[71]

耐受性,将枯草芽孢杆菌孢子封装在金属有机框架颗粒中,孢子能够可控释放并保留可编程的化学物质响应性^[68]。

除体外传感外,工程菌株也能用于体内传感,有望成为新型的医学诊断方式。例如,Mimee等人^[69]开发了一种可摄入的胶囊,以替代胃镜检查消化道出血。研究人员将大肠杆菌改造为响应血红素输入、荧光素酶输出的菌株,接触到红细胞裂解物中的血红素约1 h后,可观察到明显的荧光。集成工程菌株和光电传感器、无线传输装置到胶囊中,可实现猪消化道中血液的原位检测(图5(b))。Cooper等人^[70]改造贝氏不动杆菌,使其能在体内检测肿瘤DNA。工程菌株的基因组经过设计,能够与结直肠癌DNA同源重组,进而携带卡那霉素抗性和GFP基因,可被平板筛选检测到。基于精确构建的基因回路,活体生物传感器具有高灵敏性和特异性,但检出时间可能长达数小时,检测速度仍有待提高。

活体物质还可被用于医学治疗,例如自我再生的生物膜可作为组织黏合剂。Praveschotinunt等人^[71]在大肠杆菌Nissle 1917的卷曲纤维CsgA上融合三叶因子(trefoil factor, TFF),CsgA和TFF分别促使细菌黏附和上皮细胞恢复。这种工程菌口服后在肠道中繁殖,黏附于伤口或炎症部位,起到屏障的作用;TFF促进黏膜愈合与免疫调节,共同抵御肠腔内有害物质的侵袭(图5(c))。邓君研究团队^[72]将工程乳酸乳球菌NZ9000封装在水凝胶中,菌株可持续分泌血管内皮生长因子和乳酸,分别加速血管生成并调节巨噬细胞状态,使糖尿病

患者的伤口更快愈合。除工程菌以外,工程哺乳动物细胞也可用于治疗癌症、内分泌失调等疾病^[73]。当然,这些活体智能物质的疗法目前仍处于早期发展阶段,进入临床试验的案例仍然较少^[74]。

4 总结与展望

本文介绍了智能物质的基本概念、关键要素与典型应用。智能物质包括传感器、驱动器、存储器以及介导其相互作用的复杂网络。智能物质的功能从复杂的相互作用网络中涌现出来,并具有信息属性,以实现功能的调控、编码与进化,从而提供一个通用的材料平台。目前,智能物质的创制途径主要包括“自下而上”和“自上而下”,分别代表了合成材料化学与合成生物学的前沿方向。前者主要涉及基本元件的开发和相互作用的设计,后者主要涉及功能元件的开发和基因通路的改造。虽然研究仍处于起步阶段,但是智能物质已经被应用在柔性器件、软体机器人和生物医学等多个领域,展现出广阔的发展前景。我们认为,智能物质的研究是物质科学的机遇与挑战,是一个高度交叉的研究方向,集成了数学、物理、化学和生物等多学科知识,并需要信息论、控制论和系统论的指导。未来的智能物质研究将从简单混合物走向物质体系,从精密加工走向自组织成形,从热力学平衡态走向非平衡态,从构效关系的线性预测走向非线性预测,并最终从单一、专门化的功能材料走向复杂、通用的智能体系。

参考文献

- 1 Zhu S, Yu T, Xu T, et al. Intelligent computing: The latest advances, challenges, and future. *Intell Comput*, 2023, 2: 0006
- 2 Kaspar C, Ravoo B J, van der Wiel W G, et al. The rise of intelligent matter. *Nature*, 2021, 594: 345–355
- 3 Zunger A. Inverse design in search of materials with target functionalities. *Nat Rev Chem*, 2018, 2: 0121
- 4 Åström K J, Kumar P R. Control: A perspective. *Automatica*, 2014, 50: 3–43
- 5 Yoshihito A. Information processing using intelligent materials—Information-processing architectures for material processors. *J Intell Mater Syst Struct*, 1994, 5: 418–423
- 6 Miller J F, Harding S L, Tufte G. Evolution-in-materio: Evolving computation in materials. *Evol Intel*, 2014, 7: 49–67
- 7 Cademartiri L, Bishop K J M. Programmable self-assembly. *Nat Mater*, 2015, 14: 2–9
- 8 Wegst U G K, Bai H, Saiz E, et al. Bioinspired structural materials. *Nat Mater*, 2015, 14: 23–36
- 9 Tang T C, An B, Huang Y, et al. Materials design by synthetic biology. *Nat Rev Mater*, 2020, 6: 332–350
- 10 Wang S, Gerlach G, Körner J. A study of smart hydrogels as sensing elements in gaseous environment for VOC detection. *Polymer*, 2023, 278: 126009
- 11 Le X, Shang H, Gu S, et al. Fluorescent organohydrogel with thermal-induced color change for anti-counterfeiting. *Chin J Chem*, 2021, 40: 337–342
- 12 Kang Y F, Chen W K, Teng K X, et al. Aggregation turns BODIPY fluorophores into photosensitizers: Reversibly switching intersystem crossing on and off for smart photodynamic therapy. *CCS Chem*, 2022, 4: 3516–3528

