



基于核酸框架的分子机器

依沙克江·赛麦提^{1,2}, 李敏³, 闫庆龙⁴, 左小磊^{3*}, 樊春海⁵

1. 中国科学院上海应用物理研究所物理生物化学研究室, 界面物理与技术重点实验室, 上海 201800

2. 中国科学院大学, 北京 100049

3. 上海交通大学医学院分子医学研究院, 上海市核酸化学与纳米医学重点实验室, 上海 200127

4. 祥符实验室, 嘉善 314102

5. 上海交通大学化学化工学院, 转化医学研究院, 上海 200240

*通讯作者, E-mail: zuoxiaolei@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2023-12-22; 接受日期: 2024-02-02; 网络版发表日期: 2024-02-28

国家重点研发计划(编号: 2021YFF1200300, 2020YFA0909000)、国家自然科学基金(编号: 22025404)和上海市自然科学基金(编号: 23ZR1438700)资助项目

摘要 分子机器是一种由分子构建的微型设备, 在受到适当的刺激如光、温度、pH或电磁场时, 它能够在分子水平上执行类似宏观机器的机械运动。然而, 分子机器的研究仍面临着许多技术挑战, 包括如何精确控制分子机器的运动, 如何构建大规模的分子机器系统等。作为有潜力的分子自组装技术, 利用DNA纳米技术可以构建复杂的刺激响应纳米机器并精确调控其在分子水平的运动。本文中, 我们简单介绍了DNA纳米技术的组装原理, 综述了响应DNA链置换、光、热、pH和电场等不同类型刺激的核酸框架分子机器, 并探讨了它们在药物递送、构建三维等离子体光学器件以及作为生物分子标尺等方面的应用。

关键词 分子机器, 核酸框架, DNA链置换, 药物递送, 等离子体光学器件

1 引言

自然界中, 细胞中的分子机器对于各种生命活动的执行和持续性至关重要, 包括纳米级的三磷酸腺苷(ATP)合酶到微米尺度的细胞识别^[1]。生物体内几乎每一个生物学过程都涉及分子机器的参与, 并且往往通过多个分子机器的协同作用来完成一系列维持生命必须的、精细且复杂的任务。鉴于人造机器在宏观世界的巨大成就, 我们很自然地想要寻求实现更加微型化的分子尺度机械装置, 从而在纳米世界实现可控、可预测的分子事件^[2]。尽管分子机器的研究现状离其

终极目标还很遥远, 但许多科学家已经对此领域的发展做出了卓越的贡献。Richard Feynman在1959年的演讲中提到: “There’s plenty of room at the bottom”, 预测了纳米技术在未来科学发展中的重要性, 并鼓励纳米领域科学家尝试通过操纵原子或分子构建各种复杂的结构和器件^[3]。后来, 2016年度诺贝尔化学奖授予了Sauvage、Stoddart和Feringa三位化学家, 以表彰他们在设计和合成分子机器方面的卓越成就。

自1982年Seeman^[4]首次提出可以用DNA四手臂交叉结构(图1a)构建复杂晶体的开创性方案以来, DNA不再仅仅是生物体内传递遗传信息的载体, 利用

引用格式: Yishakejiang-saimaiti, Li M, Yan Q, Zuo X, Fan C. Nucleic acid framework-based molecular machines. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 802–810, doi: 10.1360/SSC-2023-0245

DNA还可以自组装各种创新性的核酸框架结构. 1993年, Seeman^[5]再次报道由两条DNA双螺旋组成的双交叉结构具有更好的结构刚性(图1b). 2003年, 颜颖等人^[6]更进一步地用DNA双交叉设计出DNA四手臂交叉结构(图1c). 后来Mao等人^[7,8]组建了三手臂和六手臂的DNA交叉结构(图1c), 这在构建四面体、十二面体和二十面体等基于DNA tiles的三维核酸框架结构中起重要作用^[9,10]. 2006年, Rothemund^[11]提出可以将来自M13噬菌体基因组的7429碱基长的单链DNA作为骨架, 通过数百个短的“订书钉”链将该长链DNA折叠成预设的2D图案或3D结构(图1d), 被称为DNA折纸技术. 过去40多年中, 利用DNA纳米技术已经设计出各种静态^[12-15]或动态^[16,17]的核酸框架结构, 其中分子机器是核酸框架结构的重要应用领域之一. 目前已经有研究人员对包括DNA walker^[18]、DNA switch^[19]和DNA tweezer^[20,21]在内的简单分子器件以及其驱动原理做出了比较详细的总结^[22]. 本文中我们将聚焦于基于核酸框架的复杂动态分子机器以及它们在不同领域的潜在应用.

2 核酸框架分子机器

利用DNA已经成功构建了许多不同类型的核酸框架分子机器, 并通过DNA链置换或其它适当刺激操控这些机器执行了线性、旋转或往复运动等任务^[23].

