

特约来稿

金纳米粒子探针的合成及应用

马立娜 刘殿骏 王振新*

(中国科学院长春应用化学研究所电分析化学国家重点实验室, 长春 130022)

摘 要 由于金纳米粒子 (AuNPs) 具有与大小、形状和聚集程度相关的物理和化学特性, 被广泛应用于各种生物分析和生物医学检测技术中, 并发展成具有高选择性、高灵敏度的生物分析检测手段。以 AuNPs 为探针的分析方法通常具有简单、快速、灵敏度高的优点, 并能应用于实际样品检测。本文综述了目前生物分子修饰的 AuNPs 探针的合成及其在检测金属离子、小分子、DNA、蛋白质和细胞内分析等方面的应用。

关键词 金纳米粒子; 探针; 合成与修饰; 评述

1 引 言

纳米技术与化学、生物学、物理学和医学等领域的结合, 对分析科学和生命科学领域的超灵敏检测和成像方法的发展起着越来越重要的作用^[1~5]。由于 AuNPs 具有独特的光学性质 (表面等离子体吸收和共振光散射)、易进行表面修饰以及良好的生物相容性 (通常认为裸 AuNPs 是无生物毒性的, 而修饰后的 AuNPs 的生物毒性由其配体决定), 因此功能化 AuNPs 的应用领域不断被拓宽, 特别是其在生物分析和生物医药等领域的应用引起了人们广泛关注^[2,3]。本文综述了生物分子修饰的 AuNPs 探针的合成及其在检测金属离子、小分子、DNA、蛋白质和细胞内分析等方面的新进展, 以若干应用实例突显一些技术突破及发展趋势。

2 金纳米粒子的合成、稳定性和功能化

2.1 金纳米粒子的合成方法

金纳米粒子的制备方法可分为化学法和物理法。化学法是以金的化合物为原料, 在还原反应生成金纳米粒子时控制粒子的生长, 使其维持纳米尺度。化学合成法包括氧化还原法、电化学法、晶种法、模板法、微乳液法、微波合成法和光化学法等^[2], 其中最具代表性并被广泛应用的有: (1) Turkevich-Frens 法^[6,7], 即在 100 °C 下, 通过改变还原剂 (柠檬酸钠) 和三价金的化合物 (氯金酸或氯金酸钠) 的比例来控制 AuNPs 粒径的大小, 从而获得粒径在 10 ~ 60 nm 范围内且分散性较好的 AuNPs。该方法制备程序简单, 且包裹在 AuNPs 表面的柠檬酸根容易被其它配体置换 (如巯基修饰的 DNA 等)^[2,4]; (2) Brust-Schiffrin 法^[8,9], 即在两相 (液/液) 体系或单相体系中, 以四正辛基溴化铵 (TOAB) 为相转移剂, 将三价金的化合物 (氯金酸或氯金酸钠) 转移到有机相中, 以烷基硫醇为稳定剂, NaBH₄ 为还原剂, 制备粒径为 1 ~ 8 nm 的 AuNPs; 硫醇/金盐的比例越大、加入还原剂速度越快, 冷却溶液可以制得尺寸更小和单分散性更好的粒子, 进一步通过配体交换反应改变 AuNPs 表面的配体而实现其功能化; (3) 聚合物保护法: 通常以含有聚乙二醇、硫醇或硫醚基团的聚合物为配体, 以 NaBH₄ 为还原剂, 制备水溶性或具有疏水性的粒径小于 10 nm 的 AuNPs。聚合物稳定剂决定纳米粒子的溶解性; 例如, 文献[10, 11] 采用硫醚或硫醇修饰的聚合物配体 (烷基硫醚终端修饰的聚甲基丙烯酸等) 一步法合成了具有高分散性的粒径小于 5 nm 的 AuNPs, 粒子的大小和分散性可以通过改变聚合物的结构、浓度和配体上能与金属结合的基团个数来控制, 并且可以将粒径为 1.1 ~ 1.7 nm 的无荧光纳米粒子转变为荧光纳米粒子。

2009-06-12 收稿; 2009-08-08 接受

本文系国家自然科学基金 (No. 20675080) 和中科院知识创新工程重要方向性项目 (No. KJCX2-YW-H11) 资助

* E-mail: wangzx@ciac.jl.cn

物理法是利用各种技术将块状固体金分散为金纳米粒子,包括真空沉积法、电分散法、激光消融法等^[12]。物理法容易控制 AuNPs 的形状并能获得图案化的 AuNPs 的阵列,但通常需要特殊的设备和技术,制备过程较复杂。

