

· 综述 ·

介观尺度核酸超结构及其应用

欧阳旖璠^{1†} 邓欣宇^{1†} 沈杰² 陈雅鸿^{3*}

(北京大学¹电子学院²材料科学与工程学院 北京 100871)
(³厦门大学电子科学与技术学院 厦门 361005)

摘要 介观尺度核酸超结构是由碱基互补配对和定向折叠所形成的具有特定形貌和功能的近微米尺寸组装体. 面向介观尺度功能核酸超结构发展中的关键挑战, 本综述重点讨论了边界约束核酸自组装和边界非约束核酸自组装范式在结构基元设计、组装方法学、热力学和动力学调控等方面的共性与差异, 旨在推动核酸材料在微米尺度、复杂拓扑方向的发展, 为提升组装产率和精度提供策略指导. 还系统性总结了核酸超结构与无机化合物、脂质体等功能材料的多尺度集成机制, 展现了核酸超结构突破传统功能材料加工极限的潜力. 此外, 动态核酸结构的可编程相互作用及多刺激响应机制可以突破传统静态结构的局限性, 进一步实现了仿生机械等复杂运动的精准调控. 基于这些突破性进展, 本综述展望了介观尺度核酸超结构在合成生物学、纳米光电器件等领域的应用机遇, 为跨越从微观到宏观的尺度鸿沟提供了全新的技术路径.

关键词 核酸自组装, 介观尺度, 功能材料, 动态结构

引用: 欧阳旖璠, 邓欣宇, 沈杰, 陈雅鸿. 介观尺度核酸超结构及其应用. 高分子学报, 2025, 56(10), 1689–1705

Citation: Ouyang, Y. F.; Deng, X. Y.; Shen, J.; Chen, Y. H. Mesoscale DNA superstructures and their emerging applications in electronics and synthetic biology. *Acta Polymerica Sinica*, 2025, 56(10), 1689–1705

核酸自组装技术以核酸分子作为可编程材料, 通过碱基互补配对原则和分子链定向折叠设计, 精准构建了具有不同形貌、结构、功能的多维度结构. Seeman 于 1982 年首次提出人造核酸自组装结构, 并将其命名为 DNA tile^[1]. 各类 DNA tile 单元可通过粘性末端互连形成多尺度复杂图形^[2]. 2006 年, Rothmund 报道了 DNA 折纸术^[3], 通过数百条短链核酸(订书钉链)与长链核酸(骨架链)杂交, 并使其定向折叠, 显著提高了核酸自组装结构的图案复杂度与设计便捷性^[4,5]. 2008 年, Yin 发明了单链 DNA 砖瓦基元^[6], 直接以寡聚核酸单链为像素/体素基元构筑复杂二维/三维纳米图案, 使自组装 DNA 结构的复杂度与

特征尺寸不再受限于 DNA tile 单元尺寸或骨架核酸链的长度, 也无需严格调控单链的计量比和纯度, 进一步简化了核酸自组装结构的设计与合成流程, 促进了模块化组装方法的发展.

经过数十年的发展, 借助多种计算机软件的辅助设计^[7–11], 百纳米尺度核酸自组装结构在光学传感^[12,13]、生物医药^[14–18]、分子诊断^[19,20]和材料制造^[21,22]等领域展现了广阔的应用前景. 然而, 在跨尺度光学、电学器件的微纳制造领域, 往往需要上千甚至更多核酸基元的协同组装才能满足微米至毫米范围的图案化加工需求. 尽管已有研究实现了组成超过 1×10^4 条核酸单链、分子量到达 GDa 的百纳米尺度核酸超结构^[23], 但随着序

2025-04-27 收稿, 2025-05-27 录用, 2025-08-21 网络出版; 国家重点研发计划(项目号 2023YFA0915200)和国家自然科学基金(基金号 22405012)资助.

[†] 共同第一作者.

* 通信联系人, E-mail: chenyahong@xmu.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2025.25110; CSTR: 32057.14.GFZXB.2025.7427

列复杂性的提升,核酸基元的有效识别概率减小,缺陷修正势垒提高,导致自组装产率显著下降.此外,传统核酸自组装策略较少涉及高时空复杂度的组装路径调控,难以满足介观尺度复杂核酸超结构的合成需求.因此深入探索介观尺度的自组装路径与功能特征对于核酸自组装技术的发展至关重要,这也是近年来DNA自组装领域的重要发展方向.

本综述总结了近几年介观尺度核酸自组装方法学的最新进展,重点阐述了通过精确调控体系中的结合亲和力、动力学特征及边缘应力等关键参数,实现高产率的二维、三维亚微米至微米级的核酸自组装结构的方法.在结构精准构筑的基础上,进一步总结了核酸结构与无机、脂质体等功能材料的集成策略.除了静态超结构,核酸结构的动态转换也为介观尺度超结构的研究带来了新的突破.

1 边界约束核酸自组装

边界约束核酸自组装是指通过精确调控结构基元间的分子相互作用或者空间排布,实现可控的结构基元数目和空间取向的核酸自组装策略,可分为骨架介导的超结构和自限制核酸自组装.核酸结构的分层级组装方法以纳米尺度(数纳米或者数十纳米)预折叠核酸基元结构的进一步连接为基础,通过粘性末端杂交、形状互补配对或者碱基堆积力等相互作用构筑亚微米尺度核酸结构.为了精准控制每一步的组装结果并设定有限的组装边界,一般先制备核酸折纸结构单元,进而通过骨架介导或结构单元之间的自组装形成寡聚体及更复杂的超结构.分层级自组装要求组装温度的下限高于碱基错配序列的解离温度以解离缺陷结构.然而,随着结构尺寸的拓展、组装复杂度的增加,序列间非特异相互作用累积导致的缺陷数量显著上升,并且难以通过温度梯度有效区分.最终造成随着组装步骤增多,正确结构的产率急剧下降(可低至2%以下)^[24],这也是介观尺度边界约束组装需要解决的核心挑战.

1.1 骨架介导的超结构

传统的DNA折纸结构一般是利用核酸短链(50 nt以内)为订书钉链,通过碱基互补配对在预

先设定的位点将长链骨架折叠成特定的二维或三维结构.因此其组装尺度受限于骨架链的种类和长度限制(以M13噬菌体质粒为例,长度为7249 nt),单个的二维、三维核酸折纸结构的尺寸通常小于100 nm.虽然采用超长的质粒链($>5 \times 10^4$ nt^[25])可扩大自组装结构,但在组装过程中往往面临着质粒链断裂、质粒本征二级结构势阱等问题的干扰,显著降低了目标结构的产率,并抑制了核酸自组装结构尺寸的拓展.

针对这一挑战,Yan等发展了折纸基元在DNA框架上的分层级组装策略^[26].首先制备小尺寸的核酸折纸基元,随后通过边缘链互补,将核酸折纸基元与预折叠的DNA框架对接.基于核酸折纸基元与预折叠框架的协同设计可以实现组装形貌编程,并使核酸结构的特征尺寸提升一个数量级(图1(a)).为了抑制结构张力导致的核酸折纸基元错位,他们优化了核酸框架结构边缘链的数量及交联位点设计,成功制备出跨度大于500 nm的方形、蜂巢形、钻石形等边界约束自组装结构,组装产率可达85%.

Ding、Liu和Pei等合作,提出通过点击化学的方法构筑多分支DNA连接骨架(分支为2~6个).在此基础上,通过骨架分别对接多个核酸折纸基元(对接容量最高可达13个),形成具有边界约束的复杂、高阶核酸自组装结构(图1(b))^[27].有别于常见的两步组装策略,这类多分支骨架并不会干扰核酸折纸基元的组装路径,因此可以与核酸折纸基元共组装.在质粒、DNA短链与多分支DNA骨架的一锅法共组装中,Ding、Liu和Yan课题组通过平衡熵增益、降低系统自由能,强化热力学驱动并抑制动力学陷阱,使同源单体的超级自组装结构产率高于80%^[28].在此基础上,他们通过引入更多的分支连接基座及更多类型的核酸折纸基元,制备了微米级正方形DNA折纸结构(图1(c)),产率为34%,显著高于相同尺寸下的传统组装策略.

1.2 自限制核酸自组装

核酸自组装结构的边界尺寸除了通过骨架核酸链加以限制,还可通过核酸折纸基元在分层级自组装中的形状互补、空间自限制等作用进行调控^[29,30].在相互作用的设计方面,基元结构的边缘连接方式可显著改变自组装效率.同时,为了

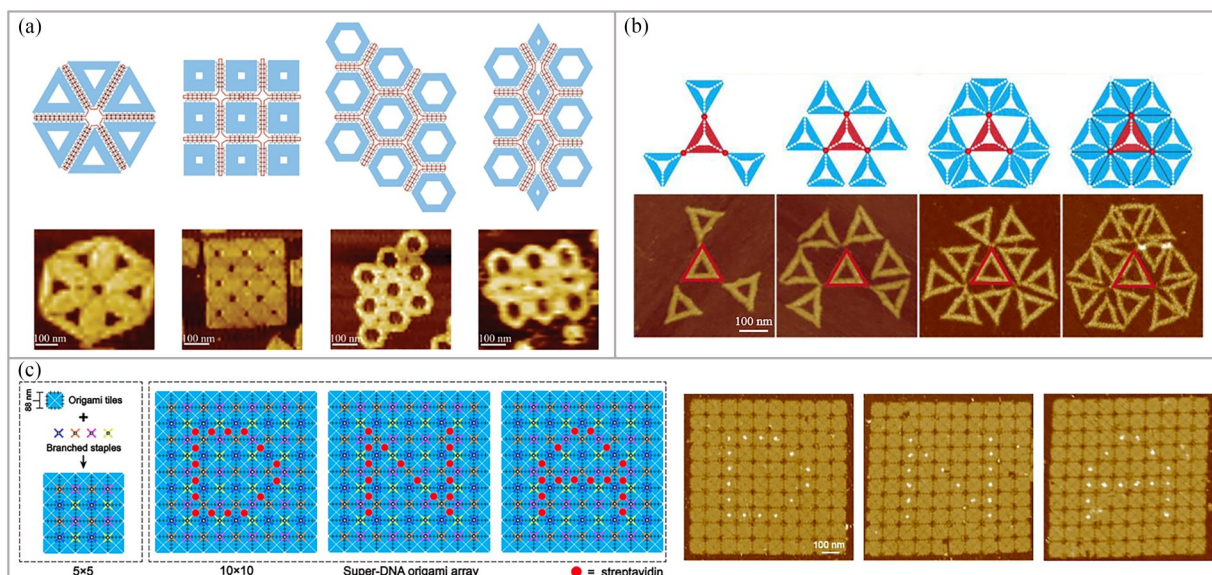


Fig. 1 Scaffold-mediated DNA superstructures. (a) Using pre-constructed scaffold frameworks to assemble DNA origami tiles into larger structures. (Reprinted with permission from Ref.[26]; Copyright (2011) American Chemical Society); (b) Assembling super DNA origami hierarchically using covalently bound branched staples (Reprinted with permission from Ref.[27]; Copyright (2021) American Chemical Society); (c) One-pot constructing super DNA origami efficiently using chemically conjugated branched staples (Reprinted with permission from Ref.[28]; Copyright (2024) American Chemical Society).

