

# DNA 折纸术的研究进展

石党委<sup>①②</sup>, 王振刚<sup>②</sup>, 徐景坤<sup>①\*</sup>, 丁宝全<sup>②\*</sup>

① 江西科技师范大学江西省有机功能分子重点实验室, 南昌 330013;

② 国家纳米科学中心, 北京 100190

\* 联系人, E-mail: xujingkun@tsinghua.org.cn; dingbq@nanoctr.cn

2012-11-25 收稿, 2013-01-23 接受, 2013-05-06 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2012CB934000)、中国科学院“百人计划”和国家自然科学基金(21173059, 91127021, 51073074)资助

**摘要** DNA 折纸术是近年来提出的一种新颖的 DNA 自组装方法, 是 DNA 纳米技术和 DNA 自组装领域的重大研究进展之一. 与传统的 DNA 自组装技术不同, DNA 折纸术通过一条长的环状单链 DNA 与一系列预设计的短链 DNA 片段碱基互补配对, 构造出高度复杂的二维纳米图案和三维纳米结构. 与传统纳米自组装方法相比, DNA 折纸术构造的二维、三维纳米结构, 具有更佳的精细程度和可控性, 而且其实验条件要求低, 操作简单, 效率高. 将二维或三维 DNA 折纸纳米结构作为模板, 与功能纳米粒子进行组装, 能够得到具有特殊性能的纳米器件, 因此 DNA 折纸术在纳米领域具有巨大的潜在应用价值. 本文介绍了 DNA 折纸术在功能复合结构组装方面的研究进展与 DNA 折纸术的展望.

## 关键词

DNA 自组装  
DNA 折纸术  
纳米器件  
模板  
可控制  
高效

当物质的尺寸达到纳米尺度时, 光学和物理学等性质会明显异于宏观物质, 因此纳米尺度材料引起了众多化学家、材料学家以及生物学家的关注. 目前, 组装纳米材料的方法主要有两种: 自上而下(top-down)和自下而上(bottom-up)<sup>[1,2]</sup>, 由于制造尺寸的极限, 自上而下的制作方法面临许多障碍与挑战. 自下而上的自组装方法是采用分子尺度材料构建纳米功能尺度器件的制备方法. 基于自下而上的分子组装策略更容易制备复杂精细的纳米器件. 分子自组装是指分子在热力学平衡条件下, 通过分子间弱相互作用力的协同作用自发形成的结构稳定、复杂有序且具有某些特定功能的分子聚集体或超分子结构的过程. DNA 自组装<sup>[3,4]</sup>是分子自组装研究领域的热点. DNA 自组装是在热力学驱动下, 两条互补的单链 DNA 分子自发杂交的动力学过程. 在杂交过程中, DNA 双链通过氢键、范德华力和静电力相互作用, 严格遵守 Watson-Crick 碱基互补配对原则. 2006 年, Rothmund<sup>[5]</sup>首次提出了一种全新的 DNA 自组装方

法——DNA 折纸术(DNA origami), 并以封面文章的形式在 *Nature* 杂志上发表. DNA 折纸术<sup>[6-9]</sup>是利用 DNA 分子的特殊结构和碱基互补配对的规则, 将天然 DNA 长链的特定区域进行折叠, 并用短链加以固定, 构造出预期的结构. 与传统的自上而下组装方法相比, DNA 折纸术的明显优势在于其不仅能够对 DNA 链进行精确的组装与排列, 得到更加复杂精细的结构, 而且实验条件简单、操作简便、组装高效. 利用 DNA 折纸术得到的结构作为模板组装功能纳米材料或分子, 能够获得光学、电磁学等性能可控的纳米器件<sup>[10-12]</sup>或药物载体<sup>[13-15]</sup>. 这使得 DNA 折纸术在纳米领域具有非常巨大的潜在应用价值. 2006~2012 年间, 研究人员利用折纸术成功构造出多种复杂精细的二维和三维结构, 推动了纳米器件领域的发展. 本文从 DNA 折纸术的发展历程及其在纳米器件的制备和潜在应用等方面进行介绍, 并展望 DNA 折纸术在纳米器件研究领域的研究方向.

**引用格式:** 石党委, 王振刚, 徐景坤, 等. DNA 折纸术的研究进展. 科学通报, 2013, 58: 2367-2376

Shi D W, Wang Z G, Xu J K, et al. Recent progress in DNA origami (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 2367-2376, doi: 10.1360/972012-1626

## 1 DNA折纸术的研究进展

### 1.1 二维DNA折纸术的研究进展

20世纪80年代, Seeman<sup>[16]</sup>首次提出DNA能产生稳定的连接结构, 通过碱基互补配对可精确组装复杂多维空间对象, 并称之为结构DNA纳米技术(structural DNA nanotechnology). 研究人员随后不断构造出不同的模块, 如DX(double-crossover)模块<sup>[17-21]</sup>、TX(triple-crossover)模块<sup>[22]</sup>、十字模块<sup>[23]</sup>和对称模块<sup>[24]</sup>, 并用模块组装得到了各式各样的图形结构(二维阵列、方形网格、多面体等)<sup>[25]</sup>. 但模块法组装是通过小结构单元的碱基互补配对拼接成较大的图形结构, 其尺寸和形状难以精确控制. 2006年, Rothemund<sup>[5]</sup>提出了一种全新的DNA自组装的方法——DNA折纸术(DNA origami). 在折纸术中, 首先设计组装所需的订书钉链, 使脚手架链DNA(噬菌体的环状单链DNA, M13mp18, 7249bp)能够在特定位置通过碱基互补配对进行折叠连接, 得到几何模型, 如图1所示. 在组装时, 将脚手架链M13 DNA和过量的订书钉链进行混合, 将溶液温度从95℃缓慢降低到20℃, 即可得到预期的折纸纳米结构. 通过DNA折纸术, Rothemund得到了三角形、方形、矩形、五角星、笑脸等精细复杂的二维结构(图2). 得到的