2.2 金纳米粒子的稳定性和功能化

将不同的识别分子(如功能基团)修饰到 AuNPs 上,获得功能化纳米粒子(AuNPs 探针),有助于拓宽 AuNPs 的应用范围,发展基于 AuNPs 的分析/检测方法。已有很多文献对金纳米粒子的功能化及应用进行了综述^[1~5,13]。在介质中保持单分散性和稳定性是 AuNPs 在实际应用中的关键。因此,人们不断寻找新型稳定剂和修饰方法以提高 AuNPs 的分散性。这些方法将有助于改善方法选择性和准确度,其中最具有代表性的方法^[1]如图 1 所示。在生物分析中可以应用静电吸附法、共价偶联(Au—S 共价结合等)法和特异性识别法(抗体-抗原、生物素-亲和素、DNA 杂交等)将生物分子修饰到 AuNPs 表面,合成 AuNPs 探针。

将配体通过静电吸附作用固定在 AuNPs 表面的方法简单、省时^[3],但是配体与 AuNPs 结合强度小,稳定性差。如果反应缓冲溶液中含有二硫苏糖醇(DDT,含有两个巯基、不带电的小分子,常用作蛋白保护剂)或在高盐缓冲溶液(一般用于 DNA 杂交实验)进行长时间的孵育时,表面不稳定的 AuNPs 探针很容易产生非特异性结合,从而降低了检测的选择性。

与静电吸附法相比,共价偶联的方法较复杂,需要进行更多的配体合成工作。但是,配体与 AuNPs 通过共价键结合稳定性好。在共价偶联中通常以 Au-S 共价结合获得 AuNPs 探针,这种方法必须使用含有 S 的配体,如硫醇或二硫化物修饰的 DNA、多肽 CALNN 等^[1~5,13~15],通过共价法获得的 AuNPs 探针可以承受很高的盐浓度(2 mol/L NaCl),并在某种程度上可以抵抗二硫苏糖醇或带巯基或氨基的分子的攻击。特别是将具有双亲性的配体(有 S 端具有疏水性,另一端具有亲水性,如烷基硫醇修饰的聚乙二醇、多肽 CALNN 等)通过共价键法修饰到 AuNPs 上,在其表面形成疏水-亲水层,将极大提高 AuNPs 在水溶液中的稳定性。

利用某些生物分子之间的特异性识别,如,(1)链霉亲和素修饰的 AuNPs 可以结合生物素化的蛋白(如免疫球蛋白和血清蛋白)或寡聚核苷酸^[16];(2)蛋白 A 修饰的 AuNPs 用于连结不同免疫球蛋白的 Fc 碎片^[17];(3)糖修饰的 AuNPs 用于识别其相应的结合蛋白,也可以设计功能化的 AuNPs 探针。

3 金纳米粒子探针的应用

3.1 重金属离子检测

基于 AuNPs 的比色法已经被广泛应用于有毒重金属离子(Pb^{2+} , Cd^{2+} 和 Hg^{2+} 等)的检测^[18,19],这种方法克服了传统方法中诸如使用有机溶剂、光敏感的染料分子、实验过程繁琐以及仪器操作复杂等缺点。Wang 等^[19]研制出基于 DNAzyme 修饰的 AuNPs 比色传感器,可以快速、简单、实时及线性范围可调地检测 Pb^{2+} (见图 2)。他们选择对 Pb^{2+} 有高特异性识别的 DNAzyme, DNAzyme 由底物链和识别链组成。底物链 5'末端和识别链 3'末端分别连有 8 个互补碱基做为延长链,两个互补碱基链可以使底物链和识别链在特定的温度下稳定杂交,同时也能够保证在 Pb^{2+} 存在时,后者将 DNAzyme 另一端分裂后释放出单链 DNA(ssDNA)。该体系在 Tris 和 NaCl 调节离子强度后加入 AuNPs,当 Pb^{2+} 存在时, Pb^{2+} 作用于 DNAzyme 的识别位点将 ssDNA 释放出来并与 AuNPs 结合,阻止后者聚集,而使溶液呈现纳米金单分散状态的红色。没有 Pb^{2+} 或有其它金属离子存在时,不发生分裂反应,加入的 AuNPs 无 ssDNA 保护而