- 13 Ge Y, Zeng J, Hu B, et al. Bioinspired flexible film as intelligent moisture-responsive actuators and noncontact sensors. *Giant*, 2022, 11: 100107
- 14 Peng G, Jin H, Liu F, et al. Biomimetic ultrathin pepsomes for photo-controllable catalysis. *Sci China Chem*, 2022, 65: 2444–2449
- 15 Daeneke T, Khoshmanesh K, Mahmood N, et al. Liquid metals: Fundamentals and applications in chemistry. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 4073–4111
- 16 Sheng L, Zhang J, Liu J. Diverse transformations of liquid metals between different morphologies. *Adv Mater*, 2014, 26: 6036–6042
- 17 Yi L, Ding Y, Yuan B, et al. Breathing to harvest energy as a mechanism towards making a liquid metal beating heart. *RSC Adv*, 2016, 6: 94692–94698
- 18 Tang J, Zhao X, Li J, et al. Liquid metal phagocytosis: Intermetallic wetting induced particle internalization. *Adv Sci*, 2017, 4: 1700024
- 19 Zhang Q L, Deng Z S, Liu J. Liquid metal: Can life be made from it (in Chinese)? *Science*, 2018, 70: 1–8 [张晴蕾, 邓中山, 刘静. 液态金属: 可否制造金属基生命? *科学*, 2018, 70: 1–8]
- 20 Ren L, Xu X, Du Y, et al. Liquid metals and their hybrids as stimulus-responsive smart materials. *Mater Today*, 2020, 34: 92–114
- 21 Santiago G M, Liu K, Browne W R, et al. Emergence of light-driven protometabolism on recruitment of a photocatalytic cofactor by a self-replicator. *Nat Chem*, 2020, 12: 603–607
- 22 Liu B, Pappas C G, Zangrando E, et al. Complex molecules that fold like proteins can emerge spontaneously. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 1685–1689
- 23 Pappas C G, Liu B, Marić I, et al. Two sides of the same coin: Emergence of foldamers and self-replicators from dynamic combinatorial libraries. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 7388–7393
- 24 Zhang P, Lan Z, Wei J, et al. Photodeformable azobenzene-containing polyimide with flexible linkers and molecular alignment. *ACS Macro Lett*, 2021, 10: 469–475
- 25 Huang X, Qin L, Wang J, et al. Multiple shape manipulation of liquid crystal polymers containing Diels-Alder network. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2208312
- 26 Shi Y, Askounis E, Plamthottam R, et al. A processable, high-performance dielectric elastomer and multilayering process. *Science*, 2022, 377: 228–232
- 27 Urban M W, Davydovich D, Yang Y, et al. Key-and-lock commodity self-healing copolymers. *Science*, 2018, 362: 220–225
- 28 He X, Aizenberg M, Kuksenok O, et al. Synthetic homeostatic materials with chemo-mechano-chemical self-regulation. *Nature*, 2012, 487: 214–218
- 29 Dirks R M, Pierce N A. Triggered amplification by hybridization chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15275–15278
- 30 Okamoto A, Tanaka K, Saito I. DNA logic gates. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 9458–9463
- 31 Seelig G, Soloveichik D, Zhang D Y, et al. Enzyme-free nucleic acid logic circuits. *Science*, 2006, 314: 1585–1588
- 32 Qian L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades. *Nature*, 2011, 475: 368–372
- 33 Xiong X, Zhu T, Zhu Y, et al. Molecular convolutional neural networks with DNA regulatory circuits. *Nat Mach Intell*, 2022, 4: 625–635
- 34 Qian L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*, 2011, 332: 1196–1201
- 35 Fink T, Lonzarić J, Praznik A, et al. Design of fast proteolysis-based signaling and logic circuits in mammalian cells. *Nat Chem Biol*, 2019, 15: 115–122
- 36 Smith A J, Thomas F, Shoemark D, et al. Guiding biomolecular interactions in cells using *de novo* protein-protein interfaces. *ACS Synth Biol*, 2019, 8: 1284–1293
- 37 Chen Z, Kibler R D, Hunt A, et al. De novo design of protein logic gates. *Science*, 2020, 368: 78–84
- 38 Cameron D E, Bashor C J, Collins J J. A brief history of synthetic biology. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 381–390
- 39 DiMarco R L, Heilshorn S C. Multifunctional materials through modular protein engineering. *Adv Mater*, 2012, 24: 3923–3940
- 40 Rodrigo-Navarro A, Sankaran S, Dalby M J, et al. Engineered living biomaterials. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 1175–1190
- 41 Liu X, Tang T C, Tham E, et al. Stretchable living materials and devices with hydrogel-elastomer hybrids hosting programmed cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 2200–2205
- 42 Tay P K R, Nguyen P Q, Joshi N S. A synthetic circuit for mercury bioremediation using self-assembling functional amyloids. *ACS Synth Biol*, 2017, 6: 1841–1850
- 43 Huang J, Liu S, Zhang C, et al. Programmable and printable *Bacillus subtilis* biofilms as engineered living materials. *Nat Chem Biol*, 2019, 15: 34–41
- 44 Diehl A, Roske Y, Ball L, et al. Structural changes of TasA in biofilm formation of *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 3237–3242
- 45 Lee K Y, Buldum G, Mantalaris A, et al. More than meets the eye in bacterial cellulose: Biosynthesis, bioprocessing, and applications in advanced fiber composites. *Macromol Biosci*, 2014, 14: 10–32
- 46 Florea M, Hagemann H, Santosa G, et al. Engineering control of bacterial cellulose production using a genetic toolkit and a new cellulose-producing strain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E3431

