

核酸-金属复合物及其在原子制造领域的应用

李圣凯 郝卿 彭天欢 陈卓 谭蔚泓

Nucleic acid-metal complex and its application in atomic-scale manufacturing

Li Sheng-Kai Hao Qing Peng Tian-Huan Chen Zhuo Tan Wei-Hong

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 028102 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20201430

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201430>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

金属原子催化作用下缺陷石墨烯薄膜的自修复过程

Self-repairing process of defect graphene under metal atom catalysis

物理学报. 2019, 68(19): 193101 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190995>

基于滑动势能面的二维材料原子尺度摩擦行为的量化计算

Quantitative calculation of atomic-scale frictional behavior of two-dimensional material based on sliding potential energy surface

物理学报. 2017, 66(19): 196802 <https://doi.org/10.7498/aps.66.196802>

超高真空条件下分子束外延生长的单层二维原子晶体材料的研究进展

Research progress of monolayer two-dimensional atomic crystal materials grown by molecular beam epitaxy in ultra-high vacuum conditions

物理学报. 2020, 69(11): 118101 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200174>

MoS₂及其金属复合表面增强拉曼散射基底的发展及应用

Development and application of MoS₂ and its metal composite surface enhanced Raman scattering substrates

物理学报. 2019, 68(13): 134203 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20182113>

正电子湮没谱学在金属材料氢/氦行为研究中的应用

Research progress of hydrogen/helium effects in metal materials by positron annihilation spectroscopy

物理学报. 2020, 69(17): 177801 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200724>

锑烯吸附金属Li原子的密度泛函研究

Density functional study of metal lithium atom adsorption on antimonene

物理学报. 2019, 68(2): 026802 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20181648>

专题—原子制造：基础研究与前沿探索

核酸-金属复合物及其在原子制造领域的应用*

李圣凯¹⁾³⁾ 郝卿¹⁾³⁾ 彭天欢^{1)2)3)†} 陈卓^{1)3)‡} 谭蔚泓¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

1) (湖南大学化学化工学院, 分子科学与生物医学湖南省重点实验室, 长沙 410082)

2) (湖南大学生物学院, 长沙 410082)

3) (湖南大学化学化工学院, 化学生物传感与计量学国家重点实验室, 长沙 410082)

4) (上海交通大学医学院附属仁济医院分子医学研究院, 上海 200240)

5) (中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 杭州 310022)

(2020年8月30日收到; 2020年10月2日收到修改稿)

原子及近原子尺度制造是直接以原子为操纵对象, 构建具有特定功能的原子尺度结构, 并实现批量生产以满足所需要的前沿制造技术, 是国际学术研究的前沿热点问题. 本综述总结了核酸材料在精准原子制造中的应用及前景, 从核酸材料的基本结构与功能出发, 论述了DNA与金属原子相互作用的基本原理. 从天然核酸材料、人工碱基“分子元素”、核酸纳米结构等方面分类介绍了核酸材料介导的精准原子制造的发展历程与突破性进展. 最后, 对该领域存在的一些挑战与机遇进行了系统性总结, 并对其未来发展方向进行了展望.

关键词: 原子制造, 核酸材料, 金属原子, 精准制造**PACS:** 81.16.Dn, 81.16.Rf, 81.16.Ta**DOI:** 10.7498/aps.70.20201430

1 引言

原子及近原子尺度的制造 (atomic and close-to-atomic scale manufacturing, ACSM) 是通过直接操纵原子构建具有特定功能的原子尺度结构, 并满足规模化生产要求的前沿制造技术. ACSM技术突破了当前机械制造的技术瓶颈, 跨越了现有材料特性的限制, 对未来科技发展和高端元器件制造具有重大意义^[1]. 原子制造最早起源于美国麻省理工学院 Kastner 所提出的人造原子基本概念, 经历了元原子和超材料等一系列新理念的研究与发展, 最终形成了以“原子制造”与“原子微系统”为中心的科學思想, 其基本理念体现在保持或利用微观原子层级优良物理特性的前提下, 从微观的原子单元出发, 实现原子层级优良物理特性的开发与应用,

组装与制造成为宏观产品的过程^[2].

近年来, ACSM作为下一代制造技术的主要发展趋势, 受到了科学界与产业界的广泛关注. 许多国家相继启动了“原子制造”相关重大国家战略性研究计划, 旨在科技竞争中取得战略性先机^[1,2]. 虽然 ACSM技术正处于研究起步阶段, 其广泛的应用前景及将带来的技术性革命, 推动着这一领域的快速发展. 从 ACSM技术发展现状来看, 原子制造技术主要包括以下三大类: 1) 基于高能粒子束的原子级去除或原子刻蚀; 2) 基于高分辨显微镜的单原子操纵技术; 3) 基于化学方法的可控原子材料合成. 从原子制造的概念及要求可知, 原子制造的核心在于实现原子在三维空间内的可控排布. 高能粒子束原子刻蚀技术具备规模化生产的潜能, 然而其精度有待进一步提高, 且制造成本较高. 基于高分辨显微镜的原子操纵技术其精度可达单个

* 国家自然科学基金 (批准号: 21522501) 和湖南省自然科学基金 (批准号: 2018JJ1007) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: pengtianhuan@hnu.edu.cn

‡ 通信作者. E-mail: zhuochen@hnu.edu.cn

原子级别, 然而较难实现规模化. 基于化学方法的原子制造技术 (金属纳米团簇的合成), 其合成均一性和可控性均有待进一步提高. 因此, 开发新型制造技术是 ACSM 领域的迫切需求. 核酸作为自然界中最常见的原子级精密组装体, 由于其结构特征及核酸分子间特殊的相互作用模式, 使其从生命科学领域跨越至新型材料领域^[3,4]. DNA 纳米技术的快速发展, 在材料可控组装、合成领域体现出巨大优势, 有望为 ACSM 技术的发展提供全新的方法.

核酸是由许多核苷酸单体聚合形成的生物大分子化合物, 是生命遗传物质的主要载体. 由磷酸骨架、核糖和含氮碱基三部分基本单元组成, 其电负性磷酸骨架及其杂环碱基上富含具有孤电子对的氮原子等性质, 使其成为金属离子结合的天然靶标^[5,6]. 其次, 通过体外筛选技术获得了一系列可结合金属原子的功能核酸分子, 如金属离子特异性核酸适体 (aptamer)、脱氧核酶 (DNAzyme) 等, 并构建了一系列基于核酸材料的分子器件, 包括金属离子传感器^[7,8]、光响应金属纳米簇探针^[9-11]、金属纳米器件^[12]、含金属抗癌药物等^[13,14]. 此外, 非天然人工碱基的合成进一步拓展了核酸材料的功能, 含金属非天然人工碱基的开发为核酸-金属离子相互作用提供了一种全新的策略, 实现了金属离子在核酸中更加精确的定位和组装.

本综述从核酸分子的基本结构与功能出发, 分析了核酸材料与金属离子的作用机制; 随后根据

作用机制差异分类论述了核酸-金属相互作用的原理和经典实例, 包括核酸与金属离子和金属离子配合物相互作用、核酸介导的金属纳米簇的生长调控、含金属人工碱基单体的开发与应用等; 接下来详细介绍了 DNA 纳米技术的发展及其在原子制造领域的优势与潜力; 最后总结了核酸材料在原子制造领域存在的关键技术瓶颈, 并对其发展前景做了进一步展望.

2 核酸的基本结构和性质

2.1 核酸的基本结构

核酸是一类生物大分子聚合物, 其基本结构单元是由含氮碱基、五碳糖和磷酸基团组成的核苷酸, 天然含氮碱基包括腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C)、尿嘧啶 (U) 五种, 分子结构式如图 1(a) 所示. 核酸的结构通常可分为一级结构、二级结构和三级结构. 核苷酸单体通过磷酸二酯键缩合形成寡聚核苷酸序列, 核苷酸在分子内的排列顺序, 即碱基的排列顺序构成了核酸分子的一级结构. 1953 年美国科学家 Watson 和 Crick 共同提出了 DNA 分子双螺旋二级结构模型, 其分子结构具有如下特点^[15,16]: 1) 双链 DNA 分子 (dsDNA) 由两条脱氧核苷酸长链反向平行盘旋成稳定的双螺旋结构 (图 1(b)); 2) dsDNA 分子中脱氧核糖和磷酸交替连接排列在外侧, 碱基排列在内侧;

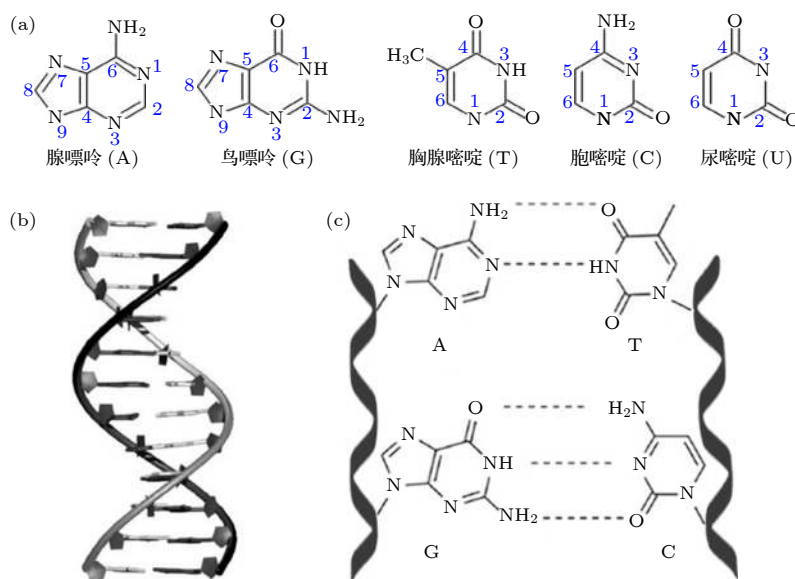


图 1 (a) 5 种天然核酸碱基单体结构; (b) B-DNA 双螺旋结构模型; (c) 通过氢键相连的 DNA 碱基互补配对形式

Fig. 1. (a) Structure of five natural nucleic acid bases; (b) structure model of B-DNA; (c) DNA base pairing through hydrogen bonds.

