仿生纳米通道的制备、修饰及生物分析应用

刘菲菲¹, 王琛^{1*}, 夏兴华^{2*}

1. 中国药科大学理学院化学系, 南京 211198

2. 南京大学化学化工学院, 生命分析国家重点实验室, 南京 210023

*通讯作者, E-mail: wangchen@cpu.edu.cn; xhxia@nju.edu.cn

收稿日期: 2020-05-09; 接受日期: 2020-05-22; 网络版发表日期: 2020-07-02

国家重点基础研究发展规划(编号: 2017YFA0206500)、国家自然科学基金(编号: 21874155, 21575163)、江苏省自然科学基金(编号: BK20191316)和双一流高校经费(编号: CPU2018GY25)资助项目

摘要 纳流控作为一种新兴技术, 近年来得到了广泛关注. 其产生和发展伴随着新流体现象的发现和新型器件的诞生. 纳米流体中独特的物质传输性质和潜在的应用引起了广泛关注. 迄今为止, 纳米通道器件在DNA测序、单分子传感、能源储存与转换、离子门控等方面显示出了巨大的应用前景. 本文总结了仿生纳米通道的设计与制备、纳米通道功能化修饰的策略及其在生物分析中的应用研究, 并思考了仿生纳米通道的发展与面临的挑战.

关键词 纳流控, 仿生纳米通道, 设计与制备, 功能化修饰, 生物分析

1 引言

大自然在数亿年的进化过程中形成了丰富的、具有各种智能功能的生物材料, 为人类面对宏观世界的严峻挑战提供了生存和发展的灵感源泉. 细胞通过嵌入细胞膜中的离子通道与细胞外世界进行化学和电通信^[1]. 生物离子通道本质上是膜蛋白复合物, 离子运输是细胞膜中的普遍现象, 也是实现生命活动中各种重要生理功能的关键^[2]. “仿生”是利用自然的思想开发新的材料和装置, 其功能类似于生物系统^[3]. 为了更好地理解和模拟离子传输系统的功能性作用, 人造仿生纳米通道系统应运而生^[3~5].

纳流控学是在特征尺寸为1~100 nm的纳米孔/纳米通道中流体流动的研究和应用^[6,7]. 在受限的纳米空间中, 离子运输在纳米流体和在本体溶液中有显著差

异, 出现了不对称的离子运输现象^[8,9]. 当纳米通道的化学成分、几何结构、表面电荷分布、体相电解质浓度等具有不对称性时, 或是纳米管道两端表面上的电荷分布不对称时, 会产生一种类似于二极管的单向离子传输特性, 称为离子电流整流(ionic current rectification, ICR)^[10~12]. ICR行为的产生, 本质上是纳米通道中能量和电势分布不均, 引起纳米通道对不同荷电物种的选择性运输^[13,14]. 这种生物学中的精细结构和独特的离子传输现象为从分子水平上探索生命活动及智能化仿生功能提供了条件. 生物离子通道根据环境刺激呈现打开/关闭状态, 以调节离子在细胞膜上的传输. 在生物离子通道的启发下, 研究者们开发了系列仿生纳米通道来模拟生物离子通道的功能^[15~21]. 仿生纳米通道的构建通常有两种方案. 第一种是利用功能材料直接制备仿生纳米通道. 例如, Hou课题组^[15]在生物纳

引用格式: Liu FF, Wang C, Xia XH. Bio-inspired nanochannels: fabrication, modification and bioanalytical applications. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 867–881, doi: 10.1360/SSC-2020-0068

米通道几何变化的启发下, 开发了一种可以响应施加压力的碳纳米通道. Zhai课题组^[16]发现聚对苯二甲酸乙二酯(PET)膜中的锥形纳米通道可以响应pH刺激. 因此, 直接用响应材料制备纳米通道, 可以简单、方便地获得响应特性. 第二种是通过将功能分子或者材料修饰在纳米通道表面, 从而改变纳米通道的理化性质, 使系统更加智能. 不同组成和形状的仿生纳米通道可以对pH^[17]、光^[18]、温度^[19]、特定的离子和分子等^[20,21]各种刺激作出反应. 仿生纳米通道为模拟生物体内离子的传输过程提供了基础研究平台, 对其研究具有重要的理论意义和应用价值. 本文总结了仿生纳米通道的制备和功能化修饰策略方面的进展, 并概述了它们在生物分析中的应用(图1).

图1 仿生纳米通道的制备、修饰及生物分析应用(网络版彩图)

Figure 1 The fabrication and modification of bio-inspired nanochannels and bioanalytical applications (color online).

2 仿生纳米通道的制备

由于纳米制造技术的迅速提升, 纳流控学得到了前所未有的发展, 本节重点介绍了纳米通道同质膜与异质膜的设计与构建方法.

2.1 同质膜的制备

由均一材料组成的纳米通道膜称为同质膜^[22~24]. 目前, 日益发展的纳米加工技术和丰富的材料种类为制备不同结构和形状的纳米通道提供了机会和保障. 下面针对两种最典型的同质膜分别进行了描述总结.

2.1.1 多孔阳极氧化铝膜

多孔阳极氧化铝(porous anodic aluminum, PAA)是由单一的金属铝经过氧化而生成的具有高度有序阵列纳米通道结构的同质膜, 具有优越的材料属性^[25]. 电

化学两步阳极氧化方法可用于制备有序PAA膜^[25~28]. 图2示意性地展示了PAA膜制备的实验装置和工艺流程. 在第一次氧化过程中, 氧化铝孔洞的形成是相对的空间随机过程. 在草酸和磷酸的混合溶液去除第一次阳极氧化铝膜后, 铝基底上形成凹底似的有序阵列纹理图案, 这种凹底排列的规律性会随第一次阳极氧化时间的增长而增加. 在二次阳极氧化过程中, 凹底图案“诱导”电场分布, 在较强电场作用下以更快的溶解速率, 因而优先成孔, 形成有序阵列纳米通道^[29]. 第二次氧化后, PAA膜可以通过短时间电压脉冲从势垒层中分离出来^[30,31], 也可以与氯化亚锡溶液发生化学反应从基底中剥离出来^[32]. 可见, 两步阳极氧化法制取的PAA膜, 具有精细的纳米结构, 在成膜起始阶段就能得到有序排布, 而无需长时间的自组装过程^[33,34].

与其他多孔材料相比, PAA的形状、孔径、厚度等参数可灵活调控. 例如, 采用电压突变的方法可构

图2 (A) 阳极氧化装置原理图^[26]; (B) 两步阳极氧化工艺制备PAA膜^[28] (网络版彩图)

Figure 2 (A) Schematic diagram of the apparatus for anodic oxidation ^[26]; (B) preparation of PAA membranes by two-step anodic oxidation ^[28] (color online).

建具有分枝结构的PAA膜阵列纳米通道^[35,36], 采用双层阳极氧化法, 结合原位开孔工艺, 可以制备沙漏形氧化铝纳米通道^[37]; 通过改变阳极氧化电压和电解质溶液组成可以较容易地调节通道直径; 通过改变阳极电解中传递的电荷可以调节膜厚度^[8]. 这些优势使PAA在合成各种功能纳米结构、控制离子传输, 以及生物分析和能源转换的应用等方面都有潜在的应用前景^[38,39].

