

# 利用 DNA 三维纳米结构对量子点 功能化的有序调控

王莉, 李智, 沈晓琴, 马楠

(苏州大学材料与化学化工学部, 苏州 215123)

**摘要** 利用 DNA 纳米技术构建了内部具有空穴的 DNA 纳米立方体结构, 将量子点封装在其内部, 可达到在量子点的特定位点修饰数量可控的不同 DNA 序列的目的, 进而精准控制量子点的结合位点数量和空间取向. 为了验证构建的结构表面可以功能化不同的 DNA 序列, 且可控地连接在不同位点, 继续通过 DNA 之间的杂交对此结构进行了不同尺寸金纳米粒子的组装. 通过透射电子显微镜观察发现, 在此方法下由 DNA 三维纳米结构与量子点组建的复合结构不仅能控制连接的金纳米粒子数量, 还能控制组装后的几何构型. 本文方法适于构建多结合位点与功能化的量子点探针, 在生物医学方面有巨大的应用潜力.

**关键词** DNA; 量子点; 功能化; 金纳米粒子

**中图分类号** O657 **文献标志码** A

量子点因具有荧光发射波长可调及较好的抗光漂白性等优异的光学性质, 在生物传感、生物标记和分子成像方面被广泛应用<sup>[1-6]</sup>. 而量子点的功能化则是需要攻克的难关. 量子点的结合位点是无机核与表面功能化分子或纳米粒子结合的桥梁. 传统的量子点功能化是在其表面修饰一圈配体, 从而与其它功能分子结合而具有特定的应用价值<sup>[7]</sup>. 但这种表面结合位点是任意的, 且结合其它分子的数量遵循泊松分布<sup>[8]</sup>. 研究表明, 纳米粒子的配体数量与空间取向对后续的生物靶向、生物传递和生物介导效应具有重要影响<sup>[9]</sup>. 因此, 构建结合位点种类、数量和空间取向可确定的量子点迫在眉睫.

DNA 属于天然生物大分子, 可作为构建纳米尺寸级精密器件的材料, 并且在 DNA 链的不同位置可以引入多样的功能化基团, 通过多种作用力实现纳米粒子、生物分子与纳米材料的组装<sup>[10-17]</sup>. 目前, 对金纳米粒子与 DNA 的相互作用研究已经非常透彻<sup>[18-21]</sup>, 但对量子点表面 DNA 功能化的研究并不成熟. 已有研究以 DNA 为模板一步合成水相量子点, 通过控制设定 DNA 中硫代磷酸的长度与量子点的尺寸, 得到了表面修饰不同数量 DNA 的量子点, 从而控制其结合位点数量<sup>[22-25]</sup>. 但是, 该方法得到的量子点所连接 DNA 的空间取向是任意的, 需要进一步改进.

本文利用 DNA 纳米三维立方体(DNA cube)封装量子点, 达到可以在量子点的特定位点修饰数量可控的不同 DNA 序列的目的, 进而实现对量子点的结合位点数量和空间取向的精确控制. 这种 DNA cube 功能化的量子点(DNA cube-QD)可进一步共轭结合数量可控、结合位点确定的金纳米粒子(GNPs), 从而构建均一、离散的量子点-金纳米粒子复合体. 基于 DNA 严格的碱基互补配对原则, 不同的 DNA 结合位点可以固定在 DNA cube-QD 的特定位置上, 从而可以进行后续的组装.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

氯化镉( $\text{CdCl}_2$ , 纯度 99.99%)、谷胱甘肽(GSH, 纯度 98%)、碲粉(Te, 纯度 99.997%)、硼氢化

收稿日期: 2017-08-07. 网络出版日期: 2017-12-06.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21175147, 91313302, 21475093)、国家“八六三”计划项目(批准号: 2014AA020518)和青年海外高层次人才引进计划资助.

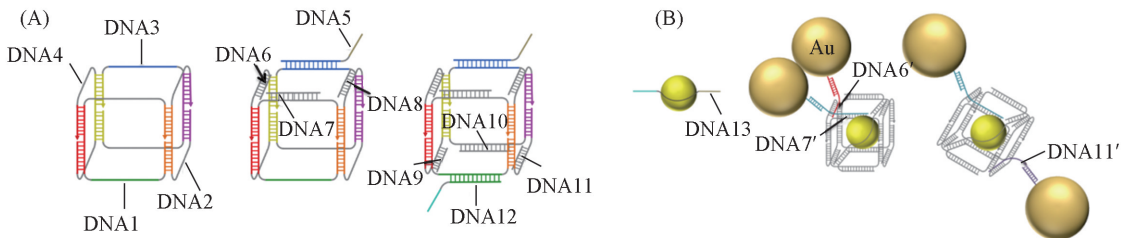
联系人简介: 马楠, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事纳米生物学研究. E-mail: nan.ma@suda.edu.cn

钠( $\text{NaBH}_4$ , 纯度 98%)、二水合双(对磺酰苯基)苯基膦二钾盐(BSPP, 纯度 97%)和氯金酸(纯度 99.9%)均购自 Sigma-Aldrich 公司; 40% 丙烯酰胺购自北京 Solarbio 试剂公司; 琼脂糖购自 Biowest 公司; 三(2-羧乙基)膦酸盐(TCEP, 纯度 98%)购自 TCI 公司; 柠檬酸钠(纯度 99%)购自百灵威公司; 三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, A.R.级)、四甲基乙二胺(B.R.级)、10%过硫酸铵(APS, A.R.级)、醋酸镁、氯化钠和磷钨酸均购自国药集团化学试剂有限公司. 实验所用超纯水采用 Milli-Q Direct 8 超纯水系统(美国 Millipore 公司)制备.