3) 嘌呤和嘧啶之间遵循 Watson-Crick 碱基互补配对原则形成 A-T 和 G-C 两种配对形式, 其中 A 与 T 以两对氢键相连, 而 G 与 C 以三对氢键相连 (图 1(c)). 值得注意的是, 单链核酸分子也可通过分子内部碱基间互补配对等相互作用形成茎、环等二级结构, 从而形成具有特定功能的“结构域”. 此外, DNA 双螺旋进一步扭曲盘绕可形成具有特定三维空间结构、构象的三级结构.

2.2 核酸与金属离子相互作用的机制

在生理条件下, 核酸表现出聚阴离子性质, 其电负性磷酸骨架以及杂环碱基上的氮原子富含孤对电子等性质, 为金属离子提供了天然的结合位点 [4,5]. 如图 2 所示, 金属离子一般采用下列两种方式与 DNA 作用 [17,18]: 1) 金属直接与磷酸基团、糖环的氧原子以及碱基杂环上的原子 (N, C, O) 作用; 2) 通过金属配体的间接相互作用, 如通过金属配体分子与碱基间的氢键作用、 π - π 堆积作用和疏水相互作用等方式实现金属离子与核酸的连接. X 射线晶体结构解析结果显示, 在核酸二级结构中, 碱金属或碱土金属离子 (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 等) 通过与磷酸骨架上的氧原子结合, 中和磷酸骨架的强电负性质, 稳定其二级、三级结构. 糖环氧原子与金属离子作用较弱, 但研究表明其仍具备与过渡金属离子 (Cu^{2+} , Sn^{4+} , Os^{4+} 等) 整合形成核酸-金属离子复合物的能力. X 射线晶体衍射和 NMR 实验结果表明, 杂环碱基可提供多个含孤电子对的 N, O 等金属离子耦合位点, 且与金属配体间存在

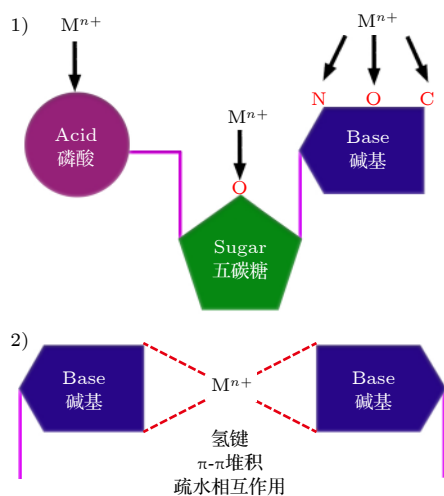


图 2 金属离子与 DNA 之间的两种作用方式

Fig. 2. Two modes of interaction between metal ions and DNA.

氢键、 π - π 堆积等多种作用力, 是金属离子结合的最佳位点. 研究结果显示, 多种金属离子及金属离子配合物与杂环碱基的结合位点包括: 嘌呤碱基 G 和 A 的 N7 原子, G 碱基的 O6 原子和 A 碱基的 N1 原子, 嘧啶碱基 T 和 C 的 O₂ 和 N₃ 原子. 值得注意的是, 不同碱基与金属原子的结合位点及作用力不同, 且可通过以上位点协同作用加强与金属离子的结合. 此部分内容在多篇综述性论文中有详细介绍 [6,17,18], 在此不再赘述.

3 核酸介导的原子制造

3.1 天然核酸介导的金属原子组装

金属离子可以通过共价相互作用与 DNA 分子中的特定碱基结合, 形成以金属离子为媒介的稳定碱基对结构 [19,20]. 2004 年, Ono 等 [21] 发现了核酸序列中的 T-T 错配碱基对能够与 Hg^{2+} 结合形成稳定的 T- Hg^{2+} -T 配合物, 其他人利用上述性质构建了一系列基于核酸 Hg^{2+} 的灵敏检测分子探针 [22-24]. 2008 年, Ono 等 [25] 报道了 Ag^+ 可以通过与 C 碱基对中 N3 位置相结合而形成 C- Ag^+ -C 结构以稳定双螺旋 DNA 中的 C-C 碱基错配. Zhao 等 [26] 和 Yang [27] 等利用此性质并通过不同方法实现了 Ag^+ 的特异性检测. 图 3(a) 展示了 T- Hg^{2+} -T 和 C- Ag^+ -C 配对结构示意图. 此外, DNA 还能够与其他金属离子发生共价相互作用, 例如 DNA 与 Cu^{2+} 结合形成的 DNA 金属酶可以催化不对称合成, 其中 DNA 结构为反应的发生提供了合适的手性环境 [28,29].

此外, 除金属离子直接与核酸碱基相互作用, 金属离子还可通过阳离子金属配合物与核酸分子间接结合. 研究表明, 阳离子金属配合物与 DNA 之间的共价相互作用是众多金属类抗癌药物发挥作用的基础 [13]. 1969 年, 化学治疗性金属基药物顺铂的发现是抗癌药物中 DNA-金属相互作用的主要实例之一, 其通过共价结合的方式与 DNA 上的 G 碱基结合使得 dsDNA 解旋并抑制随后的转录等一系列过程, 最终诱导癌细胞的凋亡 [30,31]. 顺铂能够与 DNA 结合形成多种加合物, 其中最常见的是 1, 2-链内加合物, 如图 3(b) 所示. 其他一些中心原子为 Pt, Ru, Ti, Os, Co, Ni, Cu 和 Zn 等金属配合物药物也被报道具有抗癌活性, 并展示出与顺铂类药物类似抗癌原理 [14,18,32,33]. 此外, 利用阳离子金属配合物能够通过凹槽缔合或嵌入的方式与 dsDNA 相结合这一特点, Ding 等 [34] 实现

了含 Pt 金属配合物抗癌药物的靶向递送和癌症治疗 (图 3(c)); Wang 等 [35] 和 Li 等 [36] 构建了基于 Ru(II) 配合物发光探针的电致化学发光生物传感平台. 阳离子金属配合物还能够与具有特定空间构型的 DNA 相互作用, 其中最典型的是氯化血红素 (hemin)/G-四链体结构 [37,38]. Hemin/G-四链体通常表现出辣根过氧化物酶 (HRP) 活性, 例如 Wang 等 [39] 利用 hemin/G-四链体催化 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺 (TMB) 氧化实现了 K^+ 的比色检测; Huang 等 [40] 通过 hemin/G-四链体结构催化 H_2O_2 还原产生电化学信号实现了胃癌相关外泌体的检测. Golub 等 [41] 发现 hemin/G-四链体还具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 氧化酶/过氧化物酶活性, 这一发现为 NAD^+ 的再生提供了一种生物型催化剂.

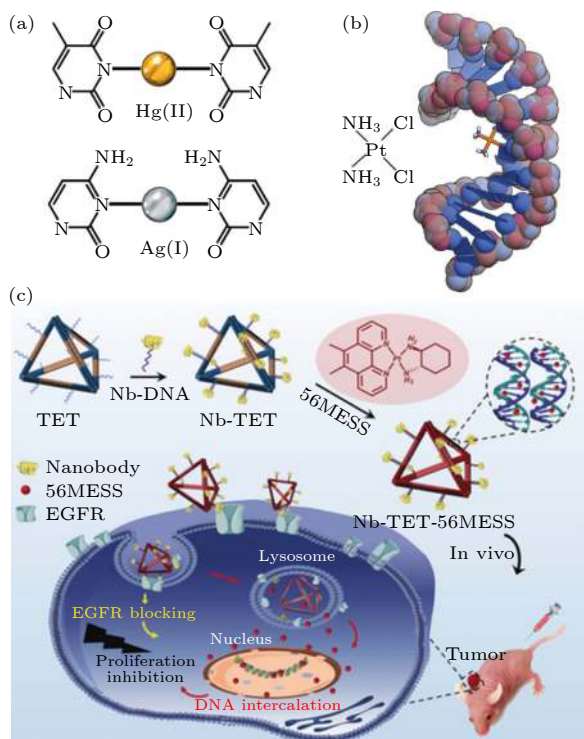


图 3 (a) T- Hg^{2+} -T 和 C- Ag^+ -C 结构示意图; (b) 顺铂与 DNA 相互作用形成的 1, 2-链内加合物 [18]; (c) 用于铂药物靶向递送的纳米抗体偶联 DNA 纳米平台示意图 [34]

Fig. 3. (a) Illustration of T- Hg^{2+} -T and C- Ag^+ -C complexes induced fluorescence quenching; (b) 1, 2-intrastrand adducts formed between cisplatin and DNA [18]; (c) illustration of a nanobody-conjugated DNA nanoplatform for targeted platinum drug delivery [34].

