

纳米科普丛书

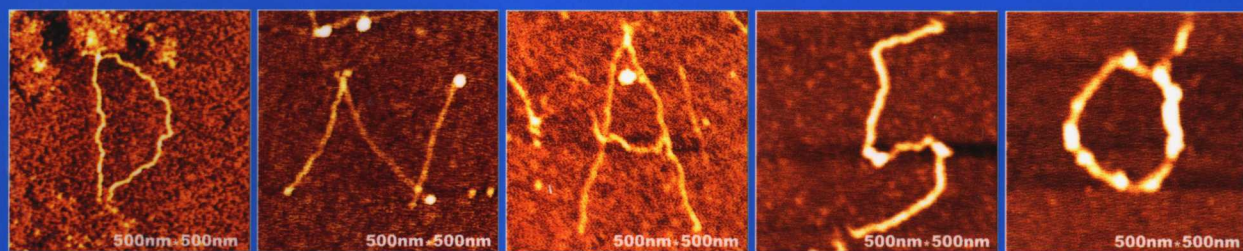
Molecular Surgery and Nanomedicine

分子手术与纳米诊疗

纳米生物学及其应用

李民乾 胡 钧 张 益 著

谨以此纪念DNA双螺旋结构发现50周年



"D", "N", "A" and "50" formed by DNA molecule itself

上海科学技术文献出版社

(.1)

本书出版得到 2 0 0 2 年上海科普创作出版专项资金的资助

纳米科普丛书

分子手术与纳米诊疗

韩启德 题

李民乾 胡 钧 张 益 著

图书在版编目 (C I P) 数据

分子手术与纳米诊疗: 纳米生物学及其应用/李民乾等著. — 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005. 1

ISBN 7-5439-2334-3

I. 分... II. 李... III. ①纳米材料-应用-生物医学工程②纳米材料-生物技术 IV. ①R318②TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 046618 号

责任编辑: 陈云珍

封面设计: 逸飞视觉设计

分子手术与纳米诊疗

——纳米生物学及其应用

李民乾 胡 钧 张 益 著

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

全 国 新 华 书 店 经 销

常熟市华顺印刷有限公司印刷

*

开本 787 × 1092 1/16 印张 9.25 字数 196 000

2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1-3 000

ISBN 7-5439-2334-3/T · 761

定价: 38.00 元

<http://www.sstlp.com>

李民乾 教授，博士生导师。1962年毕业于复旦大学物理系，先后在德国、美国和日本开展访问研究。目前任上海市纳米科技专家委员会委员；中科院上海应用物理研究所学术委员会副主任；中科院上海生命科学研究学术委员会委员。1987年起从事扫描隧道显微学和纳米科技研究；是中国科学院“九五”有关纳米生物学的重大基础研究项目负责人，并获上海市科技进步一等奖；中国科学院自然科学一等奖和国家自然科学三等奖等。为国家级有突出贡献的中青年科学家。任上海市2049试点项目《改变人类生活的纳米科技》主编。主要研究方向是：纳米生物学和纳米生物技术。



胡 钧 理学博士，现任上海交通大学教授。1986年毕业于中国科技大学近代物理系，获学士学位。1989年毕业于中国科学院上海原子核研究所（现中科院上海应用物理研究所），获理学硕士。1999年毕业于复旦大学生理学与生物物理系，获理学博士。目前致力于开展物理和生物的交叉研究，包括单分子水平研究生物大分子的结构和功能、水的纳米特性及其生物学效应、新一代测序策略研究等。并于1999年12月获教育部上海交通大学“长江教授”。



张 益 理学博士，现为中科院上海应用物理研究所副研究员。1993年毕业于兰州大学，获理学学士学位。2001年毕业于中国科学院上海应用物理研究所，获理学博士学位。2003年获美国Northwestern大学化学系博士后。目前主要从事纳米科技方面的研究，涉及到的研究领域有纳米生物学和蘸笔纳米刻蚀技术(Dip-pen Nanolithography)等。

