



发光金纳米簇的配体演化: 从氨基酸到蛋白质

童元[†], 安佳璐[†], 舒桐^{*}, 苏磊^{*}, 张学记^{*}

深圳大学生物医学工程学院, 医学部, 深圳 518060

[†]同等贡献

^{*}通讯作者, E-mail: shutong@szu.edu.cn; sulei@szu.edu.cn; zhangxueji@szu.edu.cn

收稿日期: 2022-05-16; 接受日期: 2022-05-30; 网络版发表日期: 2022-09-05

国家自然科学基金(编号: 21904011, 21890742, 82061138005, 21727815)资助项目

摘要 金纳米簇是一种超小尺寸的新型发光纳米材料, 具有抗光漂白能力强、斯托克斯位移大、生物相容性好、毒性低等特点, 是当前发光纳米材料研究中的热点领域之一. 迄今, 发光金纳米簇的研究经历了不同阶段的发展和功能上的进化, 而这些和配体的发展密切相关. 本综述以配体演化为基础, 着重调研和讨论了从氨基酸到多肽和蛋白质这一脉相承的配体如何被用来制备发光金纳米簇以及如何被开发利用于生物传感等领域. 具体内容包含了金纳米簇的合成方法、发光机制以及响应性质, 并将配体对金纳米簇的影响进行了分类探讨, 提出了金纳米簇领域目前所面临的挑战和其未来的发展方向.

关键词 金纳米簇, 氨基酸, 多肽, 蛋白质, 合成及应用

1 引言

金纳米簇(AuNCs)是一类新型的亚纳米材料, 是由从几个到几百个金原子凝聚而成, 被认为是金凝聚态材料的初生态^[1-3]. 金纳米簇的金属核的尺寸一般小于2 nm, 接近电子的费米波长, 因此受到量子限域作用影响, 表现出独特的发光性质. 再结合超小金纳米簇具有的体积效应和表面效应, 金纳米簇在催化^[4]、抗菌^[5]、传感^[6]、成像^[7]等诸多方面崭露头角. 早期研究中, 金纳米簇的制备主要采用电化学或者刻蚀方式展开^[8,9]. 然而, 由于金纳米簇的尺寸超小、表面能大, 容易产生聚集现象, 并且制备的金纳米簇的量子产率低. 因此, 如何提高其荧光量子产率、稳定性等, 成为发光金纳米簇领域的挑战.

近些年来, 随着对金纳米簇的深入了解与研究以及材料合成方法的兴起与进步, 金簇制备方法也在不断丰富. 各种各样的配体被引入以合成发光金纳米簇并探索其用途. 伴随着配体的引入, 金纳米簇的荧光量子产率、稳定性等都有了很大提高^[2,10,11]. 配体保护金纳米簇在结构上可以认为是“核-壳”型结构, 核由几十个金原子组成, 壳由金(I)-配体络合物组成. 配体与金原子的结合不但可以起到降低表面能的作用, 而且不同配体能够调控金原子核的数量和核的结构, 并赋予金纳米簇丰富的、功能化表面, 是当前发光纳米材料领域的研究关注点之一. 最近, 生物分子(如DNA、蛋白质、多巴胺等)作为金纳米簇的配体受到了广泛关注. 这些生物功能分子不仅能有效防止金纳米簇聚集, 增强金纳米簇的荧光性能^[12], 而且还赋予金纳

引用格式: Tong Y, An J, Shu T, Su L, Zhang X. Ligand evolution of luminescent gold nanoclusters: from amino acids to proteins. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1664–1672, doi: 10.1360/SSC-2022-0121

米簇良好的水溶性、低毒以及生物分子本身的生物学功能^[13,14]。目前,生物分子保护金纳米簇制备方法可以大致分为“自下到上”的模板法和“自上到下”的刻蚀法。前者制备金纳米簇主要是利用模板分子自身的特殊构型和空间结构再加上模板自身携带的一些还原基团将 Au^{3+} 还原成 Au^+ 和 Au , 通过配体保护就可以得到发光的金纳米簇。模板法能够为 AuNCs 提供稳定的微环境和“模型”, 有利于金纳米簇的简单快速合成, 目前已经成为合成金纳米簇的常用方法。例如, Xie 等^[15] 以牛血清蛋白(BSA)为模板制备了 AuNCs@BSA, 展示了一种用蛋白质为模板合成简单绿色的发红金光金簇的技术路线。Dai 等^[16] 以 DNA 为“模型”调控金纳米簇的粒径, 用于靶向细胞成像光学探针。合成金团簇“自上到下”的刻蚀法是指将一种相对较大的金纳米粒子为前驱体材料, 利用合适的刻蚀剂, 缓慢地刻蚀较大的金纳米粒子, 从而可控地减少其尺寸大小, 得到发光金纳米簇。例如, Yang 等^[17] 以双磷保护的金纳米簇为前体, 选用双齿二氢硫辛酸为刻蚀剂, 生成了具有发光性质的金纳米簇。他们还证明了经过刻蚀的金纳米簇具有良好的稳定性以及增强的发光性。在这两大类合成方法的启发下, 通过改变合成配体、步骤和环境条件, 目前已衍生了许多新型的制备方法, 制备出一系列功能以及空间结构不同的金纳米簇, 被用于生物传感与生物成像等诸多领域。特别指出的是, 配体作为与环境交互的门户材料贯穿团簇的整个制备过程, 极大地决定着金纳米簇的性质和功能。