3.2 天然核酸介导的金属纳米簇的合成与应用

荧光金属纳米簇 (metal nanoclusters, MNCs) 具有尺寸小、稳定性高和生物相容性好等优势, 在

生物检测和成像领域的应用非常广泛. 基于 DNA 序列中特定碱基杂环上的 N, O 功能基团与金属离子之间具有相互作用强, 且 DNA 的碱基序列和长度可调、二级结构多样、生物相容性好, 使得 DNA 成为调控 MNCs 生长有效模板之一 [11,42]. 以 DNA 为模板调控 MNCs 合成的基本步骤如下: 金属离子首先与 DNA 结合, 然后还原成核, 进一步生长, 最后在 DNA 的保护下稳定存在. 2004 年, Petty 等 [43] 首次在磷酸盐缓冲溶液中以 12 个碱基的 ssDNA 为模板合而成了荧光 AgNCs. 随后的研究表明 C 碱基的 N3 位置与 Ag^+ 之间具有较强亲和力, 因而富 C 碱基的 ssDNA 序列通常被用作 AgNCs 生长的模板 [44,45]. Gwinn 等 [46] 利用发夹 DNA 制备得到了 AgNCs, 他们发现 Ag-NCs 的荧光强度与发夹环上 DNA 碱基的种类相关. Feng 等 [47] 以三链 DNA (tsDNA) 作为模板制备得到了荧光 AgNCs, 实验表明 AgNCs 的成核与 tsDNA 的 CGC 位点有关. 以上研究结果表明, 通过调控核酸分子的序列和二级结构等参数, 可实现金属纳米团簇的可控合成. 结合原位 DNA 介导的金属纳米团簇生长及功能核酸分子, Liu 等 [48] 和 Liu 等 [49] 利用荧光 DNA-AgNCs 作为信号探针分别构建了 microRNA 和蛋白的痕量分析检测平台; Lyu 等 [50] 通过静电吸附的方式在 DNA-AgNCs 表面修饰阳离子聚电解以提高其荧光强度、稳定性和细胞穿透能力, 从而实现了 NIH/3 T3 细胞的快速荧光成像 (图 4). Thomas [51] 以含有 30 个碱基的 ssDNA 为模板合成了发射蓝光的 AuNCs, 研究结果表明, pH 以及 $HAuCl_4$ 和 DNA 的浓度比会影响碱基与 Au^{3+} 的结合, 从而通过改变以上参数可实现金属纳米团簇的可控制备. 研究表明 T 碱基的 N3 位置与 Cu^{2+} 之间的作用力较强, 因而可通过富 T 碱基的核酸序列调控 CuNCs 的制备 [9,52,53]. 此外, 科研工作者还报道了 G-四链体 [54] 和 i-motif [55] 结构也可以作为 MNCs 生长的模板, 调控金属纳米团簇的生长及其光学性质. 值得关注的是, 通过 DNA 模板成功合成了 Cu/AgNCs [56] 和 Ag/PtNCs [57] 等双金属纳米簇, 解决了化学湿法合成多金属纳米团簇的技术难点.

3.3 功能核酸与金属相互作用及应用

功能核酸是通过配体指数富集系统进化技术 (systematic evolution of ligands by exponential

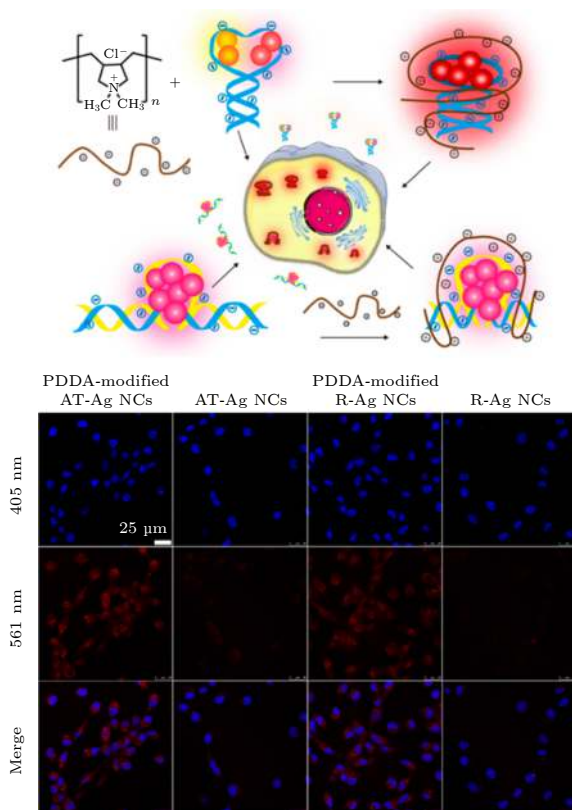


图4 制备不同 DNA@Ag-NCs-阳离子聚电解质复合物用于细胞成像以及 NIH/3T3 细胞的共聚焦激光扫描显微镜成像图^[50]

Fig. 4. Preparation of different fluorescent DNA-AgNCs-cationic polyelectrolyte complexes for cell imaging and confocal laser scanning microscopy images of NIH/3T3 cells^[50].

enrichment, SELEX) 筛选得到的具有靶向结合、催化等特定功能的单链寡核苷酸序列^[58,59]. 自1990年 SELEX 技术首次报道以来, 通过体外筛选技术获得了一系列可结合金属离子的功能核酸分子, 主要包括金属离子特异性核酸适体 (aptamer) 和脱氧核酶 (DNAzyme) 等, 并构建了一系列基于功能核酸材料的分子器件, 在生物检测、成像和癌症治疗等方面有着广泛的应用^[60-63].

Aptamer 是通过 SELEX 技术筛选得到能与靶标分子特异性、高亲和力结合的单链寡核苷酸序列^[64-67]. 以金属离子作为筛选靶标可得到与特定金属离子结合的 aptamer 分子, aptamer 常通过折叠形成特定二级/三级结构与靶标分子特异性结合^[68,69]. 研究表明, K^+ , Na^+ 和 Pb^{2+} 与 aptamer 的作用机理均与 G-四链体结构有关^[70] 有关. 图 5(a) 展示了由中心阳离子稳定、以 Hoogsteen 氢键结合 4 个 G 碱基和人端粒 G-四链体 DNA 的 X 射线结构. 1994 年, Williamson^[71] 发现 G-四链体结构

在 K^+ 和 Na^+ 等阳离子存在时比较稳定, 机理研究表明金属离子与碱基上的氧原子配位结合, 从而发挥结构稳定作用. 后来特异性结合 Pb^{2+} 的 aptamer 被开发, 且基于此构建了一系列 Pb^{2+} 检测的传感平台^[69,72,73].

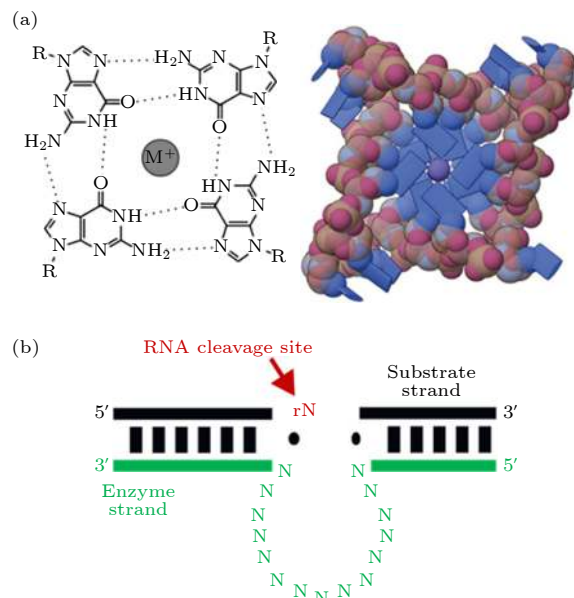
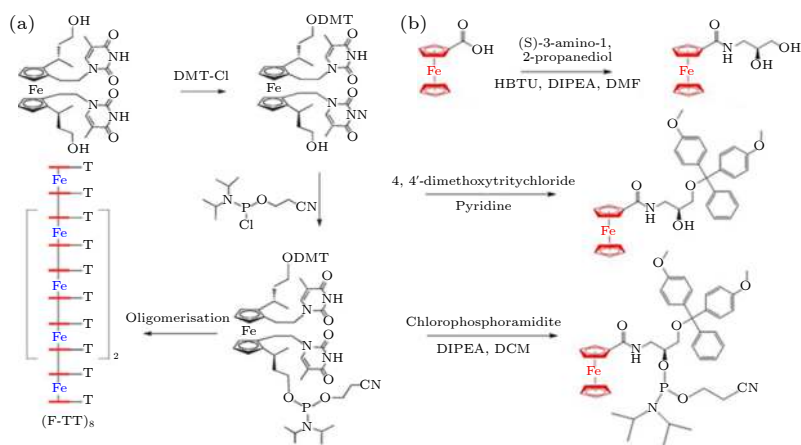


图5 (a) 由中心阳离子稳定的 4 个 G 碱基和人端粒 G-四链体 DNA 的 X 射线结构^[18]; (b) 金属离子依赖性 DNAzyme 的结构示意图^[62]

Fig. 5. (a) Illustration of four guanine bases stabilized by a central cation and X-ray structure of human telomeric G-quadruplex DNA^[18]; (b) illustration of metal ions dependent DNAzyme^[62].

