



二维 DNA 晶体的程序化设计与自组装的研究进展

陈亚清 宋 琤 肖守军* 游效曾

(配位化学国家重点实验室, 南京大学化学化工学院, 南京 210093)

摘要: 按照 Watson-Crick 的碱基配对原则, 在理论上能够人工设计与合成 DNA 碱基序列并自组装成任何一维和二维结构的 DNA 晶体。DNA 分子这种底端向上(bottom-up)的自组装模式为我们提供了一种精确合成纳米材料的方法。本文将从程序化设计、合成刚性的 DNA 分子瓦(DNA tile)、分子瓦自组装成二维 DNA 晶体以及二维 DNA 晶体作为模板在纳米技术中的应用等方面展开, 简述这一新奇的并且有着潜在应用前景的研究领域的最新进展。

关键词: 二维 DNA 晶体; DNA 分子瓦; 程序化设计; 自组装

中图分类号: O611.4; O743+.52 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2005)10-1443-07

The Programmable Design and Self-assembly of Two-Dimensional DNA Crystals

CHEN Ya-Qing SONG Cheng XIAO Shou-Jun* YOU Xiao-Zeng

(State Key Laboratory of Coordination Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

Abstract: Molecular self-assembly presents a bottom-up approach to the fabrication of objects specified with nanometer precision. DNA molecular structures and intermolecular interactions are particularly amenable to design and create complex molecular objects. In this paper, the design of DNA tiles, self-assembly of two dimensional DNA arrays and the recent progress in this prospective field have been briefly reviewed.

Key words: 2D DNA crystal; DNA tile; programmable design; self-assembly

0 引 言

纳米材料通常定义为粒径大小范围在 10^{-9} ~ 10^{-7} m 之间的原子簇、分子或晶体构成的材料。精确构筑纳米材料的结构是化学家和材料科学家追求的目标。从理论上来说有两种基本方式构筑纳米材料, 即从“顶端向下”(top-down)和由“底端向上”(bottom-up)的方式。利用化学键从小的结构单元(分子级)组装成大的结构(宏观物质)是行之有效的从底端向上的方式。自然界中各物种就是通过这种方式形成了千变万化、姿态各异的结构和功能^[1]。分子的自组装不

仅降低了合成所需要的能量, 而且加大了识别的准确性, 从而保证了自组装的重现度和精确度^[2]。自组装可以分为两大类^[3]: (1) 分子自发地聚集成特殊的聚集态, 例如膜、小泡、胶束、液晶和固体; (2) 通过设计结合位点使分子排列聚集成复杂的结构。第一种方法因为缺少特定的分子间作用力, 自然生长为主, 人为控制为辅。第二种方法能精确定位原子和分子的排列顺序, 形成有序的纳米结构。程序化设计具有特殊功能的周期结构将有可能实现人工控制的纳米级自组装功能材料。

生物纳米技术的主要目的是寻找一种合理、简

收稿日期: 2005-06-20。收修改稿日期: 2005-09-14。

国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No.2004AA302G12)。

*通讯联系人。E-mail: sjxiao@netra.nju.edu.cn

第一作者: 陈亚清, 男, 27 岁, 博士研究生; 研究方向: DNA 纳米技术。

便的方法来构筑新的功能材料,例如具有独特几何形状的纳米器件及其衍生物,尤其是那些具有周期排列的物质^[4-7]。自组装具有宏观结构的纳米材料需要满足三个要求^[8]:(1) 可知的基元间的分子相互作用;(2) 可以预知的产物结构;(3) 基元结构具有刚性。前两个要求对于控制自组装产物的拓扑结构最重要,而将具有几何形状的纳米级分子自组装成宏观材料则要求基元结构具有一定的刚性。

作为分子建筑模块,DNA 有很多优势。Watson 和 Crick 于 1953 年发现的生物体基本遗传物质 DNA 的碱基配对原则和双螺旋结构推动了 50 年来分子生物学的飞速发展。2 个不同单链上的 A 和 T 经 2 个氢键、G 和 C 经 3 个氢键配对而形成双螺旋链,DNA 双螺旋的平均直径约 2 nm,2 个相邻碱基之间的距离 0.34~0.36 nm,两个相邻碱基之间的夹角为 36°,沿其中心轴旋转 1 周有 10~10.6 个碱基,旋转 1 周的高度(即螺距)为 3.4 nm。Watson-Crick 碱基互补原则是 DNA 作为纳米材料建筑单元的首要条件,它确保 DNA 分子相互配对结合形成纳米结构并且具有极高的重现精度。人工合成的含有 10~100 个碱基的 DNA 单链分子是构成晶体最基本的结构单元。20 世纪 70 年代基因工程发明了将 DNA 片断连接起来的方法^[9],80 年代合成化学家研究出方便快捷的合成短链 DNA 片断的方法^[10],从而能方便地对 DNA 进行修饰,例如利用维生素 H、荧光标记、交联基团、限制性核酸内切酶、DNA 连接酶或拓扑异构酶对 DNA 进行修饰和调控。由此,利用人工合成的 DNA 链,通过程序化设计进而自组装 DNA 链成各种纳米结构或分子器件成为可能(图 1)。