序

自 20 世纪 50 年代人类发现 DNA 双螺旋结构以来,在分子水平上研究生命现象与规律逐渐成为主流,分子生物学蓬勃发展,生物与医学技术日新月异。但目前所有分子生物学的研究方法都只能观察到一群分子活动的平均结果。在人类基因组学、蛋白组学、生物信息学等继续发展的同时,人们希望更深入细致地观察到单个分子的形态与活动规律,并有目的地操纵它们,单分子生物学(Single Molecular Biology)的呼声渐高。恰在其时,纳米技术兴起,生物学与纳米技术交叉的学科——纳米生物学就应运而生。有人预言,纳米生物学的发展将引起生物学的又一次革命。

现代医学的发展有赖于生物学的研究成果。半个世纪以来分子生物学的发展使医学进入了一个崭新的发展阶段。可以预见,随着纳米生物学的发展,人类将能在新的分子尺度上揭示人体的奥秘,并更加自由地操纵与医学有关的重要生物分子。生物芯片和纳米生物传感器等技术的发展将大大推动在分子水平上对疾病的诊断;而基于纳米颗粒的靶向药物与控制药物、用纳米材料提供的新型医用材料以及单分子基因操纵将产生无数更加有效的疾病治疗方法。

学科交叉是原始创新的重要源泉,但正如俗话说,“隔行如隔山”,学科交叉又是非常困难的事情。从事学科交叉需要勇气,需要智慧,需要广博的知识面,需要善于合作。李民乾教授具备了上述条件,因此成为学科交叉的成功者,在纳米生物学乃至纳米生物学与医学的交叉方面取得了可喜的成绩。我第一次见到李民乾教授是在三年多前北京大学无线电系举行的一次讲座上,听他讲DNA的分子操纵。一位物理学家对分子生物学具有浓厚兴趣,而且居然已经能够初步操纵单个DNA分子,钦佩之情油然而生。后来我也开始热心于单分子

生物学研究,并从不同渠道获悉李民乾教授在单分子操纵方面不断取得进展,还知道他开始思考将他的研究与医学联系起来,因而常常受到鼓舞。最近李民乾教授所写的《分子手术与纳米诊疗——纳米生物学及其应用》一书,则是他又一丰硕成果。

本书比较全面地介绍了纳米生物学的基础知识以及在医学方面可能应用的前景。考虑到不同知识背景的读者在理解交叉学科知识时通常遇到的困难,本书采用高级科普读物的写法,从有关历史背景与最基础的常识开始,由浅入深,以生动活泼的语言娓娓道来,并配以大量精美的照片和卡通图示,将读者一步一步引向深入。我想只有作者具有亲自从事这方面科研的经历,才有可能对所述及的内容有如此深刻的理解,也因此才有可能将深奥难懂的道理表达得如此清晰易懂。

本书的另一个特点是充满人文精神,并体现出艺术与科学的完美结合。总之,我认为这是一本难得的好书,相信不仅对从事纳米生物学与纳米医学的专门研究人员具有重要参考价值,而且对有志于从事与生物医学实行交叉研究的各学科研究人员,以及广大生物医学学科的研究人员和研究生们也是值得一读的。

中国科学院院士
北京大学常务副校长
中国人民代表大会
常务委员会副委员长

韩启德

2004年8月

前 言

科学的力量在于大众对它的理解。

—弗·培根

当今纳米科技受到各国政府和社会各界的特别重视和关注,将纳米科技视作决定国力和经济竞争力的战略发展方向。

纳米生物学的突起和纳米生物技术的广阔前景,更吸引人们的视点汇聚到这个富有生命力的交叉领域。物理学家和生物学家都感到这两个学科间的交叉互动不仅会引导基于纳米科技的生物学的革新,也会促进基于生物学的纳米技术的长足发展。

基于我们在该领域十多年的科研成果,并综合国际上的最新进展,我们撰写了《分子手术与纳米诊疗——纳米生物学及其应用》。本书主要有四方面的内容:

(1) 前三章介绍什么是纳米、纳米科技及研究纳米世界的工具——纳米显微镜。

(2) 对纳米生物学的基础研究,特别是单分子成像、单分子操纵和分子间相互作用力的精确测定作了概述。

(3) 对纳米生物学的应用——纳米生物技术的主要领域:生物芯片、纳米医学、分子手术的应用和纳米生物系统作较详细和较开放的介绍。

(4) 对纳米科技、生物技术和信息技术的交汇技术,以及这种交汇对生物学、对纳米科技,甚至对整个人类生活和生产方式的影响作了展望。

本书采用图文并重的形式,希望能给读者较生动、丰富的信息,并留有想像的空间。希望本书能起到科普和教学的双重作用,本书是作者的初次尝试,不妥之处恳请各位专家和广大读者批评指正。

