

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

纳米生物技术

姜忠义
成国祥
编著

化

383

版社



TB 383
20

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

纳米生物技术

姜忠义 成国祥 编著

化学工业出版社

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

纳米生物技术/姜忠义, 成国祥编著. --北京: 化学工业出版社, 2003.1
(高新技术科普丛书)
ISBN 7-5025-4324-4

I. 纳… II. ①姜…②成… III. 纳米材料-生物技术-普及读物 IV. TB383-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 000187 号

高新技术科普丛书

纳米生物技术

姜忠义 成国祥 编著

总策划: 陈逢阳 周伟斌

责任编辑: 陈志良

责任校对: 郑捷

封面设计: 于兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 5 $\frac{3}{4}$ 字数 145 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4324-4/Q·55

定 价: 14.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《高新技术科普丛书》编委会

主任

路甬祥 中国科学院院长，中国科学院院士，
中国工程院院士

委员

汪家鼎 清华大学教授，中国科学院院士
闵恩泽 中国石油化工集团公司石油化工科学研究院教授，
中国科学院院士，中国工程院院士
袁 权 中国科学院大连化学物理研究所研究员，
中国科学院院士
朱清时 中国科学技术大学教授，中国科学院院士
孙优贤 浙江大学教授，中国工程院院士
张立德 中国科学院固体物理研究所研究员
徐静安 上海化工研究院（教授级）高级工程师
冯孝庭 西南化工研究设计院（教授级）高级工程师

序

数万年来，人类一直在了解、开发、利用我们周围的自然界，同时不断地认识着自身，科学技术也从一开始就随着人类的生存需求而产生和发展着。人类发展史充分验证了邓小平“科学技术是第一生产力”的论断。科学技术的发展，促进了人类文明和社会的发展。

21 世纪是信息时代，21 世纪是生命科技的世纪，21 世纪是新材料和先进制造技术迅速发展和广泛应用的世纪，21 世纪是高效、洁净和安全利用新能源的世纪，21 世纪是人类向空间、海洋、地球内部不断拓展的世纪，21 世纪是自然科学发生重大变革、取得突破性进展的时代。科学技术的发展、新技术的不断涌现，必将引起新的产业革命，对我国这样的发展中国家来说，既是挑战，也是机遇，而能否抓住发展机遇，关键在于提高全民族的科学文化水平，造就一支具有科学精神、懂得科学方法、具有知识创新和技术创新能力的高素质劳动者队伍。所以，发展教育和普及科学知识、弘扬科学精神、提倡科学方法是我们应对世纪挑战的首要策略。为此，1999 年 8 月，江总书记在视察中国科学院大连化学物理研究所时进一步强调了科普工作的重要性：“在加强科技进步和创新的同时，我们应该大力加强全社会的科学普及工作，努力提高全民族的科学文化素质。这项工作做好了，就可以为科技进步和创新提供广泛的群众基础。”

为了普及和推广高新技术，化学工业出版社组织几位两院院士和专家编写了《高新技术科普丛书》。本套丛书的特点是：介绍当今科学产业中的一些高新技术原理、特点、重要地位、应用及产业化的现状与发展前景；突出“新”，介绍的新技术、新理论和新方法不仅经实践证明是成熟、可靠的，而且是有应用前景的实用技术；力求深入浅出，图文并茂，知识性、科学性与通俗性、可读性及趣味性的统一，并充分体现科学思想和科学精神对开拓创新的重

要作用。

《高新技术科普丛书》涉及与我国经济和社会可持续发展密切相关的高新技术，第一批9个分册包括绿色化学与化工、基因工程技术、纳米技术、高效环境友好的发电方式——燃料电池、最新分离技术（如超临界流体萃取、吸附分离技术、膜技术）、化学激光、生物农药等。本套丛书以后还将陆续组织出版多种高新技术分册。相信该套科普丛书对宣传普及科技知识、科学方法和科学精神，正确地理解、掌握科学，提高全民族的素质将会起到积极的作用。

洛育祥

2000年9月

前 言

纳米技术一般是指在纳米尺度范围内人类按照自己的意志直接操纵原子和分子或原子团和分子团,进行材料加工以及创制具有特定功能的产品等。一般来讲,纳米技术必须满足两个基本条件:尺寸约小于 100nm,同时必须具有由尺寸效应而导致的小尺寸效应、表面界面效应、量子尺寸效应和量子隧道效应等。

