

# 硅基片上的自组装双层磷脂分子膜层 \*

刘 妍<sup>1,2</sup>, 陈艳艳<sup>1,2</sup>, 靳 刚<sup>1</sup>

( 1.中国科学院力学研究所, 北京 100080)

( 2.中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘 要: 研究了 L- - 磷脂酰乙醇胺分子 (PE) 与去污剂分子摩尔数之比  $R_{m(P)/m(D)}$  对磷脂分子在固体硅片表面自组装成膜的影响。通过椭圆技术测定磷脂膜层厚度, 结合磷脂膜层表面疏水角的变化、磷脂分子头部亲水、尾部疏水的性质及与蛋白质分子的作用条件, 得到: 随着  $R_{m(P)/m(D)}$  在 PE 溶液中的增大, PE 膜层在硅基片上的存在形式由单层向双层逐渐过渡。当对硝基苯酯基- 聚乙二醇- ( 1, 2- 双油酰基- 3- 甘油磷脂乙醇胺) 分子 (pNP- PEG- DOPE) 与已固定的 PE 分子反应时, 分子间形成双层膜的机制也从 pNP- PEG- DOPE 与单层 PE 分子膜层的直接吸附逐渐过渡到取代上层 PE 分子并与下层 PE 分子吸附形成双层膜。

关键词: 椭圆偏振测量术; 椭圆光学成像技术; 双层磷脂膜

## Supported Phospholipids Bilayer Immobilized on the Silicon Slide

LIU Yan<sup>1,2</sup>, CHEN Yan-yan<sup>1,2</sup>, JIN Gang<sup>1</sup>

(1.Institute of Mechanics, CAS, Beijing 100080, China)

(2.Graduate University of Chinese Academy of Science, Beijing 100039, China)

Abstract: The influence of the molar ratio  $R_{m(P)/m(D)}$  of phosphatidylethanolamine (PE) and detergent on the existing form of the PE molecules immobilized on the silicon slide, was studied in the paper. By using ellipsometry to obtain PE layers' thickness, measuring the contact angle's change of silicon surface, considering the characteristics of the phospholipid molecules, and the interaction condition between protein and lipid molecules, it was found that with the increasing of  $R_{m(P)/m(D)}$  of PE solution, the form of PE layer immobilize on the silicon slide transform from monolayer to bilayer. Furthermore, when the p- nitrophenoxycarbonyl - PEG2000 - 1,2 - dioleoyl - sn - glycerol - 3 - phosphoethanolamine (pNP - PEG - DOPE) molecules absorbed PE molecules, which had formed the layer on the silicon slide, pNP - PEG - DOPE transformed from direct adsorption to replace the upper layer of PE at first and then absorbed with the lower PE layer.

Keywords: ellipsometry; imagine ellipsometry; phospholipids bilayer

中图分类号: TP212

文献标识码: A

文章编号: 1812- 1918(2007)01- 0022- 05

## 0 引言

磷脂分子分散在水中, 形成以疏水性尾部相对、亲水性头部朝向水相的磷脂分子双膜层, 其结构类似生物膜, 所以又称人工生物膜。由天然膜成

分组成的人工生物膜, 其双层结构原则上与天然细胞膜一致<sup>[1]</sup>。当磷脂分子以双层膜形式固定在固体基片上时, 由于双层膜的二维流动特性<sup>[2-5]</sup>, 会使磷脂分子在基片表面重新定位并组装, 形成仿生细胞膜<sup>[2,6]</sup>。这种仿生物膜可以有效阻止蛋白质分子的非特异性吸附, 并可高度保持配基分子的生物学活性, 使其在生物传感器方面, 特别是生物学分析方面有广泛的应用前景<sup>[7-9]</sup>。

收稿日期: 2006- 08- 16

\* 基金项目: 国家自然科学基金与中国科学院知识创新工程重大项目 (KJX1- SW- 07)