生命起源和氨基酸的形成密切相关, 如甘氨酸被认为是最早形成的天然氨基酸, 而随着分子漫长的演化, 氨基酸结构逐渐变得丰富起来, 形成了目前生命体中包括的 20 种天然的氨基酸, 进一步演化使得氨基酸相互脱水缩合, 通过肽键相连而形成多肽, 同时也在多肽的基础上通过弱的分子间的相互作用形成具有独特空间结构和功能的生命功能大分子——蛋白质。在发光金纳米簇的研究历程中, 其配体研究也包含从氨基酸出发到多肽和蛋白质的演化, 使得发光金纳米簇的研究呈现出活潑动人的态势, 赋予其更加丰富的官能团和生物学功能, 进而实现了其在生物传感和生物成像中的应用。纳米簇的发展历史暗含一个历程, 即从比较简单的低序小分子配体, 迈向复杂的、高序的、功能性, 甚至智能性的高分子配体。在本综述中, 我们从这个进化的新视角去观察团簇领域的发展。如

图 1 所示, 本文仿照分子进化的逻辑, 分类探讨如何利用这三种生物分子作为配体制备发光金纳米簇以及相关的传感成像应用。

2 氨基酸保护的金纳米簇

氨基酸作为生物分子的一类, 具有统一的结构通式。如图 2 所示, 每个氨基酸都具有氨基和羧基, 所以氨基酸具有良好的水溶性和生物相容性且易于与材料相结合。由于大部分氨基酸 R 基富电子, 能够作为 Lewis 碱, 与金纳米簇表面的金(I)组分发生亲核反应, 形成共价键或配位键, 从而稳定地结合在金纳米簇表

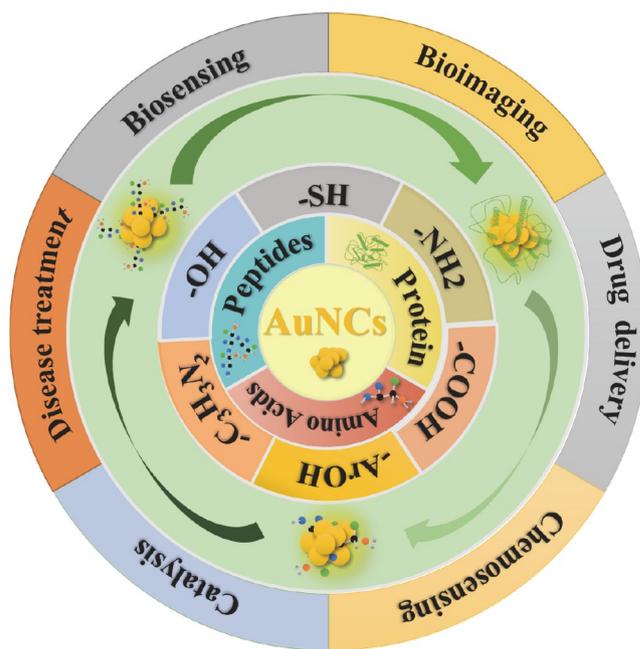


图 1 从氨基酸到蛋白质保护金纳米簇功能基团和应用示意图(网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of the functional groups and applications of gold nanoclusters protected by the ligands from amino acids to proteins (color online).

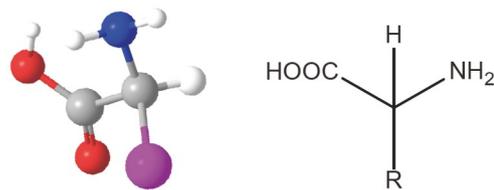


图 2 氨基酸的结构通式(网络版彩图)

Figure 2 Structural diagram of amino acids (color online).

面。例如, 具有巯基的氨基酸(半胱氨酸、甲硫氨酸), 通过形成Au-S键可以稳定地结合在金纳米簇的金表面, 从而形成荧光性强、分散性好且稳定的金纳米簇。具有非巯基的氨基酸(赖氨酸、组氨酸、色氨酸等)可以提供氨基、咪唑基或羟基等作为合成发光金簇的封端稳定基团。另一方面, 部分氨基酸带有还原性的基团, 可以作为金纳米簇的合成还原剂, 如带有酚羟基的酪氨酸、带有巯基的半胱氨酸等。利用氨基酸自身具有的还原性可以简单快速制备出水溶性和稳定性好的金纳米簇。作为生命基础的天然小分子, 以氨基酸为配体合成的金纳米簇具有良好的生物相容性、低毒性以及优异的荧光特性。因此, 用氨基酸作为配体合成金纳米簇可广泛应用于生物传感、成像等多个领域, 具有良好的应用前景。