2.1 DNA链置换驱动的核酸框架分子机器

通过适当设计, DNA链置换反应能够控制DNA单链之间的杂交和解离^[24]. 利用这一优点, 可以在核酸框架上设计分子开关用于操控其不同构象之间的切换. Choi等人^[25]利用二维(2D)DNA晶格和三维(3D)DNA纳米管构建了能够通过DNA链置换在伸缩和拉伸状态之间可逆切换的核酸框架(图2a). 与以往只能实现局部运动的分子机器不同, 通过DNA链置换可以使这些结构实现整体的运动, 并能精确控制2D晶格的形状以及3D纳米管的直径和高度. 通过DNA链置换, Andersen等人^[26]构建了一个更立体的可寻址DNA盒子, 当外部提供的“钥匙”链存在时, 该盒子可以被打开(图2b). 对该纳米盒子内部空间的可控访问为其在“智能”药物递送方面的应用提供了可能. 类似地, Dey等人也利用DNA链置换反应的门控特性, 利用核酸框架

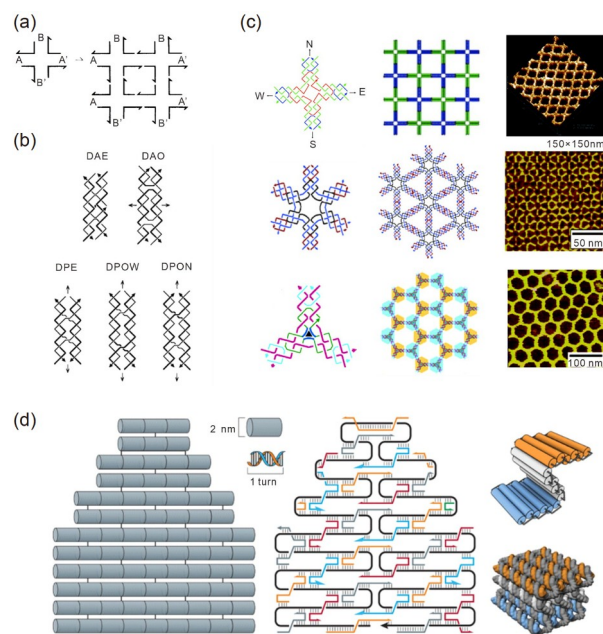


图1 (a) 四手臂DNA自组装^[4]. (b) 五种不同类型的DNA双交叉结构^[5]. (c) 基于DNA双交叉结构的二维自组装, 四手臂^[6], 六手臂^[8], 三手臂^[7]. (d) 基于DNA折纸的2D、3D自组装^[11] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Four-arm DNA tile self-assembly [4]. (b) Five different structural arrangements of double-crossover structures [5]. (c) DNA double-crossover-based 2D self-assembly, four-arm [6], six-arm [8] and three-arm [7]. (d) DNA origami-based 2D, 3D self-assembly [11] (color online).

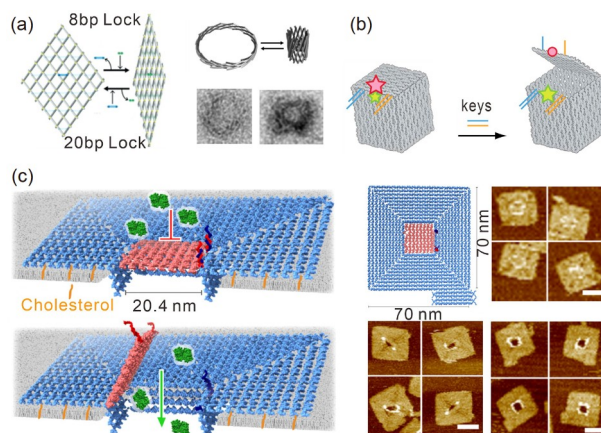


图2 (a) 形状可重构的2D、3D 核酸框架结构^[25]. (b) 可寻址的DNA盒子^[26]. (c) 可逆的蛋白质运输通道^[27]

Figure 2 (a) Shape-reconfigurable 2D, 3D nucleic acid framework structures [25]. (b) An addressable DNA box [26]. (c) A reversible protein transporting channel [27] (color online).

构建了可逆的蛋白质运输通道. 通过在中孔的四边形核酸框架边缘设计64个胆固醇结合位点, 他们将该结

构固定到脂质双层膜中, 在DNA链置换驱动下实现了通道的可控开放和关闭(图2c)^[27]. 该通道可以实现小分子染料、折叠的蛋白质等物质的可控释放, 其释放药物的时空特异性和孔大小的可调控性有望使其性能超越细胞膜上的配体门控离子通道. DNA链置换反应作为核酸框架分子机器运行过程中使用最广泛的动力来源, 有其独特的优势. 然而, 它存在一定的缺点, 包括要求加入额外DNA链、响应速度慢和产生废弃链等, 这阻碍了DNA链置换驱动的核酸框架分子机器的进一步发展^[28].