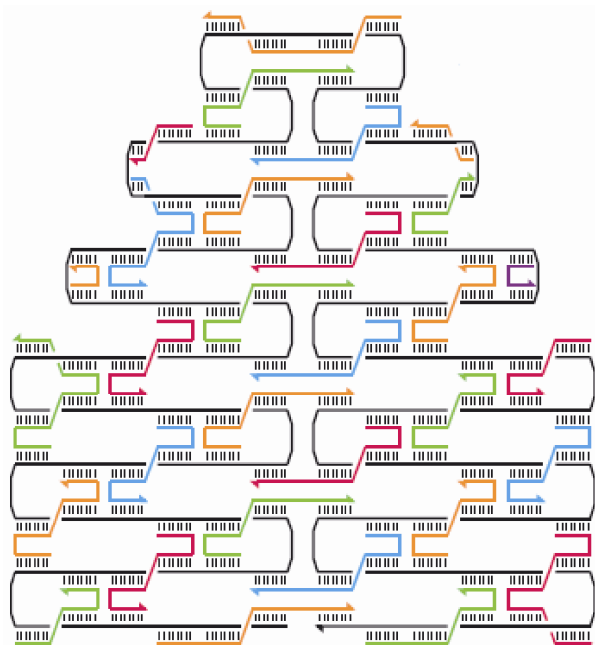


图1 折纸术示意图<sup>[5]</sup>

黑色长链为脚手架链, 彩色短链为订书钉链

二维折纸术结构尺寸通常在100 nm左右, 空间分辨率达到6 nm, 比通过模块DNA自组装得到的结构更为精密. Rothemund的研究为实现纳米结构的精确组装奠定了基础, 随后更加复杂多样的纳米结构<sup>[26,27]</sup>不断被设计并组装出来, 为纳米器件的深入研究提供更为精密的模板.

### 1.2 三维DNA折纸术的研究进展

2007年, Douglas等人<sup>[28]</sup>采用DNA折纸术的方法, 通过特定的位点设计, 将M13作为脚手架链折叠成长410 nm的六螺旋纳米管. 这是研究人员第一次使用DNA折纸术的方法制造出三维结构, 它揭开了三维纳米DNA结构组装的序幕. 随后, 研究人员设计并得到了许多复杂精美的三维DNA自组装结构. 2009年, Douglas等人<sup>[29]</sup>采用DNA折纸术得到了方块、螺母、桥架等5种结构复杂的三维结构. 他们首先利用DNA折纸术自组装成蜂窝形状的三维结构单元, 再通过分级组装实现多个折纸术三维结构的连接, 得到具有更大尺寸、更为复杂的三维DNA折纸结构. 同年, Dietz等人<sup>[30]</sup>通过设计、组装得到了带有弧线的立体DNA纳米结构(图3). 研究人员在设计时通过添加和删减部分碱基对实现DNA束(DNA bundles)的扭曲或弯曲, 组装得到了带有一定曲度的三维结构.

2009年, Andersen等人<sup>[31]</sup>通过合理的设计, 利用DNA自组装得到了三维DNA纳米盒子(42 nm×36 nm×36 nm), 如图4所示. 纳米尺寸的盒子被设计具有可以打开的盖子; 在DNA“钥匙”存在的情况下, 盒子的盖子会被打开. 这种纳米尺寸的三维DNA盒子可被应用于检测领域, 只有匹配的DNA“钥匙”才可打开盒子, 可被用来检测特定的序列. 此外, 盒子内部空间还有可能作为载体容纳核糖体或病毒, 在合适的条件时(如DNA“钥匙”)释放所包含的物质.

2011年, Han等人<sup>[32]</sup>利用DNA折纸术设计并组装出多种具有弧度的三维封闭的DNA纳米结构, 如圆球、椭圆球和花瓶等(图5). 他们描述了一种新的DNA折纸策略, 即堆叠不同半径的DNA链形成的环形物, 形成基本的三维形状, 随后嵌入“交叉点”使环毗邻的DNA环结合为一体, 形成预期设计的三维纳米结构. Han等人的研究, 极大推动了立体曲面的三维DNA纳米结构的制备研究. 三维DNA纳米结构的空腔可用于盛载一些药物分子<sup>[33-35]</sup>, 实现疾病的靶向治疗.

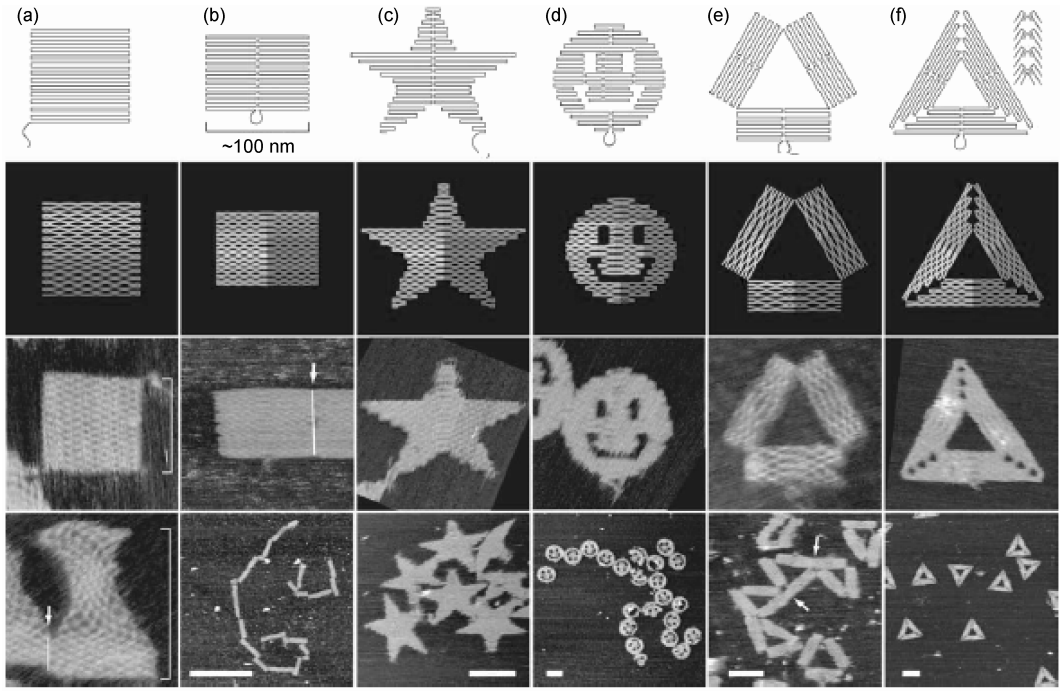


图 2 6 种通过 DNA 折纸术得到的二维结构图形<sup>[5]</sup>

前两行从左至右依次是: (a) 方形; (b) 矩形; (c) 五角星; (d) 笑脸; (e) 矩形围成的三角形区域; (f) 三角形. 后两行是对应二维结构在 AFM 下观测到的图像(标尺示 100 nm)