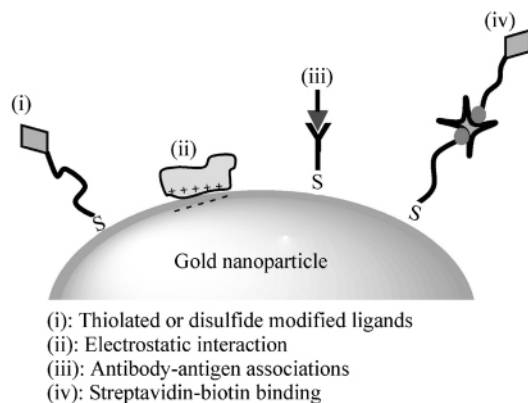


图 1 金纳米粒子探针合成示意图^[1]

Fig. 1 Schematic representation of formation of gold nanoparticle probes^[1]

Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA and reproduced with permission.

发生聚集,溶液变为蓝紫色。这种传感器对 Pb^{2+} 的检出限为 3 nmol/L,远低于美国环境保护局(EPA)对饮用水中 Pb^{2+} 浓度的检出限^[18,19]。Li 等^[20]报道了另一种基于 DNA 修饰的 AuNPs 探针检测 Hg^{2+} 的比色方法,这种方法灵敏度更高,检出限可达 1 nmol/L。Xue^[21]和 Lee^[22]等依据 Hg^{2+} 可与胸腺嘧啶形成 $\text{T-Hg}^{2+}\text{-T}$ 复合物,建立了一种高灵敏性和高选择性检测 Hg^{2+} 的方法,即在特定温度下因 Hg^{2+} 诱导 DNA 修饰的 AuNPs 聚集状态的改变导致溶液颜色改变来检测 Hg^{2+} 。如果使用对其它金属离子具有选择性的碱基对取代胸腺嘧啶,可实现对其它金属离子的检测。

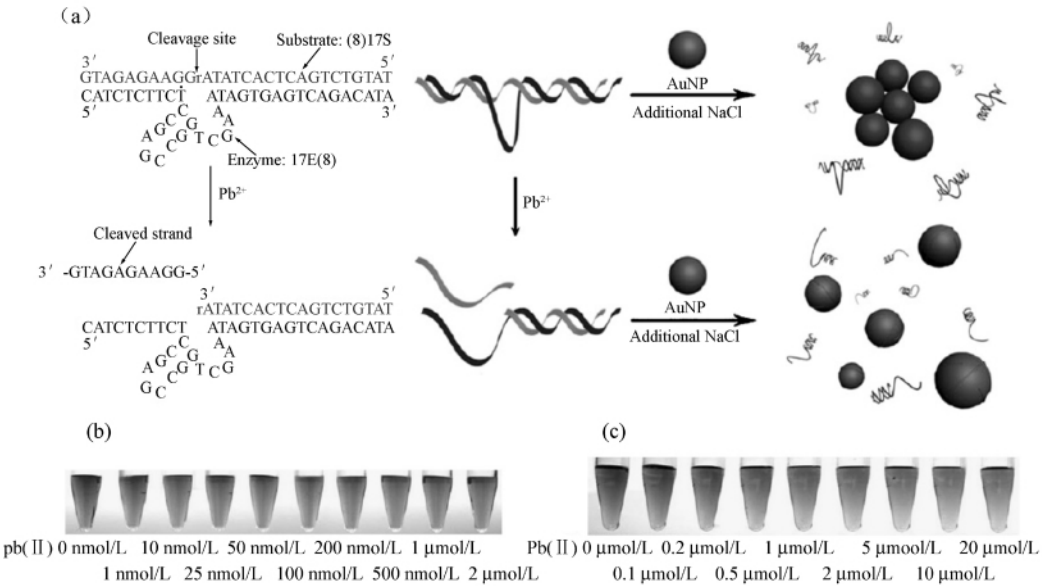


图 2 (a) 左图:包含识别链 17E(8)和底物链(8) 17S 的 DNAzyme,右图:非标记的比色传感器;(b) pH = 7.2 时,加入不同浓度的 Pb^{2+} 后 AuNPs 溶液的颜色变化图,线性范围 0.003 ~ 1.0 $\mu\text{mol/L}$;(c) pH = 5.5 时,加入不同浓度的 Pb^{2+} 后,AuNPs 溶液的颜色变化图,线性范围 0.120 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$ ^[19]