纳米技术作为一种空间平台技术,其研究范畴涉及了许多学科和技术领域如纳米物理学、纳米化学、纳米生物学、纳米电子学、纳米材料学、纳米机械学、纳米显微学、纳米医学、纳米测量学、纳米信息学等。

随着人们对生命领域认识的不断深入,可以认为生物世界是由纳米级单元构成,并且生命系统是由纳米尺度上的分子的行为所控制的。例如,血液中红血球的大小为 6000~9000nm,一般细菌的长度为 2000~3000nm,病毒尺寸一般为几十纳米,蛋白质的尺寸为 1~20nm,生物体内的 RNA 蛋白质复合体,线度在 15~20nm 之间,DNA 链的直径为 1nm 等。纳米粒子的尺寸比生物体内的大多数器官小,这为生物学提供了一个新的研究领域,即在纳米水平上,对细胞和生命进一步认识。相应地,对生命本身细微结构认识的深入将使人们不断得到启迪,有助于对细胞行为更好调控,促进新兴研究领域的发展。

最近两年国际上以生物学为中心的交叉学科(Bio-X)逐渐成为研究热点,纳米生物技术就是其中的典型代表。纳米生物技术把纳米材料科学、物理学与生物技术有机结合,在化学与生物纳米结构的构建以及生物大分子结构与功能关系的研究等方面具有重要作用,从而将把生物技术推向一个全新的发展阶段。

本书试图对纳米生物技术进行尽可能全面的描述。第 1 章介绍

了纳米生物技术的发展概况，第2章介绍了纳米生物材料，包括纳米生物高分子材料、纳米生物陶瓷、纳米生物复合材料、纳米结构组织工程支架材料以及模板法纳米生物材料制备科学与技术。第3章介绍了生物芯片和生物计算机。第4章介绍了分子马达和生物机器人。第5章介绍了分子探针和纳米生物传感器。第6章对纳米生物技术的研究动态和发展趋势进行了分析和预测。

本书第1、3、4、5、6章由姜忠义编写，第2章由成国祥编写。

由于作者学识和经验有限，对纳米生物技术的理解比较肤浅。加之纳米生物技术属于发展迅速的横断科学，涉及范围非常广泛，研究工作日新月异，因此，许多新进展和新成果在本书中的体现难免不够充分，内容也有不少疏漏甚至错误之处，敬请读者批评指正。

最后，感谢王春艳、吴洪、王艳强、李多、黄淑芳、冯海锋等同志在文字编辑方面的帮助。

姜忠义

2002年12月

内 容 提 要

本书是“高新技术科普丛书”之一。全书共分6章,第1章介绍了纳米生物技术的发展概况,第2章介绍了纳米生物材料,包括纳米生物高分子材料、纳米生物陶瓷、纳米生物复合材料、纳米结构组织工程支架材料等。第3章介绍了生物芯片和生物计算机。第4章介绍了分子马达和生物机器人。第5章介绍了分子探针和纳米生物传感器。第6章对纳米生物技术的研究动态和发展趋势进行了分析和预测。内容较为全面系统,图文并茂,深入浅出,力求通俗易懂,生动形象。

本书适用于在纳米科技和生物技术交叉领域从事研发工作的研究人员、技术人员、管理人员等阅读,同时,也可供大专院校相关专业的师生参考。

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 纳米生物材料	4
1.1.1 硅虫晶体管	5
1.1.2 生物电线	5
1.1.3 纳米陷阱	6
1.1.4 纳米管药	6
1.1.5 组织工程材料	7
1.2 生物芯片和生物计算机	9
1.2.1 生物芯片	9
1.2.2 生物计算机	11
1.3 分子马达	13
1.4 纳米探针	14
1.5 纳米通道技术	16
第 2 章 纳米生物材料	17
2.1 生物材料、纳米材料与纳米生物材料概述	17
2.2 高分子纳米生物材料	18
2.2.1 免疫检测	18
2.2.2 药物和基因纳米微粒载体	19
2.2.3 DNA 纳米技术和基因治疗	20
2.2.4 纳米脂质体——仿生物细胞的药物载体	21
2.2.5 生物分子吸附分离	22
2.2.6 介入诊断和治疗	22
2.3 纳米生物陶瓷材料	23
2.3.1 纳米细胞分离技术	25
2.3.2 细胞内部染色	26
2.3.3 抗菌和杀菌	26
2.4 纳米生物复合材料	27