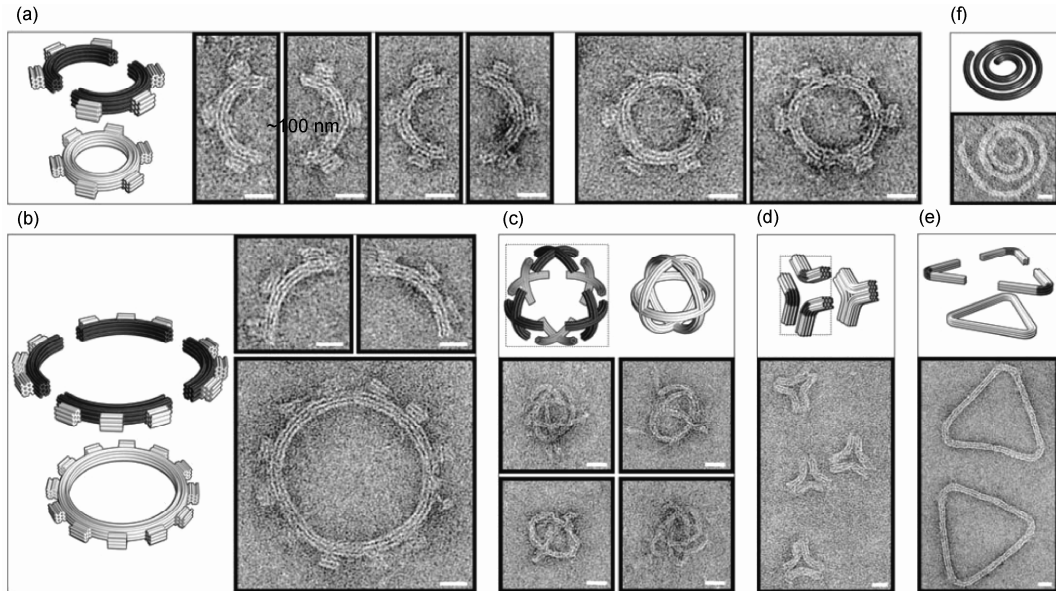


图 3 多种复杂的非线性弯曲的折纸术结构

(a) 半径 25 nm 的折纸术齿轮结构及其 TEM 照片; (b) 半径 50 nm 的折纸术齿轮结构及其 TEM 照片; (c) 50 nm 宽的球形线框囊状结构及其 TEM 照片; (d) 内凹的三角形折纸术结构及其 TEM 照片; (e) 外凸的三角形折纸术结构及其 TEM 照片; (f) 螺旋 DNA 折纸术结构及其 TEM 照片<sup>[30]</sup>

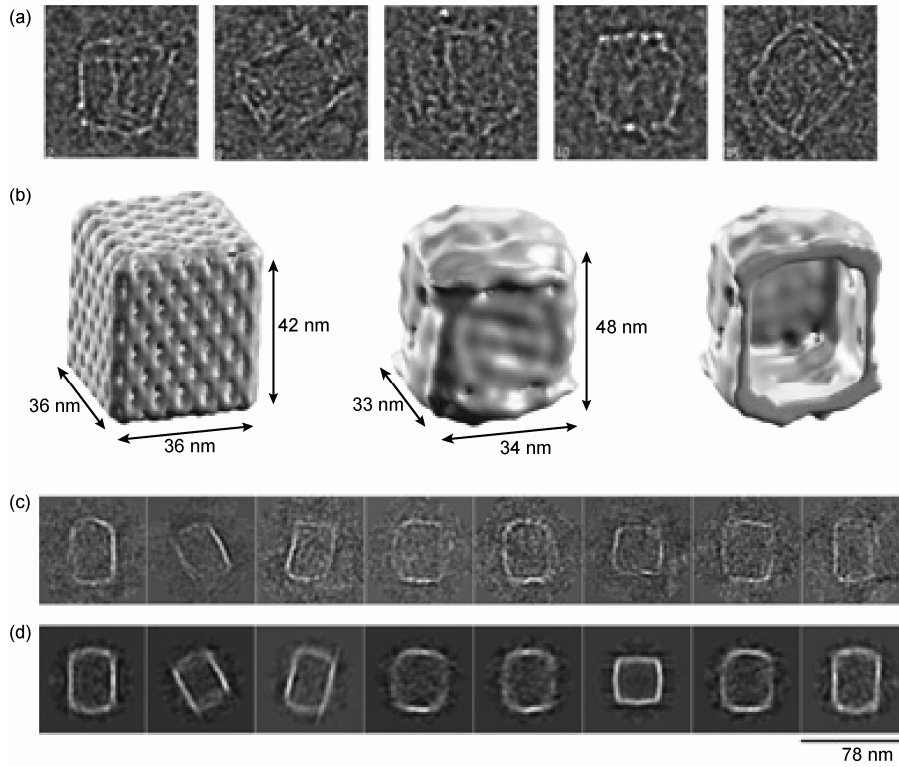


图4 盒状折纸术结构

(a) 单个盒状折纸术结构的冷场电子显微镜照片; (b) 左侧是盒状结构的理论模型, 中间是盒状结构的冷场表征, 右侧是内部结构的冷场图; (c), (d) 盒状折纸术的平均尺寸<sup>[31]</sup>

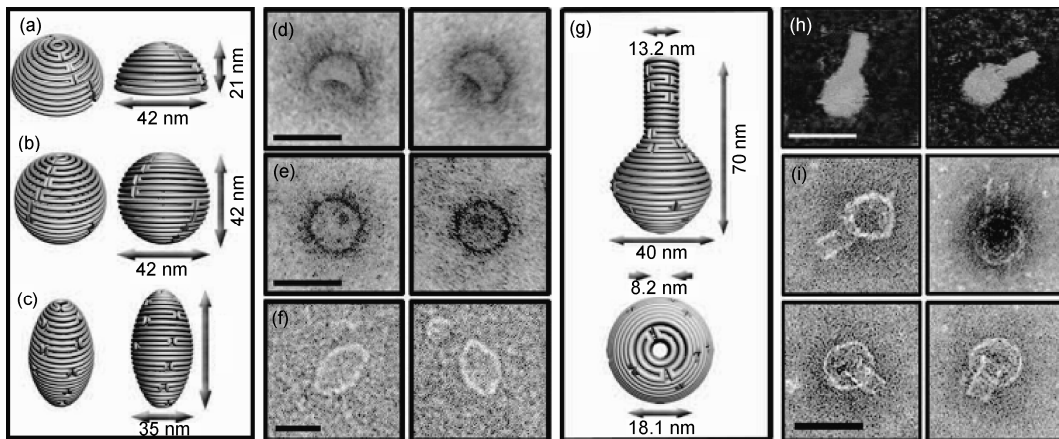


图5 复杂的环形三维纳米结构<sup>[32]</sup>

(a) 半球的图解; (b) 球体的图解; (c) 椭球形的图解; (d) 半球的 TEM 暗场照片; (e) 球体的 TEM 暗场照片; (f) 椭球形的 TEM 明场像; (d)-(f) 的图片尺寸大小为 50 nm. (g) 细颈花瓶型三维结构示意图; (h) 细颈花瓶的 AFM 照片, 图片尺寸大小为 75 nm; (i) 细颈花瓶的 TEM 照片, 图片尺寸大小为 50 nm