近些年来, 随着合成技术的不断发展, 氨基酸作为合成发光金纳米簇的配体合成金簇的技术被不断开发出来, 并用于一系列的应用探索研究。Xu等^[18]用具有含巯基的高半胱氨酸在不加其他还原剂的条件下, 通过简单、绿色的方法快速地制备出稳定性和生物相容性好且具有橙黄色荧光的AuNCs, 可用于生物成像荧光探针。Sahu等^[19]利用L-半胱氨酸辅助壳聚糖还原金纳米团簇, 通过简便、快速的方法合成出稳定、高选择性具有橙色荧光的金簇, 可用于对Hg²⁺超灵敏检测的荧光传感器。同样的, 一些其他含巯基的氨基酸被发现可以用来合成发光金纳米簇。Deng等^[20]报道了利用甲硫氨酸作为稳定剂和还原剂制备出水溶性、单分散性好的黄色的AuNCs, 由于其对Cu²⁺有好的敏感性和选择性, 可作为检测Cu²⁺的荧光传感器。

对于不含巯基的氨基酸, 研究学者根据氨基酸自身带有的氨基和羧基的属性来研究作为配体及材料间的相互作用。例如, Xu等^[21]用赖氨酸(Lys)作为模板, 用HAuCl₄、N₂H₄·H₂O、NaOH等试剂采用简单的“一锅法”成功制备出高荧光的AuNCs@Lys作为检测Cu²⁺荧光探针(图3)。基于赖氨酸自身携带的-NH₂和-COOH与Cu²⁺相复合, 导致AuNCs@Lys信号的荧光淬灭, 进而在金纳米簇荧光强度减弱的基础上构建了具有高灵敏度、选择性好的Cu²⁺检测荧光传感器。在各种氨基酸中, 组氨酸不仅含有氨基和羧基而且其自身带有独特的咪唑基, 可以与Fe³⁺或其他金属离子形成配位化合物。Su等^[22]用组氨酸作为配体, 采用“一锅法”成功制备出蓝绿色荧光的金纳米簇, 基于其对Fe³⁺良好的

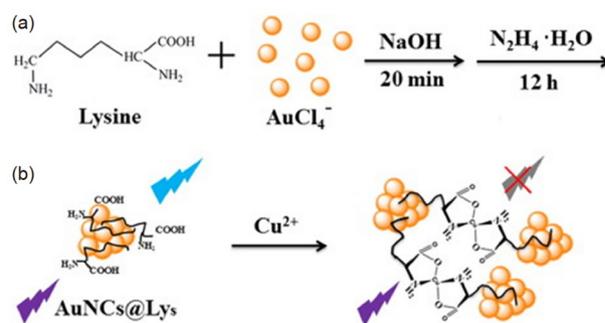


图3 在赖氨酸存在下, 氯金酸还原N₂H₄·H₂O合成AuNCs@Lys纳米团簇的示意图(a), 以及Cu²⁺对AuNCs@Lys的荧光淬灭机制(b)^[21] (网络版彩图)

Figure 3 Schematic illustration of the synthesis of AuNCs@Lys nanoclusters through the reduction of chloroauric acid by N₂H₄·H₂O in the presence of lysine (a), and the fluorescence-quenching mechanism of AuNCs@Lys by Cu²⁺ (b) [21] (color online).

选择性和灵敏度, 被开发作为检测Fe³⁺的新型探针。此外, Zhang等^[23]将氯金酸与组氨酸混合制备金纳米簇, 由于谷胱甘肽可以显著和选择性地提高金纳米簇的荧光强度, 可用此金纳米簇来构建检测谷胱甘肽荧光探针。同样的, 刘千榕等^[24]以色氨酸为配体, 采用水热法简单、快速合成了具有强荧光的金纳米簇, 由于其对Fe³⁺具有良好的选择性和高灵敏度, 可用于构建检测Fe³⁺的荧光探针传感器。还有一些氨基酸, 如酪氨酸^[25]、脯氨酸^[26]等也可作为配体参与发光金簇的合成, 并且合成的金簇对某些金属离子具有良好的选择性及灵敏度, 可用于构建相应的生物传感器。

3 多肽保护的金纳米簇

多肽是由氨基酸通过肽键链接而成的。多肽可以同时拥有氨基、巯基、酚羟基、咪唑基等功能基团, 通过与金形成稳定的Au-N或者Au-S键来稳定金纳米簇。多肽人工合成技术的不断进步, 催生出多肽合成仪器, 它结构简单, 便于人工合成, 在生物体内广泛存在。多肽主要分为天然多肽和人工多肽, 包括二肽、三肽、四肽等链式多肽, 如谷胱甘肽(GSH), 以及环式多肽, 如环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(cRGD)和抗菌肽等。多肽能作为还原剂和稳定剂制备发光金纳米簇, 同时多肽表面功能化使得金纳米簇具有相应甚至协同性的生物学功能, 而适用于传感检测、成像、抗菌应用等领域^[27]。