李民乾 胡 钧 张 益

2004年8月

目 录

CONTENTS

序	韩启德	1
前 言		1

上篇 基础研究 (纳米生物学)

第一章 纳米与纳米科技

1.1 什么是纳米和纳米科技	4
1.2 纳米是分子的尺度	5
1.3 社会发展与标志性空间尺度的变化	6
1.4 纳米科技的诞生	7
1.5 第一届国际纳米科技会议——纳米科技诞生的标志	10
1.6 纳米材料与纳米科技	11
1.7 纳米精神：“更小”	12

第二章 纳米显微镜

——纳米世界的“眼”和“手”

2.1 三代显微镜	14
2.2 STM 是如何工作的?	15
2.3 原子力显微镜 (AFM)	17
2.4 扫描近场光学显微镜 (SNOM)	22

第三章 纳米生物学简介

3.1 纳米生物学——典型的交叉学科	26
3.2 纳米生物学研究中的新方法、新技术	28
3.3 生命中的“纳米”	29
3.4 分子纳米技术	30

第四章 单分子成像

4.1 单分子成像的特点	33
--------------------	----

4.2 DNA 单分子成像·····	33
4.3 蛋白质单分子成像·····	34
4.4 DNA 和蛋白质复合物的单分子成像·····	36
4.5 单分子荧光·····	38
4.6 动态单分子成像·····	40
4.7 染色体的 AFM 图像·····	43
4.8 单分子特征谱·····	43

第五章 分子手术

——单分子纳米操纵

5.1 单分子操纵简述·····	47
5.2 STM 和 AFM 对小分子的操纵·····	47
5.3 激光镊子·····	48
5.4 如何拉直 DNA?·····	50
5.5 分子手术(Molecular Surgery)·····	51
5.6 单个 DNA 分子的纳米操纵·····	57
5.7 蛋白质的纳米操纵·····	60
5.8 虚拟现实(VR)纳米技术·····	61

第六章 分子间相互作用力的精确测量

——“皮牛顿力”的概念

6.1 分子间的相互作用力·····	65
6.2 分子间相互作用力的精确测量——“皮牛顿力”的概念·····	66
6.3 小结·····	70

下篇 应用 (纳米生物技术)

第七章 生物芯片

7.1 DNA 芯片·····	74
7.2 蛋白质芯片·····	76
7.3 微流控芯片·····	80
7.4 纳米阵列·····	86

第八章 纳米医学

8.1 纳米颗粒与药物传递	90
8.2 纳米颗粒与基因治疗、癌症治疗	92
8.3 纳米医用材料	94
8.4 人机通讯	95
8.5 纳米机械人(Nano-robot)	96

第九章 分子手术的应用

9.1 DNA 测序的新策略	99
9.2 单分子诊断	101
9.3 单分子生化反应	103

第十章 纳米生物系统

10.1 量子点纳米编码	106
10.2 DNA 计算机	107
10.3 纳米生物传感器	109
10.4 纳米组装	113
10.5 纳米制造新概念	115

第十一章 展望

11.1 对纳米生物学的高度重视	120
11.2 又一次生物学革命?	121
11.3 三大高科技的交汇点	122
11.4 基于纳米组装机器的网络生产	123
11.5 结语	126

附录

I. 参考文献	127
II. 纳米科技国内网站	128
III. 纳米科技国外网站	129
IV. 专用名词中英文对照	131
致谢	134
编后记	135

上 篇

基础研究(纳米生物学)

