

DNA酶推动的DNA纳米技术应用的最新进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15565.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

DNA酶推动的DNA纳米技术应用的最新进展。

北京时间2021年9月3日晚23时，复旦大学顾宏周课题组在Chem杂志在线发表了题为DNAs catalyzing DNA

nanoconstruction的Perspective观点文章，全面、深入地评述了由DNA酶（脱氧核酶）推动的DNA纳米技术应用的最新进展，并展望了两种性质截然不同的DNA之间潜在的进一步融合可能性，及由此衍生的研究方向和热点。

据悉，复旦大学生物医学研究院及附属口腔医院顾宏周研究员为本文的通讯作者，复旦大学生物医学研究院2017级直博生李青婷为本文的第一作者。

DNA是由脱氧核糖核苷酸组成的大分子聚合物，具备较好的稳定性和可编程性，已被广泛作为一种通用型生物材料用于构建各式各样具有精确尺寸和特定形状的纳米结构。另一方面，自上世纪90年代以来，生化学家发现DNA像RNA和蛋白质一样具备酶活性，可催化一系列化学反应，包括在特定位点切割DNA或RNA。当结构和酶这两种不同类型的DNA相遇时产生了一系列火花，一些新的研究领域有望因此而诞生。

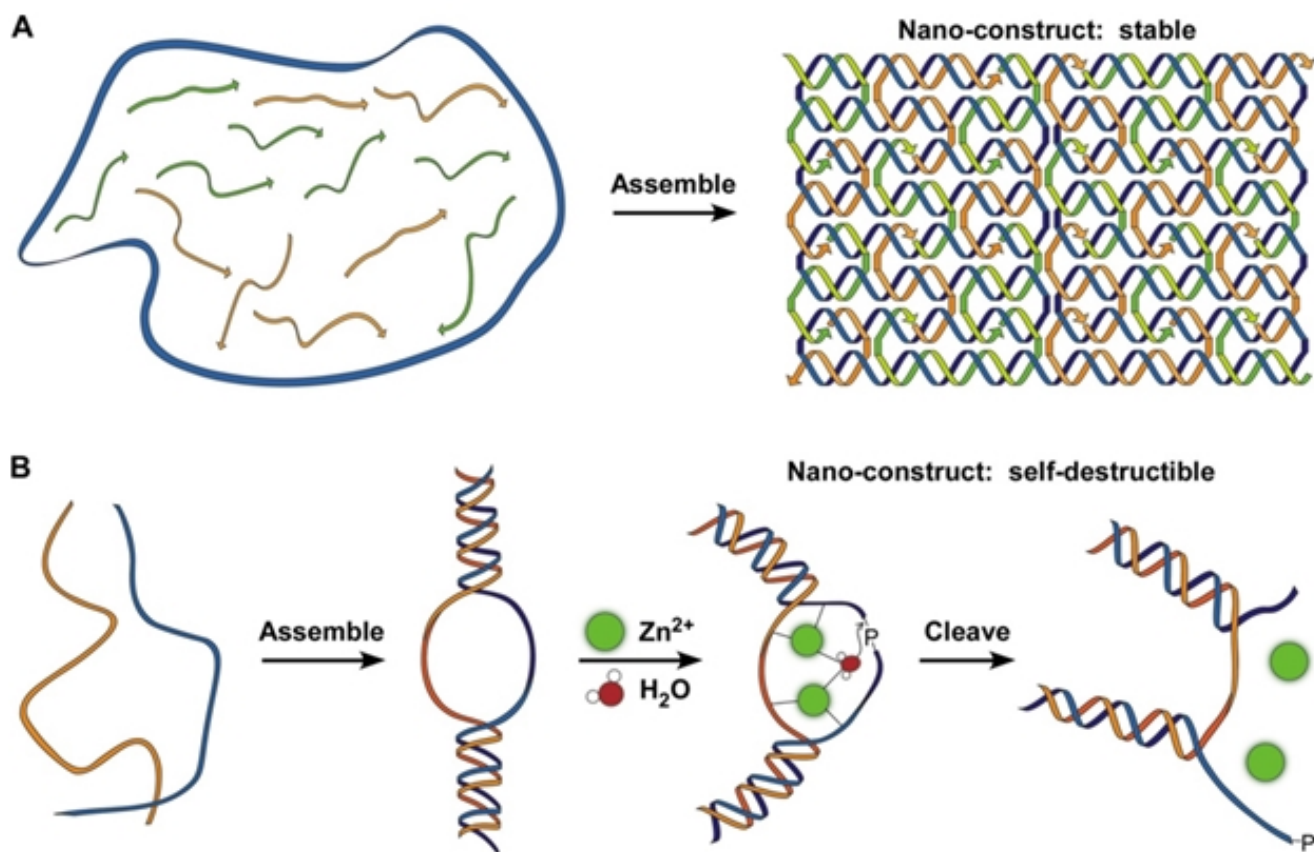


图1：经典的DNA纳米结构与具有切割DNA活性的脱氧核酶的比较。A. DNA折纸形成稳定的矩形结构；B. 具有茎-环-茎结构的脱氧核酶在辅因子帮助下水解切割破坏DNA。

顾宏周课题组在Chem发表的这篇观点文章中，他们强调利用DNA构筑纳米结构的核心在于设计一系列稳定的交叉点（如Holliday Junction）将多个DNA双螺旋单元绑定，然而这样生成的DNA纳米虽结构稳定，但灵活性或动态特性不足。DNA酶，尤其是核酸切割型DNA酶，感应辅因子触发切割反应会极大地改变DNA的局部结构。当这一类型的DNA酶作为构建单元集成到DNA纳米结构中时，组合体的动态特性得到了提升和保障。

近十年以来，研究者利用该策略成功组装了一系列自驱动型DNA纳米机器人和智能响应型DNA纳米药物载体。比如，致密纱线状DNA纳米胶囊结构中可整合多种分子，包括肿瘤靶向的DNA适配体以及药物小分子等；该胶囊结构还可以防止整合的分子从内到外泄漏，并作为屏障保护它们免受外部攻击；通过将DNA酶作为分子开关装载在可靶向肿瘤细胞的DNA纳米胶囊上，在肿瘤溶酶体酸性微环境下触发DNA酶的自切割，从而引起DNA纳米胶囊解体，可智能化地实现药物的精准释放。