避免组装尺度的增加导致的结构应力累积，需要平衡结构中的刚柔性，最小化结构扭曲变形。因此，结合粘性末端的化学识别特征与碱基堆积的结构稳定性，可以满足可编程设计的需求。比如，Qian 课题组基于这一策略，以具有完全对称边缘(三角形每条边与另外两边均可互补配对)的三角形核酸折纸基元为基础，构筑了结构可编程的多面体组装结构^[31]。通过调控碱基堆积力和粘性末端之间的相互作用，在低单体浓度和高镁离子浓度条件下，三角形核酸折纸基元可以自组装形成菱形三十面体；而在高单体浓度和低镁离子浓度条件下，组装结构将从三十面体转成二维平面结构(图 2(a))。

自然界中，病毒多面体衣壳蛋白的空间闭环结构为调控核酸自组装结构的边界提供了启发。Dietz 课题组利用楔形 DNA 结构中凹凸区域的空间互补锁定和碱基堆叠的化学稳定作用，实现了核酸模块的多维延伸^[32]。该课题组随后拓展该方法用于三维闭环核酸结构，通过分层级自限制组装，将刚性、同源的三重对称核酸折纸单元组装为具有可设计边界的介观尺度多面体(图 2(b))^[33]。通过冷冻透射电子显微镜的断层扫描，证实了产物结构符合四面体、六面体和十二面体笼状结构的设计目标，其分子量分别达到 0.24、0.49 和

1.2 GDa。根据三角剖分(T 数)设计原则，该课题组还构筑了多种笼状结构(图 2(c))^[34]，产物的切面角度偏差在 5° 范围内，产率最高可达 95%，为后续实现仿生功能奠定了结构基础。

针对同源核酸组装结构的定位序列特异性不足导致结合位点难以精准寻址的问题，Weck 课题组提出了模块化组装新方法^[35]：在 x - y 平面，通过模块凸起部分和凹槽部分的空间互补与订书钉链的螺旋匹配以增强结构连接；在 z 方向上(双链轴向方向)，通过 3 条链组成的正交连接系统形成具有方向性的可寻址连接位点。基于这一设计，他们实现了近百个模块的精准连接(图 2(d))，最高产率可超过 90%。进而，通过改变正交连接系统的核酸序列及其布局，可得到超过 50000 种不同寻址功能的核酸折纸模块，兼具高结构灵活性和精准可寻址性，为复杂核酸超结构的可编程自组装提供了全新途径。

Lee 课题组利用应力调控了自限制组装过程^[36]。他们利用单链核酸的可控结合改变了核酸结构基元中边缘区域的特征长度，从而别构调控了结构基元之间的几何失配及组装过程的应力累积。因此，不同核酸基元之间的应变能限制了组装长度的自由增长，其组装长度方差完全由应变能决定—随着单体结构的亲和力增强，长度分布

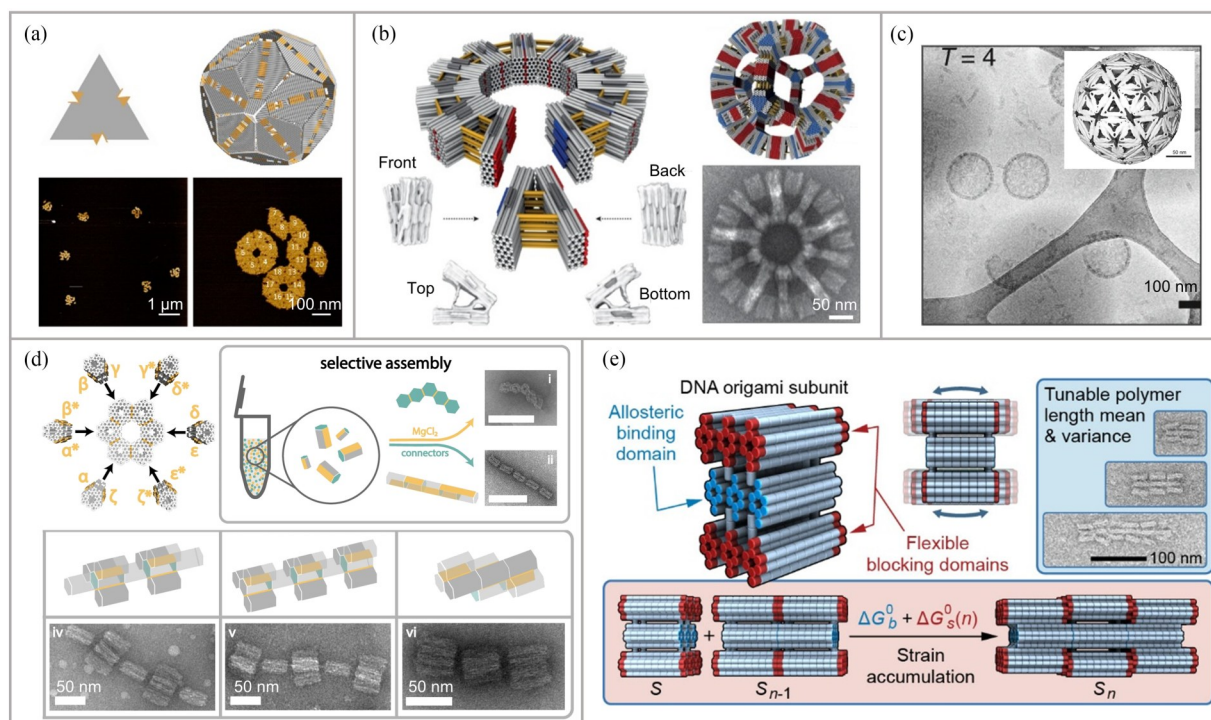


Fig. 2 Self-limiting self-assembly of DNA structures. (a) 2D triangular DNA origami structure enabling both 2D and 3D formations (Reprinted with permission from Ref.[31]; Copyright (2018) American Chemical Society); (b) Self-limiting assembly strategy based on homologous rigid DNA V-brick units to construct closed polyhedral (Reprinted with permission from Ref.[33]; Copyright (2017) Springer Nature); (c) Programmable icosahedral DNA shells through triangular subunits (Reprinted with permission from Ref.[34]; Copyright (2021) Springer Nature); (d) Selective DNA origami assembly through the multitude connections of DNA origami monomers. (Reprinted with permission from Ref.[35]; Copyright (2025) Springer Nature); (e) Stress-controlled DNA polymerization with oligonucleotide extensions and truncations to control polymer length distribution (Reprinted with permission from Ref.[36]; Copyright (2020) American Chemical Society).

趋于均一(图2(e)). 同时, 通过在结构基元中预设应力, 可以对终态长度进行定制. 该研究建立了应变能与自限制结构的长度分布之间的定量调控关系, 为介观尺度核酸结构的可控合成提供了新的调控策略.

2 边界非约束核酸自组装

在自限制核酸自组装过程中, 通过结构定位、空间互锁等受控生长机制, 在达到目标尺寸后会自动终止组装, 从而形成具有均一尺寸的结构. 而边界非约束的自组装结构则呈现出持续的成核与生长过程, 最终产物的尺寸往往较为多样^[37-39]. 相对于自限制核酸自组装结构, 边界非约束核酸自组装通过结构基元在二维或者三维空间的周期性组装, 可极大拓展介观尺度核酸结构的尺寸范围与生长速度. 进一步结合成核-生长路径调控与逆向设计算法, 可以实现多维度、大尺寸核酸晶格与非周期结构的高产率组装, 这也是

边界非约束核酸自组装的关键优势与发展方向.

2.1 二维非约束核酸结构

结构基元通过分子间相互作用方式(如碱基互补配对、空间位阻效应或者静电作用), 可在二维平面内自发组装形成微米尺度有序晶格结构. 受天然核酸单链组装机制的启发, Yan和Fan等合作提出了“元DNA”(Meta-DNA)自组装策略. 该研究以420 nm长的六股DNA双螺旋束作为基本结构基元, 通过在其表面设计具有特定互补配对能力的单链, 并优化基元的力学特征, 在介观尺度模拟了单链核酸分子的多种组装结构^[40], 包括基于多分支和Holliday交叉结、自折叠发卡结构、无边界约束的二维阵列和三维多面体/棱柱等复杂结构(图3(a)), 证明元DNA结构具有与单链核酸相似的编程组装特性. 同时, 以元DNA作为构筑单元可以简化介观尺度结构的组装路径, 降低组装大量单链核酸分子时所面临的动态过程制约.