Fig. 2 (a) Left: secondary structure of DNAzyme complex, which consists of an enzymestrand(17E(8)) and a substrate strand((8) 17S). Right: schematic of label-free colorimetric sensor. Color change of the gold nanoparticle(AuNP) solution with different concentrations of lead in the solution at pH 7.2 (b) and 5.5 (c); the dynamic range of the assay is 3 nmol/L to 1 $\mu\text{mol/L}$ at pH 7.2 and 120 nmol/L to 20 $\mu\text{mol/L}$ at pH 5.5, respectively^[19]

Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA and reproduced with permission

3.2 小分子检测

将对特定小分子具有亲和性的官能团修饰到 AuNPs 表面,可发展基于 AuNPs 的应用于小分子检测的比色法^[23]。Ai 等^[24]基于分子识别原理,建立了原奶和婴儿配方奶中三聚氰胺的检测方法,无需借助任何仪器,1 min 内肉眼检出限可达 20 nmol/L。最近,发展基于适配子(通过体外筛选技术“指数级富集的配体系统进化技术(SELEX)”)修饰的 AuNPs 比色法并应用于小分子(腺苷,可卡因等)检测也引起了人们的广泛关注^[25,26],如 Wang 等^[27]用适配子修饰的 AuNPs 设计了一种“Preudo”夹心反应,通过 SPR 光谱检测小分子(腺苷)。

3.3 DNA 检测

DNA 修饰的 AuNPs 与目标 DNA 杂交后可以形成有序的聚集体,溶液颜色发生改变,从而实现对目标 DNA 的检测。已有大量文献对基于 AuNPs 比色法检测 DNA 及其在生物传感器、疾病诊断、基因表达等方面的应用进行了报道和综述^[1~5]。结合相应的光/电分析方法,人们还发展了一系列新的基于 DNA 修饰的 AuNPs 的检测手段。Hill 等^[28]以 DNA 修饰的 AuNPs 为探针,将生物条形码方法和微流体芯片技术相结合,建立了一种新的生物条形码分析法(基因组的条形码分析方法),快速、精确地检测 DNA。这种方法使用阻断链抑制靶标物再次杂交,可以检测双链基因组 DNA(见图 3)。这项工作为生物条形码方法从实验室到实际应用开辟了道路。Dai 等^[29]结合动态光散射(DLS)技术,提出了基于 AuNPs 探针一

步法高灵敏性检测同源 DNA 的方法。该方法操作简单且无需分离和信号放大步骤,检出限约 1 pmol/L, 优于其它光吸收法 4 个数量级,并可以很容易地区分单碱基对错配 DNAs 和完全匹配的靶标物 DNAs。Zhang 等^[30]研制出一种基于三明治结构的脱氧核糖核酸计时电量传感器(CDS)。将一个单链 DNA 探针固定在金电极上,每个探针侧面与一个或两个靶序列的碎片相连,然后浸入含有目标单链 DNA 分子的溶液中,此时电极上单链 DNA 探针与溶液中互补序列的目标 DNA 单链分子杂交并用 DNA 修饰的 AuNPs 进行信号放大,用计时电位法观察 $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ 与单链 DNA 的静电吸附情况(见图 4)。