- 47 Gilbert C, Tang T C, Ott W, et al. Living materials with programmable functionalities grown from engineered microbial co-cultures. *Nat Mater*, 2021, 20: 691–700
- 48 Wang L, Zhang X, Tang C, et al. Engineering consortia by polymeric microbial swarmbots. *Nat Commun*, 2022, 13: 3879
- 49 Wang P A, Xiao H, Zhong J J. CRISPR-Cas9 assisted functional gene editing in the mushroom *Ganoderma lucidum*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104: 1661–1671
- 50 Schaumberg K A, Antunes M S, Kassaw T K, et al. Quantitative characterization of genetic parts and circuits for plant synthetic biology. *Nat Methods*, 2016, 13: 94–100
- 51 Lienert F, Lohmueller J J, Garg A, et al. Synthetic biology in mammalian cells: Next generation research tools and therapeutics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 95–107
- 52 McCracken J M, Donovan B R, White T J. Materials as machines. *Adv Mater*, 2020, 32: 1906564
- 53 Cooper C B, Nikzad S, Yan H, et al. High energy density shape memory polymers using strain-induced supramolecular nanostructures. *ACS Cent Sci*, 2021, 7: 1657–1667
- 54 Ni C, Chen D, Yin Y, et al. Shape memory polymer with programmable recovery onset. *Nature*, 2023, 622: 748–753
- 55 Ohm C, Brehmer M, Zentel R. Liquid crystalline elastomers as actuators and sensors. *Adv Mater*, 2010, 22: 3366–3387
- 56 Li S, Bai H, Liu Z, et al. Digital light processing of liquid crystal elastomers for self-sensing artificial muscles. *Sci Adv*, 2021, 7: eabg3677
- 57 Guo Y, Liu L, Liu Y, et al. Review of dielectric elastomer actuators and their applications in soft robots. *Adv Intell Syst*, 2021, 3: 2000282
- 58 Lv J, Liu Y, Wei J, et al. Photocontrol of fluid slugs in liquid crystal polymer microactuators. *Nature*, 2016, 537: 179–184
- 59 Lee Y, Song W J, Sun J Y. Hydrogel soft robotics. *Mater Today Phys*, 2020, 15: 100258
- 60 Qin M, Sun M, Bai R, et al. Bioinspired hydrogel interferometer for adaptive coloration and chemical sensing. *Adv Mater*, 2018, 30: 1800468
- 61 Rus D, Tolley M T. Design, fabrication and control of soft robots. *Nature*, 2015, 521: 467–475
- 62 Whitesides G M. Soft robotics. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 4258–4273
- 63 Ren L, Li B, Wei G, et al. Biology and bioinspiration of soft robotics: Actuation, sensing, and system integration. *iScience*, 2021, 24: 103075
- 64 Ilievski F, Mazzeo A D, Shepherd R F, et al. Soft robotics for chemists. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 1890–1895
- 65 Li G, Chen X, Zhou F, et al. Self-powered soft robot in the Mariana Trench. *Nature*, 2021, 591: 66–71
- 66 Ma Z, Xie Y, Mao J, et al. Thermoplastic dielectric elastomer of triblock copolymer with high electromechanical performance. *Macromol Rapid Commun*, 2017, 38: 1700268
- 67 Chen B, Kang W, Sun J, et al. Programmable living assembly of materials by bacterial adhesion. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 289–294
- 68 Liu Y, Wu M, Kang A, et al. Living seed materials made by metal–organic framework-encapsulated *Bacillus subtilis* spore. *Adv Funct Mater*, 2023, 34: 2309288
- 69 Mimee M, Nadeau P, Hayward A, et al. An ingestible bacterial-electronic system to monitor gastrointestinal health. *Science*, 2018, 360: 915–918
- 70 Cooper R M, Wright J A, Ng J Q, et al. Engineered bacteria detect tumor DNA. *Science*, 2023, 381: 682–686
- 71 Praveschotinunt P, Duraj-Thatte A M, Gelfat I, et al. Engineered *E. coli* Nissle 1917 for the delivery of matrix-tethered therapeutic domains to the gut. *Nat Commun*, 2019, 10: 5580
- 72 Lu Y, Li H, Wang J, et al. Engineering bacteria-activated multifunctionalized hydrogel for promoting diabetic wound healing. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2105749
- 73 Cubillos-Ruiz A, Guo T, Sokolovska A, et al. Engineering living therapeutics with synthetic biology. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 941–960
- 74 Yan X, Liu X, Zhao C, et al. Applications of synthetic biology in medical and pharmaceutical fields. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 199