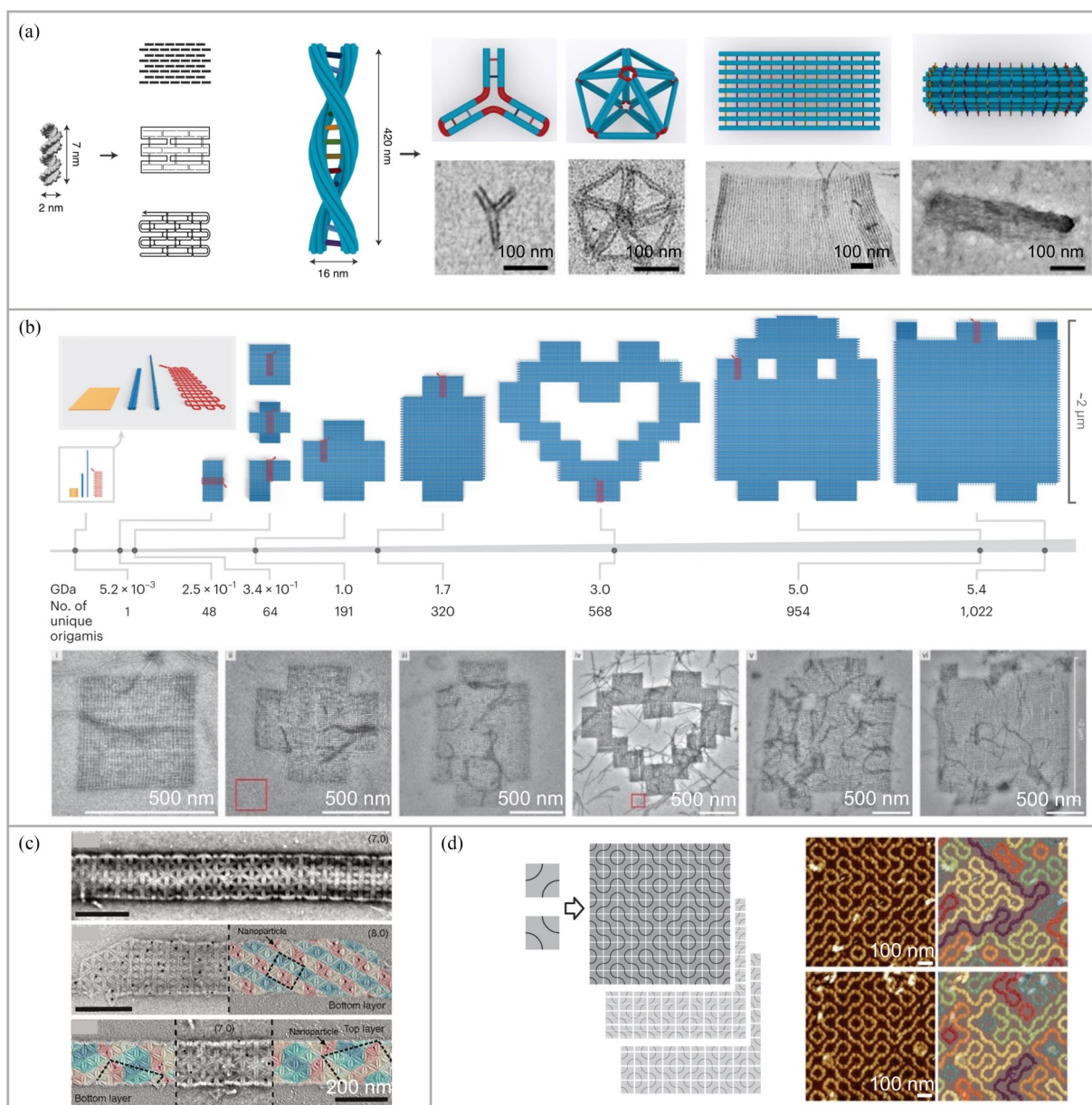


Fig. 3 Unconstrained self-assembly of 2D DNA structures. (a) ‘Meta-DNA’ strategy using six-helix bundle DNA origami as building blocks to form complex flexible structures (Reprinted with permission from Ref.[40]; Copyright (2020) Springer Nature); (b) Through crisscross growth strategy, finite and periodic DNA structures can be formed into microscale (Reprinted with permission from Ref.[41]; Copyright (2022) Springer Nature); (c) Through matrices of inter-subunit attractions, complex patterns can be selectively formed in self-closing assemblies (Reprinted with permission from Ref.[44]; Copyright (2024) AAAS); (d) Disorder truchet tiling design using a symmetric square DNA origami (Reprinted with permission from Ref.[47]; Copyright (2016) Springer Nature).

Shih 等以烤架状(gridiron)^[41]和方形 DNA 折纸结构^[42]作为晶种,控制了介观尺度核酸基元的交叉聚合过程,解决了核酸基元的成核、生长路径挑战,发展了具有高结构复杂度、结构可编程的大尺寸核酸结构组装方法.这种组装机制的关键在于其结合作用设计:一方面,不同核酸基元之间具有较弱的相互作用以抑制均相自发成核;

另一方面,强化晶种与基元之间的相互作用以触发热力学驱动的级联聚合路径,从而确保动态路径与目标产物的高度可控性.基于这一策略,该课题组构筑了包含 1022 种特异结构基元的边界约束结构,和最大尺寸超过 5 μm 的无边界约束结构,并定制了笑脸、拼图、哈佛大学校徽在内的复杂图案(图 3(b)).值得注意的是,该体系表现

出晶种介导的快速动力学特性, 为抑制复杂介观图案的动力学势阱提供了可选方案.

核酸结构基元沿二维(2D)或者三维(3D)方向的周期性组装能够实现微米尺度超晶格结构, 但组装过程的对称性约束及基元设计的复杂度往往限制了组装图案的复杂度. Rogers 等引入计算机图形学方法, 发展了基于对称性的逆向设计, 拓展了复杂核酸基元的设计原则并实现了周期性核酸晶格的二维延展^[43]. 通过平移对称性和旋转对称性匹配, 并调控折纸结构的相对取向与作用, 这一逆向设计策略可以在单一基元中最多引入 72 个 DNA 折纸结构, 并产生了 12 种不同结构的基元, 极大增加了二维非约束图案的基元复杂度, 该策略还可以与自限制策略协同, 定制具有不同直径、基元结构的管状核酸结构, 展现了高结构复杂度的介观核酸结构的可设计性(图 3(c))^[44].

在核酸表面分形图案化方面, Qian 等基于早期在算法介导阵列组装方向的研究^[45,46], 提出

基于随机 Truchet-tile 理论, 通过旋转核酸折纸基元的角度构筑复杂非周期图案, 包括随机环、迷宫和树状结构等^[47]. 以表面带有弧线的方形核酸折纸基元为例, 其在面内旋转 90° 可产生两种取向(图 3(d)). 通过将分支规则(节点的配置、直分支的长度)集成于这两种取向的局域连接特征, 可以实现大面积全局图案的有效编程, 建立了从简单构筑基元到复杂二维图案的桥梁.

2.2 三维非约束核酸结构

三维非约束核酸组装是指结构基元在三维空间内不受物理边界或者模板的约束, 组装形成微米尺度有序晶格结构. Yin 课题组开发的核酸砖瓦自组装策略摆脱了骨架核酸链与分层级自组装的原理制约, 以短链核酸为基础, 直接构筑微米尺寸的自组装结构. 由核酸砖瓦基元构成的晶胞可以沿着指定方向进行非约束延展, 形成具有特定厚度的一维或二维周期性晶体或准晶体图形^[48]. 这一自组装策略兼容于无机晶体材料的外延生长策略(图 4(a)), 降低了短链核酸之间不可

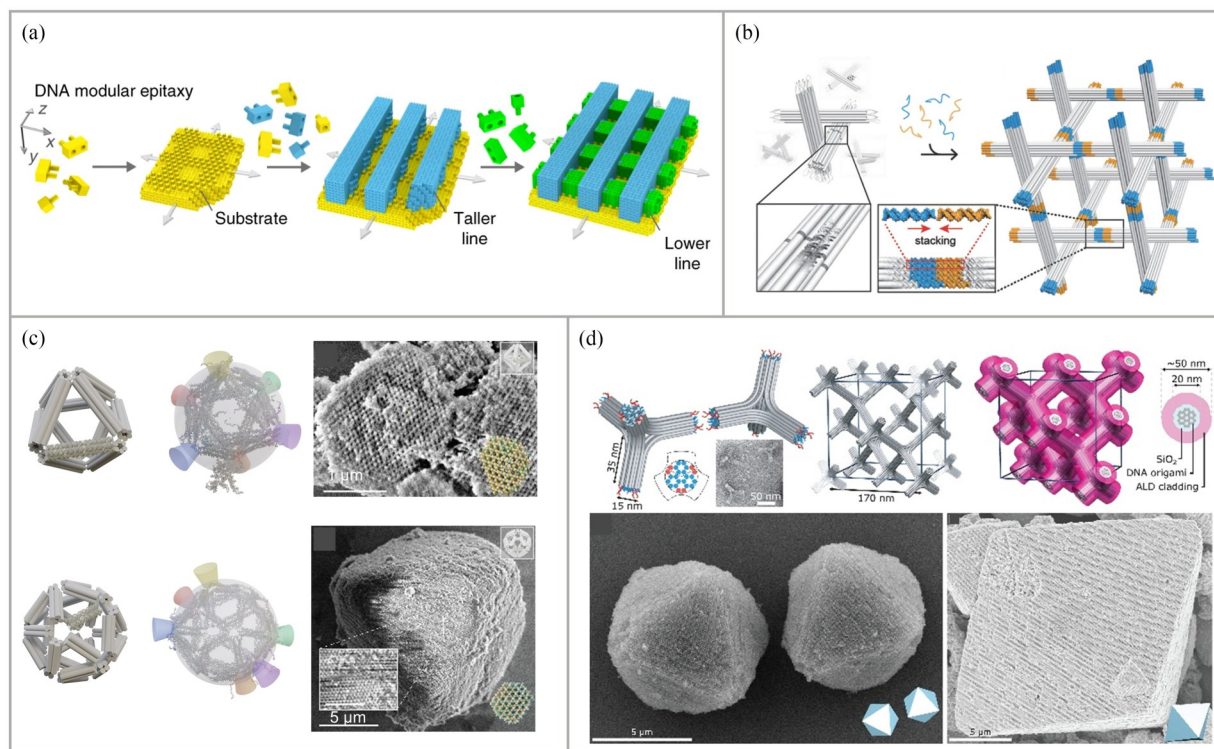


Fig. 4 Unconstrained self-assembly of 3D DNA structures. (a) DNA brick crystals are assembled through the DNA modular epitaxy strategy, forming microscale 3D DNA masks (Reprinted with permission from Ref.[21]; Copyright (2021) Springer Nature); (b) Using constrained triangular DNA origami as building blocks to build the DNA origami lattices (Reprinted with permission from Ref.[51]; Copyright (2018) Wiley-VCH GmbH); (c) Based on the patchy-particle interaction design algorithm with coarse-grained simulations, trap-free pyrochlore lattices were constructed (Reprinted with permission from Ref.[52]; Copyright (2024) AAAS); (d) The staggered conformation of neighboring tetrapods enabling the construction of diamond cubic lattice conformations (Reprinted with permission from Ref.[53]; Copyright (2024) AAAS).

控的竞争性成核-生长路径对组装产率的干扰, 从而通过阶段式调控核酸单链的投入种类、浓度以及反应温度, 以不同结构模块的分步外延生长提高了组装产率. 例如, 对于厚度为16层核酸双螺旋(沿y轴方向)的单晶薄膜, 其组装产率可以突破80%^[21,22].

为了进一步实现核酸基元在三维空间的非约束自组装, 必须克服基元模块取向偏差和内部应力分布不均等难点. 一般而言, 在核酸基元模块上设计对称性匹配的结合位点是最常用策略. 例如, Gang等以多面体核酸框架结构作为基元, 通过顶点处核酸单链的互补杂交, 形成具有规则孔洞的微米级三维超晶格^[49,50]. 类似地, Liedl等设计了三维张拉结构基元, 通过核苷酸链之间的碱基堆叠实现了组装基元的连接及在三维方向重复生长, 制备了三维DNA晶体(图4(b))^[51]. 由于三维结构的对称性约束, 上述晶格通常遵循能量最低构型, 如简单立方, 体心立方和面心立方等.

对于三维自组装晶格而言, 由于缺乏一个通用的设计框架, 造成晶格的组装和设计往往过于依赖经验和直觉. 同时, 三维自组装过程的路径竞争也导致了缺陷结构的生成, 显著制约了三维晶格的产率和组装效率. 为此, Šulc等将逆向设计的挑战转化为一个布尔可满足性问题^[52]. 首先将核酸基元转化为各向异性的斑点粒子模型, 并引入不同的作用力约束条件以增强粒子之间的相互作用并降低竞争性缺陷结构的生成. 进一步, 通过模拟组装过程, 反馈迭代作用力的约束条件, 直到粒子相互作用达到最大值, 并排除缺陷结构的干扰. 最后, 基于每个空间位置处对应的粒子特征, 形成八面体或二十面体核酸基元对应的核酸序列设计(图4(c)). 基于这一逆向设计, 可以实现尺寸为20 μm的辉钨矿型介观尺度超晶格.

Liedl和Posnjak等从应用角度出发, 面对致密堆积超晶格导致光子带隙小的问题, 提出构筑非致密堆积的钻石立方超晶格以进一步打开光子带隙^[53]. 但由于钻石立方晶格与六角钻石晶格具有相似的组装自由能, 因此传统的组装方法往往得到的是两者的混合物^[54]. 为此, 他们重新设计了四面体结构基元之间的相互作用, 确保60°的旋转构象(对应于钻石立方超晶格)具有最强的基元间结合作用; 而当构象偏离60°时, 结合作用

显著下降, 从而成功打破了不同对称性超晶格的能量简并性(图4(d)). 经过长时间多次退火处理, 有效实现了介观尺度钻石立方超晶格的选择性构筑及光学特性分析.