2.2 光、热和pH驱动的核酸框架分子机器

自然界存在许多光敏感物质, 如人视网膜上的视紫红质, 它是G蛋白偶联受体家族的成员之一. 光照时其中的视黄醛从11-顺式视黄醛转变为全反式视黄醛, 从而将视网膜捕捉到的光信号转化为电信号, 并从视网膜传递到大脑皮层被人类感知^[29]. 偶氮苯也是一种常见的光敏感分子, 在紫外光和可见光波段的光照射时展现出不同的构象. 反式偶氮苯分子容易嵌入到DNA双链中并稳定存在, 当紫外线照射使其转变为顺式构型时, 其构象变化会导致DNA双链迅速解链, 偶氮苯分子的这一特性使其具备了作为光响应核酸框架分子机器开关的潜力. Kuzyk等人^[30]利用偶氮苯的光致异构效应构建了一种全光控制的等离子体纳米系统(图3a). 在该研究中, 作者将光作为驱动力, 在不添加任何外部试剂的情况下, 实现了该系统不同构象之间的可逆切换. 将光作为驱动能源具有响应速度快、可逆、可控等优势, 但偶氮苯分子容易被漂白和需要用紫外线照射等缺点限制了该类分子机器运动周期的上限和安全性. Turek等人^[28]用热响应聚合物替换偶氮苯分子避免了这一问题. 他们将热响应的聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)作为驱动模块并将其修饰在DNA flexor内侧(图3b), 当温度高于PNIPAM最低临界溶解温度(32℃)时, PNIPAM发生从线团到球的相变, 促进DNA flexor相互靠近. 当温度下降到32℃以下时, PNIPAM又能回到单链状态, 从而将DNA flexor打开. 与偶氮苯分子光响应核酸框架分子机器相比, PNIPAM热驱动分子机器可以在比较温和的条件下运行, 能够维持更长的工作时间, 同时避免了紫外线照射而带来的潜在危害. 除此之外, 热驱动的核酸框架分子机器表现出更广的能源可选择性, 例如光照、加热或化学反

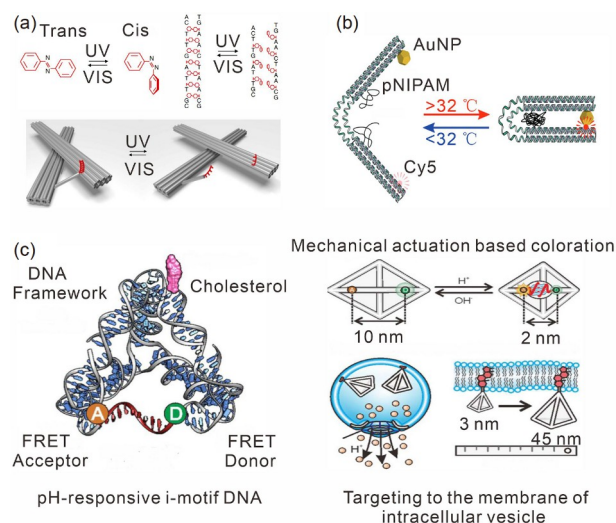


图3 (a) 偶氮苯分子光驱动DNA分子机器^[30]. (b) PNIPAM热驱动DNA flexor^[28]. (c) 具有自适应尺寸和机械荧光驱动的DNA核算框架机器^[31] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Azobenzene-actuated DNA molecular machine [30]. (b) PNIPAM thermo-actuated DNA flexor [28]. (c) DNA framework nanomachines with adaptive size and mechano-fluorescence actuation [31] (color online).

应热等都可以作为其动力来源. 与光、热驱动相比, pH响应的i-motif结构是控制DNA分子构象变化更成熟的策略之一, 利用这一优势i-motif可用于构建pH驱动的核酸框架分子机器. 刘江波等人^[31]利用DNA四面体构建了一种pH响应的分子机器, 他们在DNA四面体的一条棱上设计了两端修饰荧光分子的i-motif序列, 并在该DNA四面体顶端标记了一个胆固醇分子.

在酸性pH条件下, 因i-motif序列转变为i-四链体结构的过程中产生的机械力将在该DNA四面体棱上的两个荧光分子距离拉得更近, 这让DNA四面体的尺寸变小的同时发生荧光共振能量转移(FRET)现象. 文中数据显示, 他们设计的pH驱动核酸框架分子机器能够在胆固醇介导下顺利进入细胞内囊泡, 并定位于其内壁. 得益于i-motif的pH敏感性和该DNA四面体的尺寸可重构性, 该分子机器可用于监测细胞内囊泡中的pH变化和追踪细胞在胞吞、胞吐过程中的囊泡融合动力学.

2.3 电场驱动的核酸框架分子机器

在传统电动机中, 通过电磁感应将电场转化为电动机马达的旋转. 在纳米世界也存在由电驱动分子机器, 如生物体内的ATP合酶^[32]和细菌鞭毛等^[33]. 通

过DNA纳米技术可以人工构建纳米尺度的可编程机器,并在电驱动下执行特定功能。Shi等人^[34]报道了一种自下而上设计的核酸框架纳米涡轮机,可以利用外部电压或将纳米孔膜两侧溶液的电位差作为动力实现DNA纳米棒的定向旋转。在跨膜电位的作用下,该涡轮机能够实现与其连接的纳米棒自主、持续地旋转,最高转速可达10转/秒,产生的扭矩与天然ATP合酶所产生的扭矩相接近,约为50 pN nm(图4a)。为了分析DNA在电场中的受力情况,Maffeo等人^[35]通过全原子分子动力学模拟了B型DNA和A型RNA双链在电场中的旋转。他们发现相同序列、不同手性的B型DNA具有方向相反、大小相同的扭矩,而RNA双链所受到的扭矩则明显小于B型DNA,这可能与它们不同的分子结构有关。他们计算出DNA双链在电场下旋转时,80%的方位角动量是由水分子的流动所提供的,因此,他们猜想不施加外部电场也有可能实现双链DNA分子的旋转,接着他们分别通过全原子分子动力学模拟和实验验证了纳米孔膜两侧溶液中带电离子浓度的不同而产生的电位差也可以使DNA双链旋转。为了对比单个双链和核酸框架结构对电场的响应,Kroener等人^[36]研究了不同形状核酸框架纳米梁的电诱导开关行为,并将其与双链DNA纳米梁的电激活进行了比较。结果表明核酸框架纳米梁对电场驱动有更强的响应,这种差异可能是由双链DNA和核酸框架结构骨架上的电荷密度不同所导致的。鉴于此,Kopperger等人^[37]利用DNA 6螺旋束(6HB)构建了一种机械臂,并通过柔性单链骨架将其连接在正方形核酸框架上(图4b)。在电场驱动时,DNA折纸上的6HB机械臂可以以高达25Hz的角频率快速旋转,表现出快速、可控和反复运行的优点。