谷胱甘肽(GSH)是一种常见的短链多肽, 在人体的多种生理功能中起着重要的作用. 目前以谷胱甘肽为配体已经开发出多种功能各异的金纳米簇. 如图4所示, Xie等^[28]报道了以谷胱甘肽为还原剂和配体在加热的条件下合成的一种发光金纳米簇. 该金纳米簇由SR-[Au(I)-SR]_n外壳和金核组成, 金纳米簇表面Au(I)较高的比例有利于形成Au(I)的staple状结构. 这种新型Au(0)@Au(I)纳米簇不仅将量子产率提高到了~15%, 而且还表现出特有聚集诱导发光性质(AIE), 包括大的斯托克斯位移和长发光寿命. You等^[29]以GSH为配体和还原剂合成了GSH保护的AIE型金纳米簇, 然后用四种多聚精氨酸修饰AuNCs@GSH, 得到了多聚精氨酸-AuNCs@GSH聚集体. 研究发现, 阳离子多肽(多聚精氨酸)能与阴离子GSH之间发生静电作用来触发AuNCs@GSH的聚集诱导发光增强效应(AIEE), 且在多种缓冲液中都能很好重现. 聚集体的发光强度是AuNCs@GSH的3.5倍. 他们以此为基础开发了四种光学传感器, 分别用于检测肝素、人胰酶、碱性磷酸酶和整合素. 这四种光学传感器都具有量子产率高、发光寿命长、Zeta电位低、Au(0)/Au(I)比和蓝移发光峰无变化的优点, 且特异性高, 精准度好, 在生物标志物检测、癌症治疗等领域具有良好的应用价值. 此外, Cao等^[30]利用光学手段系统研究了这种AuNCs@GSH对生物大分子(如溶菌酶)的活性影响. 实验表明, 这种两性分子保护的金纳米簇对溶菌酶的二级结构没有影响, 对催化活性几乎没有抑制作用, 从分子层面上验证了AuNCs@GSH的生物兼容性.

人工多肽也被作为配体广泛用于金纳米簇的研

究. 与天然多肽相比, 人工合成的多肽可以按照需求设计, 并且能集多功能于一体, 在疾病治疗等领域发挥着重要的作用. Wang等^[31]设计了一种带有可使金属簇矿化的多肽序列(CCY)和多电荷亲水序列的人工多肽P_{HG}, 并以其为配体一步合成了AuNCs@P_{HG}. 它可以定量检测Hg²⁺的浓度, 最低检出限为7.5 nM. AuNCs@P_{HG}不受螯合剂EDTA的影响, 选择性高, 合成简单, 在Hg²⁺的检测方法中具有显著的优势. Tao等^[32]以H₂N-CCY-SIINFEKL-COOH为配体合成了发红色荧光的AuNCs@多肽, 并将CpG寡核苷酸(ODN)偶联在上面, 形成AuNCs@多肽-CpG. AuNCs@多肽-CpG结合物能够有效地将抗原和佐剂CpG ODN运输至相同的抗原提呈细胞, 并诱导强烈的免疫应答, 在免疫治疗方面有巨大的应用价值. Zhu等^[33]以抗菌肽(AMP)为配体和还原剂, 以自下而上的方法合成了金纳米簇, 并将金纳米簇结合在PDPP-DBT纳米粒子(CPN)上, 形成了一种复合材料. 抗菌肽复合金纳米簇可以通过直接或间接作用杀伤细菌. 直接杀伤作用是细胞内靶向作用方式: AMP-金纳米簇复合材料聚集于菌的细胞内, 与合成细胞壁的前体分子相互作用, 阻碍细胞壁的合成, 使细胞死亡. 间接杀伤作用是膜靶向作用方式: 膜靶向AMP-金纳米簇带有阳离子, 可以与革兰氏阴性菌和阳性菌表面的磷壁糖和脂多糖产生的阴离子发生静电吸引作用, 使菌膜去极化, 导致菌死亡^[34]. 同时, CPN是一种光热转换剂, 可以通过光热加热效应杀灭细菌, 而金纳米簇具有荧光发射性质, 可为CPN提供光发射. 这种复合材料集荧光、杀菌和光热效应于一体, 能在癌细胞和细菌感染的成像和治疗中发挥良好的作用.

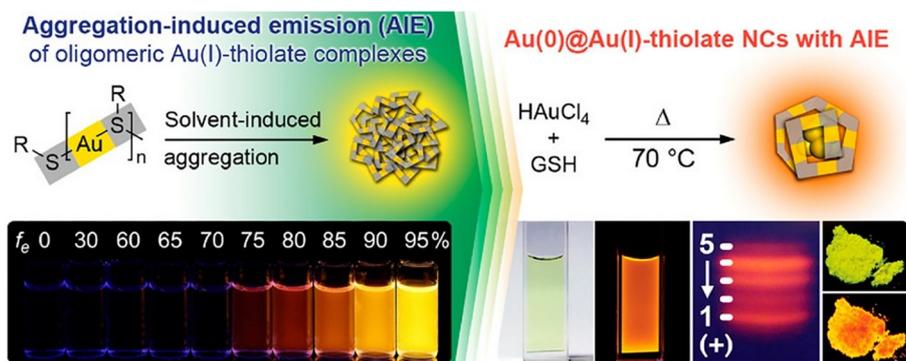


图4 AuNCs@GSH的AIE示意图^[28] (网络版彩图)

Figure 4 Schematic illustration of AIE of AuNCs@GSH ^[28] (color online).