3 介观尺度核酸超结构的功能应用

通过在功能材料表面修饰具有特定序列的单链核酸结合位点, 可以实现功能材料在核酸模板表面的互补结合位点处的精确定位, 可实现以介观尺度核酸结构为模板的功能材料定向组装与加工. 本综述关注于无机纳米材料和柔性脂质体两类功能化自组装体系, 重点分析了这些材料在介观尺度下的组装原理.

3.1 无机材料的核酸介导组装

以程序化设计的核酸晶格结构作为模板, 通过碱基互补配对和空间限域作用, 可实现金属纳米颗粒、金属氧化物、碳纳米管或者硅纳米线等无机纳米材料的精准图案化, 构建具有周期排列特征的复合材料体系. Gang等采用类似于核酸超晶格的组装策略, 以方形DNA折纸模板和金属纳米颗粒为构筑基元, 通过基元表面序列互补核酸链的杂交, 组装了类三明治的周期性一维线性超结构, 最大长度接近1 μm^[55]. 基于DNA折纸模板的结构编程特性, 超结构内部纳米颗粒的数量、位置、尺寸和组成可被程序定制. 除了球形的金属纳米颗粒, 类似的组装策略还可以拓展至各向异性的金属纳米材料. 例如: Wang课题组利用DNA折纸模板介导一维金纳米棒的空间取向, 从而在三维空间内形成了具有特定手性的螺旋金属结构(左旋/右旋)^[56]. 相邻纳米棒的间距精确控制在14 nm, 夹角固定为45°, 最大各向异性因子可达~0.02. Ke, Lee和Wang等合作, 利用正交组装的核酸双层结构作为模板, 为金属纳米颗粒的组装提供了稳定、结构可编程的微米尺度框架平台(图5(a))^[57]. 研究表明, 即使在组装结构中存在少量的结构缺陷, 仍可以有效激发多种表面等离子激元的极化模式.

在更高的组装维度方向, Gang等利用中空核酸模板匹配不同尺寸的球形金属纳米颗粒, 从而通过编程核酸模板边缘链的序列调控了金属纳米颗粒的组装模式, 实现了一维直链式、拉链式或者二维网状结构等组装形貌^[58]. 此外, 基于不同组装模式的化学计量比调控, 他们在纳米尺度

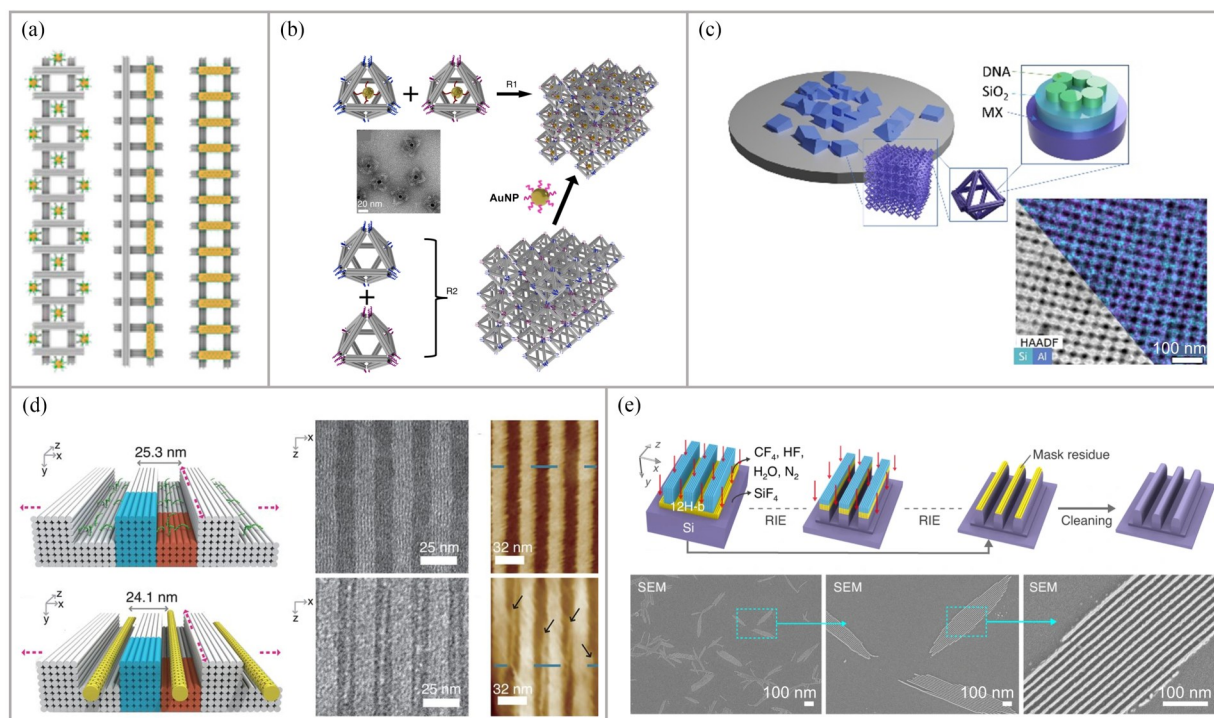


Fig. 5 DNA-mediated assembly of inorganic materials. (a) The stacked DNA hashtag tiles providing the robust long-range plasmonic resonance (Reprinted with permission from Ref.[57]; Copyright (2020) American Chemical Society); (b) Nucleic acid framework mediating the formation of metal nanoparticle superstructures (Reprinted with permission from Ref.[49]; Copyright (2020) Springer Nature); (c) Through the liquid-phase infiltration (LPI) and the vapor-phase infiltration (VPI) building the metal, metal oxide, and semiconductor frameworks. (Reprinted with permission from Ref.[60]; Copyright (2024) AAAS); (d) 3D nucleic acid assembly as templates for parallel, ultra-scaled carbon nanotube arrays (Reprinted with permission from Ref.[61]; Copyright (2020) AAAS); (e) Using DNA templates as masks to pattern the silicon via RIE (Reprinted with permission from Ref. [21]; Copyright (2021) Springer Nature).

模仿了著名的《维特鲁威人》图案.而在三维方向, Gang 等将金属纳米颗粒修饰到三维核酸框架模板的内部,通过核酸框架顶点之间的杂交作用调控纳米颗粒的配位数和连接方式,介导形成具有不同对称性的金属纳米颗粒超晶格^[49].这一方法可以将金属纳米颗粒的结构特征与介观尺度的晶格对称性解耦,形成具有广泛适用性的框架组装平台,兼容于不同尺度、形状的纳米颗粒(图 5(b)),而不会影响核酸框架晶格的整体对称性.

介观尺度的框架核酸模板不仅可以制备离散的金纳米颗粒,还可以制造连续无机结构.例如, Gang, Yeshurun 和 Nam 等合作,利用核酸框架超晶格构筑了三维超导结构^[59]和金属、金属氧化物、半导体的复杂三维框架^[60],发展了无机框架的普适介导制造策略(图 5(c)).其技术关键在于利用液相扩散或者基于原子层沉积的气相扩散,对三维框架核酸组装结构进行修饰,形成单

元素/混合元素的无机框架.断层重建成像结果证实了不同金属元素(Cu、Mo、Pt、Sn、W、In)、氧化物(ZnO、Al₂O₃、SiO₂)在框架核酸结构表面的连续覆盖.介导制造的铝掺杂氧化锌框架结构的导电性比单纯的二氧化硅纳米晶格的导电性提升了四个数量级,并展现出近带边紫外发射和宽谱缺陷发射的特征^[60].此外, Sun 和 Zhu 等采用电子束蒸发镀膜的方式,将金属蒸镀在三维核酸模板表面,从而实现了亚 20 nm 周期三维曲面金属结构的构筑^[22].

介观尺度核酸模板的单分子级结构分辨率与跨尺度有序结构,为突破现有光刻制造的分辨率极限、构筑超小尺寸先进节点半导体器件提供了精准材料制造能力. Yin 和 Sun 等以微米尺度的三维沟槽状核酸模板排列碳纳米管(carbon nanotube, CNT),获得了间距精准可调的等间距、平行 CNT 阵列^[61].通过在周期性沟槽结构底部修饰单链核酸抓手,可以捕获表面修饰有互补核酸链的

CNT. 同时, 核酸沟槽侧壁产生的空间限域效应能够抑制CNT的无序转动, 而沟槽侧壁与CNT表面核酸分子之间的静电斥力还能阻止CNT非特异团聚. 基于这些关键结构设计, 核酸模板的空间信息可以高保真度地转移至CNT阵列(图5(d)), 其中心距在24~10 nm范围内精准可调, 优于极紫外光刻的制造极限. 单根CNT的取向偏差小于 2° , 最高定位精度达到0.4 nm, 组装产率大于95%. 不仅限于溶液相组装, 上述核酸模板的三维结构还可以作为 CHF_3 反应离子刻蚀的掩膜, 直接介导单晶硅刻蚀, 获得高密度硅纳米结构阵列^[21]. 该方法获得的平行硅纳米线最小中心距为16.2 nm, 比3 nm或者5 nm节点的对应尺寸小40%以上(图5(e)). 综上, 以介观尺度核酸自组装结构为模板的材料制造工艺, 已表现出突破传统光刻工艺极限分辨率的潜力, 并连接了纳米尺度的功能材料与微米尺度的集成器件结构, 有望推动先进节点高性能半导体器件的规模制造与集成.

3.2 柔性脂质体的核酸介导组装

基于分子识别与核酸模板空间导向作用, 可精准调控不同尺度(从几十纳米到几百纳米)的脂质体自组装, 进一步构筑具有非天然几何形貌的

(如螺旋状、簇状或者环状)的人工囊泡体系, 为仿生膜体系的设计提供全新思路. Lin、Rothman和Shih等开发了基于核酸框架模板的单室囊泡制造策略^[62]. 他们通过核酸-硫醇-马来酰亚胺的交联修饰, 在轮状刚性框架模板内表面引入脂质体的成核位点, 并通过框架模板空间限域囊泡生长, 实现了不同尺寸(29、46、60和94 nm)的单室囊泡的稳定制备(图6(a)). 在此基础上, Lin课题组在笼状核酸框架的内表面定位修饰了脂质种子, 随后通过调节框架的尺寸、曲率、延展方向等结构特征, 成功制备了包括离散囊泡、管状、环状、螺旋状在内的多种脂质体结构(图6(b))^[63]. 同时, 核酸框架对于脂质体的空间限域作用还可以动态调控脂质体的形貌、功能. 例如, 与传统体外合成脂质体的方法不同, 通过链置换反应缩短介观尺度核酸框架的宽度、长度或改变空间曲率, 可以原位改变脂质体的对应结构参数, 为研究生物膜的融合机理提供了新的可能. 需要指出的是, 框架核酸模板的不同刚度与表面结合位点会影响脂质体的形成^[64]. 对于弹簧状框架核酸模板而言, 适当降低结构刚性并最大化表面结合位点的密度, 不仅能够显著提升膜结合效率, 还可形成直径更均一的管状脂质体结构.