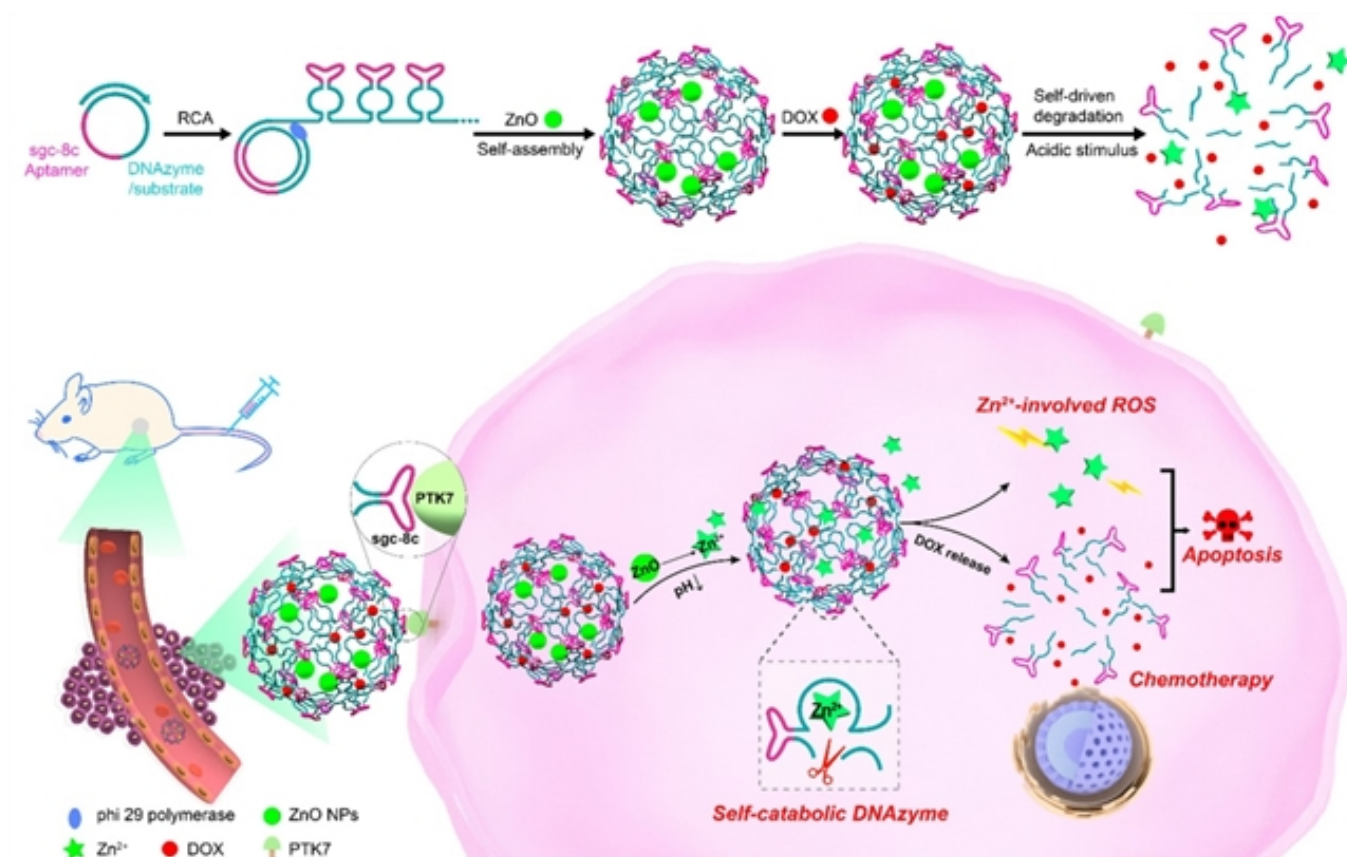


图2：智能DNA纳米胶囊可实现药物的精准释放。酸性/溶酶体微环境刺激DNA酶自我切割，进而导致DNA纳米胶囊解体，释放携带的药物分子。

此外，作者指出随着DNA纳米技术越来越多的用于药物递送研究，降低DNA纳米结构的制备成本变得非常重要。目前，经典的DNA化学合成技术已难以经济实惠地提供测试所需的克-公斤级的DNA原材料。近五年来，研究者成功开发了一套借助噬菌体基因组存储DNA纳米结构序列信息，并利用基因组中引入的DNA切割型DNA酶实现DNA纳米结构序列与噬菌体基因载体序列高效分离的生物技术。该技术可通过发酵扩增噬菌体从而大量、高效制备DNA纳米结构。该生物合成制备DNA的策略能将DNA纳米结构的制备成本控制在千元每克，突破了DNA纳米技术临床测试中的DNA原材料难制备的障碍。