巯基修饰的 DNA14~16 购自 Takara 公司, 通过 5% 聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)纯化. 其余 DNA 均购自 IDT 公司, DNA1~4 使用 HPLC 纯化, 其余链采用 OPC 纯化方式. DNA 序列见表 1(“\*”表示硫代磷酸), 具体链的组装与使用见 Scheme 1.

Table 1 DNA sequences

Name	DNA sequence(5'-3')
DNA1	TCGCTGAGTAATCGTAACTCGCTACTGGTCAGCAAGTGTGGGCACGCACACAGTAGTAATACCAGAT-GGAGTACACAAATCTG
DNA2	CTATCGGTAGAGCAGCTATGGATCCGACGTTATACTCAGCGACAGATTTGTGAGATGACCTCTGATTA-CGCGTACAACCTAGCGG
DNA3	CACTGGTCAGATACAGAATCACTGGAACAGTACTACCGATAGCCGCTAGTTGAGATGCCTAAGTA-GCCG-CATGAGGTTTGCTGA
DNA4	CCACACTTGC AAGTCTAGACGGTAGCTCGAACTGACCAGTGT CAGCAAACCAGACTA-TCGATGGCATA-ATCCAGTGTGCGTGC
DNA5	GTACGCGTCTAGGATCAAAAAGTCCAGT GATTCTGTA
DNA6	TCGAGTACCGTCTAGGACT
DNA7	GACCAGTAGGCGAGTTACGA
DNA8	AACGTCGGATCCATAGCTGC
DNA9	GGATTATGCCATCGATAGTC
DNA10	CATGGCGCTACTTAGGCATC
DNA11	ACGCGTAATCAGAGGTCATC
DNA12	ACTCCATCTGTTACTACAAAAA
DNA13 (ps-po DNA)	GATCCTAGACGCGTACAAAAAG * G * G * G * G * G * G * G * G * TTTTTTTTTTTT
DNA14 (thiolated)	CATTGATCCGAGCCTAAAAA
DNA15 (thiolated)	TGATTCCAGGTAGCAAAAAA
DNA16 (thiolated)	CGTGCTAAGTGGATAAAAAA
DNA6'	TGCTACCTGGAATCATCGAGCTACCGTCTAGGACT
DNA7'	AGGCTCGGATCAATGGACCAGTAGGCGAGTTACGA
DNA11'	ATCGCACTTAGCACGCGGTAATCAGAGGTCATC
DNA12' (Cy-5)	ACTCCATCTGTTACTACAAAAA-Cy5



Scheme 1 Design of DNA cube (A), DNA cube-QDs and QDs-GNPs (B)

Agilent 8453 型紫外-可见分光光度计和 Agilent 1260 Infinity 型凝胶色谱仪(美国 Agilent 公司); AvaSpec-ULS2048-USB2 型荧光光谱仪(北京爱万捷斯科技有限公司); Tecnai G2 F20 S-Twin 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司); Multimode 8.0 型原子力显微镜(美国 Bruker 公司).

## 1.2 实验过程

1.2.1 以 DNA13 为模板的量子点的合成 参照文献[22]方法, 先制备 Te 离子的前驱体. 称取 0.02 g 碲粉单质和 0.0125 g 硼氢化钠加入到离心管中, 用 500  $\mu\text{L}$  超纯水溶解, 置于 60  $^{\circ}\text{C}$  加热槽中加热至反应完全. 再制备 Cd 离子前驱体, 配体采用谷胱甘肽(GSH), 配制  $\text{CdCl}_2$ -GSH 混合液, 使  $\text{CdCl}_2$  浓度为

1.25 mmol/L, GSH 浓度为 1 mmol/L, 用 10 mol/L NaOH 调节 pH 至 9. 每 500  $\mu\text{L}$   $\text{Cd}^{2+}$  前驱体溶液加 120 nmol 碱基数的 DNA, 在无氧操作下加入 1  $\mu\text{L}$  Te 前驱体溶液, 混合均匀后于 100  $^{\circ}\text{C}$  加热至获得发射波长为 603 nm 的 DNA-CdTe 量子点产物, 测定其浓度<sup>[26]</sup>, 备用.

1.2.2 DNA cube 的制备 取适量浓度的 DNA1~DNA12 混合于 1 $\times$ TAMg [45 mmol/L Tris+7.8 mmol/L  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ , pH=8.0] 缓冲溶液中, 使每条 DNA 的最终浓度均为 0.1  $\mu\text{mol/L}$ . 将样品在 95  $^{\circ}\text{C}$  下加热 5 min, 然后缓慢降温 5 h 至 4  $^{\circ}\text{C}$ .

1.2.3 DNA cube-QD 的制备 将 DNA1~5 和 DNA12 与上述制备的 DNA 包覆量子点混合于 1 $\times$ TAMg 缓冲溶液中, 使 DNA1~5 和 12 的最终浓度均为 0.1  $\mu\text{mol/L}$ , DNA 包覆量子点的最终浓度为 0.3  $\mu\text{mol/L}$ . 将样品在 95  $^{\circ}\text{C}$  下加热 5 min, 然后缓慢降温 3 h 至 55  $^{\circ}\text{C}$ , 将剩余的 DNA 链 6~11 加入到混合液中, 混合均匀, 最终浓度均为 0.1  $\mu\text{mol/L}$ , 再次缓慢降温 2 h 至 4  $^{\circ}\text{C}$ . 经 PAGE 分离后, 根据条带的体积, 利用 Image J 软件计算量子点的组装效率. 根据初始加入的量子点浓度, 估算出 DNA cube-QD 的最终浓度.