DNAzyme 是一种通过体外筛选技术得到的具有折叠成复杂二级结构的 ssDNA 序列, DNAzyme 通过与金属离子活性中心结合, 可催化特异性核酸切割/连接等反应, 包括 RNA 或 DNA 的裂解和连接以及 DNA 磷酸化等^[74,75]. 图 6(b) 展示了金属离子依赖性 DNAzyme 的结构, 由一条到底物链和一条酶链组成. 目前为止, Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ce^{3+} , UO_2^{2+} 和 Ln^{3+} 等金属离子特异性识别的 DNAzyme 相继被筛选出来^[62,63], 在金属离子、核酸或者蛋白等的检测以及细胞内基因沉默和癌症治疗等方面^[7,76-80] 有着广泛的应用前景.

功能核酸分子的核心优势在于可特异性识别特定元素的金属离子, 结合核酸分子序列的可设计性及核酸分子间的自组装能力, 为单原子操纵及组装提供了一种全新的分子工具. 在单原子器件和多原子组装等领域具有巨大的应用潜能.

图 6 (a) $(\text{Fc-TT})_8$ 序列的合成步骤^[86]; (b) Fc 人工碱基单体的合成步骤^[91]Fig. 6. (a) Synthesis procedure of $(\text{Fc-TT})_8$ ^[86]; (b) synthesis procedure of Fc artificial base monomer^[91].

3.4 人工碱基“分子元素”介导的原子制造

在过去的几十年间,化学家和合成生物学家们一直致力于人工核酸的开发与应用^[81,82].从核酸的基本结构和性质出发,通过使用合适的替代物替换核酸聚合物五碳糖、磷酸骨架和碱基中的一个或多个基本单元,可获得具有区别于天然核酸的物理化学性质的人工核酸分子^[83,84].随着核酸化学的不断发展,一系列有机合成的人工核酸相继被报道,其中金属人工核酸作为金属聚合物多元化领域的重要组成部分,赋予了核酸材料新功能和 new 应用,引起了科研工作者广泛的研究兴趣^[85].金属人工核酸的制备方法主要有以下两种^[86–88]: 1) 不改变杂环碱基基本结构,用金属化合物来代替 DNA 中的糖磷酸骨架; 2) 合成含金属配体的亚磷酰胺单体,通过 DNA 合成仪实现亚磷酰胺单体聚合形成寡核苷酸序列.

对于第一种策略,最受关注的金属配合物是具有良好电化学活性的二茂铁 (Fc),其环戊二烯基环之间的间隙 (3.3 Å) 与 B-DNA 中相邻碱基对之间的间隙 (3.4 Å) 非常相似,因而成为替代 DNA 中的糖磷酸骨架的最佳选择^[89,90].2012 年,James 等^[86]基于 DNA 中两个呋喃糖环被 Fc 分子中两个环戊二烯基单元取代,通过一系列复杂的有机反应将 T 碱基标记在 Fc 单元上,进一步形成亚磷酰胺单体后,通过 DNA 自动合成仪合成了包含 8 个 Fc 单元和 16 个 T 碱基的 $(\text{Fc-TT})_8$ 序列(图 6(a)).合成的 $(\text{Fc-TT})_8$ 序列易溶于磷酸盐缓冲溶液并且约 260 nm 处有吸收峰,且 Fc 的 d-d 跃迁的存在使得约 435 nm 处产生较弱的吸收峰.通过人工核

酸分子的合成实现了 Fe 原子的一维可控组装,研究人员虽未进一步探究该人工核酸分子间的杂交性质,基于其类天然核酸的结构及保留了 T 碱基的氢键形成能力,其有望进一步通过分子间杂交形成复杂的二维及三维原子结构.

区别于糖环结构的替换,湖南大学谭蔚泓院士课题组^[91–95]率先提出了通过替换核苷酸分子中碱基基元形成一系列“分子元素”的基本概念.在这一基本概念的指导下,合成了一系列基于金属配体、药物分子、疏水分子、刺激响应分子的亚磷酰胺单体,并通过 DNA 合成仪实现了分子元素的可控组装.2018 年,Abdullah 等^[91]通过简单的三步法成功合成了 Fc 人工碱基单体(图 6(b)),并首次实现了二茂铁人工碱基“分子元素”的制备.基于 Fc 分子一个电子转移氧化还原的特性,将 Fc 人工碱基单体嵌入 DNA 序列的不同位置,通过电化学测试发现随着互补碱基的不同,电荷转移速率明显不同,表明合成的 Fc 人工碱基可以作为检测任意靶序列中单个碱基的变化,有望成为 DNA 测序的有力工具.研究表明进一步研究发现,通过调控 Fc 人工碱基的数量,可有效地调控其组装性质.Tan 等^[96]将修饰了多个 Fc 人工碱基 DNA 序列自组装成尺寸可控的 DNA 胶束 (ApFAs),结果表明通过改变末端 Fc 碱基的数量可实现组装纳米颗粒的尺寸,且利用 Fc 引发类芬顿反应可实现纳米材料的组装与解组装行为(图 7(a)),充分展示了该策略在原子制造领域的有效性.Zhang 等^[97]设计了嵌入有 Fc 人工碱基的 DNA 纳米花结构 (DOX-Sgc8-NFs-Fc),进一步构建了从单原子到纳米材料的制造策略(图 7(b)).

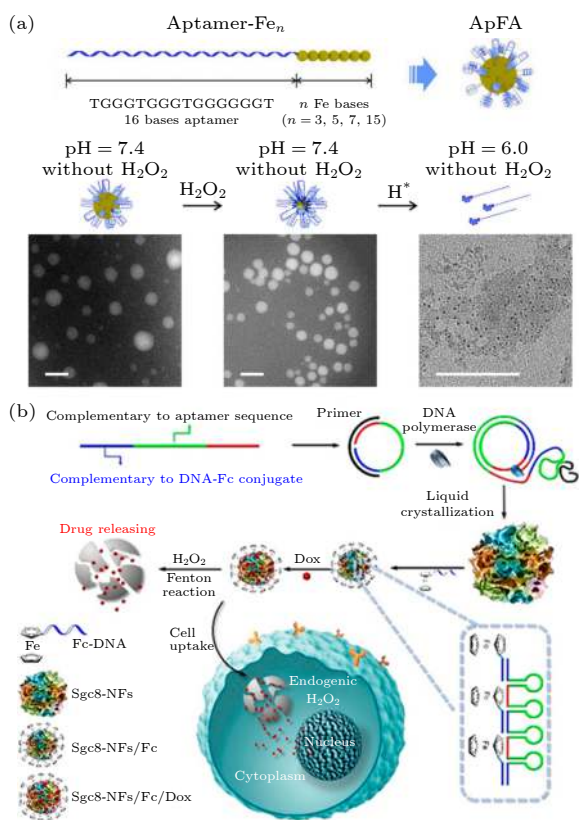


图 7 (a) 适体- Fe_n 两亲分子的示意图以及在不同条件下的 ApFAs 的 TEM 图像^[96]; (b) DOX/Sgc8-NFs-Fc 的制备及其通过类芬顿反应在癌细胞中的自降解过程^[97]

Fig. 7. (a) Schematic of aptamer- Fe_n amphiphilic molecules and TEM images of ApFAs at different conditions^[96]; (b) preparation of DOX/Sgc8-NFs-Fc and its autodegradation process in cancer cells through Fenton-like reaction^[97].

4 核酸纳米结构在原子制造中的应用

4.1 核酸纳米结构

自从 1983 年美国纽约大学 Seeman 教授^[98]首次提出 DNA 纳米技术以来, 科研工作者不断利用 DNA 这种典型的原子级精准自组装体构筑成特定的纳米结^[99–103]. 基于 Watson-Crick 碱基互补配对原则高特异性、可预测性和高精度性, 通过“自下而上 (bottom-up)”的自组装策略, 可以精准设计并合成具有不同形貌、尺寸的 DNA 纳米结构, 人们设计和制备得到了大小和形状各异的精美 DNA 纳米结构, 包括三棱柱^[104,105]、四面体^[106,107]、多面体^[108,109]、水凝胶^[110,111]、DNA tile^[112,113] 和 DNA 折纸^[114,115] 等. 2006 年, Rothemund^[116] 提出了 DNA 折纸的概念, 由此发展起来的 DNA 折纸技术引起了广泛的研究兴趣. 将 216 条 30—40 碱基长度的 ssDNA 订书钉链与含有 7249 个碱基的

环形闭合长 ssDNA 骨架链紧密有序地钉在一起形成了具有特定形貌的二维 DNA 折纸 (图 8(a)). 2009 年, Douglas 等^[114] 通过在二维 DNA 折纸平面之间建立连接, 使其层层堆叠形成三维 DNA 折纸结构, 进一步拓展了 DNA 纳米结构的维度. 2016 年, Douglas 等^[117] 利用“自上而下 (top-down)”策略构建了三维多面体 DNA 折纸 (图 8(b)), 标志着 DNA 纳米技术迈向了新的高度. DNA 折纸不仅具有形貌、尺寸可控的优势, 还能精确设计每个碱基的类型和位置, 使其具有纳米 (亚纳米) 级的空间可寻址能力. 因此, 可以在 DNA 折纸的特定位置上实现纳米尺度精确定位的基团修饰, 使其成为单分子精准定位、纳米材料可控排布和生长的理想模板^[118–123].