3 核酸框架分子机器的应用

DNA纳米技术高度可编程自组装的特点使核酸框架结构具备了结构多样性和高度可定制性等优点。随着计算机辅助设计和分子模拟技术的快速发展,用DNA我们能够自组装几乎任意的核酸框架结构。此外,核酸二级结构的刺激响应性和DNA分子易于化学修饰的特点为实现刺激驱动分子机器的功能化提供了可能。通过适当设计,由核酸框架构建的分子机器能够在特定应用中执行其宏观世界对应物的功能^[38]。目前,

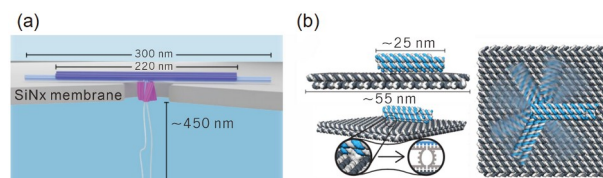


图4 (a) 可自发单向旋转的核酸框架纳米涡轮机^[34]。(b) 电场驱动的核酸框架机械臂^[37](网络版彩图)

Figure 4 (a) A nucleic acid framework nano turbine performing spontaneous unidirectional rotation ^[34]. (b) Electric field actuated nucleic acid framework mechanical arm ^[37] (color online).

利用核酸框架分子机器实现了许多功能,包括“智能”药物递送、构建等离子体光学器件和作为生物分子标尺等。

3.1 “智能”药物递送

随着生物技术的快速发展,传统的药物递送模式开始演变为“智能”模式。作为一个新兴领域,DNA纳米技术使高度靶向性的药物运输成为可能,在治疗药物靶向递送方面具有潜在应用^[39]。许多用于治疗癌症的药物在体内运输的过程中因其非特异性分布而导致严重的全身毒性。因此,迫切需要一种有效运输药物到病灶区域并仅在该区域发挥作用的药物载体,核酸适体^[40,41]与核酸框架分子机器的结合有望为解决这一难题提供有效策略。Andersen等人^[26]构建了一种可以容纳核糖体大小货物且能够在目标区域可控释放药物的DNA盒子。当两条“钥匙”寡核苷酸单链都存在时,钥匙链可以以类似AND逻辑门的形式将该盒子打开,并释放内部装载的货物。这种DNA盒子可以同时感知并可控制释放内部的药物,具有将诊断和治疗融为一体的潜力。Sellner等人^[42]提出了一种更容易实现可控药物释放的策略,将一个末端共价连接地塞米松的DNA单链与长为30 nm、直径为8 nm的DNA纳米管内部带i-motif序列的DNA链杂交,当到达低pH环境时,i-motif序列变为其二级结构,从而释放内部的地塞米松。受此启发,Shawn等人^[43]报道了一个自主的核酸框架纳米机器人,能够将内部装载的抗体输送至适体靶向的细胞表面并与之结合(图5a)。当加入单链DNA作为“燃料”时,该机器人能够被打开并暴露其内部的抗体,被暴露的抗体与靶细胞表面的抗原结合,激活下游的一系列级联反应,从而执行其预先定义的功能。类似地,Li等人^[44]将一个方块折纸用一排带核仁素适体的手臂链连接成DNA纳米管,并在其内腔中连接凝血酶(图

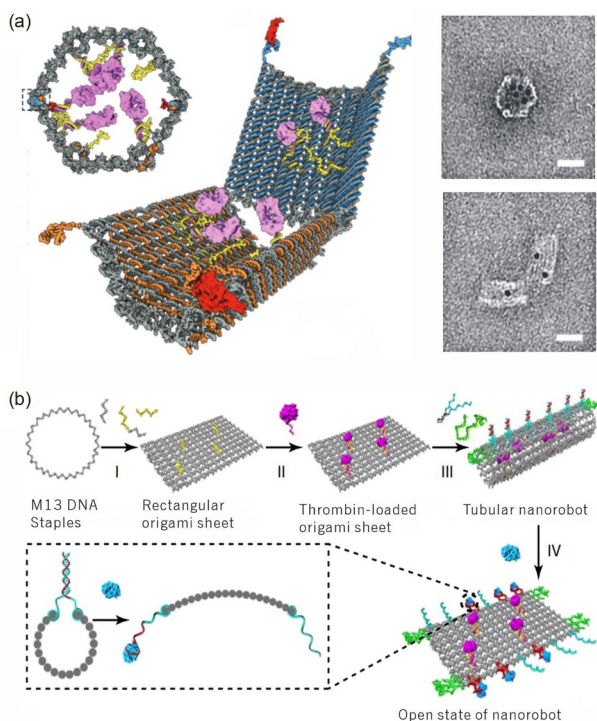


图 5 (a) 携带特异抗体的靶标响应核酸框架分子机器人^[43]. (b) 肿瘤靶向核仁素响应DNA分子机器人^[44] (网络版彩图)
Figure 5 (a) Target responsive nucleic acid framework molecular robots loading specific antibody^[43]. (b) Thrombin responsive tumor targeting nucleic acid framework molecular robots^[44] (color online).