第一章

第二章

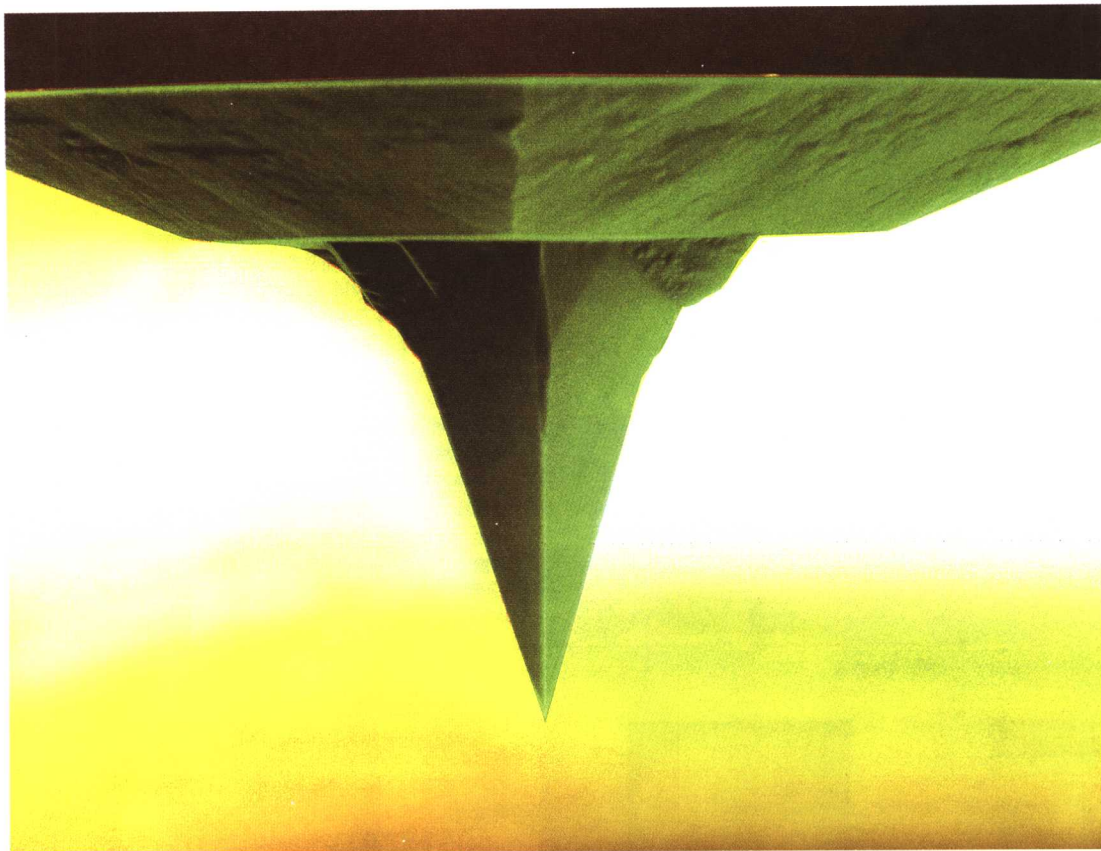
第三章

第四章

第五章

第六章

第一章 纳米与纳米科技



- 什么是纳米和纳米科技
- 纳米是分子的尺度
- 社会发展与标志性空间尺度的变化
- 纳米科技的诞生
- 第一届国际纳米科技会议——纳米科技诞生的标志
- 纳米材料与纳米科技
- 纳米精神：“更小”