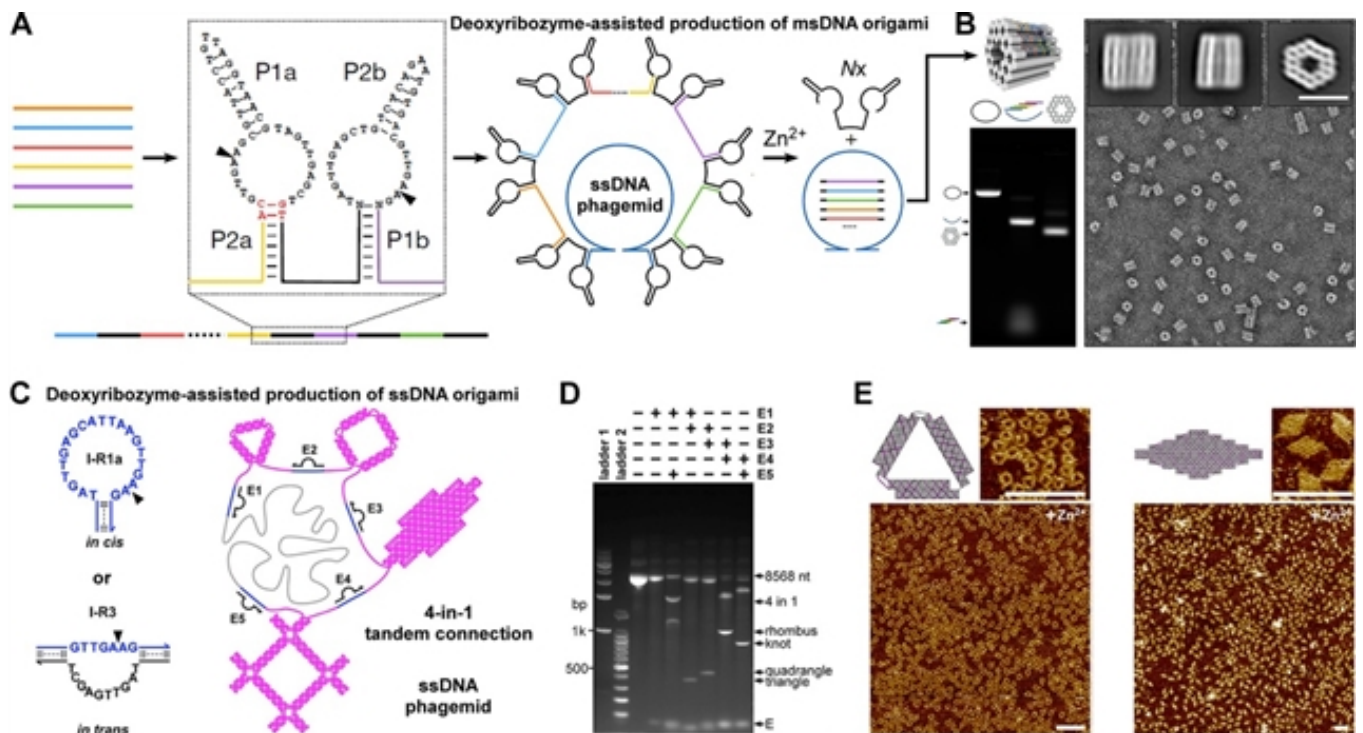


图3：DNA酶辅助大规模制备DNA纳米结构。A. 由多条链构成的DNA纳米结构的每条成分链可经重组噬菌体扩增放大，并由引入的DNA自切酶自动从基因组中切割脱落；B. 经A中策略制备的多链DNA纳米结构的电镜表征；C. 多个一条链折叠成的DNA纳米结构可通过串联的方式经重组噬菌体一次性扩增放大，并由引入的DNA酶以反式切割的方式可控地从基因组中选择性切割脱落；DE. 经C中策略制备的单链DNA纳米结构的原子力显微表征。

进一步地，文章还从多个方面展望了DNA酶和DNA纳米技术可能产生的进一步融合及对生命和材料科学的影响，包括：1) 借助自切割型DNA酶的摆脱能力，以重组了DNA纳米结构序列的病毒感染细胞并进行原位放大和组装DNA纳米结构，从而规避溶酶体对外源型DNA纳米结构的清除；通过对细胞内产生的DNA纳米结构的编程，有望对细胞内关键信号通路进行干预和调控；2) 通过试管内定向进化获得更多可特异感应特定生理条件，如感应pH、金属离子、肿瘤标志物的DNA酶，并将其作为关键支撑单元构筑到DNA纳米结构中，制备高度智能化的纳米药物载体；3) 利用DNA纳米结构的刚性、支撑性，及作为可靠的参照物，辅助DNA酶的结构解析，从分子水平上阐释DNA酶的工作机理，为更好地设计并控制DNA酶奠定基础；4) 利用DNA纳米结构优越的组装特性，将不同功能的DNA酶有机整合在一起，构建可自我驱动、自我循环使用的纳米机器人，为建立分子水平上的加工厂提供一种可靠的选择。