2.1.2 二氧化钛纳米管

二氧化钛(titanium dioxide, TiO_2)是由金属钛经过电化学阳极氧化形成的具有垂直通道的自组织阵列纳米通道膜^[40]. 由于具有比表面积大、结构稳定、优异的光诱导电子空穴分离特性以及丰富的表面官能团等优势, TiO_2 纳米管引起了人们的广泛关注^[41]. 在紫外光下, TiO_2 因具有光催化性能成为引发某些化学反应的理想触发器. Zhu课题组^[42]报道了负载Au纳米粒子和富G-DNA的 TiO_2 纳米管, 在 K^+ 离子刺激下可以阻断阴离子的传输. 为了模拟生物离子通道中的ICR特性, Jiang课题组^[43]通过电化学阳极氧化形成自支撑、不对称的 TiO_2 纳米管, 用十八烷基三甲氧基硅烷(OTS)分子对纳米通道内部进行化学修饰, 制备了一种基于化学修饰的不对称新型 TiO_2 仿生纳米通道(图3(a)). 在紫外光照射下, TiO_2 光催化分解OTS分子, 从而在 TiO_2 尖端一侧引入了表面负电荷(羧基). 当 TiO_2 纳米管道尖端的孔半径和双电层厚度相当时, 所制备的纳米通道会产生明显的ICR特性.

基于磷酸P-OH与 TiO_2 纳米管表面-OH发生缩合反应, 以及胸腺嘧啶类基团与锌离子之间发生螯合反

应, Song课题组^[44]开发了一种在 TiO_2 纳米通道壁上包覆细胞色素C@金属有机框架(CytC@ZIF-8)纳米晶体的有效方法(图3(b)). 特定的纳米通道结构决定了包封的CytC活性, 酶催化过程将2,2'-偶氮二(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸盐)(ABTS)转化为带正电荷的产物(ABTS^+). 根据电流-电压特性, 可以实时监测纳米通道内的离子输运特性变化. TiO_2 纳米通道为酶催化活性的实时监测提供了一种新方法, 在构建高性能生物传感平台方面具有很大的潜力和应用价值.

2.2 异质膜的构建

异质膜是由具有两种或两种以上化学成分的同质膜缔合而成^[45]. 固有的官能团赋予了异质膜新的功能. 氧化石墨烯^[46-49]、金属有机框架^[47,50-54]、共价有机框架^[55]、聚合物^[56,57]、水凝胶^[58-60]等新兴离子输运材料的发展为异质纳米通道膜的构建提供了更丰富的选择.

2.2.1 氧化石墨烯

氧化石墨烯(GO)由于厚度薄、强度高、化学稳定而成为一种新型的功能材料, 引起了人们的广泛关注^[61]. 由于含有大量的含氧官能团, GO可以很容易地通过超声分散在水中, 形成稳定、均匀的GO悬浮液. 更重要的是, 相邻GO片之间具有很强的层间氢键, 使所有的片层都保持紧密状态. 基于上述优势, GO易于制备超薄、高通量的节能膜, 并在各种应用中显示出巨大的潜力, 包括水溶液中的精确离子和分子筛分、海水淡化和净化、气体和离子分离等^[62,63]. 2018年, Li等^[46]利用PAA纳米通道膜和GO, 采用多巴胺聚合法制

图3 (a) TiO_2 纳米管制备流程图^[43]; (b) CytC@ZIF-8/ TiO_2 纳米通道的制备工艺^[44] (网络版彩图)

Figure 3 (A) Flow chart for the fabrication of TiO_2 nanotubes ^[43]; (b) illustration of fabrication process for CytC@ZIF-8/ TiO_2 ^[44] (color online).

备了一种由PAA和GO组成的新型异质膜结构(图4(a)). 结合有限元模拟, 基于物理和热力学原理揭示了异质膜的离子整流产生机制, 表明界面距离和表面电荷在离子输运中起着至关重要的作用. Jiang课题组^[47]在PAA载体上, 用GO辅助界面生长法制备超薄ZIF-8膜, 实现了对碱金属离子的超快选择性迁移的实验观察. Dong等^[48]在PET上用自旋方法涂覆超薄GO, 获得了GO/PET杂交结构(图4(b)). 与纯PET相比, GO膜的存在不仅提高了阳离子电导, 而且提高了离子选择性和离子整流效果, 在逻辑电路和传感器领域中具有广阔的应用前景. 此外, Guo等^[49]利用顺序过滤工艺依次堆叠带有正、负电荷的GO, 构建了双层异质氧化石墨烯膜(图4(c)), 并深入研究了在电场、跨膜浓度梯度和水力压差下, 通过该异质膜的不对称质子运输现象. 用不对称质子浓度极化和质子选择性差异来解释不对称质子输运现象, 为仿生能量转换提供了一种简便、通用的策略.

2.2.2 金属有机框架

金属有机框架材料(MOFs)是一种新的多孔晶体材料, 由有机配体和金属离子或团簇通过配位键自组装形成. MOFs具有结构和功能可调、比表面积大、孔道高度有序等优点^[64], 为新型整流器件的构建提供一种高效、可靠的选择^[65]. 2018年, Zhai课题组^[50]开

发了一系列由聚苯乙烯磺酸盐(PSS)/MOF复合材料和PAA构建的异质膜(图5(a)). 该异质膜在几何结合和表面电荷上的不对称性, 不仅为离子传输提供了丰富的纳米流体通道, 而且增加了纳米通道中官能团的空间密度, 从而提高了离子传输的有效性. 同时, 该课题组精心设计了二次生长方法来制备沸石咪唑骨架/多孔阳极氧化铝异质膜(ZIF-90/PAA). 由于限域效应, 离子部分脱水并以单个离子链的形式通过不对称膜传输, 该异质膜为离子通过埃尺寸孔隙转移的机理研究铺平了道路^[51].

电鳗能完成离子浓度梯度在细胞膜上的转换, 利用数千个密集填充、高度选择性离子通道释放高达600 V动作电位. 受此启发, 我们利用原位合成方法将结构和性质可控的2D MOFs与PAA纳米通道相结合, 构建了一种新型纳米通道异质膜(图5(b))^[52]. 利用MOFs的尺寸及功能可调谐的优势, 实现离子选择性和ICR特性的有效调控, 并将其应用于能源转化中. 此外, 细胞膜中pH响应型的离子通道在生命活动中也起着非常重要的作用. 通过调节pH改变通道内的电荷分布, 可有效调控通道内的离子输运. 我们还提出了在PAA表面原位合成超小通道尺寸的MOF材料, 构建一种不对称MOFs/PAA复合结构(图5(c))^[53]. 该复合结构在酸性和碱性条件下表现出超高的离子电流整流, 为模拟和更好地理解离子运输创造了理想的实验和理论平台.