1.2.4 不同尺寸金纳米粒子的合成及 GNPs-DNA 复合物的制备 参照文献[27]方法合成 8 nm 金纳米粒子, 将最终产物用 0.22  $\mu\text{m}$  针头过滤器过滤, 于 4  $^{\circ}\text{C}$  保存. 尺寸分别为 15 与 20 nm 的金纳米粒子采用以下方法合成: 将适当体积(见表 2)的 0.01%  $\text{HAuCl}_4$  在搅拌下加热至沸腾, 加入 1% 柠檬酸钠, 溶液颜色由浅黄色变为酒红色. 继续加热 30 min, 停止加热并继续搅拌, 自然冷却至室温. 用 0.22  $\mu\text{m}$  针头过滤器过滤, 于 4  $^{\circ}\text{C}$  保存.

将 BSPP 加入到上述纳米金溶液中, 使其最终浓度为 1 mg/mL. 搅拌过夜后, 逐渐加入 NaCl 固体使溶液颜色由酒红色变成浅灰蓝色. 将混合液以 8000 r/min 转速离心 5 min, 使用 0.5 $\times$ TBN 缓冲液(45 mmol/L Tris+45 mmol/L  $\text{H}_3\text{BO}_3$ +50 mmol/L NaCl, pH=8.0)重新分散, 离心 2 次除去多余的盐. 不同尺寸金纳米粒子的浓度计算通过测定 520 nm 处的吸收值计算得到 [ $\epsilon_{520}(8 \text{ nm}) = 9.3 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{520}(15 \text{ nm}) = 8.1 \times 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ,  $\epsilon_{520}(20 \text{ nm}) = 2.7 \times 10^8 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ]<sup>[28]</sup>.

1.2.5 金纳米粒子与 DNA cube-QD 的组装 将合成的 GNPs-DNA 在 12000 r/min 转速下离心 5 min 除去缓冲液, 使用 1 $\times$ TAMg 缓冲溶液重新分散. 将纯化后的 GNPs-DNA 与 DNA cube-QD 按照浓度比 1:2 混合于 1 $\times$ TAMg 缓冲溶液中, 使 GNPs 的最终浓度为 20 nmol/L. 将以上混合液在 39  $^{\circ}\text{C}$  水浴中加热 3 h, 过夜冷却至室温.

## 2 结果与讨论

### 2.1 DNA13-QD 与 DNA cube 的性质表征

为了构建 DNA cube 的框架, 设计了 4 条长单链 DNA(DNA1~4), 每条长单链 DNA 均有 2 段分别与另外的 2 条长单链 DNA 互补(a 与 a', b 与 b', c 与 c', d 与 d'), 构成了中间 4 条边为双链的立方体框架(见 Scheme 1). 这个立方体框架的底面和顶面的 8 条边均为单链 DNA, 后续再加入 8 条互补的短链 DNA(DNA5~12), 最终构成 DNA 立方体框架(DNA cube). 每条长单链 DNA(DNA1~4) 含有 84 个碱基, 即构建的 DNA cube 每条边含有 20 个碱基, 每个拐角设计了 1 个碱基 A, 用于 DNA 结构的弯曲. 最终构建的 DNA cube 每条边的理论计算值为 6.6 nm.

采用 PAGE 验证了 DNA cube 的构建情况. 如图 1 所示, 随着 4 条长链 DNA 的加入, 链之间的杂交导致条带迁移速率降低(条带 1~4), 当加

Table 2 Reactant volumes of gold nanoparticles with different sizes

Size/nm	$V(\text{H}_2\text{O})/\text{mL}$	$V(\text{HAuCl}_4)/\mu\text{L}$	$V(\text{Citrate acid})/\text{mL}$
15	25	250	1.25
20	30	300	1.05

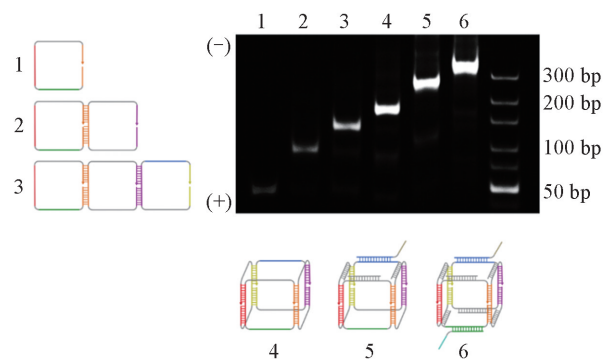


Fig.1 5% Native PAGE characterization of DNA cube

The expected hybridization product of each sample is illustrated above.

入其它的互补短链后直至最终结构的构建(条带 5 和 6), 条带迁移越发迟缓, 表明所有 DNA 片段依次杂交得到最终的纳米结构体. 在 PAGE 图中可以发现几乎无杂链的条带, 主产物明确, 且产率高. 通过激光粒度仪统计得到 DNA cube 的平均水合粒径为  $(7.78 \pm 0.2)$  nm.

为了更好地测定 DNA cube 的高度, 使用原子力显微镜(AFM)对其进行表征(探针型号为 Bruker ScanAsyst-Air, 模式为 ScanAsyst-Air). 由 AFM 照片(如图 2)统计得出其高度为 2.24 nm. AFM 统计高度值比理论值偏低, 通过与文献[15]结果比较, 推测是因为缓冲溶液中含有  $Mg^{2+}$ , 使整体十分贴合基底云母, 导致统计值要低很多.