本文利用椭偏光学成像技术及椭圆偏振测量技术, 通过测定共价固定在硅基片上的磷脂膜层厚度和膜层表面疏水角的变化, 研究磷脂分子 (phospholipid, 简称 P) 与去污剂分子 detergent, 简称 D) 摩尔数之比  $R_{m(P)/m(D)}$  的变化, 对 L- - 磷脂酰乙醇胺分子 phosphatidylethanolamine, 简称 PE) 在硅基片表面固定形式的影响。同时, 结合磷脂分子的两性特点及磷脂分子与蛋白质分子间的作用条件, 研究  $R_{m(P)/m(D)}$  的变化对 PE 分子和硝基苯酯基-聚乙二醇- (1, 2- 双油酰基- 3- 甘油磷脂乙醇胺) 分子 (p-nitrophenoxycarbonyl- PEG2000- 1, 2- dioleoyl- sn- glycerol- 3- phosphoethanolamine, 简称 pNP- PEG- DOPE) 之间因疏水吸附而自组装成双层膜机制的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 磷脂分子与 hIgG 溶液制备

配制不同  $R_{m(P)/m(D)}$  的 PE 溶液, 溶剂为磷酸盐缓冲液 (PBS, pH 7.2), 超声振荡 30 min, 配制 5 mg/ml pNP- PEG- DOPE (生物物理所梁伟研究员研究组自行合成并提供) 溶液<sup>[10]</sup>, 溶剂为醋酸钠缓冲液 (NaAc, pH 4.0), 超声振荡 30 min。分别用 NaAc 缓冲液和 PBS 缓冲液配制人免疫球蛋白 G (hIgG) 溶液, 浓度为 0.1 mg/ml。去污剂采用吐温 20 (Tween 20)。

### 1.2 利用微流道系统<sup>[11]</sup>实现磷脂双膜层在醛基改性硅片上的固定

按文献 [12] 中方法对硅片表面进行醛基改性。PE 分子利用末端氨基与硅片表面上的醛基基团发生席夫碱反应, 从而实现在基片上的固定。不同  $R_{m(P)/m(D)}$  的 PE 溶液用量 30  $\mu$ l, 反应时间 30~35 min, 使 PE 分子共价固定在硅片上并形成饱和膜层。用大量 PBS 缓冲液冲洗掉硅片表面的 Tween20 分子及残余的 PE 分子。pNP- PEG- DOPE 溶液用量 30  $\mu$ l, 反应时间 30~35 min, 利用疏水作用, 使 pNP- PEG- DOPE 与硅片表面上已固定的 PE 分子膜层形成磷脂双层膜。用足量的 NaAc 缓冲液和去离子水清洗硅片表面后, 氮气吹干, 在椭偏光学成像系统下观察结果, 并用椭偏测量仪测量其膜层厚度。

### 1.3 静置法实现 PE 膜层在醛基改性硅片上的固定

醛基改性后的硅片经氮气吹干, 测量表面疏水角, 然后浸入不同  $R_{m(P)/m(D)}$  的 PE 溶液中, 室温静置过夜。用大量 PBS 缓冲液冲洗掉其表面的 Tween 20 分子及残余的 PE 分子。氮气吹干后, 测量硅片表面疏水角, 并用椭偏测量仪测量表面膜层厚度。

### 1.4 椭圆偏振测量技术与椭偏光学成像技术

椭偏技术是一种被很早用于生物分子膜层研究的光学方法<sup>[13]</sup>, 主要特点是不需对生物分子进行标记, 不破坏生物分子。本文利用单点椭偏仪 (德国 SENTECH 公司, SE400; 波长 632.8nm; 入射角 70°) 对磷脂膜层厚度 (th) 进行测量。

椭偏光学成像技术将传统的光学椭偏术、CCD 摄像、计算机取样和图像处理技术相结合, 通过测量样品的反射光强实现对样品分析。测量时, 测量结果以灰度图的形式保存下来。膜层厚度在 0~5 nm 范围内时, 膜层厚度正比于反射光强的平方根<sup>[14]</sup>, 因此, 测量灰度值的变化反映膜层厚度的变化。

## 2 实验结果与讨论

### 2.1 不同 $R_{m(P)/m(D)}$ PE 溶液下, PE 分子膜层在基片上的固定形式

去污剂分子可以介导从脂囊泡到混合 (去污剂-脂分子) 微团的分阶段变化<sup>[15]</sup>, 因此, 去污剂分子与磷脂分子的数量之比对 PE 脂分子膜层在基片表面的固定形式有很大影响, 同时也会对因疏水作用而相互吸附的 PE 分子及 pNP- PEG- DOPE 分子的自组装成膜机制产生影响。本文分别设计 4 种不同  $R_{m(P)/m(D)}$  的 PE 分子溶液进行研究。利用微流道系统在基片上固定 PE 分子膜层及 PE-(pNP- PEG- DOPE) 双脂膜层。氮气吹干后, 用单点椭偏仪测得各单元内磷脂膜厚度。 $R_{m(P)/m(D)}$  与脂膜厚度结果见表 1。