4.2 DNA 折纸介导的自组装

调控纳米颗粒的空间排布是纳米技术领域长期以来存在的挑战之一, 具有形貌、尺寸可控且空间寻址能力强的 DNA 折纸为解决这一问题提供了新的工具. 以 DNA 折纸为模板的纳米颗粒自组装, 通常利用 DNA 功能化的纳米颗粒与 DNA 折纸上特定区域的互补链进行杂交实现纳米颗粒的可控排布. 2010 年, Ding 等^[120] 首次利用三角形 DNA 折纸作为模板, 使得不同粒径的 AuNPs 在折纸的其中一条边上特定的位点进行有序的排布 (图 9(a)), 由此开辟了基于 DNA 纳米技术实现金属纳米材料精确组装的新天地. 随后, 一系列具有特殊结构、光学性质的金属纳米结构相继被报道^[124,125]. 除了实现纳米颗粒的精确空间排布以外, 科研工作者还利用 DNA 折纸实现了生物蛋白分子、单分子荧光染料等的精确组装^[126,127]. Fu 等^[128] 将葡萄糖氧化酶 (GO_x) 和辣根过氧化物酶 (HRP) 精确定位在 DNA 折纸的不同位置, 通过对蛋白分子间的距离的精细调控, 研究了距离对着两种酶协同催化效果的影响 (图 9(b)). Zhan 等^[119] 使用基于 DNA 折纸的自下而上组装策略成功构建了等离子体纳米结构, 进而将单个拉曼报告分子限域在领结的间隙处, 实现了单个纳米结构中单分子表面增强拉曼散射分析 (图 10(a)). Liu 等^[129] 报告了一种“Action-PAINT”策略, 利用 DNA-PAINT 实时监控和定位 DNA 结合事件, 通过光交联以固定分子信标进行特定位置的可视化, 实现了在单个分子上进行可视化时进行超分辨率标记 (图 10(b)).

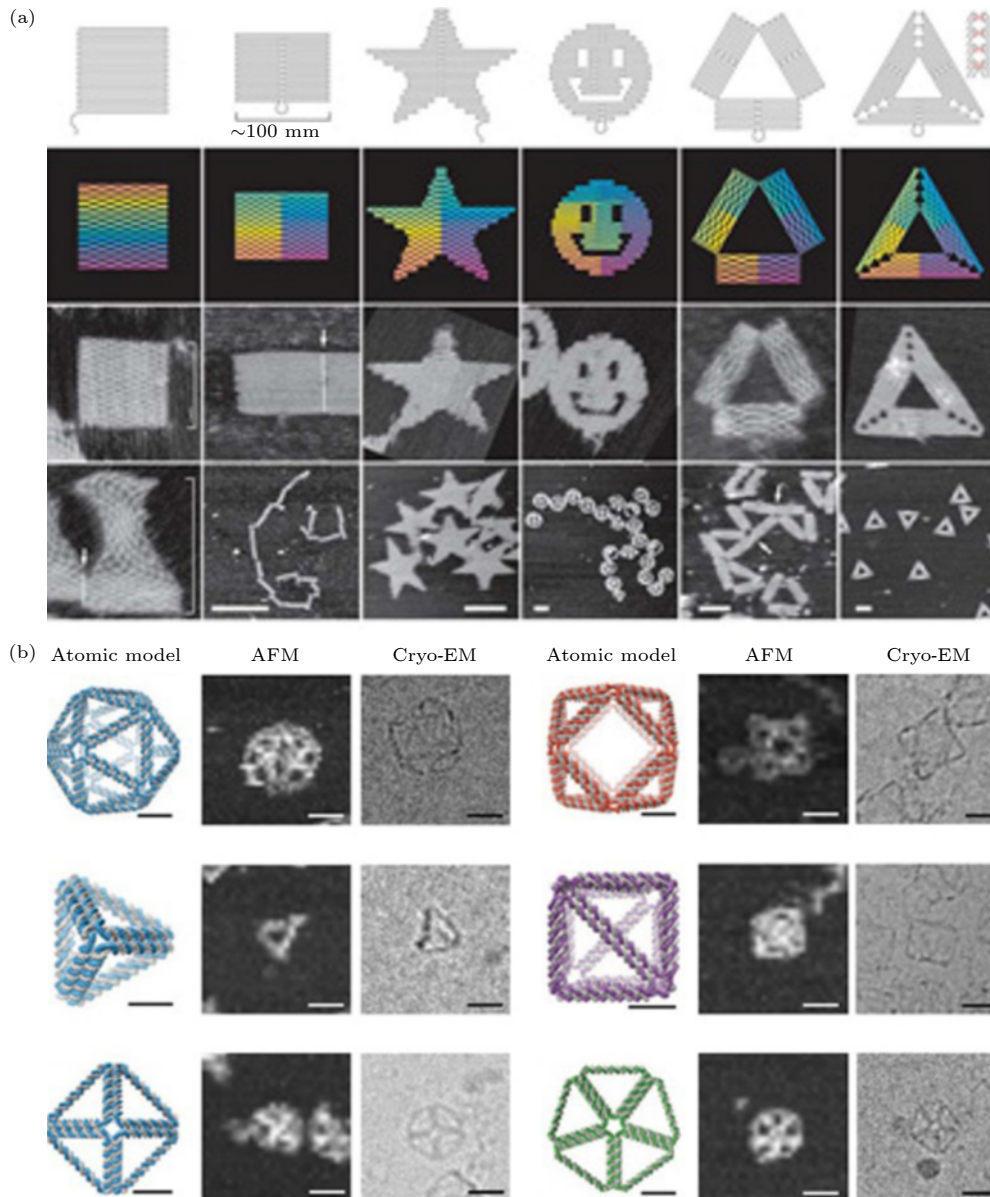


图 8 (a) 二维 DNA 折纸^[116]; (b) 三维多面体 DNA 折纸^[117]
 Fig. 8. (a) 2D DNA origami^[116]; (b) 3D polyhedral DNA origami^[117].

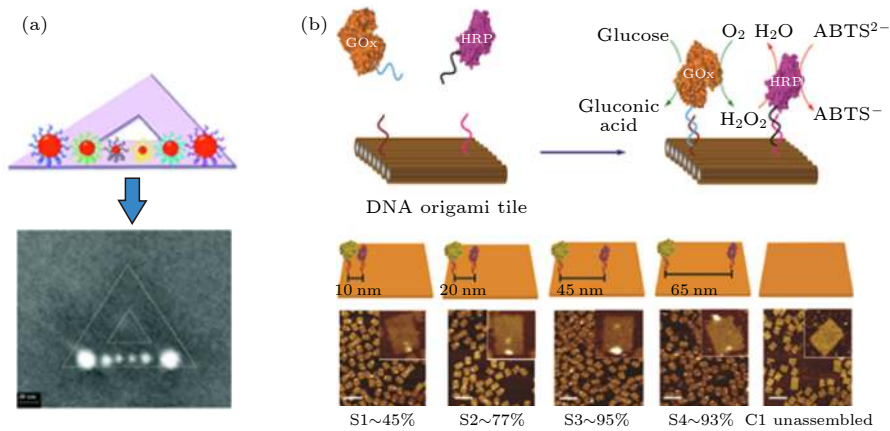


图 9 (a) 利用三角折纸对不同大小 AuNPs 进行空间排布^[120]; (b) DNA 折纸介导的 GO_x 和 HRP 的距离可控共组装^[128]
 Fig. 9. (a) 2D arrangement of Au NPs using triangle DNA origami^[120]; (b) DNA nanostructure-directed coassembly of GO_x and HRP enzymes with control over interenzyme distances^[128].

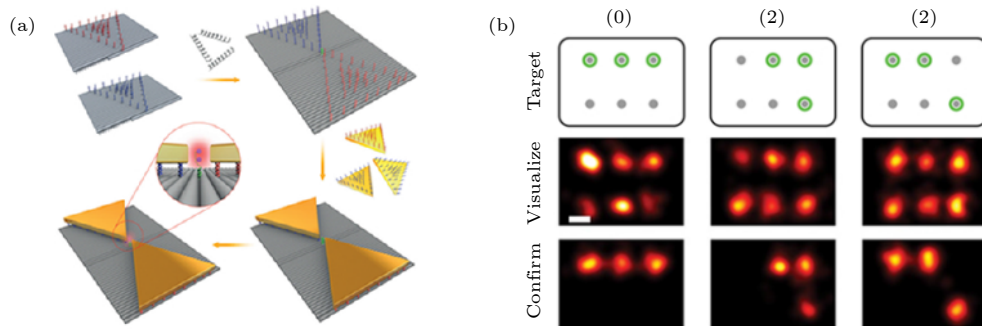


图 10 (a) 基于 DNA 折纸的金领结纳米结构用于单分子表面增强拉曼散射分析^[119]; (b) 用“Action-PAINT”实现单分策略的多点超分辨图案^[129]

Fig. 10. (a) Gold bowtie nanostructures based on DNA origami for single-molecule surface-enhanced Raman scattering analysis^[119]; (b) multipoint super-resolution patterning using “Action-PAINT” strategy^[129].