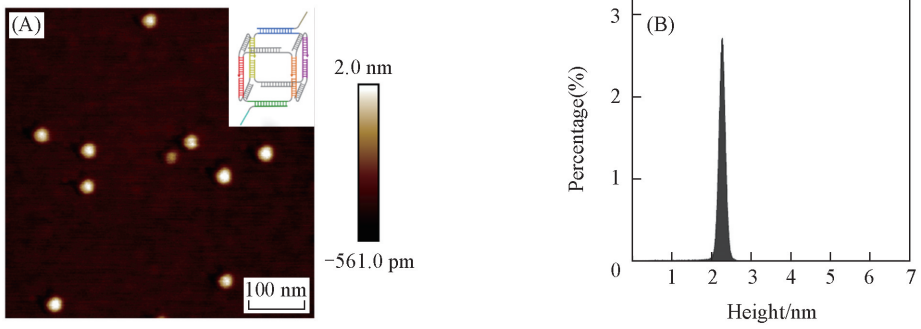


Fig.2 AFM image (A) and height statistics (B) of DNA cube

分别测定合成的 DNA 包覆量子点的紫外吸收与荧光发射光谱, 如图 3(A)所示. 可见, DNA 包覆量子点的最大吸收与最大发射波长分别为 560 nm 与 603 nm. 在合成的 DNA13-QD 溶液中加入互补 DNA5 杂交过夜, 通过 PAGE[图 3(B)]表征发现通过控制使量子点表面几乎仅连接上 1 条 DNA. 对 DNA 包覆量子点的形貌进行了低分辨与高分辨透射电子显微镜表征[图 3(C)和(D)], 经过统计得出此发射波长下量子点的尺寸为 3.81 nm.

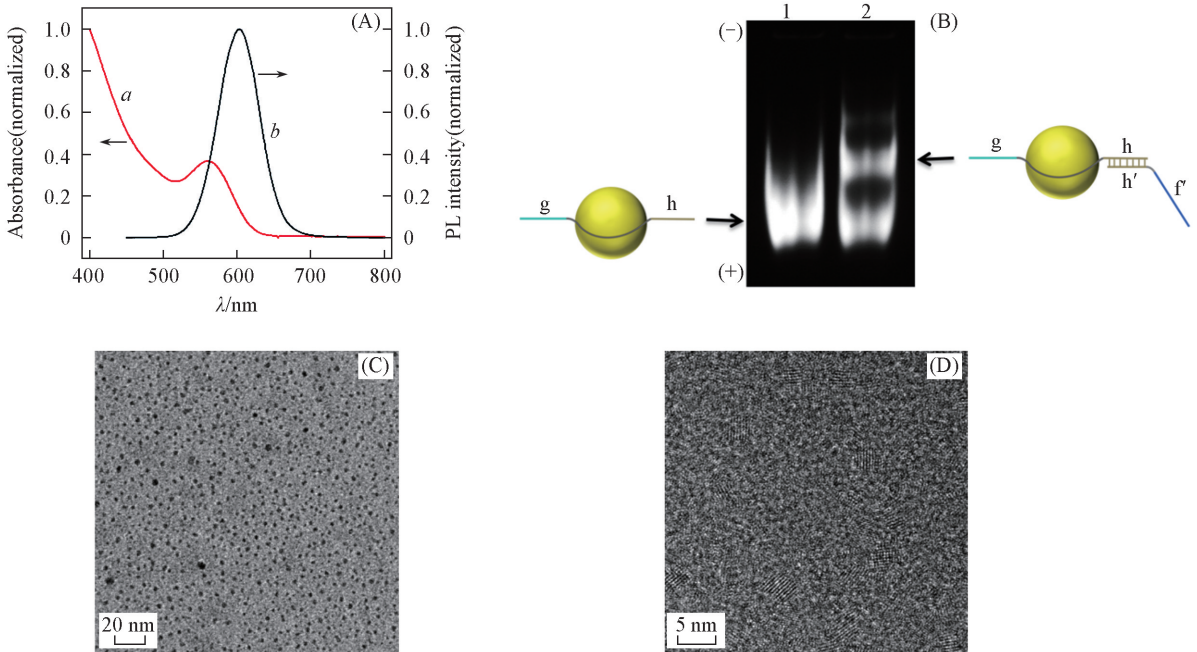


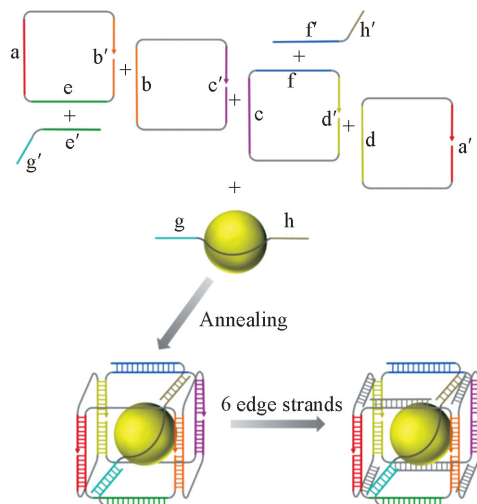
Fig.3 Absorption (*a*) and photoluminescence (*b*) spectra of DNA13-QD (A), native PAGE characterization of hybridization between DNA13-QD (lane 1) and DNA5 (lane 2) (B) and low (C) and high-resolution (D) TEM images of DNA13-QD

## 2.2 DNA cube 与量子点的组装 (DNA cube-QD) 及表征

设计的 DNA cube 理论边长为 6.6 nm, 内部足够容纳单个尺寸约为 5 nm 的量子点. 为了能够将量子点封存在 DNA cube 内部, 设计合成的包覆量子点的 DNA 链有两端(*g* 与 *h*)是伸出的, 可以与 DNA