图4 (a) 多巴胺聚合法制备GO/PAA异质膜^[46]; (b) 旋涂法制备GO/PET杂交结构^[48]; (c) 顺序过滤工艺制备双层异质氧化石墨烯膜^[49] (网络版彩图)

Figure 4 (a) GO/PAA heterogeneous membrane fabricated by dopamine polymerization ^[46]; (b) GO/PET hybrid fabricated by spin-coating ^[48]; (c) bilayer heterogeneous GO membranes prepared by sequential filtration process ^[49] (color online).

图 5 (a) PSS/MOFs/PAA 杂交纳米通道膜制备工艺, 采用旋涂和热处理方法将 PSS/MOFs 与 PAA 结合^[50]; (b) 通过原位合成的方法制备仿生 2D MOFs/PAA 异质膜^[52]; (c) 通过原位合成方法制备高性能的 MOFs/PAA 离子整流器件^[53] (网络版彩图)

Figure 5 (a) PSS/MOFs/PAA hybrid nanochannels prepared by spin-coating and heat treatment^[50]; (b) bio-inspired 2D MOFs/PAA hybrid fabricated *via in-situ* synthesis^[52]; (c) MOFs/PAA ionic rectifying device fabricated by *in-situ* synthesis^[53] (color online).

2.2.3 共价有机框架

共价有机框架(COFs)是一类由有机基元通过共价键连接而形成具有规整网格结构的晶态有机多孔物质^[66]. 结构决定性能, 其共轭骨架和内部高度有序的纳米孔结构赋予了 COFs 在吸附、分离、催化、光电材料等众多应用中均具有优势的竞争力^[67]. Cui 课题组^[55]利用 COFs 可转运氨基酸的功能, 采用相逆法将 COFs 制备成独立混合基质膜用于氨基酸的选择性转运, 显示了 COFs 纳米通道作为小分子/生物分子选择性运输平台的巨大潜力(图 6). 基于上述优势, COFs 有望成为构建高性能离子整流器件的新兴材料.

2.2.4 聚合物

聚合物是指由共价键重复连接而成的高分子量化合物, 具有结构与功能丰富、延展性高、通用性强的特点, 是制备纳米通道膜的一种理想选择^[68,69]. 其中, 聚吡咯(PPy)是研究最广泛的具有延伸 π 共轭电子体系的导电聚合物之一, 在光电器件领域具有广阔的应用

图 6 采用相逆法制备的 COFs 混合基质膜用于选择性转运氨基酸^[55] (网络版彩图)

Figure 6 COFs matrix membrane fabricated by phase inversion selective transport of amino acids^[55] (color online).

前景^[70]. PPy 在可见光谱范围内具有强吸收和电荷携带的高迁移率性质, 可以作为一种稳定的光敏剂来增强窄禁带半导体的光活性^[71]. 不仅如此, 导电 PPy 的一维纳米管可以通过施加开关电位可逆地控制“打开”和“关闭”状态, 这种性质类似于生物纳米通道的开关效应^[72]. Zhai 课题组^[56]通过电化学沉积法将 PPy 和 PAA

结合, 构建了具有pH调节离子电流整流和光调节离子通量特性的有机/无机杂交纳米通道(图7(a)). 这种新型的刺激响应PPy/PAA杂交纳米通道具有独特的光学和电学性能, 为创建智能纳米通道系统提供了一种新型平台. 同时, 该课题组还通过电化学沉积技术将全氟辛烷磺酸(PFOS⁻)掺杂的PPy生长在PAA纳米通道表面, 构建了功能化异质膜, 在电驱动下用于青霉素G钠和罗丹明B的脉动释放研究(图7(b))^[57].

2.2.5 水凝胶

水凝胶是以水为分散介质的凝胶, 其间隙富含90 wt%~99 wt%的水^[73]. 由于具有三维互连多孔结构、优异的力学性能和生物相容性、丰富的表面基团等优点, 水凝胶是一种构建三维离子通道的理想材料^[74]. Jiang课题组^[58]制备了由三维多孔微/纳米水凝胶聚(丙烯酸-共丙烯酸) (p(AAM-co-AA))与导电聚合物PPy构成的不对称异质膜(图8(a)). 通过电沉积方法将聚吡咯镀在水凝胶上, 由于化学成分、结构与表面电荷的不对称, 异质膜表现出独特的电/pH可调谐的ICR特性. 此外, 结合泊松方程和Nernst-Planck方程进行数值模拟, 揭示了异质膜产生离子整流机理. 水凝胶/导电聚合物异质膜将可调谐的ICR特性扩展到具有微/纳米级孔隙的宏观膜中, 为仿生纳米通道的实际应用铺平了道路. Wen课题组^[59]结合纳流控的最新进展, 将带电的聚电解质水凝胶涂覆在芳纶纳米纤维上, 构建了一种新型异质膜(图8(b)). 由于多级不对称性, 异质膜表现出电荷控制的单向离子传输行为, 很大程度上减少了离子极化现象. 凝胶层提供的带电三维网

络作为离子扩散促进剂, 大大提高了界面传输效率. 当从混合的海水和河水中获取渗透能时, 该异质膜的渗透能转换功率密度可高达5.06 W/m².

控制离子分布对于维持细胞离子稳态、信号传导至关重要^[75,76]. 纳米通道通过集成各种触发器锁定/解锁门控单元, 实现离子/分子的传输. 利用水凝胶独特的表面约束性能, Jiang课题组^[60]报道了一种由刺激响应的DNA水凝胶与锥形纳米通道组成的复合结构(图8(c)). DNA水凝胶通过杂交链反应组装到锥形纳米通道的尖端处. 与其他响应分子固定的纳米通道结构相比, DNA水凝胶由于具有空间负电荷的三维网络, 离子通量和整流比都显著提高. 在K⁺离子和冠醚的循环处理下, DNA水凝胶的状态可在刚性和较少刚性网络之间可逆切换, 提供了纳米通道门控机制. 此外, 由于核酸酶在低pH条件下质子化, DNA水凝胶受到pH影响. 因此, 在DNA水凝胶状态和pH刺激的协同作用下, 可以精确地控制阴/阳离子的传输方向, 调节门控特性, 为水凝胶网络在改善纳米通道功能应用中开辟新的途径.

此外, 还可采用自组装方法将四(4-磺酰吡啶)纳米纤维固定在沙漏型氧化铝纳米通道上, 制备光敏性异质纳米通道. 该纳米通道表面和内部组装的纳米纤维使其具有良好的ICR性能^[77]. 采用蒸发诱导自组装方法, 构建具有不对称几何结构、化学成分和表面电荷极性的介孔碳/氧化铝异质膜, 其离子电流整流比高达450. 优异的离子选择性可将该异质膜用于从盐度梯度中获取电力^[78]. 1,3,3-三甲基吡啶-6'-硝基苯并吡喃螺具有光响应性质, Wen等^[79]将其负载在莨菪状Cu_xS

图7 (a) 电化学沉积法构建PPy/PAA异质膜^[56]; (b) 电化学沉积法实现PFOS⁻/PPy/PAA纳米通道膜的构建^[57] (网络版彩图)

Figure 7 (a) PPy/PAA heterogeneous membrane constructed by electrochemical deposition ^[56]; (b) PFOS⁻/PPy/PAA nanochannel membranes constructed by electrochemical deposition ^[57] (color online).