## 2 DNA 折纸术的应用

随着社会的发展以及科学技术的不断进步, 自上而下方法得到的微型器件难以满足人们对精细复

杂程度的需要, 而自下而上的 DNA 自组装方法显现出巨大的优势. DNA 折纸术作为 DNA 自组装方法的升华, 其应用前景非常广阔. 以 DNA 折纸术得到的纳米结构作为载体, 精确地组装其他功能纳米材料

(如金属纳米粒子<sup>[36-46]</sup>、蛋白质分子<sup>[47-53]</sup>、碳纳米管<sup>[54]</sup>、量子点<sup>[55-57]</sup>等),可得到具有特殊功能的纳米器件或药物载体<sup>[49]</sup>。例如,以 DNA 折纸术结构作为模板,组装贵金属纳米粒子,通过精确控制纳米粒子的相对空间排列,可改变纳米粒子的光电性质,在纳米光电子学、细胞分子生物物理学、能量转移和疾病检测与治疗等方面具有巨大的潜在应用价值。目前 DNA 折纸术在纳米器件上的探索主要围绕以下三个方面开展。

## 2.1 制造纳米尺度的 DNA 芯片

随着微电子技术的发展,计算机芯片的集成度不断增高,对器件尺寸的要求也随之苛刻,但是器件工作原理和工艺技术限制了微型芯片的制造。DNA 折纸术作为新的纳米自组装方法,在纳米器件制备方面具有巨大的潜在应用价值。目前国际上如 IBM, Intel 等大型公司也投入大量的精力进行这方面的研究。2009年,IBM 与 Rothemund 等研究人员<sup>[58]</sup>合作,利用电子束刻蚀法和干法氧化刻蚀法在无机材料(如二氧化硅和类金刚石等)的基底上刻蚀出折纸术结构的结合位点,将 DNA 分子当作建筑框架(或称为缩小的电路板),沉积并自组装成精密排列的图案,使 DNA 折纸术结构在无机半导体材料表面形成可控有序的排列(图 6)。Rothemund 等人<sup>[58]</sup>提出的 DNA 折纸术与纳米光刻技术相结合的方法为微型纳米计算机芯片的制备提供了可行性。Hung 等人<sup>[59]</sup>将金纳米粒子与 DNA 折纸术结构组装在一起,利用电子束蚀刻法在无机材料基底上刻蚀出 DNA 折纸术结构的吸

附位点,然后将 DNA 折纸术结构在基底上沉积,得到大面积的重复单元阵列结构。Hung 等人将“自上而下”的电子束刻蚀法与“自下而上”的 DNA 折纸术有效结合,使 DNA 折纸术纳米结构在纳米器件和纳米材料等众多纳米领域具有巨大的发展潜力和广泛的应用前景。目前, DNA 折纸术制备的纳米芯片距离商业化产品还有一定的距离,但是相信在将来,通过 DNA 折纸术制造的纳米芯片必将发挥令人瞩目的作用。

## 2.2 构造 DNA 折纸术/纳米粒子复合功能组装体

以 DNA 折纸术结构为载体,在纳米级别上精确分布纳米颗粒<sup>[60,61]</sup>,通过调节纳米粒子的耦合相互作用,可控制复合纳米结构的光学、电子学性能。研究表明,当纳米金球的间距在 10 nm 之内时,局部场增强效果能得到明显的提高<sup>[62]</sup>。2010年, Ding 等人<sup>[63]</sup>利用 DNA 折纸术模板的空间定位能力将不同尺寸的金纳米粒子精确地组装到 DNA 折纸术结构表面,并准确控制它们的间距在 10 nm 之内,如图 7(a)所示。2011年, Shen 等人<sup>[64]</sup>以 DNA 纳米管为模板,组装金纳米粒子,得到具有光学活性的金属手性结构<sup>[65]</sup>。研究人员利用 M13 环状单链 DNA 与过量订书钉链和捕捉链碱基互补配对得到在特定位置延伸出捕捉链的长方形 DNA 折纸术结构,通过 DNA 双链杂交组装由互补 DNA 序列修饰的金纳米颗粒,形成两条平行排列的金纳米链,然后通过折叠链(folding strands)将长方形 DNA 折纸术结构进行粘合卷曲,得到 DNA 管状结构,同时平行的二维金纳米链变成三维螺旋结构,如图 7(b)所示。这种三维螺旋金纳米粒子组装结构在纳米

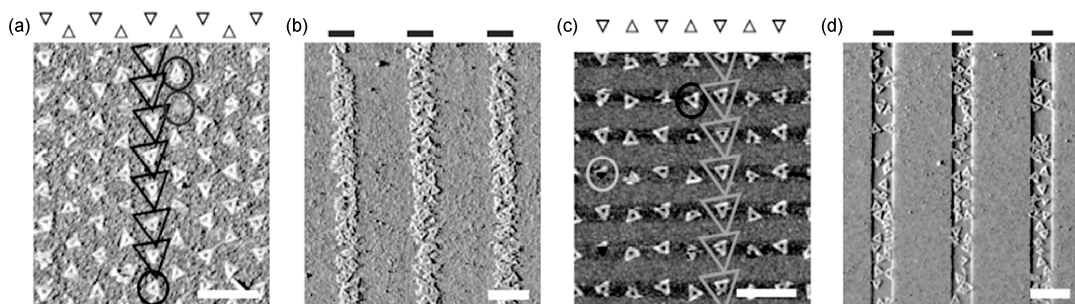


图 6 DNA 折纸术图形在无机材料表面排列位置与取向<sup>[58]</sup>

(a) 三角形折纸术结构在三甲基硅烷/二氧化硅基底表面上 110 nm 三角形模板排列的 AFM 照片; (b) 三角形折纸术结构在三甲基硅烷/二氧化硅基底表面上 300 nm 线性模板通道紧密无序排列的 AFM 照片; (c) 三角形折纸术结构在类金刚石基底表面上 110 nm 三角形模型排列的 AFM 照片; (d) 三角形折纸术结构在类金刚石基底表面上 200 nm 线性模板通道上排列的 AFM 图片。所有标尺大小为 500 nm