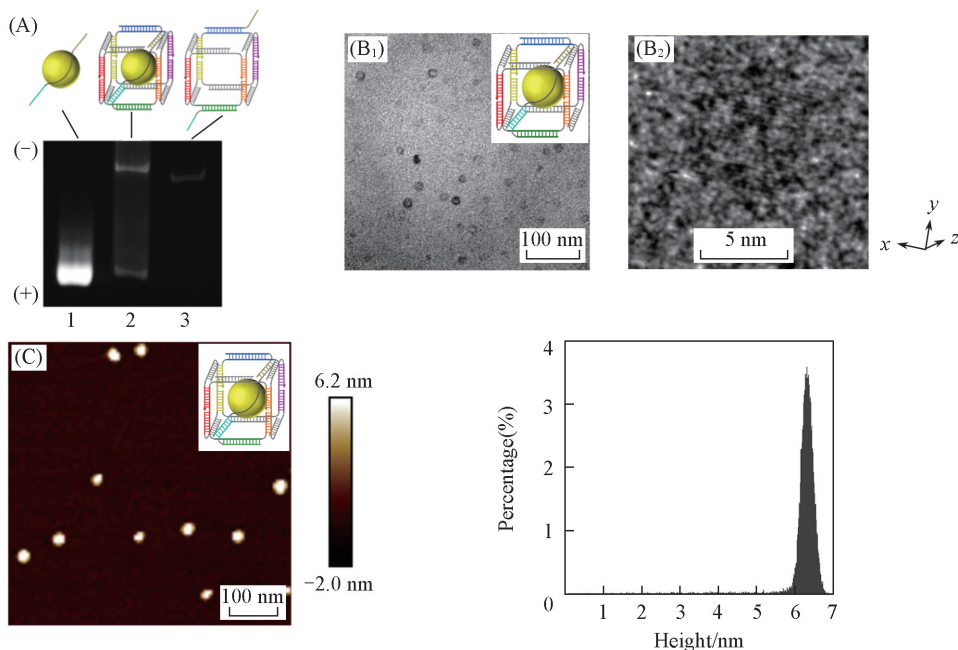
cube 体对角线上伸出的 2 条 DNA 臂( $g'$ 和  $h'$ )杂交,从而被固定在 DNA cube 内部. 如 Scheme 2 所示,通过两步法就可以将量子点封装在 DNA cube 内部.



**Scheme 2** Schematic illustration of the assembly route of the DNA-caged QD

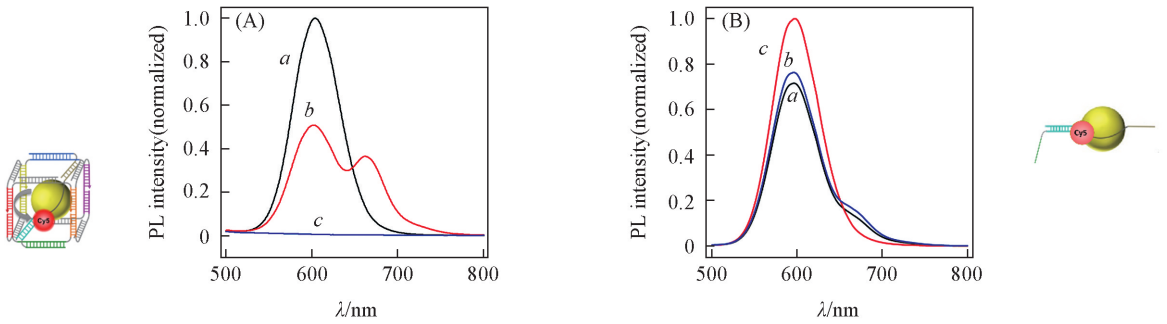
The complementary ssDNA domains are highlighted in same colors.

通过 PAGE 表征[图 4(A)]发现,由于加入量子点后整体的相对分子质量增加, DNA cube-QD 的条带明显比单纯的 DNA cube 条带(使用 GelRed 提前染色)更偏向负极,证明量子点(56%)已连接在 DNA cube 上. 将 DNA cube-QD 用 2%的磷钨酸染色后,用高分辨透射电子显微镜表征. 染色后的 DNA cube 相对于背景有颜色对比,可以直接观察[图 4(B)]. 通过 TEM 表征结果统计, DNA cube-QD 的平均粒径为 6.9 nm,与理论值相符. 由 AFM 图[图 4(C)]可见,合成的 DNA cube-QD 具有很好的单分散性且尺寸均一. 通过 AFM 统计得出 DNA cube-QD 的高度为 6.3 nm,同样与理论值相符. 通过 DLS 测试得出 DNA cube-QD 的水合粒径为(7.94±0.3) nm.



**Fig.4** Native PAGE characterization of heterobivalent QD (lane 1), DNA cube-QD (lane 2), and DNA cube (lane 3), low magnification ( $B_1$ ) and high-resolution ( $B_2$ ) TEM images of DNA cube-QD stained with phosphotungstic acid and AFM image (C) and height statistics (D) of DNA cube-QD. The DNA cube was pre-stained with GelRed before loading on the gel.

利用荧光共振能量转移 (FRET) 技术探索了量子点处于 DNA cube 的位置情况. 我们设计的 DNA12' 是在 DNA12 的基础上于 PolyA 的末端加上荧光分子 Cy5, 用于检测绑定量子点的 DNA12 与量子点的距离. 由荧光光谱[图 5(A)]可见, 量子点与 Cy5 之间有明显的荧光共振能量转移 (FRET) 信号, 表明此组装方式可使量子点与 PolyA 十分接近. 作为对比实验, 验证了单纯的 DNA13 包覆量子点与 DNA12' 的 FRET 效应[图 5(B)]. 向 DNA-QD 中加入 DNA12', 水浴杂交过夜后测定其荧光发射光谱, 在 665 nm 处有 1 个微弱的 Cy5 发射峰, 与将量子点封装在 DNA cube 内部相比, FRET 效率要低很多, 说明在组装条件下 DNA 12' 与包覆量子点的 DNA13 的杂交效率提高了. 由于在设计 DNA5 与 DNA3 部分互补 ( $f$  与  $f'$ ) 的碱基个数时, 不同于其它长链 DNA 与短链 DNA 是 20 个碱基互补配对, 考虑到 DNA 角度旋转问题, 这 2 条链只有 17 个碱基互补配对, 使绑定量子点的 DNA5 在 17 个碱基互补后旋转的方向是朝向 DNA cube 内部的. 因此, DNA5 的 h' 段与 DNA13 的 h 端互补后在一定程度上可以使量子点处于 DNA cube 内部, 从而使 DNA13 PolyT 端与 DNA12 PolyA 端的杂交效率提高. 以上 FRET 数据是支持理论设计的.