图 8 (a) 电化学沉积法将水凝胶聚(丙烯酰胺-共丙烯酸)镀在导电聚合物PPy上, 构建不对称三维多孔水凝胶/导电聚合物异质膜^[58]; (b) 采用顺序涂覆法构建聚电解质水凝胶/多孔芳纶纳米纤维有机异质膜^[59]; (c) 通过杂交链反应将DNA水凝胶组装到Au包覆的锥形纳米通道尖端, 构建刺激响应的复合纳米通道^[60] (网络版彩图)

Figure 8 (a) Asymmetric 3D porous micro-/nanoscale hydrogel/conducting polymer heterogeneous membrane fabricated by electrochemical depositing nanoporous polypyrrole (PPy) on the microscale porous hydrogel poly(acrylamide-co-acrylic acid) (P(AAM-co-AA)) ^[58]; (b) an organic heterogeneous membrane composed of functional polyelectrolyte hydrogel membrane and porous aramid nanofiber membrane constructed through a sequential blade casting method ^[59]; (c) stimulus-responsive composite nanochannels prepared by DNA hydrogels assembled to Au coated conical nanochannel tip through the hybridization chain reaction ^[60] (color online).

溶液中, 并将该混合物质旋涂在PAA基底上, 构建了PAA-Cu_xS异质纳米通道, 通过紫外/可见光交替照射可实现离子传输特性的灵活调控。

可见, 开发与生物离子通道相当的、具有独特离子传输特性的智能纳米孔/纳米通道, 在能源转换、物质分离和生物分析中具有良好的应用优势和前景。

3 纳米通道膜的功能化修饰

生物离子通道有三个关键的功能元素: 纳米尺度的离子传导孔、离子选择性过滤器和功能门控^[80]。基于这些功能元素, 生物离子通道可以直接对各种刺激作出反应。受此启发, 将智能分子固定在纳米通道上, 可以简单地模拟生物离子通道功能, 丰富仿生纳米通道的应用。

3.1 直接化学键合修饰

直接化学键合修饰方法是最常用的策略, 可以简单、直接地将响应分子通过化学键固定在纳米通道上。PAA表面存在大量羟基(-OH), 通常由3-氨基丙基三乙氧基硅烷(APTES)将其功能化, 然后可通过戊二醛(GA)溶液接枝醛基(图9)。此后, 末端基团为氨基(-NH₂)的生物分子可以通过Schiff反应与PAA纳米通道相结合^[81~85]。Guo课题组^[81]以DNA功能化修饰的PAA为模型, 通过DNA杂交程度的改变来调节PAA纳米通道的对称性, 从而进一步研究ICR效应的演化(图9(a))。DNA填充PAA纳米通道一旦引入构型不对称, ICR现象便开始出现。继续填充DNA直至临界突破, ICR的比值不断增加直至达到峰值。在此之后, 对称性开始恢复, 体系又回到了原先没有整流的状态。该实验

图 9 (a) 通过Schiff反应修饰DNA以及DNA自组装和拆卸示意图^[81]; (b) 将吗啡通过Schiff反应固定在PAA纳米通道上, 使用电化学检测器实现无标记DNA检测^[82]; (c) 适配体探针分子直接共价修饰在PAA纳米通道-离子通道杂交结构表面^[28] (网络版彩图)

Figure 9 (a) Modifying of DNA by Schiff reaction and schematic illustration of self-assembly and disassembly of DNA ^[81]; (b) morphino immobilized on PAA nanochannels by Schiff reaction and detected by electrochemical detector for lable-free DNA monitoring ^[82]; (c) aptamer probe molecules directly modified on PAA nanochannel-ionchannel hybrid ^[28] (color online).

和理论研究有助于阐述ICR在人工纳米流体系统中的起源, 并对离子整流器件的构建有重要意义。

Xia等^[82]报道了在温和条件下通过Schiff反应将末端氨基的吗啡固定在PAA纳米通道的内壁。在寡核苷酸DNA作用下, 形成了带负电荷的DNA-吗啡复合物。利用杂交过程引起纳米通道表面电荷和中空位阻的变化, 结合电化学检测技术, 成功实现了无标记DNA分析检测(图9(b))。

Wang课题组^[28]提出了在PAA纳米通道-离子通道杂交结构外表面通过化学键合法修饰生物探针分子(图9(c))。循环肿瘤细胞(CTCs)上过表达的蛋白质与适配体探针发生特异性识别, 引起了表面电荷的改变, 进一步提升了杂交结构的离子选择性和ICR特性, 基于性质的变化实现了高灵敏CTCs的捕获和识别研究。

3.2 间接化学键合修饰

化学键合修饰可以直接将探针分子固定在纳米通道上, 但有时需要根据生物分子的官能团和多种应用来改进修饰方法。在这种情况下, 需要额外的介质分子或新的涂层。间接化学修饰是指通过物理或化学沉积对通道表面进行金属化, 再通过S-Au键对具有-SH

或-S的分子进行修饰。间接化学修饰也是实现纳米通道功能化修饰的有效途径之一^[86,87]。如图10(a)所示, 2017年, Xia课题组^[88]利用电子束蒸发技术将Au层溅射到PAA纳米通道一侧, 然后通过Au-S键在Au镀层上实现末端为巯基DNA的固定, 从而在纳米通道表面进行DNA的杂交。电子束蒸发技术可以通过调节沉积速率和时间来精细控制, 从而形成具有良好特征的金属功能化人工纳米通道。

同年, Liu课题组^[89]首先通过离子溅射沉积方法, 在PAA膜表面镀上厚度为100 nm的薄金膜, 接着将金纳米粒子通过电化学沉积固定在修饰后的PAA膜上, 然后通过Au-S键连接不同湿润性的探针分子, 在此基础上进行葡萄糖氧化酶的固定, 构建了一种可用于研究气体-固体-液体三相反应的纳米通道反应器(图10(b))。此外, 该课题组还用热还原方法将金纳米粒子沉积在PAA纳米通道中^[90]。首先, 将氨基修饰的PAA纳米通道浸泡在乙醇和HAuCl₄的混合溶液中。此时带负电荷的AuCl₄⁻离子可以通过静电作用吸附在纳米通道内壁, 通过高温反应在PAA纳米通道中沉积均匀分布的金纳米粒子。继而通过Au-S键及Schiff反应, 将酶固定在纳米通道中, 制备了微型化酶传感器用于生物催化

图 10 (a) 电子束蒸发技术将Au层溅射到PAA纳米通道表面. 具有DNA的功能元素在Au修饰的PAA纳米通道不同区域的组装^[88]; (b) 通过离子溅射沉积和电化学沉积法在PAA膜表面镀上薄金膜. 在此基础上构建了一种具有联合气体-固体-液体的纳米通道反应器^[89] (网络版彩图)

Figure 10 (a) Au layers sputtered onto PAA nanochannels by electron beam evaporation technique. Functional-DNA assembled in different regions of Au-modified PAA nanochannels ^[88]. (b) Au layers plated on the surface of PAA by ion sputtering deposition and electrochemical deposition. A joint gas-solid-liquid interface nanochannel reactor constructed ^[89] (color online).