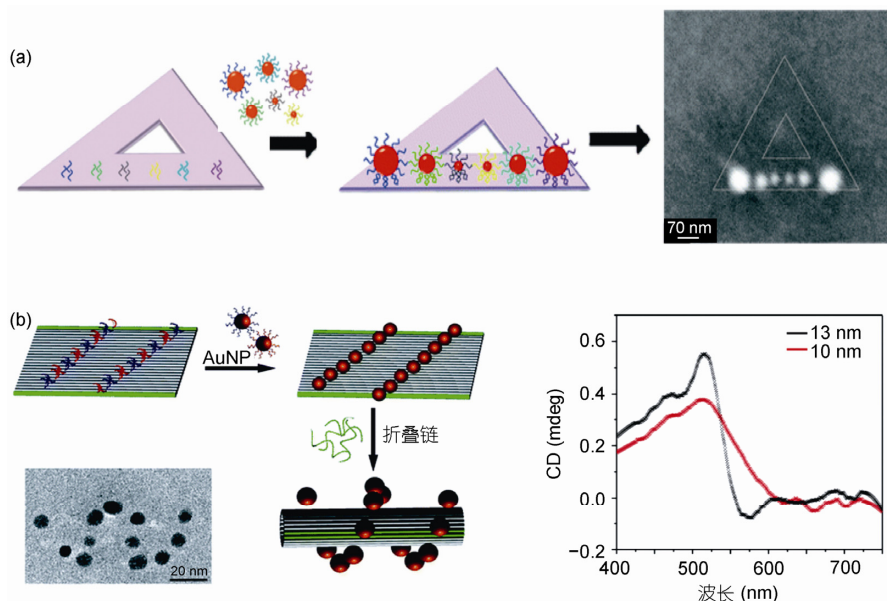


图 7 (a) 三角形折纸术结构与 6 个不同纳米金粒子复合组装结构的组装示意图和 SEM 照片<sup>[63]</sup>; (b) 长方形 DNA 折纸结构组装三维螺旋金纳米颗粒结构的示意图和三维金纳米螺旋结构的 TEM 照片与圆二色信号谱图<sup>[64]</sup>

金的等离子体共振波长处具有明显的圆二色信号。DNA 折纸术与贵金属纳米粒子<sup>[66]</sup>的复合,可应用于探测器、光波导管和纳米透镜等方面。

纳米金棒是典型的一维纳米材料,由于其拉曼增强效应和等离子体共振效应<sup>[67-69]</sup>比纳米金球更为显著,在很多领域具有较大的应用潜力。但纳米金棒的一维结构增加了组装过程的复杂性,使纳米金棒的组装难以得到准确的控制。在之前的研究中,纳米金棒的排列组装是随机不可控的,限制了纳米金棒的进一步研究<sup>[70]</sup>。2011年,Pal等人<sup>[71]</sup>利用DNA折纸术设计并合成特定位点伸出捕捉链(capture strands)的三角形折纸结构,通过碱基互补配对,将修饰有巯基化单链DNA的纳米金棒准确地连接到特定位置,实现了纳米金棒的精确有序排列(图8)。在三角形折纸模板上,通过对纳米金棒链接位点的改变,实现了纳米金棒在三角形折纸术模板上的不同排列,并准确控制金棒的间距和相互间的角度。这将有助于调节纳米粒子等离子体场的耦合程度,改变等离子体共振效果,提高局部场强,获得独特的光学和电磁学的性质。

与模块法组装DNA结构相比,DNA折纸术无需环状单链DNA M13mp18与互补订书钉链的严格计量比,而且订书钉链无需纯化,操作更加简单。过量

的订书钉链能降低错配的出现,提高自组装的效率,实现高品质DNA自组装结构的合成,能够持续大量高效地为其他功能纳米粒子的再次组装提供模板和载体,使得DNA折纸术在纳米领域具有非常大的研究价值和潜在应用价值,促进以DNA折纸术为基础的纳米器件的研究。但是DNA折纸术也存在一些缺陷,DNA折纸术纳米结构尺寸有局限性,难以得到较大的DNA折纸术结构<sup>[72-75]</sup>;易受温度<sup>[76-79]</sup>等环境条件的影响,DNA折纸结构具有潜在的不稳定性。受M13链长度的制约,DNA折纸术组装得到的二维纳米结构尺寸在100 nm左右,无法组装得到更大的结构。但是研究人员采用DNA折纸术与传统自组装方法相结合的方法,将DNA折纸术结构作为一个基本的自组装结构单元,通过分级组装得到更大的结构。2010年,Liu等人<sup>[75]</sup>利用DNA折纸术得到相互垂直交叉的结构,再通过分级组装得到在两个方向上都较大程度增长的二维结构。2011年,Zhao等人<sup>[80]</sup>提出一种新的组装方法superorigami(或称为origami of origami)。他们利用DNA折纸术首先合成二维折纸结构单元,再通过桥接链(bridge strand)将纳米结构单元进行二次组装,得到较大的DNA折纸术结构。2012年,Yang等人<sup>[81]</sup>利用更大的双链DNA作为折纸模板,通过调节组装条件得到了尺寸较大的DNA纳