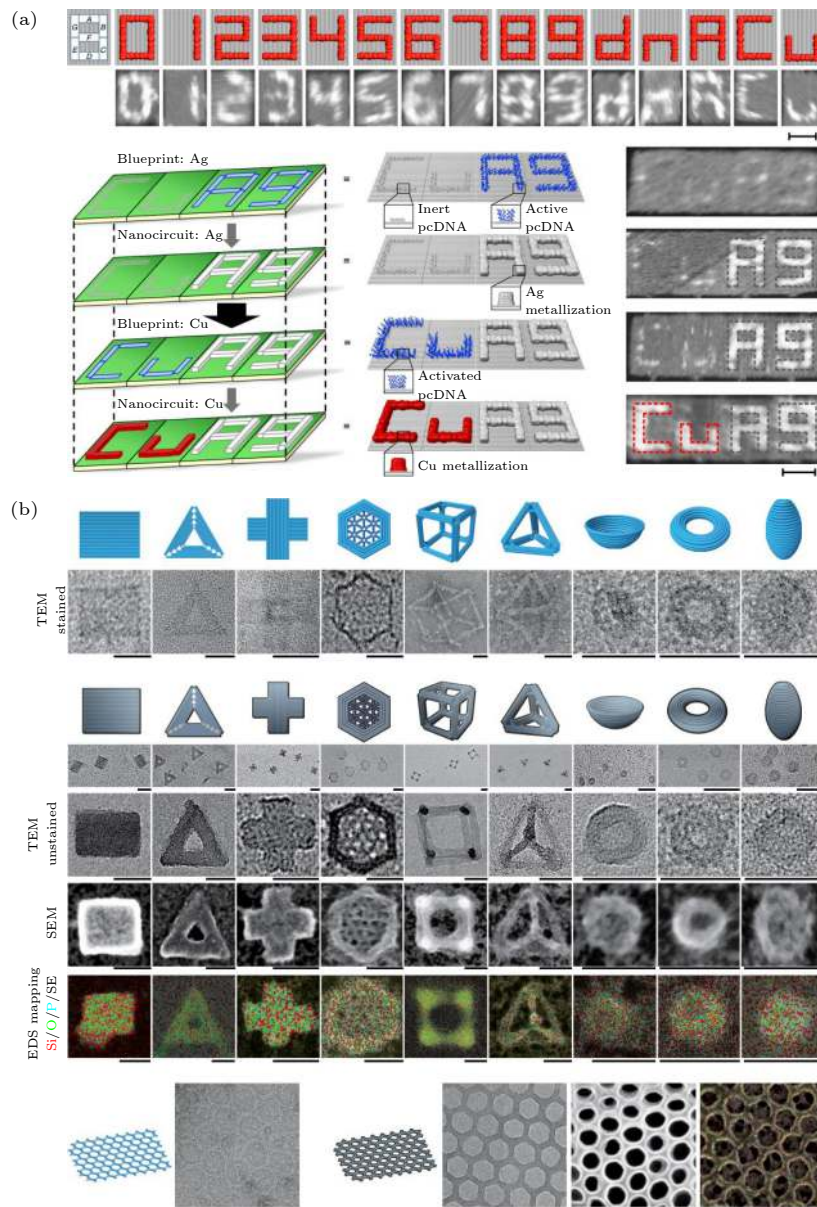


图 11 (a) 使用 DNA 缩合和固有的金属化图案模拟纳米印刷电路板^[122]; (b) 利用不同 DNA 折纸为模板生长 SiO₂^[123]

Fig. 11. (a) Fabricating nano-printed circuit boards mimics with DNA condensation and intrinsic metallization patterning^[122]; (b) growth of SiO₂ with different morphology by various DNA origami^[123].

4.3 DNA 折纸介导纳米材料的合成

基于核酸材料与金属离子强相互作用, 核酸分子材料作为模板与金属离子前体结合后, 通过合适的还原剂原位还原金属离子前体, 形成特定形状的金属纳米结构^[11,42]. Braun 等^[130] 利用充分利用其识别能力和机械性能的 DNA 模板桥连两个金电极, 然后沿着 DNA 分子搭建的模板方向使 Ag 进行定向沉积, 从而制备得到仅沿 DNA 骨架方向沉积的长 12 μm 、宽 100 nm 的 Ag 纳米导线, 这一创新性工作标志着 DNA 模板为金属纳米材料的精确组装指明了新的方向. 除简单的 DNA 以外, DNA 纳米结构的发展为金属化提供了结构多样的模板. 2011 年, Liu 等^[131] 实现了 DNA 折纸表面的金属化, 以 Y 型 DNA 折纸为生长模板, 通过选择性表面生长金属 Ag 种子, 然后在 Ag 种子上生长 AuNPs. 同年, 他们报道了一种基于 Pd 种子的快速 DNA 折纸金属化的新方法, 减少了金属化过程的时间且增加金属化颗粒的密度^[132]. 随后, 他们在组装有 Pd 种子的环形 DNA 折纸上进行了 Au 和 Cu 的金属化, 首次实现了 DNA 折纸模板上制造导电铜纳米结构^[133]. 为进一步提高 DNA 折纸上金属化位点的可控性, Pilo-Pais 等^[134] 通过延长订书钉链并利用碱基互补配对将成核种子偶联在 DNA 折纸骨架上, 再进行成核生长也可以在 DNA 折纸上实现精准的定位金属化, 制备了不同图案的 AuNPs 结构. Jia 等^[122] 开发了一种基于 DNA 折纸的高度局部化金属化反应策略, 实现了在全 DNA 基底上对字母、数字和几何形状进行自由样式的金属绘画, 并模拟制造了单层和双层纳米级印刷电路板, 进一步提高了以 DNA 折纸为模板的金属化的精准度和可控性, 为纳米电子和纳米光子应用指明了新的方向 (图 11(a)). 2014 年, Helm 等^[135] 和 Sun 等^[136] 几乎同时提出了 DNA 模具法, 在三维尺度上实现了基于 DNA 折纸的金属限域生长. 他们设计了具有不同形状的 DNA 空腔折纸作为模板, 通过还原金属离子制备得到立方体、三角片和圆片等不同形貌的金属纳米颗粒. 除常见金属离子, Fan 等^[123] 利用 DNA 折纸诱导的团簇预水解策略在纳米尺度上将 DNA 序列编码的自组装结构复制成具有刚性结构的精确二氧化硅构型 (图 11(b)). 这一工作不仅突破了传统硅化学合成在结构尺度上的限制, 实现了纳米尺度的精确二氧化硅结构的制备; 而且赋予基于 DNA 的固态纳米孔在保持精确

结构的同时还具备了更好的力学性能, 进一步拓展了基于核酸材料的原子制造的适用领域.

5 总结与展望

原子制造技术的发展正处于起步阶段, 科研工作者不遗余力地寻求新的突破将 ACSM 技术推向新的高度. 核酸作为自然界中最常见的原子级精密组装体, 由于其结构特征以及可以作为金属原子结合天然靶标的本质, 随着 DNA 纳米技术的快速发展, 在精准原子制造领域展现出巨大的潜力. 本综述从核酸分子的基本结构与功能出发, 阐明了核酸材料与金属离子的作用机制, 介绍了核酸与金属离子及其配合物相互作用、核酸介导的金属纳米簇的生长调控和含金属人工碱基“分子元素”的开发与应用等方面的经典实例, 最后回顾了 DNA 纳米技术的发展及其在原子制造领域的优势与潜力. 利用 DNA 纳米技术进行原子制造的研究属于仿生制造的范畴, 目前限制这一领域的发展主要瓶颈在于制造成本高难以实现大规模生产. 随着 DNA 体外合成技术的日益成熟, 目前已经可以实现大规模合成且其成本在不断降低. 我们期待充分利用核酸-金属相互作用的本质以及 DNA 纳米技术的优势, 将金属精确组装到核酸纳米结构中, 制造出可以保持金属在原子尺度上保持独特性质的宏观产品, 以实现纳米级光学、电磁学和精准医疗等方面的应用.

参考文献

- [1] Fang F 2020 *Chinese Mech. Eng.* **31** 1009 (in Chinese) [房丰洲 2020 *中国机械工程* **31** 1009]
- [2] Li M, Li Q, Zhang J 2016 *J. Terahertz Sci. Electron. Inf. Technol.* **14** 793 (in Chinese) [李沫, 李倩, 张健 2016 *太赫兹科学与电子信息学报* **14** 793]
- [3] Jiang D, England C G, Cai W 2016 *J. Control. Release* **239** 27
- [4] Dai Z, Leung H M, Lo P K 2017 *Small* **13** 1602881
- [5] Lippert B 2000 *Coord. Chem. Rev.* **200** 487
- [6] Morris D L 2014 *Biomol. Concepts* **5** 397
- [7] Liu J, Lu Y 2004 *J. Am. Chem. Soc.* **126** 12298
- [8] Cai W, Xie S, Zhang J, Tang D, Tang Y 2018 *Biosens. Bioelectron.* **117** 3128
- [9] Jia X, Li J, Han L, Ren J, Yang X, Wang E 2012 *ACS Nano* **6** 3311
- [10] Chen A, Ma S, Zhuo Y, Chai Y, Yuan R 2016 *Anal. Chem.* **88** 3203
- [11] Fu J, Zhang Z, Li G 2019 *Chinese Chem. Lett.* **30** 285
- [12] Wagenknecht H A 2003 *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** 3204
- [13] Wheate N J, Walker S, Craig G E, Oun R 2010 *Dalton*