2.5 纳米结构组织工程支架材料	28
2.5.1 组织工程支架材料	28
2.5.2 生物材料结构及与细胞间的相互作用	29
2.5.3 组装技术与超分子生物材料	31
2.6 模板法纳米生物材料制备科学与技术	33
2.6.1 模板技术概述	33
2.6.2 以小分子为模板——分子印迹高分子微球的制备与应用	35
2.6.3 以生物大分子为模板——蛋白质印迹高分子材料	44
2.6.4 乳液模板法及组织工程支架材料	49
2.7 结束语	53
第3章 生物芯片和生物计算机	55
3.1 生物芯片	55
3.1.1 概况	55
3.1.2 DNA 芯片	58
3.1.3 蛋白质芯片	73
3.2 纳米通道技术	82
3.2.1 α 溶血素的结构和特性	82
3.2.2 纳米通道技术研究进展	83
3.2.3 纳米通道技术的应用前景	84
3.3 生物分子计算和生物计算机	87
3.3.1 生物计算机的特点	89
3.3.2 生物计算研究进展	90
第4章 分子马达和纳米生物机器人	111
4.1 分子马达	111
4.1.1 旋转的分子马达 F_0F_1 -ATPase	114
4.1.2 直线运动马达	116
4.1.3 分子马达的研究与应用前景	125
4.2 纳米生物机器人	126
4.2.1 细胞就是纳米机器	126
4.2.2 形形色色的纳米生物机器人	129
4.2.3 技术上的瓶颈与挑战	132
第5章 分子探针和纳米生物传感器	135
5.1 纳米探针	135

5.1.1 生物探针	135
5.1.2 分子灯塔	137
5.1.3 活细胞的分子探针——绿色荧光蛋白	142
5.2 扫描探针显微镜	147
5.2.1 生物大分子结构和功能的关系研究	150
5.2.2 发展方向	154
5.3 纳米生物传感器	155
5.4 纳米粒子在生物分析中的应用	156
5.4.1 引言	156
5.4.2 金属纳米粒子在生物分析中的应用	157
5.4.3 荧光纳米球乳液在生物分析中的应用	158
5.4.4 发光量子点在生物分析中的应用	159
5.4.5 结束语	161
第6章 纳米生物技术研究动态和发展趋势	163
参考文献	166

第 1 章 绪 论

20 世纪 50 年代末, 诺贝尔奖获得者、物理学家 Richard Feynman 在发表的一篇著名的演讲中指出: 科学技术发展的途径有两条, 一条是“自上而下 (top-down)”的过程, 另一条是“自下而上 (bottom-up)”的过程。近几十年来, 科学技术一直沿着“自上而下”的微型化过程发展。如果由“自下而上”的途径用大工具制造出适合制造更小工具的小工具, 直到得到正好能够直接操纵原子和分子的工具, 这可能意味着化学将会变成这样一件事情-精确地按照你的安排一个一个地排放原子; 当我们在很小的尺度上对物质的构造拥有某种控制手段时, 我们将得到许多新的材料特性, 能做许多不同的事情; 如果能够在原子和分子水平上制造材料和器件, 就会有令人激动的崭新发现; 要使这样的事情发生, 就需要有一种能够操纵纳米结构和测量纳米结构特性的微型仪器。Feynman 的这段话, 实质上已预测到一种新的技术的出现, 这就是纳米技术。

1981 年, G. Binning 和 H. Rohrer 发明了扫描隧道显微镜 (STM), 用于观测物质表面的原子分布。1986 年, 美国的另两位科学家提出利用 STM 对物质进行原子或分子尺度上的加工测量。这一设想在次年被美国国际商用机器 (IBM) 公司试验成功。1987 年, IBM 公司用 STM 移动氙原子, 在镍晶体表面上“写”出了由 35 个氙原子组成的“IBM”字样。随后不久, 日本日立制作所用 STM 移去二硫化钼晶体表面上的一些原子, 留下的原子空位组成了每个字母只有 1.5nm 高的“PEACE'91”字样, 科学家们用 STM 搬移单个原子技术的成功, 一下子把人类带进了一个生机勃勃的高新技术领域——纳米技术领域。