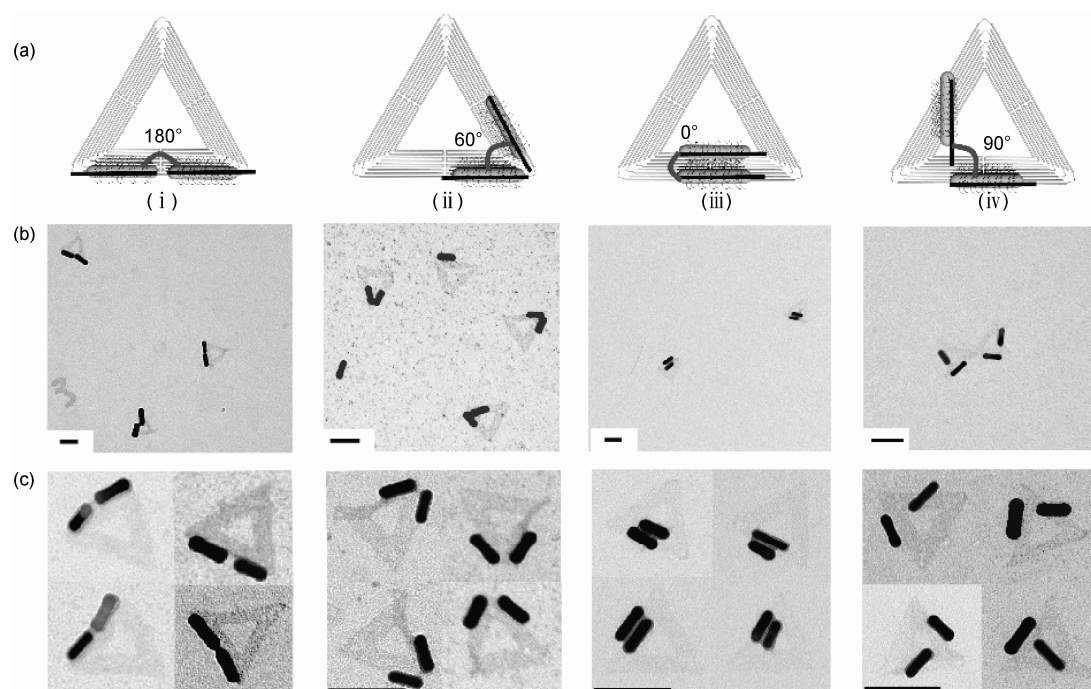


图 8 (a) (i)~(iv)为不同金棒二聚体结构的图解示意图; (b) 每种金棒二聚体缩小的 TEM 照片, 样品用 0.7% 的甲酸双氧钨染色; (c) 典型的通过三角形折纸术结构准确组装纳米金棒的放大照片<sup>[71]</sup>

所有的标尺示 100 nm

米结构. 较大尺寸 DNA 折纸结构的成功组装对 DNA 自组装领域及纳米器件的研究将具有显著的影响. DNA 折纸术得到的结构在一定条件下稳定性很好, 但是当环境改变时其结构可能被破坏, 如溶液的酸碱性、溶液的自身性质<sup>[82-84]</sup>、温度的改变等<sup>[85-89]</sup>. 随着研究的不断进行, DNA 折纸术结构的尺寸和稳定性将会得到明显的改善. DNA 折纸术得到的纳米结构可以作为单分子反应的平台, 也可作为功能纳米粒子、生物分子、量子点组装的模板. 2012 年, Jiang 等人<sup>[90]</sup>采用三角形或管状 DNA 折纸结构作为抗癌药物载体, 显著降低了癌症细胞的耐药性. 这说明 DNA 折纸术结构作为药物的载体在相关疾病检测和治疗方面发挥了特殊的优势.

### 3 结论与展望

DNA 折纸术通过严格的碱基互补配对规则进行折叠, 能够实现纳米级别的精确组装, 为与其他功能纳米材料的可控组装提供模板和载体. DNA 折纸术为纳米结构可控图案化的制备提供了一条前景宽广的道路, 为自下而上的组装技术提供了新方法. DNA 折纸术作为新兴的研究策略, 在构造二维和三维纳米组装结构的研究中, 将对 DNA 芯片、纳米元件与材料等领域的研究起到巨大的推进作用. 随着 DNA 折纸术研究的不断深入, 我们相信, DNA 折纸术在纳米器件、疾病检测和治疗等诸多领域上的困难都将得到逐步解决, 并推动相关领域学科的发展.

### 参考文献

- 1 Castro C E, Kilchherr F, Kim D N, et al. A primer to scaffolded DNA origami. *Nat Methods*, 2011, 8: 221-229
- 2 Lin C X, Liu Y, Yan H. Designer DNA nanoarchitectures. *Biochemistry*, 2009, 48: 1663-1674
- 3 Seeman N C. Nucleic acid junctions and lattices. *J Theor Biol*, 1982, 99: 237-247
- 4 Seeman N C, Lukeman P S. Nucleic acid nanostructures: Bottom-up control of geometry on the nanoscale. *Rep Prog Phys*, 2005, 68: 237-270
- 5 Rothemund P W. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*, 2006, 440: 297-302
- 6 Seeman N C. Nanomaterials based on DNA. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 65-87