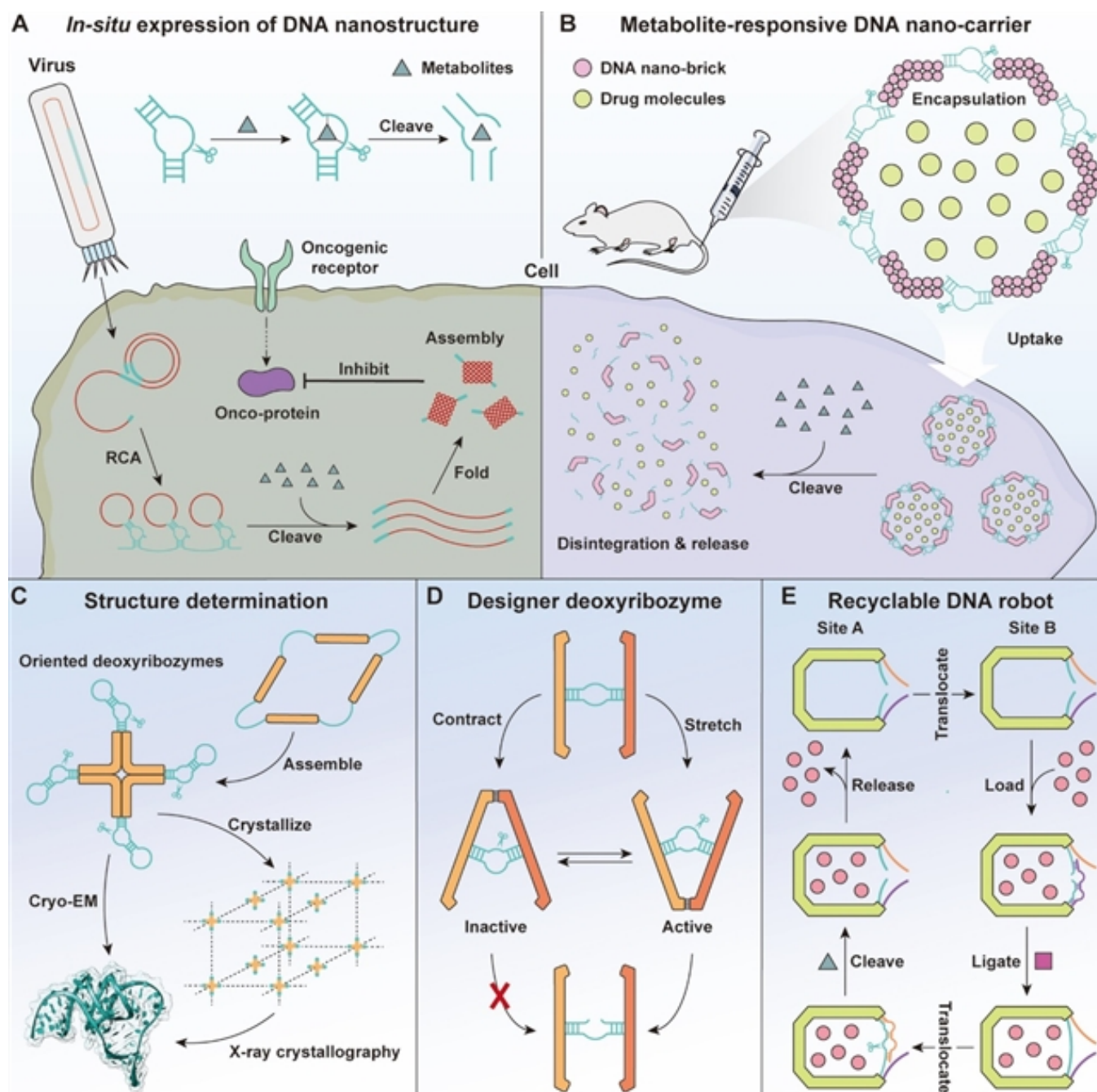


图4：DNA酶与DNA纳米结构进一步融合的展望。A. DNA酶辅助DNA纳米结构在细胞内原位组装；B. 融合DNA酶的DNA纳米载体实现高度智能的药物递送；C. DNA纳米结构辅助DNA酶结构解析；D. 依托DNA纳米结构设计并控制DNA酶的活性；E. 依托DNA纳米结构有机组合DNA酶，构建可自我驱动、自我循环使用的纳米机器人。

随着交互研究的不断开展，DNA酶和DNA纳米结构的深度融合必将拓宽我们对DNA这样一类生物大分子的认识，使其在人类的进化过程中发挥更重要的作用。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.08.008>

作者：顾宏周等 来源：《化学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发