1.1 什么是纳米和纳米科技

什么是纳米？

纳米是一个空间尺度的单位。1个纳米是千分之一微米，是几个原子排列起来的长度，是双链DNA分子的半径大小，是人类头发丝的十万分之一粗细。

在纳米科技中纳米又有着另一个含意：纳米是一种思考方式，即人们探索自然、制造产品要向着更小、更精细和更高效的层次发展，即从微米层次向纳米层次发展（见图1.1）。

“纳米”的两个含意：

- 空间尺度的单位——纳米代表着一个新的科技时代
- 思考问题的方式——向更小的世界进军

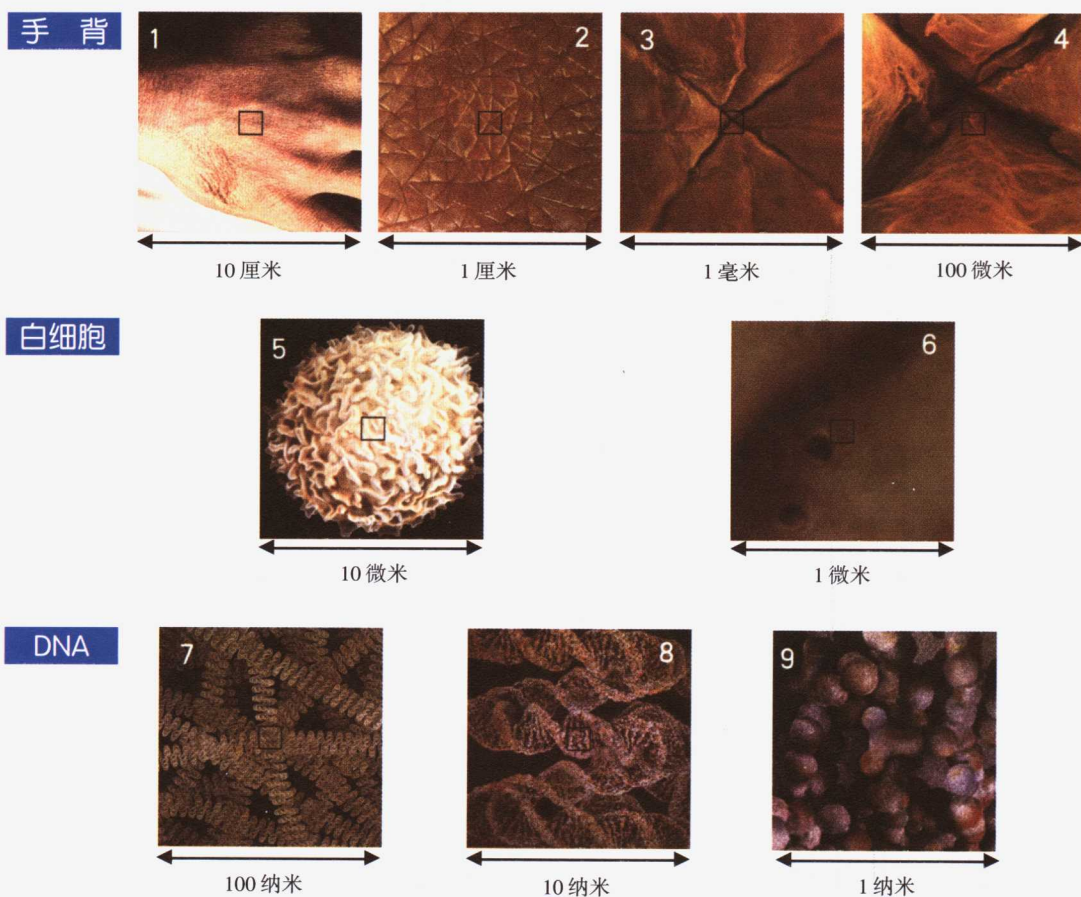


图 1.1 从宏观到介观（纳米）^[1.1]

什么是纳米科技?

纳米科技是 20 世纪 80 年代末刚刚诞生,并正在飞速崛起的一门高新技术:

(1) 它是专门研究 1~100 纳米之间原子、分子物质层次的结构、组成和特殊功能的高科技;

(2) 它的最高境界是直接操纵原子、分子来构建具有特定功能的纳米结构、纳米材料和纳米器件;

(3) 是一门多学科交叉和综合的高新科技。

还要说明一点的是:并非一碰到纳米大小的颗粒就是纳米技术了,要称得上纳米技术应满足三个条件(见本节“新知识”)。

新 知 识

纳米技术的三个特征:

- ☐ 它们必须至少有一个维具有 1 纳米到 100 纳米的尺度。
- ☐ 它们的设计过程必须体现微观操控的能力,即能够从根本上左右分子尺度的结构的物理性质与化学性质。
- ☐ 它们能够组合起来形成更大的结构且具有优异的电学、化学、机械与光学性能。

纵观人类劳动创造物质财富的历程,人类总是利用天然的矿物、动植物来生产物品,总是从大块整体物质通过一系列的加工、处理来制造产品,在这个过程中难免会造成物质、能源的浪费和环境的污染。倘若我们能直接利用原子、分子来制造有特定功能的纳米器件,不仅能更经济、更高效、更小巧地生产产品,而且可以从根本上解决目前人类所面临的人口、能源和环境的危机,这正是纳米科技发展的原动力,是可持续发展的最佳途径。