5b). 当它随血液循环流动到肿瘤组织新生毛细血管时, 该机器人手臂链携带的核仁素适体与内皮细胞表面的核仁素结合, 该结合过程诱导机器人从管状结构变为方块结构, 从而暴露空腔中的凝血酶, 达到抑制肿瘤生长的目的。

3.2 三维可重构的等离子体光学器件

利用核酸框架分子机器已经构建了许多可重构等离子体纳米系统, 并与物理、化学输入信号相结合实现了其光学性质的调控。研究人员在利用自上而下的方法组装的等离子体材料与刺激响应介质相结合方面已经做出了很多努力, 然而这种等离子体纳米系统通常局限于二维基底, 只能在特定的激发方向展现出光学响应^[45]。由核酸框架组装的动态等离子体结构, 可以将DNA所具备的构建刺激响应复杂动态三维结构的能力与等离子体光学器件相结合, 从而自下而上构建可重构的三维等离子体纳米系统, 达到动态调控等离子体器件光学性能的目的。动态等离子体器件在可

适应的纳米电子电路、人造纳米机器和分子结合和相互作用的光学传感等领域具有应用潜力^[46]。

Kuzyk等人^[45]利用核酸框架构建了一种可重构三维等离子体超分子(图6a), 其中DNA不仅作为构建材料用于等离子体器件的三维排布, 同时还充当了推动等离子体超分子构象变化的“燃料”。他们将外加DNA单链作为“燃料”, 通过DNA链置换实现了该装置的构象变化。为了以更高的时间和空间分辨率实现等离子体超分子的可逆构象变化, Kuzyk等人^[30]进一步用光驱动替换了DNA链置换(图2b), 并将该等离子体超分子构象变化而发生的手性光学信号变化作为偶氮苯分子光致异构引起的手性变化的放大信号。上述基于核酸框架的等离子体系统仅限于对单一刺激做出响应, 为了实现等离子体纳米系统的多重刺激响应性, Urban等人^[47]构建了一种双重刺激响应的等离子体纳米系统, 该系统能同时响应温度和核酸适体以实现等离子体系统的可逆、反复构象变化(图6c)。研究表明, 该等离子体系统不仅可以用于调控等离子体器件的光学性质, 还可以用于ATP、可卡因等物质的定量检测。与上述所提的只能在几个定义构象之间可逆切换的等离子体器件不同, Xin等人^[48]利用DNA构建了一种可以旋转的等离子体纳米时钟, 在DNA链置换驱动下, 该纳米时钟可以进行分步和自主旋转运动。分步旋转可以通过多次加入DNA单链来实现, 为了实现自主旋转, 他们先在纳米棒上连接了DNA酶, 并将该纳米棒通过DNA链固定在环状折纸上的初始位置(图6d), 当分别加入一条激活DNA酶的链和一条可以将该纳米棒从初始位置释放的链以后, 纳米棒在DNA酶的作用下执行了顺时针方向的自主旋转。这项工作代表了迈向自主运动等离子体纳米系统的重要一步, 并为构建具有定制光学功能的复杂动态核酸框架等离子体系统奠定了基础。

3.3 生物分子标尺

已知间距的荧光分子标记的核酸框架作为分子标尺推动了超高分辨荧光显微技术的发展^[49,50]。核酸框架器件的形状控制能力和空间可寻址性能, 为准确排列生物分子以构建分子通路和探究多分子相互作用中的距离效应开辟了新的途径。Shaw等人^[51]将抗原分子精确排布并固定在二维核酸框架阵列上, 利用不同IgG亚型探究了抗原间距对抗原-抗体结合亲和力的影响。

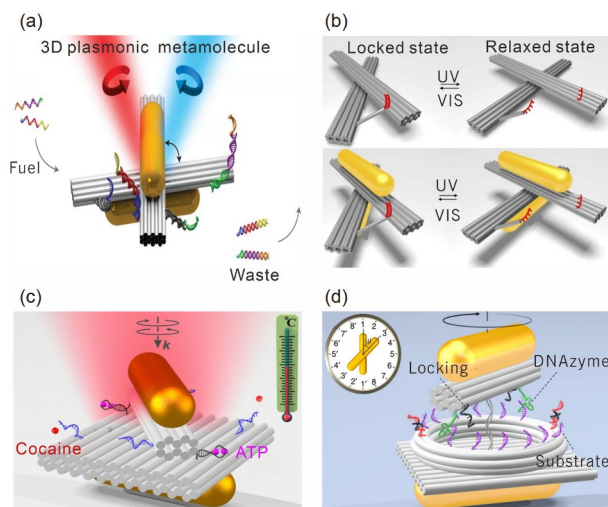


图 6 (a) DNA 链置换驱动的等离子体纳米结构^[45]. (b) 光驱动的等离子体纳米结构^[30]. (c) 热和化学驱动的等离子体纳米结构^[47]. (d) DNA 链置换驱动的等离子体纳米时钟^[48] (网络版彩图)

Figure 6 (a) DNA strand displacement-actuated plasmonic nanostructures^[45]. (b) Light-actuated plasmonic nanostructures^[30]. (c) Heat- and chemical substance-actuated plasmonic nanostructures^[47]. (d) DNA strand displacement-actuated plasmonic nanoclock^[48] (color online).