反应动力学研究.

此外, 还可以通过静电自组装^[91]、等离子体修饰^[92]等非化学键合的策略, 实现响应分子在纳米通道上的功能化修饰固定. 近年来, 仿生纳米通道利用不同材料的固有特点, 结合纳米通道独特的物质传输性质, 激发了不同领域的研究兴趣.

4 纳米通道器件在生物分析中的应用

生命过程涉及各种动态变化. 疾病的存在和进化, 往往是由蛋白质、核酸、代谢物等生物分子过量或缺乏引起的. 因此, 生物分子动态变化的监测对于全面了解各种疾病的产生、发展机制至关重要. 迄今为止, 光学技术、核磁共振、质谱和电化学等在内的各种技术都已被用于生物分析^[93]. 这些方法为开发高灵敏度的生物分析传感器与疾病早期诊断开辟了新的途径. 然而, 当目标量稀缺、检测技术繁琐时, 传统的方法在实际样品检测中通常会受到阻碍. 幸运的是, 新兴的纳流控技术能够很好地突破该研究瓶颈. 纳米结构的空域效应和独特的传质特性, 为生物分析/传感提

供了可靠和高度敏感的研究平台, 在超灵敏、无标记生物分子检测中有着巨大的发展潜力^[94]. 目前, 将纳米通道应用于生物分析的方法主要分为两大类: 纳米通道内的识别分析和纳米通道外端面的识别分析.

4.1 纳米通道内生物分析

生物分子具有特异性识别的能力, 如互补碱基对核酸、抗原/抗体、生物分子适配体/靶标、酶/底物等^[21,95-98]. 生物分子在受到外界刺激时(如pH^[96]、金属/重金属离子^[97]、光和氧含量^[98])会发生特定的反应, 从而改变生物分子的构象或电荷状态. 在纳米通道内进行生物分子检测的基本原理是: 将功能分子引入纳米通道内, 生物分子可与分析物特异性结合或对外部刺激作出响应. 这些相互作用会改变通道的性质, 如表面电荷密度、空间位阻, 继而影响纳米通道的离子传输性能, 最终改变离子电流^[99,100]. 基于此变化, 可实现分子的高灵敏无标记检测, 以及生化反应动力学研究. Lin课题组^[101]报道了基于沙漏形状的纳米通道器件, 将葡萄糖氧化酶(GOx)和辣根过氧化物酶(HRP)作为双功能分子固定在纳米通道上进行级联酶催化, 如

图11(a)所示. 双酶催化葡萄糖转化为葡萄糖酸, 改变了纳米通道的pH值和表面电荷密度, 最终转化为离子电流信号. 沙漏纳米通道在中间交界处提供了一条20 nm的窄通道, 对双酶功能化过程和微环境pH变化十分敏感. 重要的是, GOx只对葡萄糖具有较高的特异性, 使得该纳米通道具有较高的葡萄糖选择性, 不受果糖、甘露糖和半乳糖等其他干扰. 除了研究蛋白质分子反应以外, 还可利用纳米通道实现生物分子的聚集动力学研究(图11(b))^[95]. 首先将和阿尔兹海默症相关的蛋白质单体修饰在纳米通道内部, 在铜离子存在下, 引发纳米通道内蛋白质单体的聚合, 显著改变纳米通道内部物质的自由传输空间, 从而引起电流-电压曲线的改变. 基于此变化, 可实现蛋白质聚集过程的实时动态监测. 同时, 在纳米通道内部加入抑制剂可实现聚集蛋白质部分或者全部可逆打开, 通过监测电流-电压曲线的变化, 该平台还可实现有效药物筛选, 为临

床检测和阿尔兹海默症的病理研究提供了一种新方法.

Jiang课题组^[102]构建了一种由DNA超级三明治结构形成的ATP门控纳米通道器件(图11(c)). 首先将DNA探针固定在PAA纳米通道壁上, 然后两个重复DNA单元之间实现部分杂交, 在捕获的探针上产生生长的连接体, 从而形成DNA超级三明治结构. 该结构具有较高的开关比(高达 10^6), 在封闭状态下, 展现出完美的电密封性质($-G\Omega$). 在最近的一项研究中, Li课题组^[103]首次报道了纳米通道内部Micro RNA与DNA反应生成纳米花结构(图11(d)). 该纳米结构不仅有效增大了纳米通道内的位阻效应, 同时由于磷酸骨架负电荷密度增加, 使得静电排斥作用明显增加, 从而显著改变了通过纳米通道的负电荷探针的离子流量, 实现了目标DNA的高灵敏无标记检测.

除了生物检测外, 纳米通道器件也可用于小分子/

图11 (a) 沙漏形状纳米通道中葡萄糖的特异性酶识别^[101]; (b) Amyloid蛋白质单体聚集和抑制剂筛选实验的策略^[95]; (c) 氧化铝纳米通道的门控由DNA超级三明治组装和ATP实现^[102]; (d) 基于目标DNA引发纳米花生成的micro RNA纳米通道检测平台原理图^[103] (网络版彩图)

Figure 11 (a) Specific enzyme recognition of glucose in hourglass-shaped PAA nanochannels ^[101]. (b) The strategy for amyloid protein monomer aggregation and inhibitor screening assay ^[95]. (c) The ionic gate of PAA nanochannels realized by the DNA self-assembly and ATP-recognition ^[102]. (d) Schematic illustration of the nanochannel detection platform for micro RNA based on the target-initiated DNA nanoflower blooming ^[103] (color online).

离子检测^[104,105]. Li课题组^[104]利用DNA修饰的PAA纳米通道器件建立了一种新型汞离子(Hg^{2+})电化学传感器. DNA固定后, 纳米通道的负电荷和空间位阻增加, 导致离子通量下降, 电流降低. 当 Hg^{2+} 存在时, 胸腺嘧啶在DNA和 Hg^{2+} 中发生特异性反应, 形成了稳定的胸腺嘧啶- Hg^{2+} -胸腺嘧啶结构. 这种情况下, 纳米通道的电荷密度和空间位阻降低, 离子通量增加, 电流恢复. 基于分子识别前后的电流变化, 实现了 Hg^{2+} 含量的灵敏检测. 该新传感器为检测环境中 Hg^{2+} 含量提供了简单、快速的方法.