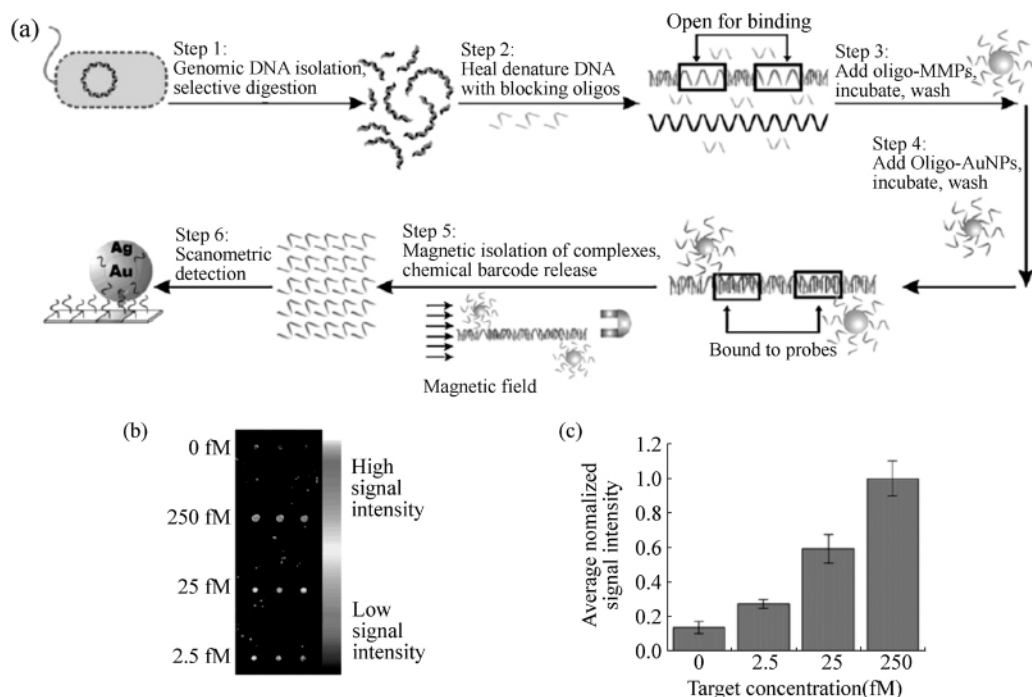


图 3 (a) 基因组的条形码分析方法示意图^[28]; (b) 扫描芯片图, 检出限为 2.5 fmol/L; (c) 5 次平行实验得出的扫描信号密度数据

Fig. 3 (a) Schematic representation of Genomic Bio Bar Code Assay. For details of the assay, readers are advised to see Ref.^[28]; (b) Representative slide from a single assay showing that 2.5 fmol/L is distinguishable from the 0 fmol/L (no target) sample; (c) The data shown above are the average of 5 independent runs of the genomic DNA bio bar code assay^[28].

Copyright ACS and reproduced with permission

3.4 蛋白质分析

AuNPs 与蛋白质结合获得用于电子显微镜的 AuNPs 探针,在电子显微镜甚至光学显微镜水平上对抗原、抗体进行定位、定性及定量研究,是 AuNPs 应用于免疫细胞和组织化学的重要里程碑^[2,3,31,32]。利用 AuNPs 的光学和电化学性质结合不同的检测技术同样可以检测蛋白质^[33,34]。最近, Gupta 等^[31]设计了一种吸附可控的动力学模型,实现了对稀溶液中抗原的有效检测。Ambrosi 等^[33]合成了一种新的基于人抗 IgG 过氧化酶 (HRP) 修饰的双编码 AuNPs (DC-AuNPs) 探针,探针与抗体结合后增强了分光光度法和电化学法检测人抗 IgG 信号,检出限远远低于通过酶联免疫吸附法 (ELISA)^[33]。依据相同的检测原理, Cui 等^[34]设计了 AuNPs/碳纳米管 (CNT) 杂化平台,用辣根过氧化酶修饰的 AuNPs 探针检测人 IgG。

分子与 AuNPs 结合后可以增强拉曼信号,据此可以利用 AuNPs 作底物,通过基于表面增强拉曼效应 (SERS) 的光谱分析法来快速检测蛋白-蛋白之间相互作用^[35~38]。Manimaran 等^[35]用荧光素修饰的 AuNPs 结合人抗 IgG 检测 1 ~ 100 mg/L 人 IgG。Li 等^[36~38]提出了基于 SERS 的芯片分析法检测蛋白-抗体之间的相互作用,即将多肽结合到 AuNPs 上,然后银染将信号放大,再用拉曼光谱进行检测。基于适配子 (Aptamer) 修饰的 AuNPs 也可以用来检测蛋白质。Wang 等^[39]研制出基于 Aptamer-AuNPs 的比色传感器,通过 Aptamer 和 α -凝血酶的反应检测 α -凝血酶,这种传感器具有高灵敏性和高选择性,可以

检测人血浆中的蛋白。

酶的活性检测和动力学参数分析是生物分析和生物医学的一个重要课题。研究人员结合 AuNPs 的光学和电学性质提出了许多新的检测酶活性的方法^[40~44]。文献[14]详尽阐述了 AuNPs 探针用于分析蛋白激酶和蛋白磷酸酶的新进展。Xu 等^[44]用 AuNPs 作指示剂,分析 DNase I 酶的活性并筛选酶抑制剂。该方法可以通过肉眼观察,并且能高通量的筛选核酸内切酶的抑制剂。根据 AuNPs 的生物催化过程,Willner 研究组设计了几种纳米粒子-酶(葡萄糖氧化酶(GODx)、乙醇脱氢酶(NAD(P)^+ -dependent enzyme)、乙酰胆碱酯酶^[40]和酪氨酸酶等)杂化膜电化学传感器,通过酶催化反应增大电极上 AuNPs 的粒径使其导电性显著地增强,加速了 GODx 电子的转移^[45~49]。