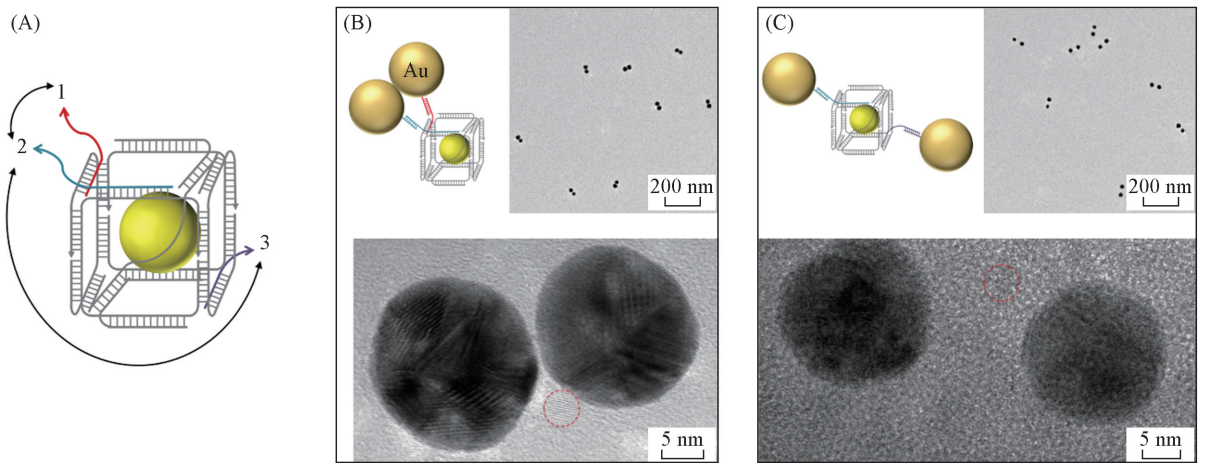


**Fig.5** Fluorescence spectra of DNA cube-QD (*a*), DNA cube-QD with Cy5 labeling (*b*) and empty DNA cube with Cy5 labeling (*c*) (A) and QD-Cy5 (*a*), QD (*b*), QD-Cy5+cDNA (*c*) (B)

All samples were excited at 405 nm.

### 2.3 DNA cube-QD 结合位点的调整与实验证明

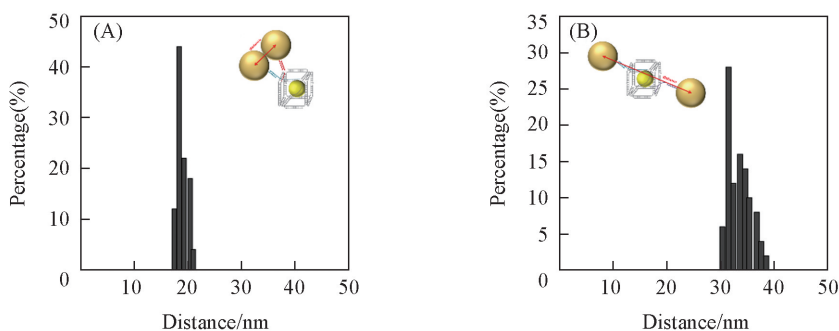
利用 DNA 的可控可寻址性, 量子点被封装在 DNA cube 内部, 通过调整 DNA cube 不同位置上的短链 DNA 序列与数量, 可以直接控制量子点周围结合位点的数量与空间取向, 从而实现量子点更为优越的功能化. 以下将通过组装 GNPs 于 DNA cube 不同位点来证明 DNA cube-QD 构型包含了双结合位点与三结合位点. 如图 6 所示, 通过延伸 DNA cube 上不同位置的 DNA 链, DNA cube-QD 的双结合位



**Fig.6** Schematic illustration of DNA-caged QD with adjacent (1 and 2) and diagonal (2 and 3) valencies (A), low and high magnification TEM images of GNPs assembled to bivalent DNA-caged QD with adjacent valencies (B) and diagonal valencies (C)

点的相对位置可以分为对位(2,3)与邻位(1,2). 为了更直观地表现结合位点, 利用 DNA 功能化的金纳米粒子与每个 DNA 结合位点互补, 通过观察 2 个金纳米粒子间的相对位置及金纳米粒子与量子点的相对位置来实现此目的. 首先, 使用尺寸相等的金纳米粒子(15 nm)对 2 种位置的组装进行验证. 采用切胶后纯化的产物进行 TEM 测试, 如图 6(B) 和(C) 所示. 不同结合位点上组装的金纳米粒子的相对位置有明显区别. 在 TEM 照片中可以观察到组装后量子点的晶格, 证明金纳米粒子与 DNA cube-QD 通过结合点连接在一起.