- 7 Aldaye F A, Palmer A L, Sleiman H F. Assembling materials with DNA as the guide. *Science*, 2008, 321: 1795–1799
- 8 Shih W M, Lin C X. Knitting complex weaves with DNA origami. *Curr Opin Struct Biol*, 2010, 20: 276–282
- 9 Nangreave J, Han D, Liu Y, et al. DNA Origami: A history and current perspective. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14: 608–615
- 10 Keller A, Bald I, Rotaru A, et al. Probing electron-induced bond cleavage at the single-molecule level using DNA origami templates. *ACS Nano*, 2012, 6: 4392–4399
- 11 Acuna G P, Bucher M, Stein I H, et al. Distance dependence of single-fluorophore quenching by gold nanoparticles studied on DNA origami. *ACS Nano*, 2012, 6: 3189–3195
- 12 Bell N A W, Engst C R, Ablay M, et al. DNA origami nanopores. *Nano Lett*, 2012, 12: 512–517
- 13 Fu J L, Liu M H, Liu Y, et al. Interenzyme substrate diffusion for an enzyme cascade organized on spatially addressable DNA nanostructures. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 5516–5519
- 14 Subramani R, Juul S, Rotaru A, et al. A novel secondary DNA binding site in human topoisomerase I unravelled by using a 2D DNA origami platform. *ACS Nano*, 2010, 4: 5969–5977
- 15 Ke Y G, Sharma J, Liu M H, et al. Scaffolded DNA origami of a DNA tetrahedron molecular container. *Nano Lett*, 2009, 9: 2445–2447
- 16 Seeman N C. DNA in a material world. *Nature*, 2003, 421: 427–431
- 17 Winfree E, Liu F R, Seeman N C. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals. *Nature*, 1998, 394: 539–544
- 18 Rothmund P W, Papadakis N, Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA Sierpinski triangles. *PLoS Biol*, 2004, 2: 2041–2053
- 19 Sa-Ardyen P, Vologodskii A V, Seeman N C. The flexibility of DNA double crossover molecules. *Biophys J*, 2003, 84: 3829–3837
- 20 Fu T J, Seeman N C. DNA double-crossover molecules. *Biochemistry*, 1993, 32: 3211–3220
- 21 Li X J, Yang X P, Qi J, et al. Antiparallel DNA double crossover molecules as components for nanoconstruction. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 6131–6140
- 22 LaBean T H, Yan H, Kopatsch J, et al. Construction, analysis, ligation, and self-assembly of DNA triple crossover complexes. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 1848–1860
- 23 Yan H, Park S H, Finkelstein G, et al. DNA-templated self-assembly of protein arrays and highly conductive nanowires. *Science*, 2003, 301: 1882–1884
- 24 He Y, Chen Y, Liu H P, et al. Self-assembly of hexagonal DNA two-dimensional (2D) arrays. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12202–12203
- 25 He Y, Ye T, Su M, et al. Hierarchical self-assembly of DNA into symmetric supramolecular polyhedral. *Nature*, 2008, 452: 198–201
- 26 Zhang F, Nangreave J, Liu Y, et al. Reconfigurable DNA origami to generate quasifractal patterns. *Nano Lett*, 2012, 12: 3290–3295
- 27 Wei B R, Dai M J, Yin P. Complex shapes self-assembled from single-stranded DNA tiles. *Nature*, 2012, 485: 623–626
- 28 Douglas S M, Chou J J, Shih W M. DNA-nanotube-induced alignment of membrane proteins for NMR structure determination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 6644–6648
- 29 Douglas S M, Dietz H, Liedl T, et al. Self-assembly of DNA into nanoscale three-dimensional shapes. *Nature*, 2009, 459: 414–418
- 30 Dietz H, Douglas S M, Shih W M. Folding DNA into twisted and curved nanoscale shapes. *Science*, 2009, 325: 725–730
- 31 Andersen E S, Dong M, Nielsen M M, et al. Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid. *Nature*, 2009, 459: 73–76
- 32 Han D R, Pal S, Nangreave J, et al. DNA origami with complex curvatures in three-dimensional space. *Science*, 2011, 332: 342–346
- 33 Han D R, Pal S, Liu Y, et al. Folding and cutting DNA into reconfigurable topological nanostructures. *Nat Nanotech*, 2010, 5: 712–717
- 34 Ke Y G, Voigt N V, Gothelf K V, et al. Multilayer DNA origami packed on hexagonal and hybrid lattices. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1770–1774
- 35 Ke Y G, Douglas S M, Liu M H, et al. Multilayer DNA origami packed on a square lattice. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15903–15908
- 36 Marini M, Piantanida L, Musetti R, et al. A revertible, autonomous, self-assembled DNA-origami nanoactuator. *Nano Lett*, 2011, 11: 5449–5454
- 37 Pilo-Pais M, Goldberg S, Samano E, et al. Connecting the nanodots: Programmable nanofabrication of fused metal shapes on DNA templates. *Nano Lett*, 2011, 11: 3489–3492
- 38 Maye M M, Cuisinier M, Nykypanchuk D, et al. High throughput assembly of DNA-linked nanoparticle clusters. *Nat Mater*, 2009, 8: 388–391
- 39 Cheng W L, Campolongo M J, Cha J J, et al. Free-standing nanoparticle superlattice sheets controlled by DNA. *Nat Mater*, 2009, 8: 519–525
- 40 Tian J, Ma K, Saaem I. Advancing high-throughput gene synthesis technology. *Mol Biosyst*, 2009, 5: 714–722
- 41 Mirkin C A, Letsinger R L, Mucic R C, et al. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature*, 1996, 382: 607–609
- 42 Zhang J P, Liu Y, Ke Y G, et al. Periodic square-like gold nanoparticle arrays templated by self-assembled 2D DNA nanogrids on a surface. *Nano Lett*, 2006, 6: 248–251
- 43 Sharma J, Chhabra R, Liu Y, et al. DNA templated self-assembly of two-dimensional and periodical gold nanoparticle arrays. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 730–735



- 44 Zheng J W, Constantinou P E, Micheel C, et al. Two-dimensional nanoparticle arrays show the organizational power of robust DNA motifs. *Nano Lett*, 2006, 6: 1502–1504
- 45 Sharma J, Chhabra R, Cheng A C, et al. Control of self-assembly of DNA tubules through integration of gold nanoparticles. *Science*, 2009, 323: 112–116
- 46 Zhao Z, Liu Y, Yan H. Encapsulation of gold nanoparticles in a DNA origami cage. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 2041–2044
- 47 Pal S, Deng Z T, Ding B Q, et al. DNA origami directed self-assembly of discrete silver nanoparticle architectures. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 2760–2764
- 48 Stein I H, Steinhauter C, Tinnefeld P. Single-molecule four-color FRET visualizes energy-transfer paths on DNA origami. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 4193–4195
- 49 Cohen J D, Sadowski J P, Dervan P B. Addressing single molecules on DNA nanostructures. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 119: 7956–7959
- 50 Erben C M, Goodman R P, Turberfield A J. Single-molecule protein encapsulation in a rigid DNA cage. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 118: 7574–7577
- 51 Chhabra R, Sharma J, Ke Y G, et al. Spatially addressable multiprotein nanoarrays templated by aptamer-tagged DNA nanoarchitectures. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 10304–10305
- 52 Saccà B, Meyer R, Erkelenz M, et al. Orthogonal protein decoration of DNA origami. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 9378–9383
- 53 Williams B A R, Lund K, Liu Y, et al. Self-assembled peptide nanoarrays: An approach to studying protein-protein interactions. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 119: 3111–3114
- 54 Maune H T, Han S P, Barish R D, et al. Self-assembly of carbon nanotubes into two-dimensional geometries using DNA origami templates. *Nat Nanotech*, 2010, 5: 61–66
- 55 Ko S H, Gallatin G M, Liddle J A. Nanomanufacturing with DNA origami: Factors affecting the kinetics and yield of quantum dot binding. *Adv Funct Mater*, 2012, 22: 1015–1023
- 56 Sharma J, Ke Y G, Lin C X, et al. DNA-tile-directed self-assembly of quantum dots into two-dimensional nanopatterns. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 5157–5159
- 57 Bui H, Onodera C, Kidwell C, et al. Programmable periodicity of quantum dot arrays with DNA origami nanotubes. *Nano Lett*, 2010, 10: 3367–3372
- 58 Kershner R J, Bozano L D, Micheel C M, et al. Placement and orientation of individual DNA shapes on lithographically patterned surfaces. *Nat Nanotech*, 2009, 4: 557–561
- 59 Hung A M, Cha J N. Templated assembly of DNA origami gold nanoparticle arrays on lithographically patterned surfaces. *Methods Mol Biol*, 2011, 749: 187–197
- 60 Daniel M C, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev*, 2004, 104: 293–346
- 61 Giljohann D A, Seferos D S, Daniel W L, et al. Gold nanoparticles for biology and medicine. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 3280–3294
- 62 Li K R, Stockman M I, Bergman D J. Self-similar chain of metal nanospheres as an efficient nanolens. *Phys Rev Lett*, 2003, 91: 227402
- 63 Ding B Q, Deng Z T, Yan H, et al. Gold nanoparticle self-similar chain structure organized by DNA origami. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 3248–3249
- 64 Shen X B, Song C, Wang J Y, et al. Rolling up gold nanoparticle-dressed DNA origami into three-dimensional plasmonic chiral nanostructures. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 146–149
- 65 Kuzyk A, Schreiber R, Fan Z Y, et al. DNA-based self-assembly of chiral plasmonic nanostructures with tailored optical response. *Nature*, 2012, 483: 311–314
- 66 Ding B Q, Wu H, Yan H, et al. Interconnecting gold islands with DNA origami nanotubes. *Nano Lett*, 2010, 10: 5065–5069
- 67 Fu Y, Zhang J, Joseph R, et al. Plasmon-enhanced fluorescence from single fluorophores end-linked to gold nanorods. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5540–5541
- 68 Funston A M, Novo C, Davis T J, et al. Plasmon coupling of gold nanorods at short distances and in different geometries. *Nano Lett*, 2009, 9: 1651–1658
- 69 Woo K C, Shao L, Chen H J, et al. Universal scaling and fano resonance in the plasmon coupling between gold nanorods. *ACS Nano*, 2011, 5: 5976–5986
- 70 Li Y, Qian F, Lieber C M, et al. Nanowire electronic and optoelectronic devices. *Mater Today*, 2006, 9: 18–27
- 71 Pal S, Deng Z T, Wang H N, et al. DNA directed self-assembly of anisotropic plasmonic nanostructures. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 17606–17609
- 72 Li Z, Liu M H, Wang L, et al. Molecular behavior of DNA origami in higher-order self-assembly. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 13545–13552