Summary for “智能物质的创制与应用”

Intelligent matter: From scientific concept to emerging applications

Feng-Yi Jiang¹, Yu Shao¹ & Wen-Bin Zhang^{1,2*}¹ Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Polymer Chemistry & Physics of Ministry of Education, Center for Soft Matter Science and Engineering, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;² Beijing Academy of Artificial Intelligence, Beijing 100084, China* Corresponding author, E-mail: wenbin@pku.edu.cn

With the rise of artificial intelligence, intelligent matter has become a frontier hotspot at the intersection of computer science and physical science including chemistry, biology, and materials. People expect to imitate living organisms and construct a “living” material system with features of intelligence, to understand the materials foundation of intelligence and further expand the types and mechanisms of artificial intelligence. Intelligent matter includes sensors, actuators, memory, and networks that mediate their interactions. It is capable of perceiving environment stimuli, processing information, making decisions, and responding/adapting. It originates from molecules, but goes beyond molecules. As a whole, completely new properties and functions could emerge from this complex mixture, or so-called “system”. This review aims to provide a brief introduction to the basic concept, key elements, and typical applications of intelligent matter.

Intelligent matter is a complex system assembled from molecules, which is capable of performing specific functions, and can learn, adapt, and evolve autonomously. To understand intelligent matter, we should not only focus on its chemical composition, static structure and dynamic transformation, but also on the interaction network between components and the “emergence” phenomena derived from the system. As a system on the whole, intelligent matter realizes the functional regulation with intelligent characteristics through an interaction network based on feedback and compensation mechanisms. At a higher level of abstraction, intelligent matter, as a carrier of information, can achieve the encoding, heredity, and evolution of functions.

Currently, there are two main strategies to develop intelligent matter: “bottom-up” and “top-down”. The former strives to construct “from scratch” an entirely new system through the design of molecular composition and interaction network, bringing in the emergence of intelligence. Inorganics, organics, synthetic polymers and biomacromolecules can all serve as assembly motifs. The latter delves into engineering the existing system of living organisms with complex compositions and interaction networks, endowing it with new functional roles. In synthetic biology, prokaryotes such as *E. coli* bacteria and eukaryotes such as *S. cerevisiae* yeast have already been engineered to fulfill artificial functions.

As a complex system with adaptability and evolvability, intelligent matter has unique advantages in application. At present, there is still a big gap between the complexity of intelligent matter obtained by the above-mentioned two strategies, and each application has its own emphasis and context. For example, reconstructed responsive materials are often used in flexible devices responsive to thermal, electrical and chemical triggers. On this basis, people have built soft robots to accomplish difficult tasks. In comparison, modified living materials are often used in the biomedical field, such as wearable, self-healing sensors and tissue adhesives.

This review introduces the basic concept, key elements and typical applications of intelligent matter. Although the research is still in its infancy, intelligent matter has been applied in many fields including flexible devices, soft robotics and biomedicine, showing broad developmental prospects. We believe that the study of intelligent matter is an opportunity and challenge for materials science, and requires the guidance of information theory, cybernetics and systems theory. In the future, the research on intelligent matter will move from single and specialized functional materials to complex and general intelligent systems.

intelligent matter, molecular assembly, interaction network, emergence, synthetic biology, soft roboticsdoi: [10.1360/TB-2024-0173](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0173)