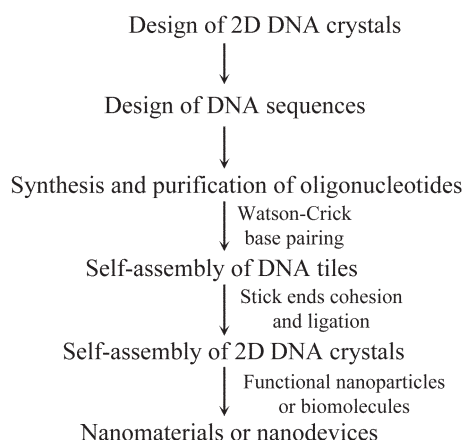


图 1 DNA 晶体的程序化设计与自组装的过程示意图

Fig.1 Scheme of programmable design and self-assembly of DNA crystals

DNA 分子在地球上几亿年的存在和进化使得 DNA 分子成为自然界中最精确和最能程序化自组装的稳定体系之一。但是在分子功能材料和纳米科学领域,DNA 这个超级建筑模块(building block)在很长一段时间内未能被化学家和材料科学家充分地认识和利用。

本文将结合最新进展着重讨论程序化设计、合成刚性 DNA 分子瓦(DNA tile),分子瓦之间通过粘性末端(sticky-end)彼此自组装成二维 DNA 晶体,以及二维 DNA 晶体作为模板在纳米技术领域的应用等。

1 构成 DNA 晶体的刚性分子——DNA 分子瓦(DNA tile)

DNA 纳米技术起源于对基因重组过程的中间物质的研究^[11]。DNA 成为纳米材料的建筑模块的重要原因是它能够形成周期排列,但是它形成宏观周期排列的最大障碍是缺少刚性。四臂的交叉分子虽然能形成网状结构,但网状结构的交叉角度不固定,不同的交叉角度会形成不同的产物^[12]。Leontis^[13]设计的三臂 DNA 交叉分子,尽管它只有一个首选的连接方向,按该方向连接生成的产物种类较少,但它仍然不是刚性结构^[14]。我们将由多条 DNA 寡核苷酸链通过碱基互补配对组成的具有一定刚性的 DNA 分子单元称为 DNA 分子瓦(DNA tile),它是构成 DNA 晶体的建筑模块(图 2)。在 DNA 晶体的程序化设计和

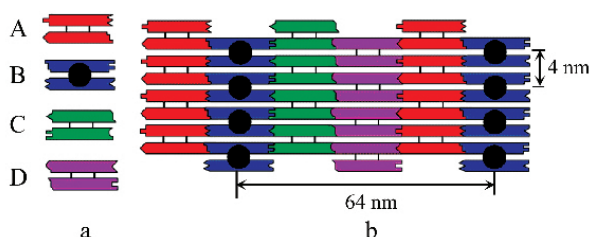


图 2 4 种 DNA 分子瓦自组装二维 DNA 晶体的示意图
(a) A、B、C、D 是 4 种有不同粘性末端的 DNA 分子瓦,B 分子瓦上包含 2 个伸出晶体平面并且由 DNA 链构成的突起结构,分别在平面两边,在图中用实心黑点表示;(b) DNA 分子瓦通过粘性末端相互匹配自组装二维 DNA 晶体。

Fig.2 Sketch map of assembly steps for the 2D DNA crystal
(a) A, B, C, D are four kinds of DNA tiles with different sticky-ends. Each molecular tile B contains two protruding structures that extend out of the crystal plane, one above and one below. The filled circles in the figure represent the protruding structures; (b) DNA tiles self-assemble to a 2D DNA crystal by cross-association of sticky-ends.