- 73 Majumder U, Rangnekar A, Gothelf K V, et al. Design and construction of double-decker tile as a route to three-dimensional periodic assembly of DNA. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 3843–3845
- 74 Zhao Z, Yan H, Liu Y. A route to scale up DNA origami using DNA tiles as folding staples. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 122: 1456–1459
- 75 Liu W, Zhong H, Wang R, et al. Crystalline two-dimensional DNA-origami arrays. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 123: 278–281
- 76 Song J, Arbona J M, Zhang Z, et al. Direct visualization of transient thermal response of a DNA origami. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 9844–9847
- 77 Li Z, Wang L, Yan H, et al. Effect of DNA hairpin loops on the twist of planar DNA origami tiles. *Langmuir*, 2012, 28: 1959–1965
- 78 Saccà B, Meyer M, Feldkamp U, et al. High-throughput, real-time monitoring of the self-assembly of DNA nanostructures by FRET spectroscopy. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 2135–2137
- 79 Nangreave J, Yan H, Liu Y. Studies of thermal stability of multivalent DNA hybridization in a nanostructured system. *Biophys J*, 2009, 97: 563–571
- 80 Zhao Z, Liu Y, Yan H. Organizing DNA origami tiles into larger structures using preformed scaffold frames. *Nano Lett*, 2011, 11: 2997–3002
- 81 Yang Y, Han D R, Nangreave J, et al. DNA origami with double-stranded DNA as a unified scaffold. *ACS Nano*, 2012, 6: 8209–8215
- 82 Mei Q, Wei X X, Su F Y, et al. Stability of DNA origami nanoarrays in cell lysate. *Nano Lett*, 2011, 11: 1477–1482
- 83 Schüller V J, Heidegger S, Sandholzer N, et al. Cellular immunostimulation by CpG-sequence-coated DNA origami structures. *ACS Nano*, 2011, 5: 9696–9702
- 84 Woo S, Rothmund P W K. Programmable molecular recognition based on the geometry of DNA nanostructures. *Nat Chem*, 2011, 3: 620–627
- 85 Alloyeau D, Ding B Q, Ramasse Q, et al. Direct imaging and chemical analysis of unstained DNA origami performed with a transmission electron microscope. *Chem Commun*, 2011, 47: 9375–9377
- 86 Rajendran A, Endo M, Katsuda Y, et al. Photo-cross-linking-assisted thermal stability of DNA origami structures and its application for higher-temperature self-assembly. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 14488–14491
- 87 Yin P, Hariadi R F, Sahu S, et al. Programming DNA tube circumferences. *Science*, 2008, 321: 824–826
- 88 Liu H P, Chen Y, He Y, et al. Approaching the limit: Can one DNA oligonucleotide assemble into large nanostructures. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 1942–1945
- 89 Endo M, Sugita T, Rajendran A, et al. Two-dimensional DNA origami assemblies using a four-way connector. *Chem Commun*, 2011, 47: 3213–3215
- 90 Jiang Q, Song C, Nangreave J, et al. DNA origami as a carrier for circumvention of drug resistance. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 13396–13403

## Recent progress in DNA origami

SHI DangWei<sup>1,2</sup>, WANG ZhenGang<sup>2</sup>, XU JingKun<sup>1</sup> & DING BaoQuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China;

<sup>2</sup> National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

As a novel self-assembly method developed in recent years, DNA origami is one of the greatest progress in the field of DNA nanotechnology and DNA self-assembly. Different from traditional DNA self-assembly, DNA origami, on the basis of the hybridization of a long circular genomic single stranded DNA with a group of staple strands, can be used to construct two- or three-dimensional sophisticated shapes at the nanoscale. Moreover, the nanostructures by DNA origami are more predictable, precise, controllable and efficient. The merits also include relatively low requirements for the experimental conditions and operation skills. A variety of functional nanoparticles can be assembled onto the DNA origami nanoscaffolds, to obtain complicate nanodevices with special functions. Therefore, DNA origami has shown great potential in nanotechnology. This review describes the progress of DNA origami in the assembly of diverse DNA nanostructures and the prospect of DNA origami in future.

**DNA self-assembly, DNA origami, nanodevice, template, controllable, efficient**

doi: 10.1360/972012-1626