- Trans.* **39** 8113
- [14] Erxleben A 2017 *CHIMIA* **71** 102
- [15] Belmont P, Constan, J F, Demeunynck M 2001 *Chem. Soc. Rev.* **30** 70
- [16] Shamsi M H, Kraatz H B 2013 *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **23** 4
- [17] Sigel H 1993 *Chem. Soc. Rev.* **22** 255
- [18] Pages B J, Ang D L, Wright E P, Aldrich-Wright J R 2015 *Dalton Trans.* **44** 3505
- [19] Müller J 2010 *Metallomics* **2** 318
- [20] Kellett A, Molphy Z, Slator C, McKee V, Farrell N P 2019 *Chem. Soc. Rev.* **48** 971
- [21] Ono A, Togashi H 2004 *Angew. Chem.* **116** 4400
- [22] Jiang X, Wang H, Wang H, Yuan R, Chai Y 2016 *Anal. Chem.* **88** 9243
- [23] Zhang B, Guo L H 2012 *Biosens. Bioelectron.* **37** 112
- [24] Huang J, Gao X, Jia J, Kim J K, Li Z 2014 *Anal. Chem.* **86** 3209
- [25] Ono A, Cao S, Togashi H, Tashiro M, Fujimoto T, Machinami T, Oda S, Miyake Y, Okamoto I, Tanaka Y 2008 *Chem. Commun.* **39** 4825
- [26] Zhao C, Qu K, Song Y, Xu C, Ren J, Qu X 2010 *Chem. Eur. J.* **16** 8147
- [27] Zheng Y, Yang C, Yang F, Yang X 2014 *Anal. Chem.* **86** 3849
- [28] Park S, Sugiyama H 2010 *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** 3870
- [29] Wang C, Li Y, Jia G, Liu Y, Lu S, Li C 2012 *Chem. Commun.* **48** 6232
- [30] Cepeda V, Fuertes M A, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez J M 2007 *Anti-Cancer. Agents Med. Chem.* **7** 3
- [31] Wang D, Lippard S J 2005 *Nat. Rev. Drug Discovery* **4** 307
- [32] Hartinger C G, Zorbas-Seifried S, Jakupec M A, Kynast B, Zorbas H, Keppler B K 2006 *J. Inorg. Biochem.* **100** 891
- [33] Komor A C, Barton J K 2013 *Chem. Commun.* **49** 3617
- [34] Wu T, Liu J, Liu M, Liu S, Zhao S, Tian R, Wei D, Liu Y, Zhao Y, Xiao H, Ding B 2019 *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** 14224
- [35] Chen Y, Xu J, Su J, Xiang Y, Yuan R, Chai Y 2012 *Anal. Chem.* **84** 7750
- [36] Wang H, Yuan Y, Zhuo Y, Chai Y, Yuan R 2016 *Anal. Chem.* **88** 5797
- [37] Li S K, Chen A Y, Chai Y Q, Yuan R, Zhuo Y 2016 *Electrochim. Acta* **212** 767
- [38] Kosman J, Juskowiak B 2011 *Anal. Chim. Acta* **707** 7
- [39] Yang X, Li T, Li B, Wang E 2010 *Analyst* **135** 71
- [40] Huang R, He L, Xia Y, Xu H, Liu C, Xie H, Wang S, Peng Li, Liu Y, Liu Y, He N, Li Z 2019 *Small* **15** 1900735
- [41] Golub E, Freeman R, Willner I 2011 *Angew. Chem.* **123** 11914
- [42] Chen Y, Phipps M L, Werner J H, Chakraborty S, Martinez J S 2018 *Accounts Chem. Res.* **51** 2756
- [43] Petty J T, Zheng J, Hud N V, Dickson R M 2004 *J. Am. Chem. Soc.* **126** 5207
- [44] Sharma J, Yeh H C, Yoo H, Werner J H, Martinez J S 2010 *Chem. Commun.* **46** 3280
- [45] Lan G Y, Chen W Y, Chang H T 2011 *RSC Adv.* **1** 802
- [46] Gwinn E G, O'Neill P, Guerrero A J, Bouwmeester D, Fygenon D K 2008 *Adv. Mater.* **20** 279
- [47] Feng L, Huang Z, Ren J, Qu X 2012 *Nucleic Acids Res.* **40** e122
- [48] Liu Y Q, Zhang M, Yin B C, Ye B C 2012 *Anal. Chem.* **84** 5165
- [49] Liu J J, Song X R, Wang Y W, Zheng A X, Chen G N, Yang H H 2012 *Anal. Chim. Acta* **749** 70
- [50] Lyu D, Li J, Wang X, Guo W, Wang E 2018 *Anal. Chem.* **91** 2050
- [51] Thomas A C 2012 *Chem. Commun.* **48** 6845
- [52] Qing Z, He X, He D, Wang K, Xu F, Qing T, Yang X 2013 *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** 9719
- [53] Zhou F, Cui X, Shang A, Lian J, Yang L, Jin Y, Li B 2017 *Microchim. Acta* **184** 773
- [54] Ai J, Guo W, Li B, Li T, Li D, Wang E 2012 *Talanta* **88** 450
- [55] Fu Y, Zhao X, Zhang J, Li W 2014 *J. Phys. Chem. C* **118** 18116
- [56] Li W, Li W, Hu Y, Xia Y, Shen Q, Nie Z, Huang Y, Yao S 2013 *Biosen. Bioelectron.* **47** 345
- [57] Wu L L, Wang L Y, Xie Z J, Pan N, Peng C F 2016 *Sens. Actuators, B* **235** 110
- [58] Navami N K, Li Y 2006 *Curr. Opin. Chem. Biol.* **10** 272
- [59] Stoltenburg R, Reinemann C, Strehlitz B 2007 *Biomol. Eng.* **24** 381
- [60] Zhan S, Wu Y, Wang L, Zhan X, Zhou P 2016 *Biosens. Bioelectron.* **86** 353
- [61] Dass C R, Choong P F, Khachigian L M 2008 *Mol. Cancer Ther.* **7** 243
- [62] McGhee C E, Loh K Y, Lu Y 2017 *Curr. Opin. Biotechnol.* **45** 191
- [63] Fan H, Zhang X, Lu Y 2017 *Sci. China Chem.* **60** 591
- [64] Li L, Xu S, Yan H, Li X, Yazd H S, Li X, Huang T, Cui C, Jiang J, Tan W 2020 *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** 2
- [65] Pang X, Cui C, Wan S., Jiang Y, Zhang L, Xia L, Li L, Li X, Tan W 2018 *Cancers* **10** 47
- [66] Meng H M, Liu H, Kuai H, Peng R, Mo L, Zhang X B 2016 *Chem. Soc. Rev.* **45** 2583
- [67] Li S, Xu J, Wang S, Xia X, Chen L, Chen Z 2019 *Chinese Chem. Lett.* **30** 1581
- [68] Zhang D, Yin L, Meng Z, Yu A, Guo L, Wang H 2014 *Anal. Chim. Acta* **812** 161
- [69] Lei Y M, Huang W X, Zhao M, Chai Y Q, Yuan R, Zhuo Y 2015 *Anal. Chem.* **87** 7787
- [70] Chen J J, Li C, Xu F, Cao H, Ye T, Y u, J S, Yuan M 2018 *Industrial Microorganisms* **3** 11 (in Chinese) [陈俊俊, 李称, 徐斐, 曹慧, 叶泰, 于劲松, 袁敏 2018 *工业微生物* **3** 11]
- [71] Williamson J R 1994 *Annu. Rev. Bioph. Biom.* **23** 703
- [72] Chung C H, Kim J H, Jung J, Chung B H 2013 *Biosen. Bioelectron.* **41** 827
- [73] Peng Y, Li Y, Li L, Zhu J J 2018 *J. Hazard. Mater.* **359** 121
- [74] Breaker R R, Joyce G F 1994 *Chem. Biol.* **1** 223
- [75] Ihms H E, Lu Y 2012 *Humana Press* **848** 297
- [76] Liang W B, Zhuo Y, Zheng Y N, Xiong C Y, Chai Y Q, Yuan R 2017 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9** 39812
- [77] Hong C, Kim D M, Baek A, Chung H, Jung W, Kim D E 2015 *Chem. Commun.* **51** 5641
- [78] Chen J, Zuehlke A, Deng B, Peng H, Hou X, Zhang H 2017 *Anal. Chem.* **89** 12888
- [79] Fan H, Zhao Z, Yan G, Zhang X, Yang C, Meng H, Chen Z, Liu H, Tan W 2015 *Angew. Chem.* **127** 4883
- [80] Wang H, Wang H, Wu Q, Liang M, Liu X, Wang F 2019 *Chem. Sci.* **10** 9597
- [81] Khakshoor O, Kool E T 2011 *Chem. Commun.* **47** 7018
- [82] Pinheiro V B, Holliger P 2012 *Curr. Opin. Chem. Biol.* **16** 245
- [83] Nielsen P E, Haaima G 1997 *Chem. Soc. Rev.* **26** 73
- [84] Corradini R, Sforza S, Tedeschi T, Totsingan F, Manicardi A, Marchelli R 2011 *Curr. Top. Med. Chem.* **11** 1535
- [85] Whittell G R, Manners I 2007 *Adv. Mater.* **19** 3439