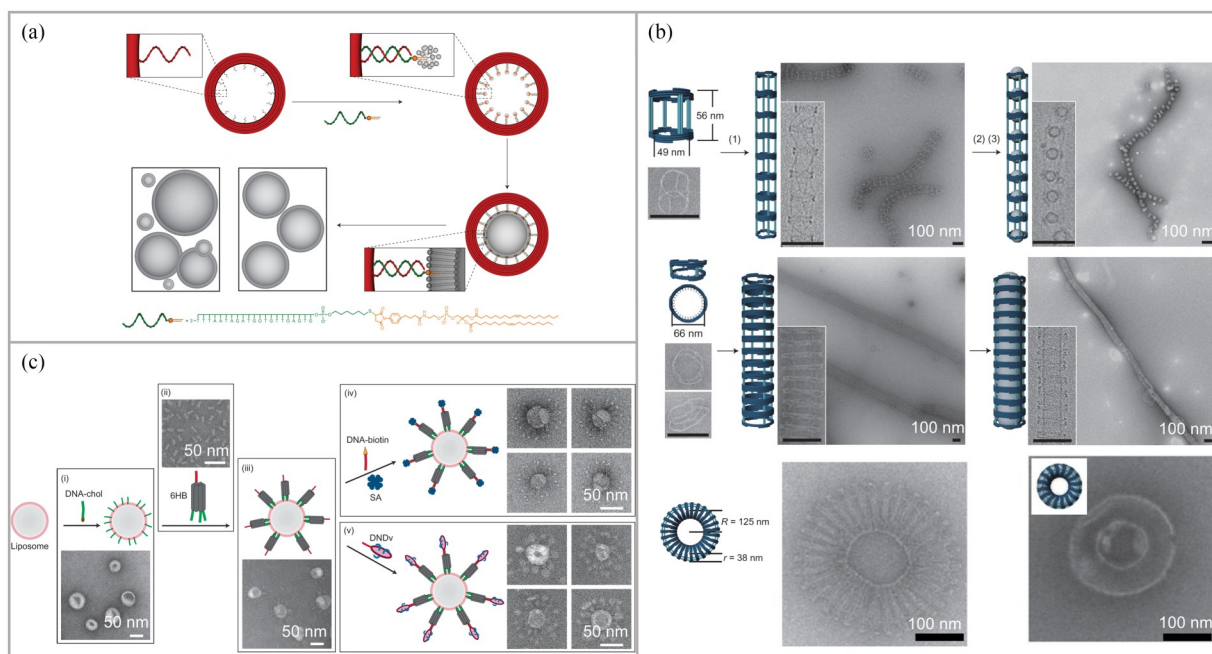


Fig. 6 DNA-mediated assembly of flexible liposomes. (a) Size-controlled vesicles by DNA origami rings as templates (Reprinted with permission from Ref.[62]; Copyright (2016) Springer Nature); (b) DNA-cage-controlled the formation of 1D and complex curvature liposome array (Reprinted with permission from Ref.[63]; Copyright (2017) Springer Nature); (c) Coating the liposome with six helix DNA origami forming the distance-defined liposome clusters (Reprinted with permission from Ref.[65]; Copyright (2023) Springer Nature).

在仿生膜的研究中,传统研究往往局限于单囊泡的线性聚集和解聚行为,而在囊泡的主动可控融合方面缺乏有效的调控工具.针对这一瓶颈,Chapman和Zhang等合作提出基于核酸自组装技术的膜融合调控系统^[65].该研究通过将核酸纳米结构锚定于脂质体的膜表面,构建了以脂质体为核心、核酸结构为表面连接位点的杂化组装体系.通过核酸结合位点之间的互补识别,主动调控了不同脂质体结构的结合特性,成功构筑了如脂质体-纳米盘复合物、间距可控的多维度脂质体团簇等多种复杂构型(图6(c)).虽然在脂质体表面引入核酸结构会阻断膜的自发融合,但在核酸互补识别构筑的介观尺度脂质体团簇中,较小的膜间距加速了SNARE蛋白复合物介导的膜融合过程,表现出核酸识别介导的阻断-触发双重调控模式.

除了在刚性核酸框架内部组装囊泡的策略,Kostiainen和Linko等以刚性的核酸模板作为成核位点,通过静电与疏水相互作用的协同调控,实现了多层脂质结构在核酸模板外表面的定向生长^[66].研究发现,核酸模板的力学特性对复合物形态具有决定性影响.在水-脂质结构界面,介观尺度一维核酸模板由于具有较高的柔性,能够通过扭转变形更深地嵌入脂质结构内部,从而降低表面作用能并促进脂质结构的融合,最终形成独特的“线团状”紧凑复合物结构.值得注意的是,这一组装方式将DNA结构封装于脂质结构内部,有效防止了DNase I对DNA纳米结构的降解,对于DNA结构的生物适用性有着重要的应用价值.

4 动态核酸结构

核酸发夹等小分子开关可以通过构型转换和链置换反应实现纳米尺度的动态行为.但受限于结构尺寸,这些动态行为通常局限于单分子层面简单的开合运动或等空间变换.介观尺度核酸组装技术的发展,拓展了构象的时空变化范围,为更复杂的动态结构调控提供了基础.通过多组分链置换反应(包含数十至数百条核酸链的竞争反应)或者外场能量输入(如光场、电场),可实现组装结构在二维和三维空间的构象切换、定向运动或者动态重组等可控变化行为.

基于单层核酸线框架结构, Kim课题组借鉴

折纸原理,通过框架区域的空间折叠,发展了可编程重构的核酸组装策略^[67].该设计以双螺旋束作为折叠的对齐边缘,同时在边缘区域引入DNA连接单元(包含8 nt的结合序列和3 nt间隔序列),作为空间折叠后的固定单元(图7(a)).通过加入“胶水链”,使连接单元相互结合,以折叠并固定框架区域;也可在折叠后,通过加入与“胶水链”互补配对的“释放链”实现连接单元的解锁,实现框架区域的可逆展开.双螺旋束的刚性过强或者胶水链的结合力太弱是导致框架折叠失败的主要原因.基于优化的固定单元设计,折叠构象的产率可以提升至90%左右,并能实现结构的可逆转变与多次折叠,充分证明了空间折叠策略的可靠性.不同于传统的静态结构设计策略,核酸折叠方法学通过将宏观折叠原理引入核酸纳米技术,并利用框架结构在亚百纳米尺度的可逆动态变化,成功构建了包括钻石形、心形、三角形在内的35种具有不同对称性的复杂结构,拓展了组装路径的动态设计原则.

Pei和Fan等合作,研究了动态核酸结构的拓扑特征对于信息计算的影响^[68].他们基于粘合与切割这两个基本的互逆操作,可逆改变了核酸结构的拓扑.例如:通过加入连接链与骨架链未配对区域的杂交,并引入结构弯曲与扭转的力学控制,可以将二维结构封闭为三维结构;而通过Toehold介导移除连接链后,三维连接点被切割使核酸结构重新恢复为二维.核酸折纸结构的拓扑转换改变了信息在30~40个不同节点之间的时空传递路径.从而基于调控同一种DNA折纸结构的拓扑变化对多元逻辑运算功能进行了编程,并在分子层面展示了拓扑计算的新范式(图7(b)).

通过Toehold进行链置换不仅可以在单结构基元内部实现拓扑结构的变化,还可以引发核酸折纸基元之间的重构反应并调控基元的连接特征. Qian等^[69]在核酸结构边缘设计了Toehold与分支迁移域,从而将单分子层级的链置换反应推广到百纳米层级,结构尺度提升了2个数量级.与单分子反应相类似,当具有特定边缘序列的折纸基元引入时,引发的链置换反应驱动了原有组装结构的逐渐解离,并激活了新的路径及组装结构.例如,以对应的结构基元作为引发剂,可以实现由剑形组装结构向蛇形结构的转化,证实了不同组装路径之间的低串扰,并丰富了介观尺度

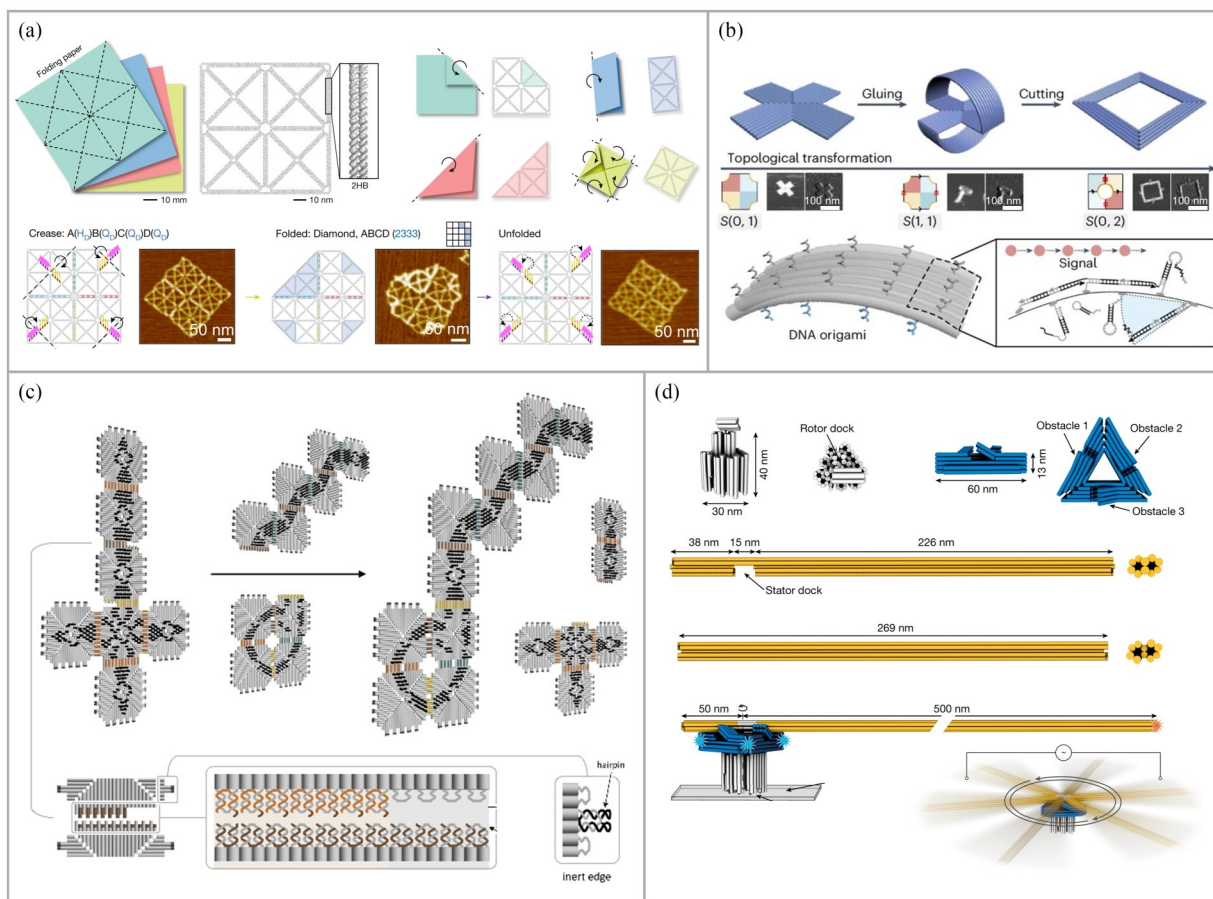


Fig. 7 Dynamic modularity of self-assembled DNA structures. (a) Paper-folding mechanism for programmable, reconfigurable DNA origami (Reprinted with permission from Ref.[67]; Copyright (2023) Springer Nature); (b) Incorporation of DNA toehold strands for molecular-level topological transformations (Reprinted with permission from Ref.[68]; Copyright (2024) Springer Nature); (c) Design of discontinuous DNA structural edges with toehold and tile displacement domain configurations (Reprinted with permission from Ref.[69]; Copyright (2023) AAAS); (d) DNA origami-based nanoscale rotary motors (Reprinted with permission from Ref.[70]; Copyright (2022) Springer Nature).