4.2 纳米通道外端面生物分析

基于纳米通道外端面生物分析, 就是将功能分子固定在外端面, 分子识别反应也发生在纳米通道外端面. 这样不仅可更加方便地进行实验操作, 还可避免纳米通道内部的样品阻塞现象, 保证了实验的稳定性和准确性. 此外, 阵列纳米通道引起的离子电流放大

以及不对称几何结构引起的ICR, 使PAA具有显著提高的离子电流响应. 用特殊的分子探针对PAA进行功能化, 可以实现生物分子、小分子以及细胞的选择性分析^[106~110]. Xia课题组^[24]首次发现, 在PAA的障碍层一层, 存在尺寸小于1 nm的离子通道, 并利用PAA纳米通道-离子通道杂交结构, 实现了蛋白质分子的高效富集. 此后, 利用PAA纳米通道-离子通道杂交结构, Xia等^[106]成功地进行了生物分子识别动力学研究(图12(a)). 实验将凝血酶适配体(TBA)通过共价键固定在离子通道外表面, 在凝血酶的存在下, 发生分子识别反应. 生物分子结合过程导致表面电荷和空间位阻改变, 从而影响了物质传输性质. 利用电化学检测技术可以实时监测反应动力学. 调节溶液pH可以有效调节检测灵敏度. 在最优条件下, 凝血酶分子的检测限可以达到0.22 fM. 利用该装置, 还实现了核酸的高灵敏无标记检测^[107]. 首先, 通过化学偶联的方式将探针单链DNA (ssDNA)固定在离子通道外表面, 当引入目标mi-

图 12 (a) 凝血酶适配体功能化的纳米通道-离子通道器件在不同溶液pH下机理^[106]; (b) 纳米通道-离子通道杂交结构表面修饰和micro RNA检测原理^[107]; (c) 基于GO与偶氮DNA修饰的PAA设计的光响应纳米流体装置^[108]; (d) CTCs捕获和释放过程的原理图^[110] (网络版彩图)

Figure 12 (a) Mechanism of thrombin-functionalized nanochannel-ionchannel hybrid device at different solution pH ^[106]. (b) Illustration of surface modification and microRNA detection on the nanochannel-ionchannel hybrid ^[107]. (c) Light-responsive nanofluidic device designed based on GO and azo-DNA modified PAA ^[108]. (d) Schematic demonstration of the CTCs capture and release process ^[110] (color online).

cro RNA-10b时, 通过杂交反应, ssDNA探针可以特异性识别micro RNA-10b (图12(b)). 在表面电荷密度和空间位阻的协同作用下, 能够以高灵敏无标记的方式原位检测micro RNA. 此外, 在RNase H溶液中浸泡可实现该装置的循环再生.

菌紫质可以将光转换为电信号, Li课题组^[108]受此启发, 利用PAA纳米通道-离子通道设计了一种光响应纳米流体装置. 将氧化石墨烯和光敏开关探针偶氮苯-DNA引入PAA离子通道表面, 在紫外/可见光的交替照射下, 偶氮苯的结构在顺式与反式之间发生变化, 改变了氧化石墨烯与偶氮苯DNA之间的相互作用, 从而操控离子运输在“打开”和“关闭”状态下灵活切换(图12(c)).

细胞由于尺寸相对较大, 捕获和检测细胞通常不能在纳米流体上进行. 然而, 基于纳米通道-离子通道杂交得到端面分析技术, 可以方便地实现了循环肿瘤细胞(CTCs)的有效捕获和灵敏检测^[109,110]. 通过适配体-CTCs的识别, 选择性地捕获溶液中的CTCs (图12(d))^[110]. 利用纳流控系统的流体操控性能将生物样品进行传输和精确定位, 根据CTCs捕获前后纳米通道-离子通道杂交结构质量输运特性的变化, 结合电化学技术, 可以高灵敏地检测到溶液中的CTCs含量. 将功能分子固定在外端面的分析方法大大扩展了纳米通道器件在超灵敏生物分析中的应用, 有望为生物分析/传感器的发展开辟一条新的途径.

5 总结与展望

本文总结了近年来仿生纳米通道的构建、功能化

修饰, 及其在生物分析中的应用研究. 仿生纳米通道既可以利用功能材料直接构建, 也可以将功能分子或材料修饰在纳米通道表面, 用以响应外部刺激. 与离子在生物离子通道中的传输行为类似, 仿生纳米通道的发展赋予了研究人员控制离子/分子传输的能力. 同时, 仿生纳米通道由于具有纳米多孔结构和易于修饰的表/界面, 已被广泛用于生物分析领域, 包括蛋白质、核酸、小分子和离子等的检测, 还可以使用纳流控技术进行药物的可控释放, 以及细胞的高效捕获和灵敏检测. 随着纳流控技术的飞速发展以及高灵敏、高分辨率检测方法的提出, 不需要基于纳米通道扩增或标记便可实现单链基因组DNA或RNA的识别和表征, 这使得快速、低成本的DNA测序成为可能^[8]. 此外, 仿生纳米通道的开发还促进了能源转换器件如燃料电池、锂离子电池等的产生, 这对于能源的可持续发展具有重要意义^[111,112].

尽管纳流控领域的研究成果与日俱增, 研究人员仍然面临很多挑战. 例如, 重复使用率较低, 解决材料污染问题是改善纳米通道器件循环使用性能和降低应用成本亟待解决的问题. 纳米通道器件在极端条件下可能会出现稳定性较差、不可逆等情况. 因此开发更有效的智能材料, 构建机械性能好、简便、功能可控的纳米通道器件, 将为药物传递、能源转换等许多领域的基础和应用研究提供更广阔的发展空间. 为了更好地模拟信息在细胞间多级离子通道中的传递, 需要研究者们深入探索异质膜纳米通道中的离子传输过程, 解决纳米流体途径不同维度之间的有效耦合问题. 我们希望这篇综述能在仿生纳米通道的设计和应用领域激发研究者的更多兴趣.

参考文献

- 1 Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2001. 814
- 2 Gouaux E, MacKinnon R. *Science*, 2005, 310: 1461–1465
- 3 Zhang Q, Zhai J. *Sci Sin-Chim*, 2018, 48: 459–476 [张倩, 翟锦. 中国科学: 化学, 2018, 48: 459–476]
- 4 Long Z, Zhan S, Gao P, Wang Y, Lou X, Xia F. *Anal Chem*, 2018, 90: 577–588
- 5 Martin CR, Siwy ZS. *Science*, 2007, 317: 331–332
- 6 Eijkel JCT, Berg A. *Microfluid Nanofluid*, 2005, 1: 249–267
- 7 Sparreboom W, van den Berg A, Eijkel JCT. *Nat Nanotech*, 2009, 4: 713–720
- 8 Xiao K, Wen L, Jiang L. *Small*, 2016, 12: 2810–2831
- 9 Daiguji H. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 901–911
- 10 Siwy ZS, Howorka S. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 1115–1132