他们发现抗原排布间距在3至17 nm时, 所有IgG亚型都能够与靶抗原双价结合, 间距为16 nm时结合亲和力最高. 此外, 核酸框架分子机器可以放大和可视化分子运动, 从而帮助我们深入了解生物机制. 许多参与基因组加工的酶, 工作过程中会导致双链DNA的旋转, 研究此过程中DNA发生的旋转有助于了解参与基因组加工的酶的工作原理. 尽管已有多种测量DNA旋转的方法, 但它们的时间分辨率不足以在生理条件下的单分子水平追踪DNA的旋转. 鉴于此, Kosuri等人^[52]发展了一种名为ORBIT(origami-rotor-based imaging and tracking)的方法(图7a), 他们利用荧光标记的核酸框架转子在毫秒级时间分辨率以及单分子水平上实现了DNA的旋转追踪. 他们利用ORBIT追踪了RecBCD酶在DNA损伤后同源重组修复过程的不同阶段, 观察到了RNA聚合酶在转录过程中单个碱基对的旋转步长. 此外, Funke等人^[53]构建了一种由铰链式核酸框架器件构成的分子定位装置(图7b), 其角度可通过调节上下两个结构单元之间的调整螺旋的长度来控制. 通过改变该装置的角度, 他们在原子尺度上调控了连接在上下两个结构单元上的分子间距. 进一步地, 为了实现核小体之间相互作用力的精准测量, 他们将该

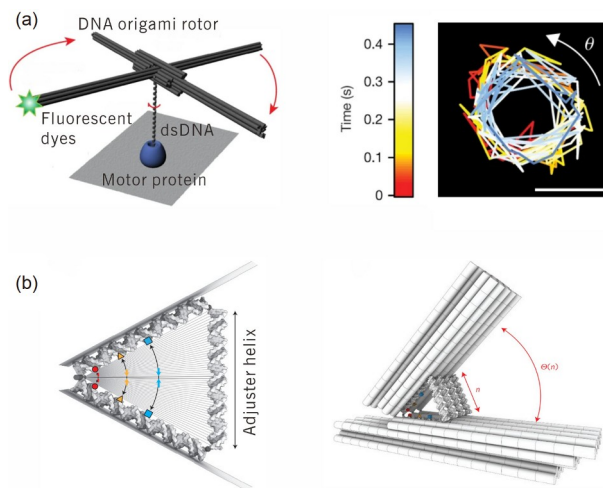


图 7 (a) ORBIT以毫秒级时间分辨率单分子水平追踪DNA分子的旋转^[52]; (b) 由铰链式核酸框架器件构成的分子定位装置^[53] (网络版彩图)

Figure 7 (a) ORBIT tracking the rotation of DNA at the single-molecular level with a time resolution of milliseconds^[52]. (b) Molecular positioning device made from a hinged nucleic acid framework object^[53] (color online).

定位装置转变为纳米尺度力谱仪, 测量了固定在上下两个结构单元的两个核小体之间的相互作用力^[54].

4 总结与展望

综上所述, 本文中我们介绍了核酸框架的组装原理, 响应DNA链置换、光、热、pH和电场等不同刺激的核酸框架分子机器, 以及它们在药物递送、构建三维可重构等离子体光学器件以及作为生物分子标尺等方面的应用. 目前, 包括有机小分子、纳米颗粒^[55]、蛋白质、RNA和DNA在内的化学物质和材料已被用于构建各种不同类型的人工分子机器. 其中, DNA分子的序列可编程性和核酸框架的结构多样性、刺激响应性和组装可控性等优点使核酸框架从其它材料中脱颖而出, 成为构建分子机器最有潜力的材料之一. 然而, 利用核酸框架构建宏观世界机器的纳米级类似物, 可能会面临核酸框架结构刚性不足的问题, 但通过适当设计框架结构和界面组装有望尽可能克服这一困难. 得益于DNA分子的序列可编程和易于化学修饰等优点, 核酸框架分子机器具备了可编程组装和易于精确控制形状等特点, 通过在核酸框架上修饰刺激响应分子可以发挥其执行多重刺激响应机械运动的优

势. 此外, 核酸框架结构在生理环境中具有较好的稳定性和较高的生物相容性, 并通过适当修饰能够被哺乳动物细胞所吸收^[16], 这些优点使核酸框架分子机器在疾病诊断、治疗和药物靶向运输等方面具有应用前景.

近年来, DNA纳米技术的快速发展使各种2D和3D核酸框架的设计和构建成为了可能, 并将各类分子的可调控动态变化和核酸框架结构相结合, 实现了多种刺激响应动态核酸框架分子机器的构建. 然而, 当前已构建的核酸框架分子机器只能执行相当基础的机械任务, 其复杂性远不如生物体内由蛋白质构建的分子机器. 因此, 构建接近天然蛋白质分子机器复杂度和精细度的人造分子机器是核酸框架分子机器研究领域的重要挑战.

尽管目前我们对核酸框架分子机器的设计、构建和工作原理等方面已经有了相对成熟的认知, 但对于如何实现这些分子机器的系统集成, 从而在实际应用中实现大规模协同任务知之甚少. 然而, 目前已经通过界面组装实现了核酸框架分子机器的研究从溶液环境到界面的转换, 为实现分子机器的集成化提供了可能. 在未来的研究中, 通过界面组装有望实现大规模的核酸框架分子机器“工厂”, 让具有不同功能的分子机器可寻址、协同工作, 从而在分子尺度实现大规模、复杂的任务. 虽然基于核酸框架的分子机器离其广泛实际应用还很遥远, 且存在不少科学问题亟待解决, 但我们仍有理由期待在今后的研究中这些难题会被逐一解决, 核酸框架分子机器会逐渐走向分子机器舞台的中央.