利用静置法在固体基片上固定 PE 分子膜层, 测量硅片及膜层表面疏水角变化, 多次重复取平均值列于表 2 中。

如表 1 所示, 固定在硅基片上的 PE 膜层厚度

表 1 PE 膜层和 PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂膜层厚度

$R_{m(P/mD)}$	$Th_{PE}$ (nm)	$Th_{PE-(pNP-PEG-DOPE)}$ (nm)
3:2	0.67	1.38
9:2	1.02	1.40
15:2	1.39	1.44
30:1	1.41	1.43

注:  $Th_{PE}$  表示 PE 膜层的厚度,  $Th_{PE-(pNP-PEG-DOPE)}$  表示 pNP-PEG-DOPE 分子膜层厚度。

表 2 PE 膜层固定前后硅片表面疏水角

$R_{m(P/mD)}$	$\alpha_{CHO}$ (°)	$\alpha_{PE}$ (°)
3:2	15.5	34.1
15:2	15.5	20.3
30:1	15.5	20.7

注:  $\alpha_{CHO}$  表示醛基改性后硅片表面的疏水角,  $\alpha_{PE}$  表示 PE 分子膜层表面的疏水角。

随  $R_{m(P/mD)}$  的增大而增大。结合表 2 中疏水角变化及脂分子头部亲水、尾部疏水的特点可知, 低  $R_{m(P/mD)}$  时, 硅基片上形成的 PE 分子膜层, 与醛基基片相比, 疏水角变化较大, 即此时分子膜层末端多为疏水烷基。高  $R_{m(P/mD)}$  时, PE 分子膜层与醛基基片相比, 疏水角变化较小, 即此时末端多为亲水极性基团。由此判断, 随着  $R_{m(P/mD)}$  在 PE 溶液中的增大, 硅基片上固定的 PE 膜层形式由单层向双层逐渐过渡。

有文献指出, 磷脂分子分散在水中自然形成多层囊泡; 每层均为脂质双分子层; 囊泡中央和各层之间被水隔开<sup>[1]</sup>。对固定在硅基片上的 PE 分子膜层而言, 由于需经氮气吹干, 导致其在固体表面的固定形式被破坏<sup>[16]-[19]</sup>, 因此可能会影响 PE 及 pNP-PEG-DOPE 两种分子自组装形成的磷脂双层膜。上述实验中, 考虑到氮气流的关系, 采用静置法时, 只在硅片上共价固定 PE 单一脂分子膜层。而利用微流道系统时, 则在硅基片上固定 PE-(pNP-PEG-DOPE)双层磷脂膜。PE 分子在基片的固定, 以及进一步与 pNP-PEG-DOPE 分子的反应, 都是在溶液状态下进行的, 避免了氮气的影 响。此外, 经 PEG 修饰过的 PE 分子, 其 PEG 长链对脂分子有保护作用<sup>[20]</sup>, 因此, 氮气流对固定在硅基片上的 PE-(pNP-PEG-DOPE)双层膜基本无影响。

## 2.2 PE-(pNP-PEG-DOPE)双层磷脂膜形成机制

上述实验已经证明, 随着 PE 溶液中  $R_{m(P/mD)}$  的

增大, PE 膜层固定在硅基片上的形式由单层向双层逐渐过渡。而 PE 分子的固定形式, 对 PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜形成机制有何影响, 也是需要研究的问题, 因此, 我们设计了下面的实验进行研究。

分别使用  $R_{m(P/mD)}$  为 3:2 和 30:1 的 PE 溶液, 利用微流道系统在固体基片上固定 PE 分子膜层, 然后加入 pNP-PEG-DOPE 溶液使之与已经固定的 PE 分子膜层接触形成 PE-(pNP-PEG-DOPE)双层磷脂膜。用大量 NaAc 缓冲液冲洗后, 分别在 PE 分子膜层及 PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜上连接 pH 值不同的 hlgG 分子 (用量 10  $\mu$ l)。作为对照, 在 PE 分子膜层上同样连接 PH 值不同的 hlgG 分子 (用量 10  $\mu$ l)。反应完成后用大量去离子水冲洗基片表面, 并用氮气吹干, 在椭偏光学成像系统下观察, 结果见图 1。