核酸结构的动态调控手段(图 7(c)). 需要指出的是, 由于折纸基元较慢的扩散常数及边缘的多步反应特征, 其链置换反应的特征时间往往在小时级别, 远大于单分子链的对应参数.

单向快速运动的分子机器往往因为液相环境中随机热扰动的影响而产生无序运动的错误. 与之相比, 基于核酸结构的分子机器由于其复杂且精密的结构设计, 表现出更好的工作稳定性, 但驱动这样的分子机器往往需要化学反应或改变环境参数以提供能量, 导致较低的工作频率. Dietz、Simmel 和 Golestanian 等合作, 提出一种由介观尺度 DNA 折纸结构(40 nm 高的基座和 550 nm 长的转子臂)构筑的单向旋转马达(图 7(d))^[70]. 在远离热平衡的工作条件下, 该马达通过自组装 DNA 结构组成的棘轮确保了单向旋转的物理可行性. 在能量输入方面, 他们利用非旋转的交流

电场产生定向移动的交变离子流, 在将时间平均的净作用力降为 0 的同时驱动了 DNA 马达的单向旋转. 最大角速度约为 250 r/min, 最大扭矩为 10 pN·nm, 接近 ATP 合成酶等高效天然分子机器水平, 从而为理解生物分子马达的工作机制、建立高效仿生模型系统奠定了基础.

5 总结与展望

随着核酸合成技术的持续进步与规模化发展, 合成成本已不再是制约核酸自组装技术应用的主要瓶颈. 目前, 基于组装路径的精准调控, 介观尺度核酸超结构在组装产率、结构复杂度等关键制造指标上持续取得突破; 在功能应用层面, 核酸超结构可介导无机材料与分子材料在介观尺度的精准组装, 拓展了其应用边界; 而动态核酸结构的复杂拓扑变换及仿生模拟, 展现了从

静态结构设计到动态路径设计带来的功能突破. 这些进展使得介观尺度核酸超结构逐渐成为连接纳米级结构精准度与电子信息、生物医疗等宏观尺度应用需求的关键纽带.

面向未来的产业应用需求, 精准控制跨尺度的核酸组装是关键所在. 当前无机纳米颗粒自组装技术已经可以实现从微观到宏观的跨尺度可控制备^[71,72], 及快速制备克级规模的宏观材料^[73]. 相比之下, 介观尺度核酸自组装结构向更大面积的宏观尺度扩展时, 往往面临结构刚性不足、缺陷结构频发以及组装路径复杂等挑战, 制约了在信息、生物、医学等方面的应用. 在结构刚性方面, 大面积核酸超晶格在脱溶剂过程中常出现小部分有序空间结构的坍塌变形, 显著影响了晶格的空间有序性和完整性. Fan、Yan 和 Liu 等提出利用表面硅固化的方法可以在一定程度上维持结构稳定性^[74,75]. 但由于前驱体扩散深度以及传质模式的限制, 对于尺寸超过百微米的核酸结构, 仍然面临流程复杂、固化程度不足而导致的结构部分变形等问题. 因此, 需要发展新型稳定化工艺, 以自上而下精密制造结构对自下而上的组装过程进行时空限域及力学支撑, 实现从介观到宏观的结构完整性和均一性.

在缺陷及路径控制方面, Sun 和 Zhu 课题组合作发现, 当核酸结构组装周期小于亚 10 nm 时, 组装结构容易陷入高维缺陷态^[22]. 通过增加

序列正交性可抑制由于熵增驱动的多晶界形成. 在自组装路径的优化方面, 未来可借助人工智能辅助设计发展合适的结构设计原则, 并引入催组装在内的动态路径设计策略^[76-78], 实现更大尺度(毫米级以上)低缺陷、复杂核酸结构的可控制备.

介观尺度核酸组装结构在光电器件方面的研究尚处于初步阶段. 目前, 核酸组装结构已经初步实现了光散射、透射或者发光性能的调控^[79-81], 并在光子晶体带隙调控方面取得进展^[53]. 然而, 在高维光场的精准调控方面(频率、波长、时间、振幅、自旋角动量等)仍缺乏系统性研究范式. 在电学性能探索方面, 现在工作多集中于分立基础电学元件的构筑阶段^[82-85], 对于放大电路、振荡器、滤波器等复杂电学系统的集成与性能优化仍存在技术挑战, 有待于结合介观尺度核酸组装结构的结构有序性与界面调控能力, 实现高性能光电器件的集成.

基于核酸结构本征的生物、医学兼容性, 未来的研究可聚焦于基于可编程核酸机器人的精准药物递送、微创手术工具的开发. 在合成生物学方向, 基于介观尺度核酸框架的高密度 DNA 存储技术, 可以突破传统存储技术的理论密度极限. 为实现上述目标, 需以应用需求为导向, 以规模化制备以及异质系统集成成为突破点, 推动关键技术从实验室创新向产业应用的转化.



作者简介: 陈雅鸿, 女, 1994年生, 现任厦门大学电子科学与技术学院副教授, 博士生导师. 2016、2021年在厦门大学化学化工学院分别获学士和博士学位, 2021~2025年在北京大学电子学院从事博士后研究. 2025年1月加入厦门大学开展独立研究. 主要从事核酸自组装及其在碳基生物电子领域中的应用研究.

REFERENCES

- 1 Seeman, N. C. Nucleic acid junctions and lattices. *J. Theor. Biol.*, **1982**, 99(2), 237-247.
- 2 Seeman, N. C.; Sleiman, H. F. DNA nanotechnology. *Nat. Rev. Mater.*, **2018**, 3, 17068.
- 3 Rothmund, P. W. K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*, **2006**, 440(7082), 297-302.
- 4 Dey, S.; Fan, C. H.; Gothelf, K. V.; Li, J.; Lin, C. X.; Liu, L. F.; Liu, N.; Nijenhuis, M. A. D.; Saccà, B.; Simmel, F. C.; Yan, H.; Zhan, P. F. DNA origami. *Nat. Rev. Meth. Primers*, **2021**, 1, 13.
- 5 Zhan, P. F.; Peil, A.; Jiang, Q.; Wang, D. F.; Mousavi, S.; Xiong, Q. C.; Shen, Q.; Shang, Y. X.; Ding, B. Q.; Lin, C. X.; Ke, Y. G.; Liu, N. Recent advances in DNA origami-engineered nanomaterials and applications. *Chem. Rev.*, **2023**, 123(7), 3976-4050.

- 6 Yin, P.; Hariadi, R. F.; Sahu, S.; Choi, H. M. T.; Park, S. H.; Labean, T. H.; Reif, J. H. Programming DNA tube circumferences. *Science*, **2008**, 321(5890), 824–826.
- 7 Douglas, S. M.; Marblestone, A. H.; Teerapittayanon, S.; Vazquez, A.; Church, G. M.; Shih, W. M. Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAo. *Nucleic Acids Res.*, **2009**, 37(15), 5001–5006.
- 8 Benson, E.; Mohammed, A.; Gardell, J.; Masich, S.; Czeizler, E.; Orponen, P.; Högberg, B. DNA rendering of polyhedral meshes at the nanoscale. *Nature*, **2015**, 523(7561), 441–444.
- 9 Veneziano, R.; Ratanalert, S.; Zhang, K. M.; Zhang, F.; Yan, H.; Chiu, W.; Bathe, M. Designer nanoscale DNA assemblies programmed from the top down. *Science*, **2016**, 352(6293), 1534.
- 10 Jun, H.; Zhang, F.; Shepherd, T.; Ratanalert, S.; Qi, X. D.; Yan, H.; Bathe, M. Autonomously designed free-form 2D DNA origami. *Sci. Adv.*, **2019**, 5(1), eaav0655.
- 11 Jun, H.; Wang, X.; Bricker, W. P.; Bathe, M. Automated sequence design of 2D wireframe DNA origami with honeycomb edges. *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1), 5419.
- 12 Kuzyk, A.; Schreiber, R.; Fan, Z. Y.; Pardatscher, G.; Roller, E. M.; Högele, A.; Simmel, F. C.; Govorov, A. O.; Liedl, T. DNA-based self-assembly of chiral plasmonic nanostructures with tailored optical response. *Nature*, **2012**, 483(7389), 311–314.
- 13 Acuna, G. P.; Möller, F. M.; Holzmeister, P.; Beater, S.; Lalkens, B.; Tinnefeld, P. Fluorescence enhancement at docking sites of DNA-directed self-assembled nanoantennas. *Science*, **2012**, 338(6106), 506–510.
- 14 Douglas, S. M.; Bachelet, I.; Church, G. M. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, **2012**, 335(6070), 831–834.
- 15 Li, S. P.; Jiang, Q.; Liu, S. L.; Zhang, Y. L.; Tian, Y. H.; Song, C.; Wang, J.; Zou, Y. G.; Anderson, G. J.; Han, J. Y.; Chang, Y.; Liu, Y.; Zhang, C.; Chen, L.; Zhou, G. B.; Nie, G. J.; Yan, H.; Ding, B. Q.; Zhao, Y. L. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. *Nat. Biotechnol.*, **2018**, 36(3), 258–264.
- 16 Liu, S. L.; Jiang, Q.; Zhao, X.; Zhao, R. F.; Wang, Y. N.; Wang, Y. M.; Liu, J. B.; Shang, Y. X.; Zhao, S.; Wu, T. T.; Zhang, Y. L.; Nie, G. J.; Ding, B. Q. A DNA nanodevice-based vaccine for cancer immunotherapy. *Nat. Mater.*, **2021**, 20(3), 421–430.
- 17 Li, L.; Yin, J.; Ma, W.; Tang, L. G.; Zou, J. H.; Yang, L. Z.; Du, T.; Zhao, Y.; Wang, L. H.; Yang, Z.; Fan, C. H.; Chao, J.; Chen, X. Y. A DNA origami device spatially controls CD95 signalling to induce immune tolerance in rheumatoid arthritis. *Nat. Mater.*, **2024**, 23(7), 993–1001.
- 18 Yin, J.; Wang, S. Y.; Wang, J. H.; Zhang, Y. W.; Fan, C. H.; Chao, J.; Gao, Y.; Wang, L. H. An intelligent DNA nanodevice for precision thrombolysis. *Nat. Mater.*, **2024**, 23(6), 854–862.
- 19 Trofymchuk, K.; Glembockyte, V.; Grabenhorst, L.; Steiner, F.; Vietz, C.; Close, C.; Pfeiffer, M.; Richter, L.; Schütte, M. L.; Selbach, F.; Yaadav, R.; Zähringer, J.; Wei, Q. S.; Ozcan, A.; Lalkens, B.; Acuna, G. P.; Tinnefeld, P. Addressable nanoantennas with cleared hotspots for single-molecule detection on a portable smartphone microscope. *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 950.
- 20 Schmid, S.; Stömmer, P.; Dietz, H.; Dekker, C. Nanopore electro-osmotic trap for the label-free study of single proteins and their conformations. *Nat. Nanotechnol.*, **2021**, 16(11), 1244–1250.
- 21 Shen, J.; Sun, W.; Liu, D.; Schaus, T.; Yin, P. Three-dimensional nanolithography guided by DNA modular epitaxy. *Nat. Mater.*, **2021**, 20(5), 683–690.
- 22 Chen, Y. H.; Yang, C. Y.; Zhu, Z.; Sun, W. Suppressing high-dimensional crystallographic defects for ultra-scaled DNA arrays. *Nat. Commun.*, **2022**, 13(1), 2707.
- 23 Ong, L. L.; Hanikel, N.; Yaghi, O. K.; Grun, C.; Strauss, M. T.; Bron, P.; Lai-Kee-Him, J.; Schueder, F.; Wang, B.; Wang, P. F.; Kishi, J. Y.; Myhrvold, C.; Zhu, A.; Jungmann, R.; Bellot, G.; Ke, Y. G.; Yin, P. Programmable self-assembly of three-dimensional nanostructures from 10,000 unique components. *Nature*, **2017**, 552(7683), 72–77.
- 24 Tikhomirov, G.; Petersen, P.; Qian, L. L. Fractal assembly of micrometre-scale DNA origami arrays with arbitrary patterns. *Nature*, **2017**, 552(7683), 67–71.
- 25 Marchi, A. N.; Saaem, I.; Vogen, B. N.; Brown, S.; LaBean, T. H. Toward larger DNA origami. *Nano Lett.*, **2014**, 14(10), 5740–5747.
- 26 Zhao, Z.; Liu, Y.; Yan, H. Organizing DNA origami tiles into larger structures using preformed scaffold frames. *Nano Lett.*, **2011**, 11(7), 2997–3002.
- 27 Li, Y.; Pei, J.; Lu, X. H.; Jiao, Y. F.; Liu, F. S.; Wu, X. H.; Liu, J. B.; Ding, B. Q. Hierarchical assembly of super-DNA origami based on a flexible and covalent-bound branched DNA structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143(47), 19893–19900.