参考文献

- 1 Mao X, Liu M, Li Q, Fan C, Zuo X. *JACS Au*, 2022, 2: 2381–2399
- 2 Kay ER, Leigh DA. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 10080–10088
- 3 Toumey C. *Nat Nanotech*, 2009, 4: 783–784
- 4 Seeman NC. *J Theor Biol*, 1982, 99: 237–247
- 5 Fu TJ, Seeman NC. *Biochemistry*, 1993, 32: 3211–3220
- 6 Yan H, Park SH, Finkelstein G, Reif JH, LaBean TH. *Science*, 2003, 301: 1882–1884
- 7 He Y, Chen Y, Liu H, Ribbe AE, Mao C. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12202–12203
- 8 He Y, Tian Y, Ribbe AE, Mao C. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 15978–15979
- 9 Rogers WB, Shih WM, Manoharan VN. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16008
- 10 Shi J, Zhang B, Zheng T, Zhou T, Guo M, Wang Y, Dong Y. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 8177
- 11 Rothmund PWK. *Nature*, 2006, 440: 297–302
- 12 Yang H, McLaughlin CK, Aldaye FA, Hamblin GD, Rys AZ, Rouiller I, Sleiman HF. *Nat Chem*, 2009, 1: 390–396
- 13 Rossi-Gendron C, El Fakih F, Bourdon L, Nakazawa K, Finkel J, Triomphe N, Chocron L, Endo M, Sugiyama H, Bellot G, Morel M, Rudiuk S, Baigl D. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18: 1311–1318
- 14 Wang W, Chen S, An B, Huang K, Bai T, Xu M, Bellot G, Ke Y, Xiang Y, Wei B. *Nat Commun*, 2019, 10: 1067
- 15 Yao G, Zhang F, Wang F, Peng T, Liu H, Poppleton E, Šulc P, Jiang S, Liu L, Gong C, Jing X, Liu X, Wang L, Liu Y, Fan C, Yan H. *Nat Chem*, 2020, 12: 1067–1075
- 16 Zhao Y, Cao S, Wang Y, Li F, Lin L, Guo L, Wang F, Chao J, Zuo X, Zhu Y, Wang L, Li J, Fan C. *Nat Mach Intell*, 2023, 5: 980–990
- 17 List J, Falgenhauer E, Kopperger E, Pardatscher G, Simmel FC. *Nat Commun*, 2016, 7: 12414
- 18 Song L, Zhuge Y, Zuo X, Li M, Wang F. *Adv Sci*, 2022, 9: e2200327
- 19 Ning H, Liu G, Li L, Liu Q, Huang H, Xie Z. *Nat Commun*, 2023, 14: 7193
- 20 Yurke B, Turberfield AJ, Mills Jr AP, Simmel FC, Neumann JL. *Nature*, 2000, 406: 605–608
- 21 Del Grosso E, Franco E, Prins LJ, Ricci F. *Nat Chem*, 2022, 14: 600–613
- 22 Xu W, Hu F, Li J, Shang J, Liu X, Zeng Y, Wu Q, Wang F. *Sci China Chem*, 2023, 66: 3105–3115
- 23 Endo M, Sugiyama H. *Molecules*, 2018, 23: 1766
- 24 Li M, Yin F, Song L, Mao X, Li F, Fan C, Zuo X, Xia Q. *Chem Rev*, 2021, 121: 10469–10558
- 25 Choi Y, Choi H, Lee AC, Lee H, Kwon S. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 2811–2815