4 蛋白质保护的金纳米簇

蛋白质是人体内必需的六大营养物质之一。它主要由一到多个长短各异的肽链通过二硫键结合折叠形成,具有一定的空间结构。蛋白质含有具有氨基、巯基等基团的氨基酸残基,并能提供限域空间,因此成为合成金纳米簇的重要配体之一。作为配体的蛋白质主要可以分为三类:营养蛋白、功能蛋白和天然蛋白基质。以蛋白质为配体合成金纳米簇时,蛋白质可以捕获并原位还原金离子,其中的氨基酸残基提供氨基、巯基等基团稳定金纳米簇,还可以修饰金纳米簇的表面。以不同功能的蛋白质为配体合成的金纳米簇可广泛应用于离子检测、传感、生物成像、疾病治疗等多个领域,具有良好的应用前景。

以营养蛋白为配体的AuNCs的稳定性强,发光强度高,被广泛应用于各个领域。牛血清蛋白(BSA)是合成金纳米簇最常用的营养蛋白配体,它不仅具有硫醇基团,能与金形成稳定的Au-S键,还能提供限域空间,防止团簇进一步长大。2009年,谢建平^[15]用“一锅法”,以BSA为配体和还原剂,通过反应动力学的调控,在常温常压的水相环境中,合成了能发出强烈红色荧光的金纳米簇(图5)。该金纳米簇随后发现对 Hg^{2+} 有很灵敏的响应性,可以实现对 Hg^{2+} 的特异性检测^[35]。检测机理表明, Hg^{2+} 与 Au^+ 之间具有很强的特异性相互作用,能使金纳米簇发生荧光淬灭。该方法的灵敏度

较高,对 Hg^{2+} 的检测限为0.5 nM (0.1 ppb),远低于饮用水中汞的最高允许含量(2.0 ppb)。此外,这种方法绿色简便且耗时短,生成的淬灭产物稳定,可由此开发出便捷快速的检测工具。Yang等^[36]在此基础上以BSA和溶菌酶为稳定剂和还原剂合成了新的金纳米簇,同样表现出对 Hg^{2+} 的灵敏性,检测限为0.7 nM。此外,BSA保护的金纳米簇,经细胞学实验,发现可轻易穿过细胞膜到达细胞质中,并且无细胞毒性,生物相容性好,能稳定存在于细胞中,荧光发射强,在疾病检测和生物成像中有良好的应用价值。

功能蛋白作为配体时,除了能稳定金纳米簇,还可以赋予其特殊的生物学功能。Kong等^[37]以核糖核酸酶A (RNase-A)为配体,用“一锅法”在水相中合成了高荧光发射的AuNCs@RNase-A。该团簇发射峰位于近红外范围内($\lambda_{em} = 682 \text{ nm}$),很适合用于生物成像。他们将维生素 B_{12} (VB_{12})偶联到AuNCs@RNase-A上,开发了一种多功能的聚集体。它用于肿瘤治疗时,既可以生物成像导航,又可以靶向给药,在肿瘤诊疗一体化上具有极大的潜力。Wang等^[38]也以RNase-A为配体合成了AuNCs@RNase-A,发现它可用于成像胃肠道的详细结构,并能区分出患有肠道肿瘤的小鼠和正常小鼠(图6)。该研究表明,该金纳米簇在肿瘤早期诊断上具有极高的应用价值。Xie等^[39]以脱氧核糖核酸酶(DNase)为配体合成了AuNCs@DNase-A。DNase可以降解细菌细胞外基质,破坏细菌生物膜,AuNCs@DNase-A在

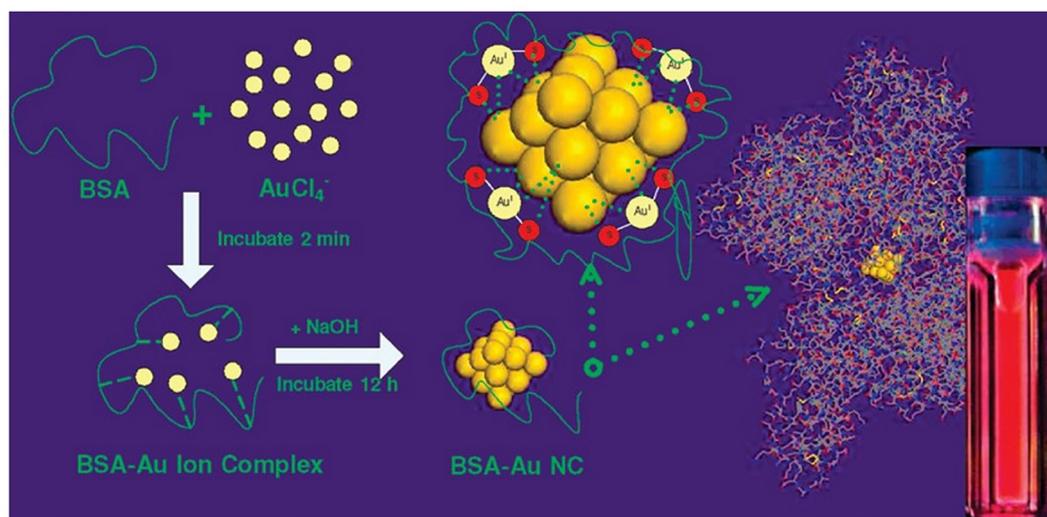


图5 以BSA为配体合成金纳米簇的示意图^[15] (网络版彩图)

Figure 5 Schematic illustration of the formation of Au NCs in BSA solution ^[15] (color online).