3.5 细胞分析

利用 AuNPs 独特的光学性质及良好的生物相容性还可以进行细胞表面和细胞内多糖、蛋白质、多肽、抗原、激素、核酸等生物大分子的精确定位,因而在临床诊断及药物检测等方面受到广泛关注^[13,50]。癌症的早期精确检测通常需要昂贵的仪器且耗时,为了克服这些缺点,Medley 等建立了一种可直接检测癌细胞的比色分析法^[50]。这种方法将 Aptamer 的高选择性和高亲和性与 AuNPs 的光谱性质相结合,高灵敏地检测癌细胞。在癌细胞存在的情况下,加入 Aptamer 修饰的 AuNPs 探针,样品溶液颜色能发生明显的变化,可以通过肉眼直接观察,获得相对灵敏的检测结果^[51,52]。Kneipp 等^[52]在 AuNPs 探针存在下测得了活体上皮细胞膜和巨噬细胞的表面增强拉曼(SERS)光谱,并结合 TEM 等表征手段分析细胞内物质。

4 结论和展望

AuNPs 因其具有特殊的稳定性、小尺寸效应、量子效应、表面效应和良好的生物亲和效应等,已被广泛应用于化学和生物学研究。生物分子修饰 AuNPs 探针拓宽了 AuNPs 的应用范围,然而, AuNPs 探针的应用仍然有许多亟待解决的问题,如实验结果的可重复性,合成方法的可靠性, AuNPs 的使用寿命以及修饰后的 AuNPs 的生物相容性等。可以相信,通过各学科研究者的共同努力,一定能克服 AuNPs 探针的缺点,研制出新型简单、高灵敏度和高选择性的分析方法,从而实现其在实际样品,特别是临床样品检测中的应用。

References

- 1 Niemeyer C M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40(22): 4128 ~ 4158
- 2 Daniel M C, Astruc D. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(1): 293 ~ 346
- 3 Katz E, Willner I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43(45): 6042 ~ 6108
- 4 Rosi N L, Mirkin C A. *Chem. Rev.*, **2005**, 105(4): 1547 ~ 1562
- 5 Wang Z, Ma L. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253(11-12): 1607 ~ 1618
- 6 Turkevich J, Stevenson P C, Hillier J. *Faraday Soc.*, **1951**, 11: 55 ~ 74
- 7 Frens G. *Nature*, **1973**, 241: 20 ~ 22
- 8 Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin D J, Whyman R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, (7): 801 ~ 802

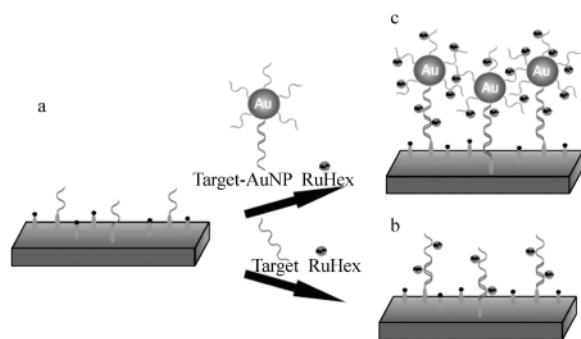


图4 CDS法检测DNA示意图(a) 巯基修饰的单链DNA捕获探针在金电极上自组装;(b) 单链DNA探针与溶液中互补序列的目标DNA单链分子杂交,一个捕获探针只能与一个目标分子杂交;(c) DNA结合AuNPs放大检测信号,AuNPs上成百上千的DNA探针可与目标分子杂交^[30]

Fig. 4 Chronocoulometric DNA sensor (CDS) strategy for DNA detection. (a) Gold electrode self-assembled with thiolated capture probe DNA and spacer molecule, MCH. (b) DNA hybridization brings target DNA to the electrode surface. Of note, in the absence of amplification, one capture probe only captures one target molecule at the most. (c) AuNP-amplified DNA detection. One hybridization event brings an AuNP loaded with hundreds of reporter probes proximal to the electrode^[30]