- 26 Andersen ES, Dong M, Nielsen MM, Jahn K, Subramani R, Mamdouh W, Golas MM, Sander B, Stark H, Oliveira CLP, Pedersen JS, Birkedal V, Besenbacher F, Gothelf KV, Kjems J. *Nature*, 2009, 459: 73–76
- 27 Dey S, Dorey A, Abraham L, Xing Y, Zhang I, Zhang F, Howorka S, Yan H. *Nat Commun*, 2022, 13: 2271
- 28 Turek VA, Chikkaraddy R, Cormier S, Stockham B, Ding T, Keyser UF, Baumberg JJ. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1706410
- 29 Kang Y, Kuybeda O, de Waal PW, Mukherjee S, Van Eps N, Dutka P, Zhou XE, Bartesaghi A, Erramilli S, Morizumi T, Gu X, Yin Y, Liu P, Jiang Y, Meng X, Zhao G, Melcher K, Ernst OP, Kossiakoff AA, Subramaniam S, Xu HE. *Nature*, 2018, 558: 553–558
- 30 Kuzyk A, Yang Y, Duan X, Stoll S, Govorov AO, Sugiyama H, Endo M, Liu N. *Nat Commun*, 2016, 7: 10591
- 31 Liu J, Jing X, Liu M, Li F, Li M, Li Q, Shi J, Li J, Wang L, Mao X, Zuo X, Fan C. *Sci Robot*, 2022, 7: eabq5151
- 32 Yoshida M, Muneyuki E, Hisabori T. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 669–677
- 33 Tan J, Zhang X, Wang X, Xu C, Chang S, Wu H, Wang T, Liang H, Gao H, Zhou Y, Zhu Y. *Cell*, 2021, 184: 2665–2679.e19
- 34 Shi X, Pumm AK, Maffeo C, Kohler F, Feigl E, Zhao W, Verschueren D, Golestanian R, Aksimentiev A, Dietz H, Dekker C. *Nat Nanotechnol*, 2023, DOI:10.1038/s41565-023-01527-8
- 35 Maffeo C, Quednau L, Wilson J, Aksimentiev A. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18: 238–242
- 36 Kroener F, Traxler L, Heerwig A, Rant U, Mertig M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 2295–2301
- 37 Kopperger E, List J, Madhira S, Rothfischer F, Lamb DC, Simmel FC. *Science*, 2018, 359: 296–301
- 38 Vogt M, Langecker M, Gouder M, Kopperger E, Rothfischer F, Simmel FC, List J. *Nat Phys*, 2023, 19: 741–751
- 39 Zhang L, Chu M, Ji C, Tan J, Yuan Q. *Nano Res*, 2023, 16: 3895–3912
- 40 Qin X, Su Y, Tan J, Yuan Q. *Chem Res Chin Univ*, 2020, 36: 164–170
- 41 Chen S, Zhang L, Yuan Q, Tan J. *Chem Res Chin Univ*, 2022, 38: 847–855
- 42 Sellner S, Kocabey S, Zhang T, Nekolla K, Hutten S, Krombach F, Liedl T, Rehberg M. *Biomaterials*, 2017, 134: 78–90
- 43 Douglas SM, Bachelet I, Church GM. *Science*, 2012, 335: 831–834
- 44 Li S, Jiang Q, Liu S, Zhang Y, Tian Y, Song C, Wang J, Zou Y, Anderson GJ, Han JY, Chang Y, Liu Y, Zhang C, Chen L, Zhou G, Nie G, Yan H, Ding B, Zhao Y. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 258–264
- 45 Kuzyk A, Schreiber R, Zhang H, Govorov AO, Liedl T, Liu N. *Nat Mater*, 2014, 13: 862–866
- 46 Liu N, Liedl T. *Chem Rev*, 2018, 118: 3032–3053
- 47 Zhou C, Xin L, Duan X, Urban MJ, Liu N. *Nano Lett*, 2018, 18: 7395–7399
- 48 Xin L, Zhou C, Duan X, Liu N. *Nat Commun*, 2019, 10: 5394
- 49 Steinhauer C, Jungmann R, Sobey T, Simmel F, Tinnefeld P. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8870–8873
- 50 Schmied JJ, Forthmann C, Pibiri E, Lalkens B, Nickels P, Liedl T, Tinnefeld P. *Nano Lett*, 2013, 13: 781–785
- 51 Shaw A, Hoffecker IT, Smyrlaki I, Rosa J, Grevys A, Bratlie D, Sandlie I, Michaelsen TE, Andersen JT, Högberg B. *Nat Nanotech*, 2019, 14: 184–190
- 52 Kosuri P, Althimer BD, Dai M, Yin P, Zhuang X. *Nature*, 2019, 572: 136–140
- 53 Funke JJ, Dietz H. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 47–52
- 54 Funke JJ, Ketterer P, Lieleg C, Schunter S, Korber P, Dietz H. *Sci Adv*, 2016, 2: e1600974
- 55 Chen J, Gu P, Ran G, Zhang Y, Li M, Chen B, Lu H, Han YZ, Zhang W, Tang Z, Yan Q, Sun R, Fu X, Chen G, Shi Z, Wang S, Liu X, Li J, Wang L, Zhu Y, Shen J, Tang BZ, Fan C. *Nat Mater*, 2023, 3: 271–280

Nucleic acid framework-based molecular machines

Yishakejiang·Saimaiti^{1,2}, Min Li³, Qinglong Yan⁴, Xiaolei Zuo^{3*}, Chunhai Fan⁵

¹*Division of Physical Biology, CAS Key Laboratory of Interfacial Physics and Technology, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China*

²*University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*

³*Institute of Molecular Medicine Shanghai Key Laboratory for Nucleic Acid Chemistry and Nanomedicine School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China*

⁴*Xiangfu Laboratory, Jiashan 314102, China*

⁵*School of Chemistry and Chemical Engineering, National Center for Translational Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*

*Corresponding author (email: zuoxiaolei@sjtu.edu.cn)

Abstract: Molecular machines are micro-scale devices constructed from molecules that can perform mechanical movements at the molecular level similar to those of macroscopic machines when subjected to appropriate stimuli such as light, temperature, pH or electromagnetic fields. However, the research on molecular machines is still facing many technical challenges, including how to precisely control the movement of molecular machines and build large-scale molecular machine systems. As a promising molecular self-assembly approach, DNA nanotechnology can be used to construct complex stimuli-responsive nanomachines and precisely control their movement at the molecular scale. In this review, we introduced the assembly principles of DNA nanotechnology in brief, reviewed nucleic acid framework molecular machines responding to different types of stimuli such as DNA strand displacement, light, heat, pH, and electric fields, and explored their applications in drug delivery, constructing three dimensional plasmonic optical devices and acting as biological molecular rulers.

Keywords: molecular machines, nucleic acid framework, DNA strand displacement, drug delivery, plasmonic optical devices

doi: [10.1360/SSC-2023-0245](https://doi.org/10.1360/SSC-2023-0245)