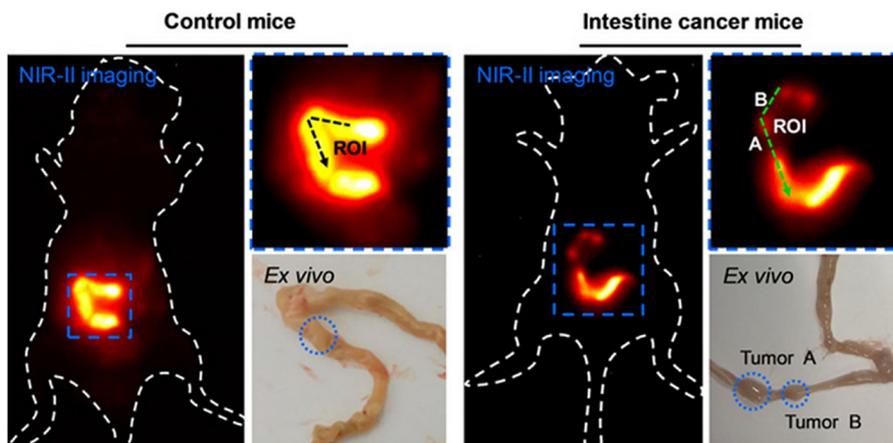


图6 给正常小鼠和肠癌小鼠经口灌胃2 mg/kg的AuNCs@RNase-A后的显影成像^[38] (网络版彩图)

Figure 6 Imaging of control mice and intestine cancer mice after oral administration of AuNCs@RNase-A at 2 mg/kg [38] (color online).

808 nm激发下表现出相当大的光动力(PDT)和光热(PTT)效应。因此, AuNCs@DNase-A可以与PDT和PTT结合有效杀菌,还可以进行细菌检测,可用于细菌相关疾病的治疗,如伤口感染等。

除了在蛋白溶液相中合成金纳米簇外,发光金纳米簇的合成还可以在天然蛋白基质上实现,这种特殊的合成方式大大拓宽了金纳米簇的应用领域。羽毛、动物毛发中含有角蛋白和丝素蛋白等,它们富含巯基,可以通过还原 Au^{3+} ,并与金形成Au-S键而稳定金纳米簇。例如, Liu等^[40]以羊毛角蛋白(WK)和丝素蛋白(SF)为稳定剂和还原剂,采用一步法合成了水溶的发光AuNCs。他们发现WK和SF蛋白的比例即配体的硫醇水平会影响AuNCs的荧光强度,在WK:SF=40:60时, AuNCs的荧光强度最强。该研究对于这两种蛋白介导的金纳米簇的合成具有良好的借鉴价值。本组在已有的研究中以鹅毛中的角蛋白为稳定剂和还原剂,合成了红色荧光的金纳米簇^[41]。这种金纳米簇可以被刻蚀形成AIE活性的Au(I)配合物,被 Cd^{2+} 诱导产生较强的发光现象。这种金纳米簇的羽毛易获得,合成方法简单,合成的配合物发光强烈,可以很好地应用于传感等领域。永久荧光染发是现代染发模式之一,以满足日益增长的个性和时尚需求。然而,小分子染料有限的耐久性和狭窄的斯托克斯位移阻碍了荧光染发剂的永久性能和区别于传统染发剂的使用。如图7所示,本课题组以头发蛋白质为配体合成了发红色荧光的金纳米簇^[42]。我们将发光的金纳米簇当做荧光染发剂,并在加热和碱性条件下将其通过快速蛋白质辅助生物矿

化方法嵌入头发中。温度和碱度不仅保证头发鳞片充分张开,染料前体深入渗透,而且在很大程度上提高了头发蛋白质的还原性。金纳米团簇的引入赋予了头发新光物理性质,同时大大增强了头发的抗静电、机械、耐用和生物相容性。这种金纳米簇可以改善发质,而且结构稳定,生物相容性好,无细胞毒性,在美发领域有着良好的应用前景。

5 总结与展望

本文通过列举一些以氨基酸、多肽、和蛋白质为配体的金纳米簇的例子,综述了以从氨基酸到多肽,再

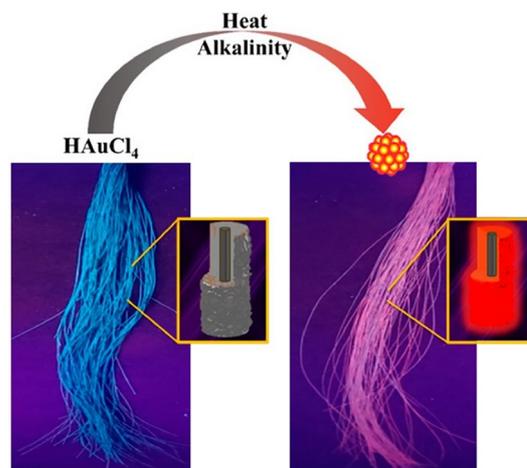


图7 以头发为配体合成金纳米簇示意图^[42] (网络版彩图)

Figure 7 Schematic diagram of synthesis of gold nanoclusters with hairs as ligands [42] (color online).