Reproduced with permission from Nature Publishing Group

- 9 Brust M , Fink J , Bethell D , Schiffrin D J , Kiely C J. *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.* , **1995** , (16) : 1655 ~ 1656
- 10 Wang Z. X , Tan B , Hussain I , Schaeffer N , Wyatt M. F , Brust M , Cooper A I. *Langmuir* , **2007** , 23(2) : 885 ~ 895
- 11 Schaeffer N , Tan B , Dickinson C , Rosseinsky M J , Laromaine A , McComb D W , Stevens M M , Wang Y , Petit L , Barentin C , Spiller D G , Cooper A I , Levy R. *Chem. Commun.* , **2008** , (34) : 3986 ~ 3988
- 12 Borja S , Paula C , Laura M , Luis M. *Nano Today* , **2009** , 4(3) : 244 ~ 251
- 13 Murphy C J , Gole A M , Stone J W , Sisco P N , Alkiany A M , Goldsmith E C , Baxter S C. *Acc. Chem. Res.* , **2008** , 41(12) : 1721 ~ 1730
- 14 Ghadiali J E , Stevens M M. *Adv. Mater.* , **2008** , 20(22) : 4359 ~ 4363
- 15 Wang Z , Levy R , Fernig D G , Brust M. *Bioconjugate Chem.* , **2005** , 16(3) : 497 ~ 500
- 16 Gestwicki J E , Strong L E , Kisseling L L. *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2000** , 39(24) : 4567 ~ 4570
- 17 Sergeev B M , Kiryukhin M V , Rubtsova M Y , Prusov A N. *Colloid J.* , **2003** , 65(5) : 636 ~ 638
- 18 Kim H K , Rasnik I , Liu J W , Ha T J , Lu Y. *Nat. Chem. Biol.* , **2007** , 3(12) : 763 ~ 768
- 19 Wang Z , Lee J H , Lu Y. *Adv. Mater.* , **2008** , 20(17) : 3263 ~ 3267
- 20 Li D , Wieckowska A , Willner I. *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2008** , 47(21) : 3927 ~ 3931
- 21 Xue X J , Wang F , Liu X G. *J. Am. Chem. Soc.* , **2008** , 130(11) : 3244 ~ 3245
- 22 Lee J S , Han M S , Mirkin C A. *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2007** , 46(22) : 4093 ~ 4096
- 23 Zhao W , Chiuman W , Brook M A , Li Y. *Chem. Bio. Chem.* , **2007** , 8(7) : 727 ~ 731
- 24 Ai K L , Liu Y L , Lu L H. *J. Am. Chem. Soc.* , **2009** , 131(27) : 9496 ~ 9497
- 25 Liu J , Lu Y. *J. Am. Chem. Soc.* , **2007** , 129(27) : 8634 ~ 8643
- 26 Zhao W , Chiuman W , Lam J C F , McManus S A , Chen W , Cui Y. *J. Am. Chem. Soc.* , **2008** , 130(11) : 3610 ~ 3618
- 27 Wang J , Zhou H S. *Anal. Chem.* , **2008** , 80(18) : 7174 ~ 7178
- 28 Hill H D , Vega R A , Mirkin C A. *Anal. Chem.* , **2007** , 79(23) : 9218 ~ 9223
- 29 Dai Q , Liu X , Coutts J , Austin L , Huo Q. *J. Am. Chem. Soc.* , **2008** , 130(26) : 8138 ~ 8139
- 30 Zhang J , Song S , Wang L , Pan D , Fan C. *Nat. Protoc.* , **2007** , 2(11) : 2888 ~ 2895
- 31 Gupta S , Huda S , Kilpatrick P K , Velev O D. *Anal. Chem.* , **2007** , 79(10) : 3810 ~ 3820
- 32 Maier I , Morgan M R A , Lindner W , Pittner F. *Anal. Chem.* , **2008** , 80(8) : 2694 ~ 2703
- 33 Ambrosi A , Castañeda M T , Killard A J , Smyth M R , Alegret S , Merkoci A. *Anal. Chem.* , **2007** , 79(14) : 5232 ~ 5240
- 34 Cui R , Huang H , Yin Z , Gao D , Zhu J J. *Biosens. Bioelectr.* , **2008** , 23(11) : 1666 ~ 1673
- 35 Manimaran M , Jana N R. *J. Raman Spectrosc.* , **2007** , 38(10) : 1326 ~ 1331
- 36 Li T , Guo L , Wang Z. *Biosens. Bioelectro.* , **2008** , 23(7) : 1125 ~ 1130
- 37 Li T , Guo L , Wang Z. *Anal. Sci.* , **2008** , 24(7) : 907 ~ 910
- 38 Li T , Liu D , Wang Z. *Biosens. Bioelectro.* , **2009** , 24(11) : 3335 ~ 3339
- 39 Wang Y , Li D , Ren W , Liu Z , Dong S , Wang E. *Chem. Commun.* , **2008** , (22) : 2520 ~ 2522
- 40 Wilson R. *Chem. Soc. Rev.* , **2008** , 37(9) : 2028 ~ 2045
- 41 Wang Z , Lee J , Cossins A R , Brust M. *Anal. Chem.* , **2005** , 77(17) : 5770 ~ 5774
- 42 Wang Z , Levy R , Fernig D G , Brust M. *J. Am. Chem. Soc.* , **2006** , 128(7) : 2214 ~ 2215
- 43 Sun L , Liu D , Wang Z. *Anal. Chem.* , **2007** , 79(2) : 773 ~ 777
- 44 Xu X , Han M S , Mirkin C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2007** , 46(19) : 3468 ~ 3470
- 45 Xiao Y , Pavlov V , Levine S , Niazov T , Markovitch G , Willner I. *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2004** , 43(34) : 4519 ~ 4522
- 46 Xiao Y , Pavlov V , Shlyahovsky B , Willner I. *Chem. Eur. J.* , **2005** , 11(9) : 2698 ~ 2704
- 47 Shlyahovsky B , Katz E , Xiao Y , Pavlov V , Willner I. *Small* , **2005** , 1(2) : 213 ~ 216
- 48 Baron R , Zayats M , Willner I. *Anal. Chem.* , **2005** , 77(6) : 1566 ~ 1571
- 49 Yan Y. M , Tel-Vered R , Yehezkeili O , Cheglakov Z , Willner I. *Adv. Mater.* , **2008** , 20(12) : 2365 ~ 2370
- 50 Medley C D , Smith J. E , Tang Z , Wu Y , Bamrungsap S , Tan W. *Anal. Chem.* , **2008** , 80(4) : 1067 ~ 1072
- 51 Souza G , Christianson D , Staquicini F , Ozawa M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , **2006** , 103(5) : 1215 ~ 1220
- 52 Kneipp J , Kneipp H , McLaughlin M , Brown D , Kneipp K. *Nano. Lett.* , **2006** , 6(10) : 2225 ~ 2231