纳米技术正式步入科学技术界一般从 1990 年算起。1990 年 7 月, 在美国巴尔的摩召开了第一届国际纳米科学技术会议。国际性

学术刊物《Nanotechnology》也于1990年正式创刊。最近,美国IBM公司首席科学家Armstrong指出:“正像20世纪70年代微电子技术引发的信息革命一样,纳米技术将成为下一个世纪信息时代的核心。”作为21世纪的高新科技领域,纳米技术为信息技术、生命科学、分子生物学、新材料等的发展提供一个新的技术基础。科学家称纳米技术为“固体物理学最后一个未开发的辽阔领域”,“将引起一场产业革命”。因此,科技发达国家为抢占这一高新技术生长点、制高点,都竞相将其列为面向21世纪的战略性的基础研究的优先项目,在人力、财力、物力上下力投入。1991年4月鉴于海湾战争的经验总结,美国正式把纳米技术列入“对国家繁荣和国家安全至关重要”的技术,高级研究计划局、国家科学基金会、国家标准与技术研究所等机构以大量资金支持纳米研究开发。在纳米制作领域,美国国家自然科学基金会建立了国家纳米制作用户网络。日本利用微米和纳米技术的主要部门是汽车制造、工艺自动化和医疗设备等工业。欧洲科学基金会建议把纳米技术列为第五个框架计划的一个优先研究领域。德国的一些研究机构和企业也在进行纳米技术的大规模研究开发。法国有一个“纳米技术俱乐部”,有许多工业界和学术界的成员参与其中。英国国家物理实验室推出了国家纳米技术计划,贸工部推出了LINK纳米技术管理计划,科学与工程科学研究委员会推出了纳米技术管理计划。现在,英国有1000家公司、30所大学和7个研究机构积极开展各种纳米技术的应用研究。这些都说明了纳米科技已成为国际科学界和工程技术界关注的热点。我国也不失时机地开展了纳米技术的研究和开发,有力地推动了我国纳米技术的迅速发展。

目前,“纳米技术”尚无精确定义,一般是指在纳米尺度范围内人类按照自己的意志直接操纵原子和分子或原子团和分子团,进行材料加工以及创制具有特定功能的产品等。一般来讲,纳米技术必须满足两个基本条件:尺寸约小于100nm,同时必须具有由尺寸效应而导致的独特的、非同寻常的或大大提高了的物理、化学或生物性能。如果在颗粒尺寸上满足了条件,但不具有由尺寸减小所

产生的奇异性能如小尺寸效应、表面界面效应、量子尺寸效应和量子隧道效应等，那就不能称为纳米技术。

纳米技术作为一种空间平台技术研究，其范畴涉及了许多学科和技术领域，如纳米物理学 (nanophysics)、纳米化学 (nanotechnology)、纳米生物学 (nanobiology)、纳米电子学 (nanoelectronics)、纳米材料学 (nanometer material science)、纳米机械学 (nanomechanics)、纳米显微学 (nanoscopy)、纳米医学 (nanomedicine)、纳米测量学 (nanometrology)、纳米信息学 (nanoinformatics)、纳米生物技术 (nanobiotechnology) 等。

从现代生物技术发展中，我们不难发现很多分子生物系统本身就是一些完美的纳米机器，从而构成了纳米技术可行性证明。事实上，生物技术方法已经成为通向纳米技术的方法之一。

生物技术和纳米技术的重要区别在于前者只把自己限制在生物学领域，而纳米技术是一种横断技术。它能与各种学科结合起来，促进各学科的发展，也能在其他学科的发展进步中达到自身的完善。

纳米生物技术将纳米技术和生物技术相集成，将成为现代生物工程的重要组成部分，并将在生命科学、医学、材料学、环境科学等诸多领域具有良好的应用前景。

随着人们对生命领域的认识的不断深入，可以认为生物世界是由纳米级单元构成，并且生命系统是由纳米尺度上的分子的行为所控制的。例如，血液中红血球的大小为 $6000\sim 9000\text{nm}$ ，一般细菌的长度为 $2000\sim 3000\text{nm}$ ，病毒尺寸一般为几十纳米，蛋白质的尺寸为 $1\sim 20\text{nm}$ ，生物体内的 RNA 蛋白质复合体，线度在 $15\sim 20\text{nm}$ 之间，DNA 链的直径为 1nm 等。纳米粒子的尺寸比生物体内的大多数器官小，这为生物学提供了一个新的研究领域，即在纳米水平上，对细胞和生命进一步认识。相应的，对生命本身细微结构认识的深入将使人们不断得到启迪，有助于对细胞行为更好调控，促进新兴研究领域的发展。因此，将纳米技术与生物技术相结合的纳米生物技术不仅对探索生命本质具有重大科学意义，而且具