到蛋白质为配体的金纳米簇的合成原理、方法以及应用, 并论述了氨基酸、多肽和蛋白质作为配体的优势. 以氨基酸、多肽和蛋白质为配体的金纳米簇, 稳定性和生物相容性得到了显著增加, 量子产率显著提高. 同时, 这些金纳米簇可以借助于多肽和蛋白质与其他离子、生物大分子的反应, 被开发用作生物探针、给药载体、传感器等方面的应用, 也可以与羽毛、头发等特殊功能和形态的蛋白结合, 用于染发、显色等领域. 总之, 以氨基酸、多肽和蛋白质为配体的金纳米簇在离子检测、疾病治疗、生物成像、传感等领域都有良好的表现. 氨基酸、多肽和蛋白质还有巨大的研究价值值得我们去深挖, 在未来我们需要继续发现新的合成方法、不断拓宽应用领域, 同时, 已有的研究成果也亟待转化为可在生产中广泛应用的技术.

在金纳米簇领域的研究依然面临着诸多挑战. 尽管现在已经总结出了一些通用合成方法, 但是合成出的金纳米簇的精确性还不够, 产物往往为多种结构, 纯度不高. 这也直接影响了产物的光学性质的稳定性, 限制了它的应用. 并且, 配体与金纳米簇的合成方法和结构之间的关系还未完全明确. 主要面对的科学问题

在于, 从金源材料还原生成具有拓扑性质的金纳米簇的机理不明确, 金原子如何进行堆砌凝聚成团簇的这个过程也不明晰. 此外, 绝大多数的非对称软配体, 特别是生物分子配体, 很难形成适用于结构分析的单晶堆砌态, 带来一定的研究难度. 需要继续寻找新的具有一定普适性的配体以及可控制的还原方式, 这将有助于我们研究配体与结构之间的关系, 探寻出合成原子精确金纳米簇的更多方法, 进一步拓宽其应用领域. 这种对无机材料精准制备的掌握有助于在大尺度材料以及一些对精准性需求较大的领域产生重要影响. 例如, 当前医疗领域对癌症治疗提出了精准治疗的要求. 精准靶向和杀死肿瘤细胞是精准治疗的重要内容. 金纳米簇可与多种配体结合, 在细胞成像、光热和光动力治疗、定向递送药物等方面都可应用, 未来在癌症的精准联合治疗方向有较好的应用前景. 微创是近年来医疗领域一大热点技术, 特别是能与可穿戴技术进行结合的微针透皮生物传感器逐渐受到大家的关注, 并且步入了快速发展阶段^[43]. 金纳米簇具有体积小、结构多样、稳定性高等特点, 在多个领域被开发为传感器, 有望在微针领域展现出其应用价值.

参考文献

- 1 Lin CAJ, Lee CH, Hsieh JT, Wang HH, Li JK, Shen JL, Chan WH, Yeh HI, Chang WH. *J Med Biol Eng*, 2009, 29: 276–283
- 2 Guo Y, Wang Z, Shao H, Jiang X. *Analyst*, 2012, 137: 301–304
- 3 Jin R. *Nanoscale*, 2010, 2: 343–362
- 4 Yamamoto H, Yano H, Kouchi H, Obora Y, Arakawa R, Kawasaki H. *Nanoscale*, 2012, 4: 4148–4154
- 5 Niu M, Liu X, Dai J, Hou W, Wei L, Xu B. *Spectrochim Acta Part A*, 2012, 86: 289–293
- 6 Wang M, Su D, Wang G, Su X. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410: 6891–6900
- 7 Zhang L, Wang E. *Nano Today*, 2014, 9: 132–157
- 8 Kawasaki H, Yamamoto H, Fujimori H, Arakawa R, Iwasaki Y, Inada M. *Langmuir*, 2010, 26: 5926–5933
- 9 Duan H, Nie S. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 2412–2413
- 10 Shichibu Y, Negishi Y, Tsunoyama H, Kanehara M, Teranishi T, Tsukuda T. *Small*, 2007, 3: 835–839
- 11 El-Sayed N, Schneider M. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 8952–8971
- 12 Ding C, Xu Y, Zhao Y, Zhong H, Luo X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 8947–8954
- 13 Shang L, Dörllich RM, Brandholt S, Schneider R, Trouillet V, Bruns M, Gerthsen D, Nienhaus GU. *Nanoscale*, 2011, 3: 2009–2014
- 14 Bao Y, Yeh HC, Zhong C, Ivanov SA, Sharma JK, Neidig ML, Vu DM, Shreve AP, Dyer RB, Werner JH, Martinez JS. *J Phys Chem C*, 2010, 114: 15879–15882
- 15 Xie J, Zheng Y, Ying JY. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 888–889
- 16 Dai Z, Tan Y, He K, Chen H, Liu J. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 14023–14027
- 17 Yang L, Chen J, Huang T, Huang L, Sun Z, Jiang Y, Yao T, Wei S. *J Mater Chem C*, 2017, 5: 4448–4454
- 18 Xu S, Yang H, Zhao K, Li J, Mei L, Xie Y, Deng A. *RSC Adv*, 2015, 5: 11343–11348
- 19 Sahu D, Mohapatra P, Swain SK. *J Photochem Photobiol A-Chem*, 2020, 386: 112098