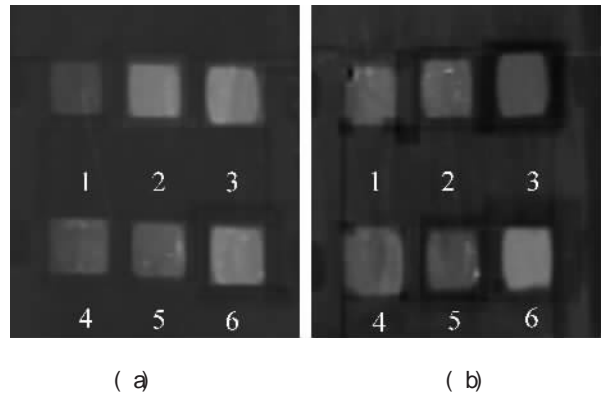


图 1 椭偏光学成像系统观测的 PE 分子单层膜、PE 与 hlgG 的复合分子膜层、PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜、PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜与 hlgG 的复合分子膜层的灰度图。

(a) 中  $R_{m(P/mD)}=3:2$ ; (b) 中  $R_{m(P/mD)}=30:1$ 。其中单元 1: PE 分子单层膜; 单元 2: PE 与 hlgG 的复合分子膜层 hlgG pH=4.0; 单元 3: PE 与 hlgG 的复合分子膜层 hlgG pH=7.2; 单元 4: PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜; 单元 5: PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜与 hlgG 的复合分子膜层 IgG pH=4.0; 单元 6: PE-(pNP-PEG-DOPE)磷脂双层膜与 IgG 的复合分子膜层 hlgG pH=7.2。

根据图 1 中各单元灰度的变化, 可得到如下结论:

1) 当  $R_{m(P/mD)}=3:2$  时, PE 分子在基片上固定形

式以单层为主, 其末端多为疏水烷基, 可与 hlgG 分子实现疏水性结合。当 pNP- PEG- DOPE 分子与已经固定的 PE 分子相遇时, 因疏水自组装形成 PE- (pNP- PEG- DOPE) 磷脂双层膜<sup>[21]</sup>, 其末端的对硝基苯酯基, 在 PH<5 时为惰性的特殊性质<sup>[10]</sup>, 因此不结合 PH=4.0 的 hlgG 分子, 但结合 PH=7.2 的 hlgG 分子, 由此判定 pNP- PEG- DOPE 直接吸附在 PE 单层膜上, 形成双脂膜。

2) 当  $R_{m(P)/m(D)}=30:1$  时, PE 分子在基片上固定形式以双层为主, 其末端多为亲水性基团, 不结合 hlgG 分子。仍然利用 PH<5 时对硝基苯酯基显惰性的特殊性质<sup>[10]</sup>, 判定当 pNP- PEG- DOPE 分子与 PE 分子相遇时, 因分子竞争吸附的作用, 上层的 PE 分子会较多地被 pNP- PEG- DOPE 分子替换下来<sup>[22]</sup>, pNP- PEG- DOPE 分子与共价连接在基片上的下层 PE 分子自组装成 PE- (pNP- PEG- DOPE) 磷脂双层膜<sup>[21]</sup>。

### 3 结语

磷脂膜可以有效地防止蛋白的非特异性吸附及高度保持配基分子的生物学活性, 因此制备稳定、性质单一的磷脂膜层在生物传感器应用具有重要意义。当较低  $R_{m(P)/m(D)}$  时, PE 分子多以单层形式固定于硅片表面, pNP- PEG- DOPE 分子直接吸附在 PE 分子膜层上, 形成双脂膜。而当  $R_{m(P)/m(D)}$  较高时, PE 多以双层形式固定于硅片表面, pNP- PEG- DOPE 分子与 PE 分子反应时是先替换上层 PE 分子后再与下层 PE 分子疏水吸附。其过程涉及分子间的竞争吸附, 最后形成的双层脂膜的结构、性质, 较两种分子直接吸附成双层脂膜更复杂。因此, 调节  $R_{m(P)/m(D)}$  的大小, 选取适当的  $R_{m(P)/m(D)}$  值, 使形成的双层磷脂膜更加牢固, 性质更均一稳定, 对硅基片的磷脂改性有非常重要的意义。