- 28 Wang, Y. A.; Wang, H.; Li, Y.; Yang, C. P.; Tang, Y.; Lu, X. H.; Fan, J.; Tang, W. T.; Shang, Y. X.; Yan, H.; Liu, J. B.; Ding, B. Q. Chemically conjugated branched staples for super-DNA origami. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(6), 4178–4186.
- 29 Rajendran, A.; Endo, M.; Katsuda, Y.; Hidaka, K.; Sugiyama, H. Programmed two-dimensional self-assembly of multiple DNA origami jigsaw pieces. *ACS Nano*, **2011**, 5(1), 665–671.
- 30 Woo, S.; Rothmund, P. W. K. Programmable molecular recognition based on the geometry of DNA nanostructures. *Nat. Chem.*, **2011**, 3(8), 620–627.
- 31 Tikhomirov, G.; Petersen, P.; Qian, L. L. Triangular DNA origami tilings. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140(50), 17361–17364.
- 32 Gerling, T.; Wagenbauer, K. F.; Neuner, A. M.; Dietz, H. Dynamic DNA devices and assemblies formed by shape-complementary, non-base pairing 3D components. *Science*, **2015**, 347(6229), 1446–1452.
- 33 Wagenbauer, K. F.; Sigl, C.; Dietz, H. Gigadalton-scale shape-programmable DNA assemblies. *Nature*, **2017**, 552(7683), 78–83.
- 34 Sigl, C.; Willner, E. M.; Engelen, W.; Kretzmann, J. A.; Sachenbacher, K.; Liedl, A.; Kolbe, F.; Wilsch, F.; Ali Aghvami, S.; Protzer, U.; Hagan, M. F.; Fraden, S.; Dietz, H. Programmable icosahedral shell system for virus trapping. *Nat. Mater.*, **2021**, 20(9), 1281–1289.
- 35 Weck, J. M.; Heuer-Jungemann, A. Fully addressable designer superstructures assembled from one single modular DNA origami. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1), 1556.
- 36 Berengut, J. F.; Wong, C. K.; Berengut, J. C.; Doye, J. P. K.; Ouldridge, T. E.; Lee, L. K. Self-limiting polymerization of DNA origami subunits with strain accumulation. *ACS Nano*, **2020**, 14(12), 17428–17441.
- 37 Schulman, R.; Winfree, E. Synthesis of crystals with a programmable kinetic barrier to nucleation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104(39), 15236–15241.
- 38 Zenk, J.; Billups, M.; Schulman, R. Optimizing component-component interaction energies in the self-assembly of finite, multicomponent structures. *ACS Omega*, **2018**, 3(12), 18753–18761.
- 39 Schaffter, S. W.; Scalise, D.; Murphy, T. M.; Patel, A.; Schulman, R. Feedback regulation of crystal growth by buffering monomer concentration. *Nat. Commun.*, **2020**, 11(1), 6057.
- 40 Yao, G. B.; Zhang, F.; Wang, F.; Peng, T. H.; Liu, H.; Poppleton, E.; Šulc, P.; Jiang, S. X.; Liu, L.; Gong, C.; Jing, X. X.; Liu, X. G.; Wang, L. H.; Liu, Y.; Fan, C. H.; Yan, H. Meta-DNA structures. *Nat. Chem.*, **2020**, 12(11), 1067–1075.
- 41 Wintersinger, C. M.; Minev, D.; Ershova, A.; Sasaki, H. M.; Gowri, G.; Berengut, J. F.; Corea-Dilbert, F. E.; Yin, P.; Shih, W. M. Multi-micron crisscross structures grown from DNA-origami slats. *Nat. Nanotechnol.*, **2023**, 18(3), 281–289.
- 42 Minev, D.; Wintersinger, C. M.; Ershova, A.; Shih, W. M. Robust nucleation control via crisscross polymerization of highly coordinated DNA slats. *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 1741.
- 43 Hayakawa, D.; Videbæk, T. E.; Grason, G. M.; Rogers, W. B. Symmetry-guided inverse design of self-assembling multiscale DNA origami tilings. *ACS Nano*, **2024**, 18(29), 19169–19178.
- 44 Videbæk, T. E.; Hayakawa, D.; Grason, G. M.; Hagan, M. F.; Fraden, S.; Rogers, W. B. Economical routes to size-specific assembly of self-closing structures. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(27), eado5979.
- 45 Barish, R. D.; Schulman, R.; Rothmund, P. W. K.; Winfree, E. An information-bearing seed for nucleating algorithmic self-assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2009**, 106(15), 6054–6059.
- 46 Schulman, R.; Yurke, B.; Winfree, E. Robust self-replication of combinatorial information via crystal growth and scission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2012**, 109(17), 6405–6410.
- 47 Tikhomirov, G.; Petersen, P.; Qian, L. L. Programmable disorder in random DNA tilings. *Nat. Nanotechnol.*, **2017**, 12(3), 251–259.
- 48 Ke, Y. G.; Ong, L. L.; Sun, W.; Song, J.; Dong, M. D.; Shih, W. M.; Yin, P. DNA brick crystals with prescribed depths. *Nat. Chem.*, **2014**, 6(11), 994–1002.
- 49 Tian, Y.; Lhermitte, J. R.; Bai, L.; Vo, T.; Xin, H. L.; Li, H. L.; Li, R. P.; Fukuto, M.; Yager, K. G.; Kahn, J. S.; Xiong, Y.; Minevich, B.; Kumar, S. K.; Gang, O. Ordered three-dimensional nanomaterials using DNA-prescribed and valence-controlled material voxels. *Nat. Mater.*, **2020**, 19(7), 789–796.
- 50 Wang, S. T.; Minevich, B.; Liu, J. F.; Zhang, H. H.; Nykypanchuk, D.; Byrnes, J.; Liu, W.; Bershady, L.; Liu, Q.; Wang, T.; Ren, G.; Gang, O. Designed and biologically active protein lattices. *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 3702.
- 51 Zhang, T.; Hartl, C.; Frank, K.; Heuer-Jungemann, A.; Fischer, S.; Nickels, P. C.; Nickel, B.; Liedl, T. 3D DNA origami crystals. *Adv. Mater.*, **2018**, 30(28), 1800273.