有重要的应用价值。

纳米生物技术在自然界不难找到合适的原型。例如，酶类作为分子机器可以连接、断裂或重排分子间的键；肌肉的运动通过分子机器拉动纤维来实现。作为数据存储系统的 DNA 将数据指示传递给生产蛋白质的分子机器——核糖体。应当指出，自然界的分子组装水平远远超出人类现有的加工技术所能够达到的最高水平。例如，直径约为 $1\mu\text{m}$ 的大肠杆菌的一个细胞的存储容量就相当于一张高密度软盘的存储容量；一个核糖体分子能够以 50 多种蛋白质为前驱体进行有序自组装；真核细胞指导核苷酸合成 DNA 的出错概率仅有 10^{-11} ；绿色植物所转化的能量和合成的有机化学品的吨位数比世界上现有的化工厂的总生产能力还要多。模仿生物系统的能力来转化和传输能量、合成专用有机化学品、生产生物物质、储存信息、识别、感觉、信号发送、运动、自组装和复制代表着未来的巨大挑战，也构成了现代生物技术——纳米生物技术的内涵。

1.1 纳米生物材料

生物材料已是大家熟知的内容，如用于制衣、皮带的动物皮革是生物材料；用于镶牙和制作隐形眼镜的材料，尽管不是生物制品，但是被用于生物体内，也可以归于生物材料。纳米生物材料也可以分为两类，一类是适合于生物体内应用的纳米材料，它本身可以是具有生物活性的，也可以不具有生物活性，仅仅易被生物体接受，而不引起不良反应。另一类是利用生物分子的特性而发展的新型纳米材料，它们可能不再被用于生物体，而被用于其他纳米技术或微制造。

纳米生物材料的制造很大程度上是受生物矿化过程的启发。生物矿化是指在生物体内形成矿物质（生物矿物）的过程。生物矿化区别于一般矿化的显著特征是，它通过有机大分子和无机物离子在界面处的相互作用，从分子水平控制无机矿物的析出，从而使生物矿物具有特殊的多级结构和组装方式。生物矿化中，由细胞分泌的自组装的有机物对无机物的形成起模板作用，使无机矿物具有一定

的形状、尺寸、取向和结构。生物矿化为纳米生物材料的设计加工提供了有效的手段。

1.1.1 硅虫晶体管

美国和北爱尔兰的研究者偶然发现了一种能够嗅出生物战所用的毒气的“活半导体”。对此一种解释是：在清洗半导体芯片时，溶解于超纯水中的半导体材料会围绕细菌结晶，形成细菌的保护层。研究者们已经开始尝试将外面包上硬壳的细菌用于制造生物晶体管：在呼吸和光合作用等产生电子转移的生物过程中，光照或者器官的水汽能诱导细菌产生电子，控制生物晶体管的开启。

1.1.2 生物电线

DNA 双螺旋结构发现后，人们就有了关于 DNA 电子传输能力的想法，DNA 分子介导的电子传输被认为与 DNA 损伤及修复有关，因此，在生命活动中非常重要，吸引了许多科学家参与这一领域。例如，当 DNA 分子受到电离辐射或紫外线照射时会产生电子，这个电子被别的原子捕获之前可能将沿着 DNA 分子链运动。因此，DNA 可能是快速的、不依赖于距离的电子转移通道。另外，则是基于将 DNA 作为纳米导线和纳米器件这一想法。DNA 在自然界含量丰富：DNA 的物理、化学性质非常稳定；DNA 具有独特的化学性质。碱基之间的互相配对以及在蛋白作用下的可变性，使得它比较容易操作；最重要的是，DNA 的直径仅为 2nm，而其长度跨越微观和宏观，如果可能它是作为纳米导线和分子器件的合适材料。

对于 DNA 分子的导电性的直接测量得到了一些自相矛盾的结果，有的认为是导体，半导体，有的认为是绝缘体，最近的测量结果表明 DNA 分子在一定条件下具有超导体性质。研究还表明 DNA 与 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 等二价金属离子形成的复合物表现出分子导线的行为。关于 DNA 导电性的争论仍在继续，这方面的任何进展，必将引起人们的极大兴趣。

近来，科学家通过在 DNA 的表面覆盖金属原子的培植方法，合成了导电的 DNA 链。Jeremy Lee 等人发现通过 pH 值的适当调