- 11 Gomez V, Cervera J, Nasir S, Ali M, Ensinger W, Mafe S, Ramirez P. *Electrochem Commun*, 2016, 62: 29–33
- 12 Ramirez P, Gomez V, Verdía-Baguena C, Nasir S, Ali M, Ensinger W, Mafe S. *Phys Chem Chem Phys*, 2016, 18: 3995–3999
- 13 Zhu Z, Wang D, Tian Y, Jiang L. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 8658–8669
- 14 Li CY, Ma FX, Wu ZQ, Gao HL, Shao WT, Wang K, Xia XH. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 3836–3844
- 15 Wang M, Meng H, Wang D, Yin Y, Stroeve P, Zhang Y, Sheng Z, Chen B, Zhan K, Hou X. *Adv Mater*, 2019, 31: 1805130
- 16 Meng Z, Chen Y, Li X, Xu Y, Zhai J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 7709–7716
- 17 Yameen B, Ali M, Neumann R, Ensinger W, Knoll W, Azzaroni O. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 2070–2071
- 18 Vlassiouk I, Park CD, Vail SA, Gust D, Smirnov S. *Nano Lett*, 2006, 6: 1013–1017
- 19 Yameen B, Ali M, Neumann R, Ensinger W, Knoll W, Azzaroni O. *Small*, 2009, 5: 1287–1291
- 20 Xie G, Xiao K, Zhang Z, Kong XY, Liu Q, Li P, Wen L, Jiang L. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 13664–13668
- 21 Liu N, Jiang Y, Zhou Y, Xia F, Guo W, Jiang L. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 2007–2011
- 22 Chen W, Yuan JH, Xia XH. *Anal Chem*, 2005, 77: 8102–8108
- 23 Chen W, Wu ZQ, Xia XH, Xu JJ, Chen HY. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 7943–7947
- 24 Chen W, Jin B, Hu YL, Lu Y, Xia XH. *Small*, 2012, 8: 1001–1005
- 25 Chen W, Wu JS, Xia XH. *ACS Nano*, 2008, 2: 959–965
- 26 Li CY. *Study on Mass Transport Properties in Array Nanochannels*. Nanjing: Nanjing University, 2013
- 27 Yuan JH, He FY, Sun DC, Xia XH. *Chem Mater*, 2004, 16: 1841–1844
- 28 Cao J, Zhao XP, Younis MR, Li ZQ, Xia XH, Wang C. *Anal Chem*, 2017, 89: 10957–10964
- 29 Masuda H, Satoh M. *Jpn J Appl Phys*, 1996, 35: L126–L129
- 30 Mardilovich PP, Govyadinov AN, Mukhurov NI, Rzhetskii AM, Paterson R. *J Membrane Sci*, 1995, 98: 131–142
- 31 Lira HL, Paterson R. *J Membrane Sci*, 2002, 206: 375–387
- 32 Gao T, Meng G, Zhang L. *J Phys-Condens Matter*, 2003, 15: 2071–2079
- 33 Thompson GE. *Thin Solid Films*, 1997, 297: 192–201
- 34 Matsui Y, Nishio K, Masuda H. *Small*, 2006, 2: 522–525
- 35 Kong Y, Fan X, Zhang MH, Hou X, Liu ZY, Zhai J, Jiang L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 7931–7936
- 36 Li CY, Wu ZQ, Yuan CG, Wang K, Xia XH. *Anal Chem*, 2015, 87: 8194–8202
- 37 Rao S, Lu S, Guo Z, Li Y, Chen D, Xiang Y. *Adv Mater*, 2014, 26: 5846–5850
- 38 Masuda H, Fukuda K. *Science*, 1995, 268: 1466–1468
- 39 Md Jani AM, Losic D, Voelcker NH. *Prog Mater Sci*, 2013, 58: 636–704
- 40 Gong D, Grimes CA, Varghese OK, Hu W, Singh RS, Chen Z, Dickey EC. *J Mater Res*, 2001, 16: 3331–3334
- 41 Xu J, Zhou X, Gao Z, Song YY, Schmuki P. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 593–597
- 42 Zhu B, Li J, Chen Q, Cao RG, Li J, Xu D. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12: 9989–9992
- 43 Hu Z, Zhang Q, Gao J, Liu Z, Zhai J, Jiang L. *Langmuir*, 2013, 29: 4806–4812
- 44 Guo J, Yang L, Gao Z, Zhao C, Mei Y, Song YY. *ACS Catal*, 2020, 10: 5949–5958
- 45 Yan F, Yao L, Chen K, Yang Q, Su B. *J Mater Chem A*, 2019, 7: 2385–2391
- 46 Li C, Zhao Y, He L, Mo R, Gao H, Zhou C, Hong P, Sun S, Zhang G. *Chem Commun*, 2018, 54: 3122–3125
- 47 Zhang H, Hou J, Hu Y, Wang P, Ou R, Jiang L, Liu JZ, Freeman BD, Hill AJ, Wang H. *Sci Adv*, 2018, 4: eaq0066
- 48 Dong Y, Cheng Y, Xu G, Cheng H, Huang K, Duan J, Mo D, Zeng J, Bai J, Sun Y, Liu J, Yao H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 14960–14969
- 49 Zhang X, Wen Q, Wang L, Ding L, Yang J, Ji D, Zhang Y, Jiang L, Guo W. *ACS Nano*, 2019, 13: 4238–4245
- 50 Li R, Jiang J, Liu Q, Xie Z, Zhai J. *Nano Energy*, 2018, 53: 643–649
- 51 Li R, Lu B, Xie Z, Zhai J. *Small*, 2019, 15: 1904866
- 52 Wang C, Liu F, Tan Z, Chen Y, Hu W, Xia X. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1908804
- 53 Liu FF, Guo YC, Wang W, Chen YM, Wang C. *Nanoscale*, 2020, 12: 11899–11907
- 54 Chan JY, Zhang H, Nolvachai Y, Hu Y, Zhu H, Forsyth M, Gu Q, Hoke DE, Zhang X, Marriot PJ, Wang H. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 17130–17134