#### 参考文献

[1] Zhang L Z (张灵芝). Liposome: Preparation and Application in Biomedicine (脂质体制备及其在生物医学中的应用) [D]. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Press, 1998.  
[2] McConnell H M, Watts T H, Weis R M, et al. Supported Planar Membranes in Studies of Cell- cell Recognition in

the Immune System [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Reviews on Biomembranes, 1986, 864(1): 95- 106.  
[3] Cremer P S, Groves J T, Kung L A, et al. Writing and Erasing Barriers to Lateral Mobility into Fluid Phospholipid Bilayers[J]. Langmuir, 1999, 15(11): 3893- 3896.  
[4] Lipowsky R. Flexible Membranes with Anchored Polymers[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 1997, 128: 255- 264.  
[5] Baumgart T, Offenhausser A. Lateral Diffusion in Substrate-Supported Lipid Monolayers as a Function of Ambient Relative Humidity[J]. Biophysical Journal, 2002, 83:1489- 1500.  
[6] Kam L, Boxer S G. Spatially Selective Manipulation of Supported Lipid Bilayers by Laminar Flow: Steps Toward Biomembrane Microfluidics [J]. Langmuir, 2003, 19 (5): 1624- 1631.  
[7] Groves J T, Boxer S G. Micropattern Formation in Supported Lipid Membranes [J]. Accounts of Chemical Research, 2002, 35 (3): 149- 157.  
[8] Yang T L, Jung S Y, Mao H B, et al. Fabrication of Phospholipid Bilayer-coated Microchannels for On-chip Immunoassays [J]. Analytical Chemistry, 2001, 73 (2): 165- 169.  
[9] Ross E E, Spratt T, Liu S, et al. Planar Supported Lipid Bilayer Polymers Formed by Vesicle Fusion. 2. Adsorption of Bovine Serum Albumin[J]. Langmuir, 2003, 19: 1766- 1774.  
[10] Torchilin V P, Levchenko T S, Lukyanov A N, et al. p-Nitrophenylcarbonyl- PEG- PE- liposomes: Fast and Simple Attachment of Specific Ligands, Including Monoclonal Antibodies, to Distal ends of PEG Chains Via p-nitrophenylcarbonyl Groups [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2001, 151: 397- 411.  
[11] Gang Jin, Zhan Hui Wang. Micro- systems for Optical Protein- Chip [J]. International Journal of Nonlinear Science and Numerical Simulation 2004, 3, 191- 194.  
[12] Zhan Hui Wang, Gang Jin. Covalent Immobilization of Proteins for the Biosensor Based on Imaging Ellipsometry [J]. Journal of Immunological Methods 2004, 285, 237- 243.  
[13] Azzam R M A, Bashara N M. [M]. Ellipsometry and Polarized Light, North- Holland, Amsterdam, 1987.  
[14] Jin G, Tengvall P, Lundstrom I, et al. A Biosensor Concept Based on Imagine Ellipsometry for Visualization of Biomolecular Interaction [J]. Analytical Biochemistry, 1995, 232:69- 72.

- [15] Richter R P, Berat R, Brisson A R. Formation of Solid-supported Lipid Bilayers: an Integrated View [J]. Langmuir, 2006, 22: 3497- 3505.
- [16] Morigaki K, Kiyosue K, Taguchi T. Micropatterned Composite Membranes of Polymerized and Fluid Lipid Bilayers[J]. Langmuir, 2004, 20(18):7729- 7735.
- [17] Ross E E, Bondurant B, Spratt T, et al. Formation of Self-assembled, Air- stable Lipid Bilayer Membranes on Solid Supports[J]. Langmuir, 2001, 17(8):2305- 2307.
- [18] Conboy J C, Liu S, O'Brien D F, et al. Planar Supported Bilayer Polymers Formed From Bis- diene Lipids by Langmuir- Blodgett Deposition and UV Irradiation [J]. Biomacromolecules, 2003, 4(3): 841- 849.
- [19] Phillips S K, Dong Y, Carter D, et al. Stable and Fluid Ethylphosphocholine Membranes in a Poly (dimethyl- siloxane) Microsensor for Toxin Detection in Flooded Waters [J]. Analytical Chemistry, 2005, 77 (9): 2960- 2965.
- [20] Fernando A. Arnaldo J D, Tinglu Y, et al. Fluid and Air- stable Lipopolymer Membranes for Biosensor Applications[J]. Langmuir, 2005, 21: 7476- 7482.
- [21] Rand R R, Fuller N, Parsegian V A, et al. Variation in Hydration Forces Between Neutral Phospholipid Bilayers: Evidence for Hydration Attraction [J]. Biochemistry, 1988,27: 7711- 7722.
- [22] Mark W T, Sol M G. Lipid Polymorphism of Mixtures of Dioleoylphosphatidylethanolamine and Saturated and Monounsaturated Phosphatidylcholines of Various Chain Lengths[J]. Biochemistry, 1987, 26: 231- 236.