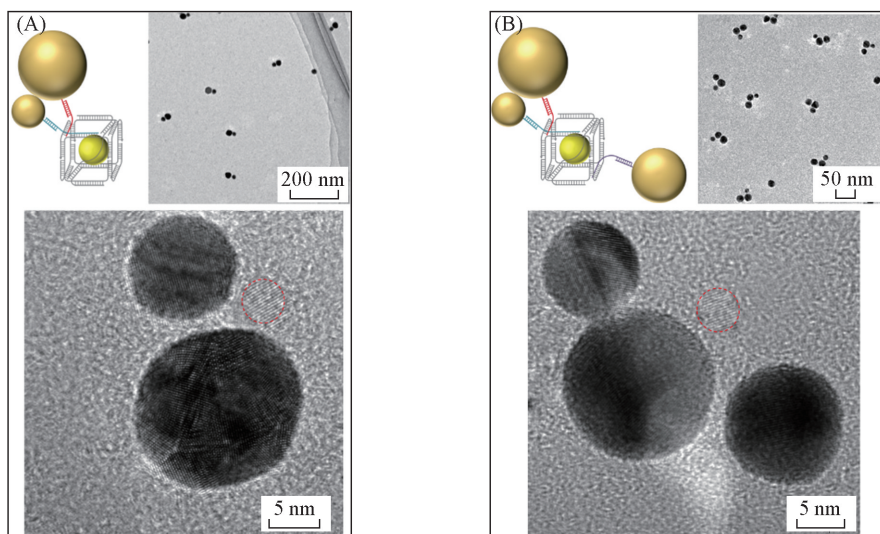
对 TEM 照片中组装的 2 个金纳米粒子球心间的距离进行了统计. 如图 7 所示, 邻位结合位点连接的 2 个金纳米粒子球心间的距离为  $(18.9 \pm 1.0)$  nm, 对位结合点连接的金纳米粒子球心间距离为  $(33.5 \pm 2.1)$  nm, 2 种组装存在明显的差异性. 以上数据表明, 可以通过改变 DNA cube-QD 上不同序列不同位置的 DNA 而对量子点周围的结合位点进行任意调整.



**Fig.7 Statistics of the separation distance (center to center, inset) of GNPs conjugated to bivalent QDs with adjacent (A) and diagonal valencies (B)**

50 complex structures were examined in each case.

为了进一步验证利用该方法可以得到更复杂、功能化更优越的量子点复合体, 又利用不同尺寸的金纳米粒子(尺寸分别为 8, 15 和 20 nm)进行组装. 首先, 将 8 和 20 nm 的 GNPs 结合在 DNA cube-QD 邻位的结合位点上. 从 TEM 照片(图 8)可以看出, 复合体都包含着一颗大尺寸与小尺寸的金纳米粒子, 二者邻近挨在一起. 然后, 采用大、中、小 3 种尺寸的金纳米粒子分别结合在邻位与对位 3 个位点



**Fig.8 Assembly of different sized GNPs with DNA-caged QDs**

(A) Low and high magnification TEM images of small and large GNPs assembled to bivalent DNA-caged QD with adjacent position;  
 (B) low and high magnification TEM images of small, medium and large GNPs assembled to trivalent DNA-caged QD with adjacent and diagonal position.

上, 如图 8(B) 所示, 金纳米粒子三组装体的界限清晰且几何构型均一。

通过验证不同尺寸的 GNP 与 DNA cube-QD 对应的不同结合位点上 DNA 的杂交, 可以间接证明本文方法功能化的量子点的结合位点数量与空间取向都是可控的。

### 3 结 论

建立了一种可以同时控制单个量子点结合位点的数目、种类和空间取向的方法, 即通过两步法构建 DNA cube 封装量子点, 利用其可寻址性控制量子点周围的结合位点。利用这种复合结构体, 后续可以对量子点进行多种不同纳米粒子可预测的几何构型的再组装, 为构建复合型量子点探针奠定了良好的基础。这种复合型探针可应用于多元诊疗一体化, 有利于推动疾病诊断的发展。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Michalet X., Pinaud F. F., Bentolila L. A., Tsay J. M., Doose S., Li J. J., Sundaresan G., Wu A. M., Gambhir S. S., Weiss S., *Science*, **2005**, 307(5709), 538—544
- [ 2 ] Medintz I. L., Uyeda H. T., Goldman E. R., Mattoussi H., *Nat. Mater.*, **2005**, 4(6), 435—446
- [ 3 ] Bruchez M. J., Moronne M., Gin P., Weiss S., Alivisatos A. P., *Science*, **1998**, 281(5385), 2013—2016
- [ 4 ] Gao X., Cui Y., Levenson R. M., Chung L. W., Nie S., *Nat. Biotechnol.*, **2004**, 22(8), 969—976
- [ 5 ] Liu W., Howarth M., Greytak A. B., Zheng Y., Nocera D. G., Ting A. Y., Bawendi M. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130(4), 1274—1284
- [ 6 ] Yu J. H., Kwon S. H., Petrůšek Z., Park O. K., Jun S. W., Shin K., Choi M., Park Y. I., Park K., Na H. B., Lee N., Lee D. W., Kim J. H., Schwillie P., Hyeon T., *Nat. Mater.*, **2013**, 12(4), 359—366
- [ 7 ] Biju V., Itoh T., Ishikawa M., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(8), 3031—3056
- [ 8 ] Pons T., Medintz I. L., Wang X., English D. S., Mattoussi H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(47), 15324—15331
- [ 9 ] Lee H., Lytton-Jean A. K., Chen Y., Love K. T., Park A. I., Karagiannis E. D., Sehgal A., Querbes W., Zurenko C. S., Jayaraman M., Peng C. G., Charisse K., Borodovsky A., Manoharan M., Donahoe J., Truelove J., Nahrendorf M., Langer R., Anderson D. G., *Nat. Nanotechnol.*, **2012**, 7(6), 389—393
- [ 10 ] Mirkin C. A., Letsinger R. L., Mucic R. C., Storhoff J. J., *Nature*, **1996**, 382(6592), 607—609
- [ 11 ] Le J. D., Pinto Y., Seeman N. C., Musier-Forsyth K., Taton T. A., Kiehl R. A., *Nano Lett.*, **2004**, 4(12), 2343—2347
- [ 12 ] Deng Z. X., Tian Y., Lee S. H., Ribbe A. E., Mao C. D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44(23), 3582—3585
- [ 13 ] Cheglakov Z., Weizmann Y., Braunschweig A. B., Wilner O. I., Willner I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(1), 126—130
- [ 14 ] Wilner O. I., Shimron S., Weizmann Y., Wang Z. G., Willner I., *Nano Lett.*, **2009**, 9(5), 2040—2043
- [ 15 ] Edwardson T. G., Carneiro K. M., McLaughlin C. K., Serpell C. J., Sleiman H. F., *Nat. Chem.*, **2013**, 5(10), 868—875
- [ 16 ] Zhang C., Li X., Tian C., Yu G., Li Y., Jiang W., Mao C. D., *ACS Nano*, **2014**, 8(2), 1130—1135
- [ 17 ] Yan H., Park S. H., Finkelstein G., Reif J. H., LaBean T. H., *Science*, **2003**, 301(5641), 1882—1884
- [ 18 ] Ma X., Huh J., Park W., Lee L. P., Kwon Y. J., Sim S. J., *Nat. Comm.*, DOI: 10.1038/ncomms12873
- [ 19 ] Zanchet D., Micheel C. M., Parak W. J., Gerion D., Alivisatos A. P., *Nano Lett.*, **2001**, 1(1), 32—35
- [ 20 ] Ackerson C. J., Sykes M. T., Kornberg R. D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, 102(38), 13383—13385
- [ 21 ] Borovok N., Gillon E., Kotlyar A., *Bioconjug. Chem.*, **2012**, 23(5), 916—922
- [ 22 ] Ma N., Sargent E. H., Kelley S. O., *Nat. Nanotechnol.*, **2009**, 4(2), 121—125
- [ 23 ] Tikhomirov G., Hoogland S., Lee P. E., Fischer A., Sargent E. H., Kelley S. O., *Nat. Nanotechnol.*, **2011**, 6(8), 485—490
- [ 24 ] He X. W., Li Z., Chen M. Z., Ma N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53(52), 14447—14450
- [ 25 ] He X. W., Zeng T., Li Z., Wang G. L., Ma N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55(9), 3073—3076
- [ 26 ] Yu W., Lian H., Wen Z., Xiao G., *Chem. Mater.*, **2003**, 15(14), 2854—2860
- [ 27 ] Aldeek F., Safi M., Zhan N., Palui G., Mattoussi H., *ACS Nano*, **2013**, 7(11), 10197—10210
- [ 28 ] Claridge S. A., Goh S. L., Frechet J. M., Williams S. C., Micheel C. M., Alivisatos A. P., *Chem. Mater.*, **2005**, 17(7), 1638—1635