1.2 纳米是分子的尺度

1905 年春天,爱因斯坦(A. Einstein)写信给他的同事康拉法·哈比希特,透露自己在这一年中将做 4 项工作,其一是要测量出分子的真实大小。在当年 4 月 30 日提交的博士论文中,他设计了一种新的测量分子大小的方法,估计出一个糖分子的直径约为 1 纳米,首次将纳米与分子大小挂上钩,并证明了分子的存在。这是 20 世纪初物理学界十分关注的问题之一。爱因斯坦在该博士论文中设计了一种利用阿伏伽德罗常数来测量分子大小的方法。当爱因斯坦将这篇论文交给他的导师苏黎世大学的阿弗雷德·克莱纳教授时,这位教授因为论文过短而拒绝接受,爱因斯坦只好加了些段落,论文才得以通过。爱因斯坦可能怎么也想不到,他的这篇博士论文竟会是一个世纪后发展起来的纳

**糖分子的直径为1
纳米,恰好是纳米
技术的标志尺度**

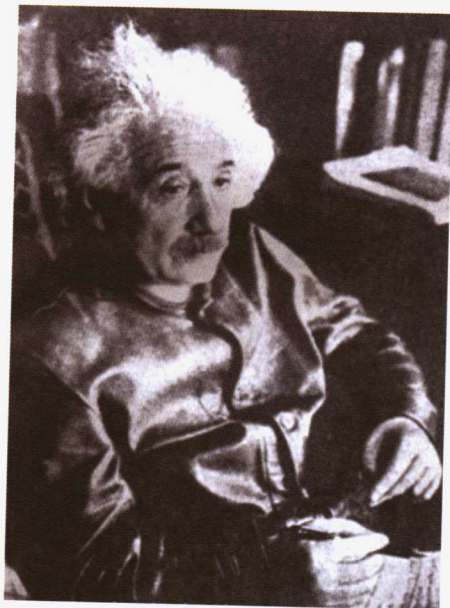


图1.2 爱因斯坦(1879~1955),美国物理学家,相对论的奠基人,因提出光量子概念解释光电效应荣获1921年诺贝尔物理学奖^[1,2]

1.3 社会发展与标志性空间尺度的变化

社会发展的标志性空间尺度经历着由毫米向微米,进而又向纳米发展的过程。

在人类社会发展的漫长过程中,已经历过二次工业革命。进入21世纪以来我们正面临着第三次工业革命的来临。

第一次工业革命:

发生在18世纪中叶,以蒸汽机为代表,新的动力解放了人类的双手,使人类跨入了以机械代替人力的机械化工业时代,它的标志尺度是毫米,可以称作毫米技术应用时代。

第二次工业革命:

20世纪以电子技术为代表,它的标志是微米技术的应用,使人类进入电气化、电子化,以计算机和网络通讯为代表的新时代,不仅缩短了人类之间的空间距离,而且部分地解放了人类的脑力劳动,促进了生产力的飞速发展。它是微米技术应用时代。

第三次工业革命:

21世纪,以纳米技术为代表的新兴科技,将给人类带来第三次工业革命,使人类的生产和科技活动从微米层次深入到纳米层次,它将为人类创造出许多新材料、新产品;将彻底改变人们千百年来形成的生活习惯和生产模式;将对传统产业带来极大的变革。纳米技术将成为21世纪的科技发展的领头羊,开创全新的纳米时代。

图 1.3 三个时代及其标志尺度^[1.3]

1.4 纳米科技的诞生

1.4.1 费曼的幻想点燃纳米科技之火

1959年12月,美国物理学家费曼(Richard Feynman)在加州理工学院召开的全美物理学会会议上作了一次富有想像力的演说“最底层大有发展空间”。他指出:“倘若我们能按意愿操纵一个个原子,将会出现什么奇迹?”他说:“我想谈的是关于操纵和控制原子尺度上的物质的问题,这方面确实大有发展潜力——我们可以采用切实可行的方式进一步缩小器件的尺寸。我不打算讨论我们将如何做到这一点,而只想谈谈原则上我们能做些什么。……现在我们还没有走到这一步仅仅是因为我们没有在这方面花足够的时间和精力。”

费曼的这些想法即使在当时的科学界都认为是科学幻想,可谁能知道在30年后,他这次历史性的演讲,不仅预测了纳米技术将会崛起,而且变成了现实。

图 1.4 费曼(1918~1988),美国物理学家,因在量子电动力学研究中取得重大成果荣获1965年诺贝尔物理学奖^[1.4]