Synthesis and Applications of Gold Nanoparticle Probes

MA Li-Na , LIU Dian-Jun , WANG Zhen-Xin*

(State Key Laboratory of Electroanalytical Chemistry , Changchun Institute of Applied Chemistry ,
Chinese Academy of Sciences , Changchun 130022)

Abstract During last decade , gold nanoparticled (AuNPs)-based assays have been well-developed and widely used in biological analysis and biomedical detection because AuNPs have unique physical and chemical properties which depend on the size , shape and degree of aggregation. The AuNPs-based assays have already been employed for detecting practical samples with high simplicity and selectivity. This review discusses the recently development of the synthesis and biological molecular functionalisation of AuNPs and their applications on the heavy metallic cations , small organic compounds , nucleic acids and proteins detection and cellular analysis.

Keywords Gold nanoparticles; Probe; Synthesis and functionalization; Chemical sensing; Review

(Received 12 June 2009; accepted 8 August 2009)



王振新博士 ,研究员 ,博士生导师。1994 年毕业于吉林大学化学系。2000 年于中国科学院长春应用化学研究所获理学博士学位后 ,先后在英国东安格利亚大学化学系 (2001 ~ 2002) 和利物浦大学化学系纳米科学中心以及 BBSRC 资助的生物芯片中心 (2002 ~ 2006) 从事博士后研究。2006 年 3 月被聘为中国科学院长春应用化学研究所研究员 ,并入选中国科学院“百人计划”。主要研究方向为:金银等贵金属纳米粒子的合成和修饰以及其在生物技术和纳米技术中的应用;纳米粒子表面的酶过程研究;发展和应用以生物芯片为基础的高通量的生物分析检测方法。