- 55 Yuan C, Wu X, Gao R, Han X, Liu Y, Long Y, Cui Y. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 20187–20197
- 56 Zhang Q, Liu Z, Wang K, Zhai J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 2091–2098
- 57 Zhang Q, Kang J, Xie Z, Diao X, Liu Z, Zhai J. *Adv Mater*, 2018, 30: 1703323
- 58 Bao B, Hao J, Bian X, Zhu X, Xiao K, Liao J, Zhou J, Zhou Y, Jiang L. *Adv Mater*, 2017, 29: 1702926
- 59 Zhang Z, He L, Zhu C, Qian Y, Wen L, Jiang L. *Nat Commun*, 2020, 11: 875
- 60 Wu Y, Wang D, Willner I, Tian Y, Jiang L. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 7790–7794
- 61 Wang L, Williams CM, Boutillier MSH, Kidambi PR, Karnik R. *Nano Lett*, 2017, 17: 3081–3088
- 62 Han Y, Xu Z, Gao C. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 3693–3700
- 63 Chao Y, Jalili R, Ge Y, Wang C, Zheng T, Shu K, Wallace GG. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1700234
- 64 Furukawa H, Cordova KE, O'Keeffe M, Yaghi OM. *Science*, 2013, 341: 1230444
- 65 Zhu J, Qin L, Uliana A, Hou J, Wang J, Zhang Y, Li X, Yuan S, Li J, Tian M, Lin J, Van der Bruggen B. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 1975–1986
- 66 Cote AP, Benin AI, Ockwig NW, O'Keeffe M, Matzger AJ, Yaghi OM. *Science*, 2005, 310: 1166–1170
- 67 DeBlase CR, Silberstein KE, Truong TT, Abruña HD, Dichtel WR. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 16821–16824
- 68 Jeon G, Yang SY, Byun J, Kim JK. *Nano Lett*, 2011, 11: 1284–1288
- 69 Fattahi P, Yang G, Kim G, Abidian MR. *Adv Mater*, 2014, 26: 1846–1885
- 70 Kim FS, Ren G, Jenekhe SA. *Chem Mater*, 2011, 23: 682–732
- 71 Dimitrijevic NM, Tepavcevic S, Liu Y, Rajh T, Silver SC, Tiede DM. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 15540–15544
- 72 Liao J, Huang S, Ning C, Tan G, Pan H, Zhang Y. *RSC Adv*, 2013, 3: 14946–14949
- 73 Zhang S. *Nat Mater*, 2004, 3: 7–8
- 74 Choi E, Wang C, Chang GT, Park J. *Nano Lett*, 2016, 16: 2189–2197
- 75 Reyes N, Gadsby DC. *Nature*, 2006, 443: 470–474
- 76 Catterall WA. *Science*, 1988, 242: 50–61
- 77 Zhang D, Zhou S, Liu Y, Fan X, Zhang M, Zhai J, Jiang L. *ACS Nano*, 2018, 12: 11169–11177
- 78 Gao J, Guo W, Feng D, Wang H, Zhao D, Jiang L. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 12265–12272
- 79 Wang H, Liu Q, Li W, Wen L, Zheng D, Bo Z, Jiang L. *ACS Nano*, 2016, 10: 3606–3613
- 80 Zhang H, Tian Y, Jiang L. *Nano Today*, 2016, 11: 61–81
- 81 Jiang Y, Feng Y, Su J, Nie J, Cao L, Mao L, Jiang L, Guo W. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 18739–18746
- 82 Li SJ, Li J, Wang K, Wang C, Xu JJ, Chen HY, Xia XH, Huo Q. *ACS Nano*, 2010, 4: 6417–6424
- 83 Liu X, Wei M, Liu Y, Lv B, Wei W, Zhang Y, Liu S. *Anal Chem*, 2016, 88: 8107–8114
- 84 Li SJ, Wang C, Wu ZQ, Xu JJ, Xia XH, Chen HY. *Chem Eur J*, 2010, 16: 10186–10194
- 85 Gao HL, Wang M, Wu ZQ, Wang C, Wang K, Xia XH. *Anal Chem*, 2015, 87: 3936–3941
- 86 Xia F, White RJ, Zuo X, Patterson A, Xiao Y, Kang D, Gong X, Plaxco KW, Heeger AJ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14346–14348
- 87 Lin M, Wang J, Zhou G, Wang J, Wu N, Lu J, Gao J, Chen X, Shi J, Zuo X, Fan C. *Angew Chem*, 2015, 127: 2179–2183
- 88 Li X, Zhai T, Gao P, Cheng H, Hou R, Lou X, Xia F. *Nat Commun*, 2018, 9: 40
- 89 Mi L, Yu J, He F, Jiang L, Wu Y, Yang L, Han X, Li Y, Liu A, Wei W, Zhang Y, Tian Y, Liu S, Jiang L. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 10441–10446
- 90 Shang L, Wei Y, Liu X, Yu J, Liu S. *Chem Commun*, 2017, 53: 2673–2676
- 91 Ali M, Yameen B, Cervera J, Ramirez P, Neumann R, Ensinger W, Knoll W, Azzaroni O. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 8338–8348
- 92 Hou X, Liu Y, Dong H, Yang F, Li L, Jiang L. *Adv Mater*, 2010, 22: 2440–2443
- 93 Zong C, Xu M, Xu LJ, Wei T, Ma X, Zheng XS, Hu R, Ren B. *Chem Rev*, 2018, 118: 4946–4980
- 94 Wang C, Xu JJ, Chen HY, Xia XH. *Sci China Chem*, 2012, 55: 453–468
- 95 Wang C, Liu HL, Li YQ, Cao J, Zheng B, Xia XH, Feng F. *Electrochem Commun*, 2016, 66: 25–28
- 96 Chen W, Wang FB, Ruan MH, Xu JJ, Xia XH. *Sci Adv Mat*, 2009, 1: 25–30
- 97 Umehara S, Pourmand N, Webb CD, Davis RW, Yasuda K, Karhanek M. *Nano Lett*, 2006, 6: 2486–2492
- 98 Yu H, Lu Y, Zhou Y, Wang F, He F, Xia X. *Lab Chip*, 2008, 8: 1496–1501

- 99 Yu J, Zhang L, Xu X, Liu S. *Anal Chem*, 2014, 86: 10741–10748
- 100 Mendoza O, Calmet P, Alves I, Lecomte S, Raoux M, Cullin C, Elezgaray J. *Nanoscale*, 2017, 9: 9762–9769
- 101 Lin L, Yan J, Li J. *Anal Chem*, 2014, 86: 10546–10551
- 102 Jiang Y, Liu N, Guo W, Xia F, Jiang L. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 15395–15401
- 103 Shi L, Mu C, Gao T, Chen T, Hei S, Yang J, Li G. *Chem Commun*, 2018, 54: 11391–11394
- 104 Mo RJ, Yuan Q, Yan XM, Su TT, Feng YT, Lv LL, Zhou CX, Hong PZ, Sun SL, Li CY. *J Electrochem Soc*, 2018, 165: 750–755
- 105 Zhao XP, Wang SS, Younis MR, Xia XH, Wang C. *Anal Chem*, 2018, 90: 896–902
- 106 Zhao XP, Zhou Y, Zhang QW, Yang DR, Wang C, Xia XH. *Anal Chem*, 2019, 91: 1185–1193
- 107 Zhao XP, Liu FF, Hu WC, Younis MR, Wang C, Xia XH. *Anal Chem*, 2019, 91: 3582–3589
- 108 Shi L, Mu C, Gao T, Chai W, Sheng A, Chen T, Yang J, Zhu X, Li G. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 8239–8243
- 109 Liu FF, Zhao XP, Liao XW, Liu WY, Chen YM, Wang C. *Anal Chem*, 2020, 92: 5509–5516
- 110 Wang C, Zhao XP, Liu FF, Chen Y, Xia XH, Li J. *Nano Lett*, 2020, 20: 1846–1854
- 111 Lu S, Wang D, Jiang SP, Xiang Y, Lu J, Zeng J. *Adv Mater*, 2010, 22: 971–976
- 112 Tian L, Zou H, Fu J, Yang X, Wang Y, Guo H, Fu X, Liang C, Wu M, Shen PK, Gao Q. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 617–623

Bio-inspired nanochannels: fabrication, modification and bioanalytical applications

Fei-Fei Liu¹, Chen Wang^{1*}, Xing-Hua Xia^{2*}

¹ Department of Chemistry, School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

² State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

*Corresponding authors (email: wangchen@cpu.edu.cn; xhxia@nju.edu.cn)

Abstract: As a new technology, nanofluidics has received considerable interests. The generation and development of nanofluidics have been accompanied by the emergency of new fluidic phenomena and novel devices. The unique mass transport properties and potential applications in nanofluidics have attracted wide attention. To date, nanochannel devices have shown great application prospects in DNA sequencing, single molecule sensing, energy storage and conversion, and ionic gating. In this review, we systematically summarize the fabrication and modification of nanochannel membrane, and their applications in the bioanalysis. The developments and challenges of nanochannel membranes are also prospected.

Keywords: nanofluidics, bio-inspired nanochannels, design and fabrication, functional modification, bioanalysis

doi: 10.1360/SSC-2020-0068