#### 作者简介

刘妍 (1982-), 女, 中国科学院力学研究所硕士研究生。

靳刚 (1957-), 男, 研究员, 博士生导师。法国巴黎皮埃尔居里大学理学博士。现任中国科学院基础研究重点发展战略规划专家 (纳米材料和纳米器件); 中国科学院纳米科技中心学术委员会委员; 中国科学院知识创新“十·五”重大项目首席科学家; 中国医学科学院微循环所特聘研究员, 生物芯片实验室主任, 学术委员会副主任委员。完成国家自然科学基金项目和中科院重点项目多项。已经发展了研究生物分子特性的光学生物传感器和光学生物分子芯片技术等。主要研究方向为纳米生物工程, 包括生物分子材料科学, 三维纳米生物构造, 蛋白质芯片技术和生物分子光学检测技术等。

## 纳米安全性事关重大国家利益

由国家纳米科学中心和中国科学院高能物理所联合举办的“纳米安全性: 纳米生物效应与生物医学应用——化学、生物、医学、毒理学、物理学与纳米科学交叉的新机遇”研讨会于1月24日至26日在京举行。中国科学院常务副院长、国家纳米科学中心主任白春礼在会上指出,“纳米安全性一方面是保障纳米科技顺利发展的重要前提; 另一方面, 它也事关重大国家利益, 因为纳米产品和纳米技术的安全性, 将成为影响纳米产业国际竞争力的关键因素之一。纳米产品的安全性问题可能成为发达国家限制‘市场准入’的策略”。他认为, 纳米安全性是纳米科技的重要组成部分, 它能使纳米科技成为人类第一个真正的“绿色科技”, 使科学技术能够更有效地造福人类。

白春礼介绍, 最近一年多来, 国际上召开了近20次与纳米安全性相关的会议, 各国政府、科学界、企业界等纷纷发表关于人造纳米材料安全性的调研报告。美国国会举行了纳米安全听证会, 建议政府建立国家纳米技术毒理学计划, 美国、英国、日本等纷纷发表政府调研报告或白皮书, 表明立场。今年1月9日, 美国自然科学基金会支持国际纳米联合会与美国国家健康研究院 (NIH) 共同组织召开了纳米安全性会议, 讨论并确定未来安全性的研究重点方向和重点领域。同时, 美国、日本等政府相继组织力量, 投入

经费, 在国家层面上启动了系统的纳米安全性研究计划, 研究纳米材料与生命过程的相互作用以及对健康的影响。“中国可能发展成为纳米产品的生产大国, 能否抢先制定、提出各种纳米材料的安全指标, 率先获得国际认可, 事关巨大的国家利益。要实现这一点, 就必须率先获取充分的基础研究数据, 迅速与国际接轨, 培养和建立我国在纳米安全领域的专业队伍。”白春礼说, 纳米安全性也受到了我国政府、科研人员和企业界的关注和重视, 我国在纳米安全领域的研究几乎与国际同步。

国家自然科学基金委员会副主任朱道本院士介绍, 我国纳米研究方面的论文数量已经超过日本, 仅次于美国。纳米安全性和生物效应与生物医学应用是交叉学科的代表, 对相关科学问题和技术问题的深入研究, 可以推动相关基础学科的交叉发展, 也对建立具有自主知识产权的纳米安全预防体系、保护纳米科学和纳米产业、维护国家安全、促进纳米技术的发展具有重要作用。据悉, 我国也对纳米安全性问题进行了积极部署, 国家自然科学基金委已于2003年开展讨论, 从2004年开始, 重大项目中的一些交叉学科也涉及了该领域的研究。

会上, 白春礼和科技部基础司司长张先恩为纳米安全性“973”项目专家组颁发聘书。摘自《科学时报》