- 52 Liu, H.; Matthies, M.; Russo, J.; Rovigatti, L.; Narayanan, R. P.; Diep, T.; McKeen, D.; Gang, O.; Stephanopoulos, N.; Sciortino, F.; Yan, H.; Romano, F.; Šulc, P. Inverse design of a pyrochlore lattice of DNA origami through model-driven experiments. *Science*, **2024**, 384(6697), 776–781.
- 53 Posnjak, G.; Yin, X.; Butler, P.; Bienek, O.; Dass, M.; Lee, S.; Sharp, I. D.; Liedl, T. Diamond-lattice photonic crystals assembled from DNA origami. *Science*, **2024**, 384(6697), 781–785.
- 54 Romano, F.; Sanz, E.; Sciortino, F. Crystallization of tetrahedral patchy particles in silico. *J. Chem. Phys.*, **2011**, 134(17), 174502.
- 55 Tian, C.; Cordeiro, M. A. L.; Lhermitte, J.; Xin, H. L.; Shani, L.; Liu, M. Z.; Ma, C. L.; Yeshurun, Y.; DiMarzio, D.; Gang, O. Supra-nanoparticle functional assemblies through programmable stacking. *ACS Nano*, **2017**, 11(7), 7036–7048.
- 56 Lan, X.; Lu, X. X.; Shen, C. Q.; Ke, Y. G.; Ni, W. H.; Wang, Q. B. Au nanorod helical superstructures with designed chirality. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137(1), 457–462.
- 57 Wang, P. F.; Huh, J. H.; Park, H.; Yang, D. L.; Zhang, Y. W.; Zhang, Y. L.; Lee, J.; Lee, S.; Ke, Y. G. DNA origami guided self-assembly of plasmonic polymers with robust long-range plasmonic resonance. *Nano Lett.*, **2020**, 20(12), 8926–8932.
- 58 Liu, W. Y.; Halverson, J.; Tian, Y.; Tkachenko, A. V.; Gang, O. Self-organized architectures from assorted DNA-framed nanoparticles. *Nat. Chem.*, **2016**, 8(9), 867–873.
- 59 Shani, L.; Michelson, A. N.; Minevich, B.; Fleger, Y.; Stern, M.; Shaulov, A.; Yeshurun, Y.; Gang, O. DNA-assembled superconducting 3D nanoscale architectures. *Nat. Commun.*, **2020**, 11(1), 5697.
- 60 Michelson, A.; Subramanian, A.; Kisslinger, K.; Tiwale, N.; Xiang, S. T.; Shen, E.; Kahn, J. S.; Nykypanchuk, D.; Yan, H. F.; Nam, C. Y.; Gang, O. Three-dimensional nanoscale metal, metal oxide, and semiconductor frameworks through DNA-programmable assembly and templating. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(2), eadl0604.
- 61 Sun, W.; Shen, J.; Zhao, Z.; Arellano, N.; Rettner, C.; Tang, J. S.; Cao, T. Y.; Zhou, Z. Y.; Ta, T.; Streit, J. K.; Fagan, J. A.; Schaus, T.; Zheng, M.; Han, S. J.; Shih, W. M.; Maune, H. T.; Yin, P. Precise pitch-scaling of carbon nanotube arrays within three-dimensional DNA nanotrenches. *Science*, **2020**, 368(6493), 874–877.
- 62 Yang, Y.; Wang, J.; Shigematsu, H.; Xu, W. M.; Shih, W. M.; Rothman, J. E.; Lin, C. X. Self-assembly of size-controlled liposomes on DNA nanotemplates. *Nat. Chem.*, **2016**, 8(5), 476–483.
- 63 Zhang, Z.; Yang, Y.; Pincet, F.; Llaguno, M. C.; Lin, C. X. Placing and shaping liposomes with reconfigurable DNA nanocages. *Nat. Chem.*, **2017**, 9(7), 653–659.
- 64 Grome, M. W.; Zhang, Z.; Lin, C. X. Stiffness and membrane anchor density modulate DNA-nanospring-induced vesicle tubulation. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(26), 22987–22992.
- 65 Zhang, Z.; Feng, Z. M.; Zhao, X. W.; Jean, D.; Yu, Z. H.; Chapman, E. R. Functionalization and higher-order organization of liposomes with DNA nanostructures. *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1), 5256.
- 66 Julin, S.; Nonappa, Shen, B. X.; Linko, V.; Kostianen, M. A. DNA-origami-templated growth of multilamellar lipid assemblies. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(2), 827–833.
- 67 Kim, M.; Lee, C.; Jeon, K.; Lee, J. Y.; Kim, Y. J.; Lee, J. G.; Kim, H.; Cho, M.; Kim, D. N. Harnessing a paper-folding mechanism for reconfigurable DNA origami. *Nature*, **2023**, 619(7968), 78–86.
- 68 Ji, W.; Xiong, X. W.; Cao, M. Y.; Zhu, Y.; Li, L.; Wang, F.; Fan, C. H.; Pei, H. Encoding signal propagation on topology-programmed DNA origami. *Nat. Chem.*, **2024**, 16(9), 1408–1417.
- 69 Sarraf, N.; Rodriguez, K. R.; Qian, L. L. Modular reconfiguration of DNA origami assemblies using tile displacement. *Sci. Robot.*, **2023**, 8(77), eadfl511.
- 70 Pumm, A. K.; Engelen, W.; Kopperger, E.; Isensee, J.; Vogt, M.; Kozina, V.; Kube, M.; Honemann, M. N.; Bertolin, E.; Langecker, M.; Golestanian, R.; Simmel, F. C.; Dietz, H. A DNA origami rotary ratchet motor. *Nature*, **2022**, 607(7919), 492–498.
- 71 Han, H. X.; Kallakuri, S.; Yao, Y.; Williamson, C. B.; Nevers, D. R.; Savitzky, B. H.; Skye, R. S.; Xu, M. Y.; Voznyy, O.; Dshemuchadse, J.; Kourkoutis, L. F.; Weinstein, S. J.; Hanrath, T.; Robinson, R. D. Multiscale hierarchical structures from a nanocluster mesophase. *Nat. Mater.*, **2022**, 21(5), 518–525.
- 72 Vargo, E.; Ma, L.; Li, H.; Zhang, Q. T.; Kwon, J.; Evans, K. M.; Tang, X. C.; Tovmasyan, V. L.; Jan, J.; Arias, A. C.; Destailats, H.; Kuzmenko, I.; Ilavsky, J.; Chen, W. R.; Heller, W.; Ritchie, R. O.; Liu, Y.; Xu, T. Functional composites by programming entropy-driven nanosheet growth. *Nature*, **2023**, 623(7988), 724–731.
- 73 Santos, P. J.; Gabrys, P. A.; Zornberg, L. Z.; Lee, M. S.; MacFarlane, R. J. Macroscopic materials assembled from nanoparticle superlattices. *Nature*, **2021**, 591(7851), 586–591.

- 74 Liu, X. G.; Zhang, F.; Jing, X. X.; Pan, M. C.; Liu, P.; Li, W.; Zhu, B. W.; Li, J.; Chen, H.; Wang, L. H.; Lin, J. P.; Liu, Y.; Zhao, D. Y.; Yan, H.; Fan, C. H. Complex silica composite nanomaterials templated with DNA origami. *Nature*, **2018**, 559(7715), 593–598.
- 75 Jing, X. X.; Zhang, F.; Pan, M. C.; Dai, X. P.; Li, J.; Wang, L. H.; Liu, X. G.; Yan, H.; Fan, C. H. Solidifying framework nucleic acids with silica. *Nat. Protoc.*, **2019**, 14(8), 2416–2436.
- 76 Wahl, C. B.; Aykol, M.; Swisher, J. H.; Montoya, J. H.; Suram, S. K.; Mirkin, C. A. Machine learning-accelerated design and synthesis of polyelemental heterostructures. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(52), eabj5505.
- 77 Dijkstra, M.; Luijten, E. From predictive modelling to machine learning and reverse engineering of colloidal self-assembly. *Nat. Mater.*, **2021**, 20(6), 762–773.
- 78 Yang, Z. Z.; Yorke, S. K.; Knowles, T. P. J.; Buehler, M. J. Learning the rules of peptide self-assembly through data mining with large language models. *Sci. Adv.*, **2025**, 11(13), eadv1971.
- 79 Glembockyte, V.; Grabenhorst, L.; Trofymchuk, K.; Tinnefeld, P. DNA origami nanoantennas for fluorescence enhancement. *Acc. Chem. Res.*, **2021**, 54(17), 3338–3348.
- 80 Chen, C.; Luo, X.; Kaplan, A. E. K.; Bawendi, M. G.; MacFarlane, R. J.; Bathe, M. Ultrafast dense DNA functionalization of quantum dots and rods for scalable 2D array fabrication with nanoscale precision. *Sci. Adv.*, **2023**, 9(32), eadh8508.
- 81 Gür, F. N.; McPolin, C. P. T.; Raza, S.; Mayer, M.; Roth, D. J.; Steiner, A. M.; Löffler, M.; Fery, A.; Brongersma, M. L.; Zayats, A. V.; König, T. A. F.; Schmidt, T. L. DNA-assembled plasmonic waveguides for nanoscale light propagation to a fluorescent nanodiamond. *Nano Lett.*, **2018**, 18(11), 7323–7329.
- 82 Bai, R. B.; Du, Y. H.; Xu, A. Q.; Hu, Y.; Erickson, J. R.; Hui, L. W.; Chen, J.; Xiong, F.; Liu, H. T. DNA-based strategies for site-specific doping. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(1), 2005940.
- 83 Aryal, B. R.; Ranasinghe, D. R.; Westover, T. R.; Calvopiña, D. G.; Davis, R. C.; Harb, J. N.; Woolley, A. T. DNA origami mediated electrically connected metal: semiconductor junctions. *Nano Res.*, **2020**, 13(5), 1419–1426.
- 84 Tapio, K.; Leppiniemi, J.; Shen, B. X.; Hytönen, V. P.; Fritzsche, W.; Toppari, J. J. Toward single electron nanoelectronics using self-assembled DNA structure. *Nano Lett.*, **2016**, 16(11), 6780–6786.
- 85 Chen, Y. H.; Zhao, M. Y.; Ouyang, Y. F.; Zhang, S. H.; Liu, Z. H.; Wang, K. X.; Zhang, Z. X.; Liu, Y. X.; Yang, C. Y.; Sun, W.; Shen, J.; Zhu, Z. Biotemplated precise assembly approach toward ultra-scaled high-performance electronics. *Nat. Protoc.*, **2023**, 18(10), 2975–2997.

Review

Mesoscale DNA Superstructures and Their Emerging Applications in Electronics and Synthetic Biology

Yi-fan Ouyang¹, Xin-yu Deng¹, Jie Shen², Ya-hong Chen^{3*}

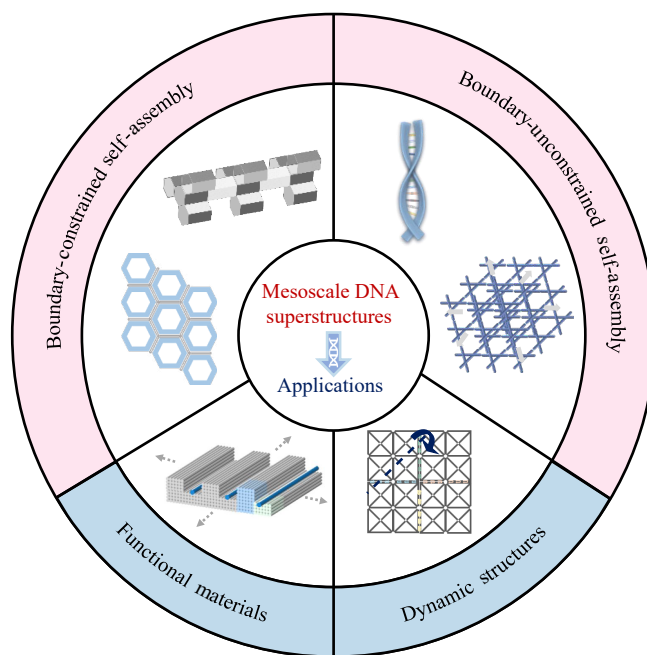
(¹School of Electronics, ²School of Materials Science and Engineering, Peking University, Beijing 100871)

(³School of Electronic Science and Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract Through precise base pairing and directional backbone folding, mesoscale nucleic acid superstructures are formed with specific morphologies and functions near the micron scale. Facing the challenge of fabricating functional micron-scale DNA superstructures, this review discusses the design of building blocks, assembly methodologies, and the thermodynamics and kinetics of boundary-constrained and boundary-unconstrained self-assembly. Based on these strategies, mesoscale DNA templates with larger dimension and more complex topologies are obtained. These strategies also provide guidance for improving assembly yield and precision. Additionally, this review systematically summarizes the multiscale integration mechanisms of DNA superstructures with inorganic and lipid materials, highlighting the potential of using DNA nanostructures as templates to break the fabrication limits of traditional micro-/nano-fabrication resolution. Furthermore, dynamic

* Corresponding author: Ya-hong Chen, E-mail: chenyahong@xmu.edu.cn

DNA structures, with their programmable interactions and multi-stimuli responsiveness, can overcome the limitations of traditional static structures, enabling precise control of complex motions, such as biomimetic mechanical movements. Finally, this review prospects the application opportunities of mesoscale nucleic acid superstructures in synthetic biology and nano-optoelectronic devices, offering new technological pathways to bridge the gap between the microscale and macroscale.



Keywords Nucleic acid self-assembly, Mesoscopic scale, Functional materials, Dynamic structures