# Programming Single Quantum Dot Valencies via DNA Caging<sup>†</sup>

WANG Li, LI Zhi, SHEN Xiaoqin, MA Nan\*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science,  
Soochow University, Suzhou 215123, China)

**Abstract** A fundamental unsolved problem for quantum dot (QD) chemistry is to simultaneously control the type, number and spatial orientation of QD valencies (*i. e.*, the binding sites on each QD). Herein, we demonstrate a strategy to generate structurally predicabile multivalent QD with uniform valency type, number and spatial orientation by caging the QD in a DNA cube by DNA nanotechnology. The results show that different DNA valencies could be anchored to specific positions of the cube to form homogeneous DNA-functionalized QD with adjacent or diagonal valencies. As a proof-of-concept study, different sizes of gold nanoparticles (GNPs) were conjugated to each QD valency through DNA hybridization. The resulting bivalent and trivalent QD conjugates not only possess the same GNP number but also uniform assembly geometry by low magnification and high-resolution TEM. This approach holds great potential for generating multivalent and multifunctional QD probes for advanced biological applications.

**Keywords** DNA; Quantum dot; Functionalization; Gold nanoparticles

(Ed.: N, K)

<sup>†</sup> Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos.21175147, 91313302, 21473093), the National High Technology Research and Development Program of China (No.2014AA020518) and the Young Overseas High-level Talents Introduction Plan of China.

## 欢迎订阅《Chemical Research in Chinese Universities》

《Chemical Research in Chinese Universities》(CRCU, 高等学校化学研究, 英文版, 双月刊)创刊于1984年,是中华人民共和国教育部委托吉林大学主办的英文版化学学科综合性学术刊物,为SCI收录期刊,2013年影响因子1.119。

《CRCU》聘请了87位学术造诣精深的国内外知名化学家组成学术阵容强大的编委会,其中中国科学院院士37位。主编为中国科学院院士、高分子化学家周其凤教授。

《CRCU》栏目包括研究论文、研究快报和综合评述。以“新、快、高”(即选题内容新,文章发表速度快和学术水平及编辑出版质量高)为办刊特色,集中报道我国高等院校和中国科学院各研究所在化学学科及其交叉学科、新兴学科、边缘学科等领域开展的基础研究、应用研究和重大开发研究所取得的最新成果。

《CRCU》从2013年第29卷第1期起,与国际著名出版商Springer公司开展合作出版工作。纸版刊物的海外发行由Springer独家代理,电子版纳入SpringerLink网络平台。欢迎广大化学工作者踊跃投稿,并给予关注和支持。

《CRCU》采用在线投稿,网上审稿,胶版印刷,编排规范,装帧质量高。国内定价90元/期(540元/年),国际刊号ISSN 1005-9040,国内刊号CN 22-1183/O6,邮发代号12-170。国内读者可在当地邮局订阅。

**欢迎投稿! 欢迎订阅!**

通讯地址:长春市高新区前进大街2699号吉林大学前卫南区《高等学校化学学报》编辑部; 邮政编码:130012

联系电话:0431-88499216; 传真:0431-88499216; E-mail: cjcj@jlu.edu.cn; http://www.cjcj.jlu.edu.cn