- 20 Deng HH, Zhang LN, He SB, Liu AL, Li GW, Lin XH, Xia XH, Chen W. *Biosens Bioelectron*, 2015, 65: 397–403
- 21 Xu Y, Yang X, Zhu S, Dou Y. *Colloids Surfs A-Physicochem Eng Aspects*, 2014, 450: 115–120
- 22 Su Y, Qi L, Mu X, Wang M. *Anal Methods*, 2015, 7: 684–689
- 23 Zhang X, Wu FG, Liu P, Gu N, Chen Z. *Small*, 2014, 10: 5170–5177
- 24 Liu Q, Cai H, Guan M, Qiao J, Qi L. *Chem J Chinese U*, 2019, 40: 55–61 (in Chinese) [刘千榕, 蔡会武, 关明, 乔娟, 齐莉. 高等学校化学学报, 2019, 40: 55–61]
- 25 Yang X, Luo Y, Zhuo Y, Feng Y, Zhu S. *Anal Chim Acta*, 2014, 840: 87–92
- 26 Mu X, Qi L, Dong P, Qiao J, Hou J, Nie Z, Ma H. *Biosens Bioelectron*, 2013, 49: 249–255
- 27 An D, Su J, Weber JK, Gao X, Zhou R, Li J. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 8412–8418
- 28 Luo Z, Yuan X, Yu Y, Zhang Q, Leong DT, Lee JY, Xie J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 16662–16670
- 29 You JG, Tseng WL. *Anal Chim Acta*, 2019, 1078: 101–111
- 30 Cao L, Chen WQ, Zhou LJ, Wang YY, Liu Y, Jiang FL. *Langmuir*, 2021, 37: 13787–13797
- 31 Wang Y, Cui Y, Liu R, Gao F, Gao L, Gao X. *Sci China Chem*, 2015, 58: 819–824
- 32 Tao Y, Zhang Y, Ju E, Ren H, Ren J. *Nanoscale*, 2015, 7: 12419–12426
- 33 Zhu S, Wang X, Li S, Liu L, Li L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 11063–11071
- 34 Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. *Biomolecules*, 2018, 8: 4
- 35 Xie J, Zheng Y, Ying JY. *Chem Commun*, 2010, 46: 961–963
- 36 Yang G, Zhang H, Wang Y, Liu X, Luo Z, Yao J. *Sens Actuat B-Chem*, 2017, 251: 773–780
- 37 Kong Y, Chen J, Gao F, Brydson R, Johnson B, Heath G, Zhang Y, Wu L, Zhou D. *Nanoscale*, 2013, 5: 1009–1017
- 38 Wang W, Kong Y, Jiang J, Xie Q, Huang Y, Li G, Wu D, Zheng H, Gao M, Xu S, Pan Y, Li W, Ma R, Wu MX, Li X, Zuilhof H, Cai X, Li R. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 22431–22435
- 39 Xie Y, Zheng W, Jiang X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 9041–9049
- 40 Liu H, Gu T, Yu W, Xing Y, Zhou J. *Eur Polym J*, 2018, 99: 1–8
- 41 Shu T, Cheng X, Wang J, Lin X, Zhou Z, Su L, Zhang X. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7: 592–598
- 42 Cheng X, Shu T, Sun Y, Zhou X, An J, Dai Q, Du X, Su L, Zhang X. *ACS Sustain Chem Eng*, 2022, 10: 305–313
- 43 Liu GS, Kong Y, Wang Y, Luo Y, Fan X, Xie X, Yang BR, Wu MX. *Biomaterials*, 2020, 232: 119740

Ligand evolution of luminescent gold nanoclusters: from amino acids to proteins

Yuan Tong[†], Jialu An[†], Tong Shu^{*}, Lei Su^{*}, Xueji Zhang^{*}

School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China

[†]*These authors contributed equally to this work.*

^{*}*Corresponding authors (email: shutong@szu.edu.cn; sulei@szu.edu.cn; zhangxueji@szu.edu.cn)*

Abstract: Gold nanoclusters are known as emerging ultra-small-sized luminescent nanomaterials with the characteristics of strong photobleaching resistance, large Stokes shifts, good biocompatibility and low toxicity. Up to now, the development of emissive gold nanoclusters has experienced several stages, which are closely related to the study of ligands. Based on the evolution of ligands, this review focuses on how ligands from amino acids, peptides to proteins are used to synthesize photoluminescent gold nanoclusters and to fabricate biosensors. The content of this review includes synthesis methods, luminescence mechanism and stimuli-responsive properties of gold nanoclusters. The effects of different ligands on gold nanoclusters are discussed separately, and the current challenges and the future development direction in the field of gold nanoclusters are proposed.

Keywords: gold nanoclusters, amino acids, peptides, proteins, synthesis and application

doi: [10.1360/SSC-2022-0121](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0121)