- [86] James H R 2012 *Chem. Commun.* **48** 12165
- [87] Clever G H, Shionoya M 2010 *Coord. Chem. Rev.* **254** 2391
- [88] Johannsen S, Megger N, Böhme D, Sige R K, Mn F, Manicard Nat. *Chem.* **2** 229
- [89] Zhu T, Wu Q, Chen P, Ding Y 2009 *J. Organomet. Chem.* **694** 21
- [90] Li D, Song S, Fan C 2010 *Accounts Chem. Res.* **43** 631
- [91] Abdullah R, Xie S, Wang R, Jin C, Du Y, Fu T, Li J, Zhang L, Tan W 2018 *Anal. Chem.* **91** 2074
- [92] Wang R, Zhu G, Mei L, Xie Y, Ma H, Ye M, Qing F L, Tan W 2014 *J. Am. Chem. Soc.* **136** 2731
- [93] Jin C, Liu X, Bai H, Wang R, Tan J, Peng X, Tan W 2017 *ACS Nano* **11** 12087
- [94] Jin C, He J, Zou J, Xuan W, Fu T, Wang R, Tan W 2019 *Nat. Commun.* **10** 2704
- [95] Xie S, Qiu L, Cui L, Liu H, Sun Y, Liang H, Ding D, He L, Liu H, Zhang J, Chen, Z. Zhang X, Tan W 2017 *Chem* **3** 1021
- [96] Tan J, Li H, Hu X, Abdullah R, Xie S, Zhang L, Zhao M, Luo Q, Li Y, Sun Z, Yuan Q, Tan W 2019 *Chem* **5** 1775
- [97] Zhang L, Abdullah R, H X, Bai H, Fan H, He L, Liang H, Zou J, Liu Y, Zhang, X. Tan W 2019 *J. Am. Chem. Soc.* **141** 4282
- [98] Kallenbach N R, Ma R I, Seeman N C 1983 *Nature* **305** 829
- [99] Seeman N C 2003 *Nature* **421** 427
- [100] Aldaye F A, Palmer A L, Sleiman H F 2008 *Science* **321** 1795
- [101] Seeman N C 2010 *Annu. Rev. Biochem.* **79** 6
- [102] Wang Z G, Ding B 2014 *Accounts Chem. Res.* **47** 1654
- [103] Veneziano R, Moyer T J, Stone M B, Wamhoff E C, Read B J, Mukherjee S, Shepherd T R, Das J, Schief W R, Irvine D J, Bathe M 2020 *Nat. Nanotechnol.* **15** 716
- [104] He X, Dong L, Wang W, Lin N, Mi Y 2013 *Chem. Commun.* **49** 2906
- [105] Liu Y, Chen Q, Liu J, Yang X, Guo Q, Li L, Liu W, Wang K 2017 *Anal. Chem.* **89** 3590
- [106] Ke Y, Sharma J, Liu M, Jahn K, Liu Y, Yan H 2009 *Nano Lett.* **9** 2445
- [107] Sadowski J P, Calvert C R, Zhang D Y, Pierce N A, Yin P 2014 *ACS Nano* **8** 3251
- [108] Mou Q, Ma Y, Pan G, Xue B, Yan D, Zhang C, Zhu X 2017 *Angew. Chem.* **129** 12702
- [109] Shiu S C C, Fraser L A, Ding Y, Tanner J A 2018 *Molecules* **23** 1695
- [110] Um S H, Lee J B, Park N, Kwon, S Y, Umbach C C, Luo D 2006 *Nat. Mater.* **5** 797
- [111] Shahbazi M A, Baulethk N, Kwon, S Y, Umbach C C *Adv. Therap.* **1** 1800042
- [112] He Y, Tian Y, Chen Y, Deng Z, Ribbe A E, Mao C 2005 *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** 6694
- [113] He Y, Chen Y, Liu H, Ribbe A E, Mao C 2005 *J. Am. Chem. Soc.* **127** 12202
- [114] Douglas S M, Marblestone A H, Teerapittayanon S, Vazquez A, Church G M, Shih W M 2009 *Nucleic Acids Res.* **37** 5001
- [115] Bila H, Kurisinkal E E, Bastings M M 2019 *Biomater. Sci.* **7** 532
- [116] Rothmund P W K 2006 *Nature* **440** 297
- [117] Veneziano R, Ratanalert S, Zhang K, Zhang F, Yan H, Chiu W, Bathe M 2016 *Science* **352** 1534
- [118] Schreiber R, Do J, Roller E M, Zhang T, Sch, ler, V J, Nickels P C, Feldmann J, Liedl T 2014 *Nat. Nanotechnol.* **9** 74
- [119] Zhan P, Wen T, Wang Z G, He Y, Shi J, Wang T. Liu X, Lu G, Ding B 2018 *Angew. Chem. Int. Ed.* **57** 2846
- [120] Ding B, Deng Z, Yan H, Cabrini S, Zuckermann R N, Bokor J 2010 *J. Am. Chem. Soc.* **132** 3248
- [121] Tian Y, Wang T, Liu W, Xin H L, Li H, Ke Y, M. Shih W, Gang O 2015 *Nat. Nanotechnol.* **10** 637
- [122] Jia S, Wang J, Xie M, Sun J, Liu H, Zhang Y, Chao J, Li J, Wang L, Lin J, Gothelf K V, Fan C 2019 *Nat. Commun.* **10** 5597
- [123] Liu X, Zhang F, Jing X, Pan M, Liu P, Li W, Zhu B, Li J, Chen H, Wang L, Lin J, Liu Y, Zhao D, Yan H, Fan C 2018 *Nature* **559** 593
- [124] Schreiber R, Luong N, Fan, Z, Kuzyk A, Nickels P C, Zhang T, Smith D M, Yurke B, Kuang W, Govorov A O, Liedl T 2013 *Nat. Commun.* **4** 1
- [125] Urban M J, Dutta P K, Wang P, Duan, X, Shen X, Ding B, Ke Y, Liu N 2016 *J. Am. Chem. Soc.* **138** 5495
- [126] Wang P, Meyer T A, Pan V, Dutta P K, Ke Y 2017 *Chem* **2** 359
- [127] Loretan M, Domljanovic I, Lakatos M, Re Y 2017 *Ding B, Ke Y Materials* **13** 2185
- [128] Fu J, Liu M, Liu Y, Woodbury N W, Yan H 2012 *J. Am. Chem. Soc.* **134** 5516
- [129] Liu N, Dai M, Saka S K, Yin P 2019 *Nat. Chem.* **11** 1001
- [130] Braun E, Eichen Y, Sivan U, Ben-Yoseph G 1998 *Nature* **391** 775
- [131] Liu J, Geng Y, Pound E, Gyawali S, Ashton J R, Hickey J, Woolley A T, Harb J N 2011 *ACS Nano* **5** 2240
- [132] Geng Y, Liu J, Pound E, Gyawali S, Harb J N, Woolley A T 2011 *J. Mater. Chem.* **21** 12126
- [133] Geng Y, Pearson A C, Gates E P, Uprety B, Davis R C, Harb J N, Woolley A T 2013 *Langmuir* **29** 3482
- [134] Pilo-Pais M, Goldberg S, Samano E, LaBean T H, Finkelstein G 2011 *Nano Lett.* **11** 3489
- [135] Helmi S, Ziegler C, Kauert D J, Seidel R 2014 *Nano Lett.* **14** 6693
- [136] Sun W, Boulais E, Hakobyan Y, Wang W L, Guan A, Bathe M, Yin P 2014 *Science* **346** 6210

SPECIAL TOPIC—Toward making functional devices at an atomic scale:
Fundamentals and frontiers

Nucleic acid-metal complex and its application in atomic-scale manufacturing*

Li Sheng-Kai¹⁾³⁾ Hao Qing¹⁾³⁾ Peng Tian-Huan^{1)2)3)†}

Chen Zhuo^{1)3)‡} Tan Wei-Hong¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

1) (*Hunan Provincial Key Laboratory of Molecular Science and Biomedicine, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China*)

2) (*College of Biology, Hunan University, Changsha 410082, China*)

3) (*State Key Laboratory of Chemo/Bio-Sensing and Chemometrics, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China*)

4) (*Institute of Molecular Medicine (IMM), Affiliated Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

5) (*The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China*)

(Received 30 August 2020; revised manuscript received 2 October 2020)

Abstract

Atomic-scale and close-to-atomic scale manufacturing, a frontier hot issue in international academic research, is a cutting-edge manufacturing technique in which atoms are directly used as the manipulation object and atomic-scale structures with specific functions are established to meet the requirements for mass productions. This review focuses on precise atomic-scale manufacturing technology of nucleic acid materials. Firstly, the basic structures and functions of nucleic acid materials are introduced, and the basic principles of the interaction between DNA and metal atoms are discussed. Then the development process and breakthrough progress of nucleic acid materials-mediated precise atomic-scale manufacturing are introduced from the aspects of natural nucleic acid materials, artificial base “molecular elements”, and nucleic acid nanostructures. Finally, the challenges and opportunities in this field are systematically summarized and some suggestions for future development are given.

Keywords: atomic manufacturing, nucleic acid materials, metal atoms, precision assembly

PACS: 81.16.Dn, 81.16.Rf, 81.16.Ta

DOI: 10.7498/aps.70.20201430

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 21522501) and the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (Grant No. 2018JJ1007).

† Corresponding author. E-mail: pengtianhuan@hnu.edu.cn

‡ Corresponding author. E-mail: zhuochen@hnu.edu.cn