自组装过程中,必须通过分子瓦的粘性末端自组装成宏观的晶体。粘性末端由 4~6 个碱基组成,在适当的缓冲溶液和温度条件下,粘性末端会彼此按照 Watson-Crick 碱基互补原则配对,使 DNA 分子瓦相互连接成晶体,因此粘性末端就像是家具上的榫头。一个好的木匠能用最巧妙、最省时、最省料的方法把木材打成家具,那么一个好的 DNA 纳米技术科学家就要利用 DNA 的性质生长成足够大的、结构多样的晶体,并进一步将其发展成为具有生命力的新学科。

1.1 Holliday 结(Junction)

DNA 双螺旋是拓扑线性的分子,沿中心轴方向没有分支,但是人工设计合成的 DNA 碱基序列能组成具有分支的 DNA 分子瓦(Branched DNA)^[11],它是生物学上有重要意义的 Holliday 结的异构体(Holliday 结是基因重组过程的中间体^[15])。对 Holliday 结

的研究直接导致了 DNA 纳米技术的诞生,二维 DNA 晶体甚至被认为是 Holliday 结的重要衍生物。如图 3a 所示,4 条两两相同(1 和 3、2 和 4)又两两相互配对(1 和 2、3 和 4)的碱基序列组成了自然界的 Holliday 结。这个对称的结构相互交叉,但是由于 DNA 的对称性破坏了 Holliday 结的稳定,容易发生交叉点迁移,妨碍了对这类分子的进一步研究和利用。Seeman^[16]通过设计适当的 DNA 碱基序列(1 和 3、2 和 4 的碱基序列不相同)削弱其对称性从而使交叉点固定下来,成为一个稳定的四臂交叉分子(图 3b),我们称其为有分支的 DNA 分子瓦。在有分支的分子瓦上设计粘性末端^[17],使其与另外的有分支的分子瓦相互配对连接,形成比线性 DNA 分子复杂的结构,如二维环形、平面格子、结和三维笼状结构等(图 3c)。

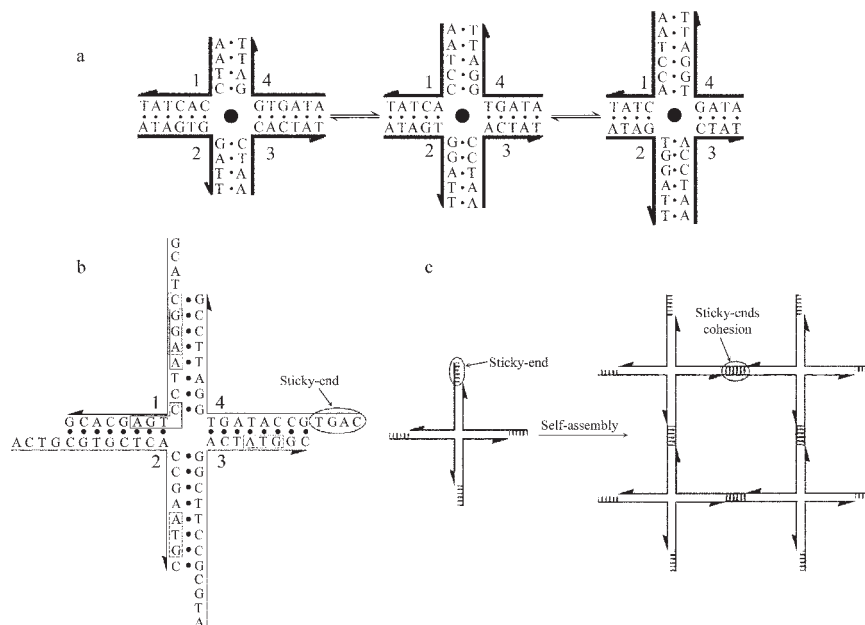


图 3 (a) Holliday 结交叉点的迁移;(b) 一个稳定的有分支的 DNA 分子瓦;
(c) 有分支的 DNA 分子瓦通过粘性末端相互配对连接在一起

Fig.3 (a) Migration of a branched DNA junction; (b) a stable branched DNA tile; (c) formation of a two-dimensional lattice from the stable branched DNA tiles with sticky-ends

1.2 反平行的双交叉 DNA 分子瓦(DX 分子瓦)

其他类型的稳定 DNA 分子瓦都比有分支的 DNA 分子瓦结构复杂,因此它们能形成更加复杂的宏观结构。图 4 是 6 种 DNA 交叉分子瓦的示意图,图中字母“D”表示双交叉(double crossover),即存在 2 个交叉点,而有分支的 DNA 分子瓦中只有一个交叉点。相对于双螺旋主体的方向,字母“A”表示 DNA 链 3' 到 5' 端的方向与主体反平行(antiparallel),字母“P”表示与主体平行(parallel)。2 个交叉点之间偶数

个半螺圈(half turn)用字母“E”表示,奇数个半螺圈用字母“O”表示。DAE+J 指 DAE 类型的分子瓦中间延伸出一个由 DNA 链构成的发夹型结构(图 2a 中的 B 分子瓦上的凸起)。

DNA 双交叉分子瓦由 2 个四臂交叉分子连接组成^[18]。DX 分子瓦已经被用于基因重组过程中有双链断裂过程的中间体的研究^[19]。双交叉分子瓦有 5 种异构体^[18],反平行的 DAE、DAO 和平行的 DPE、DPOW、DPON。平行的双交叉 DNA 分子瓦在非变性

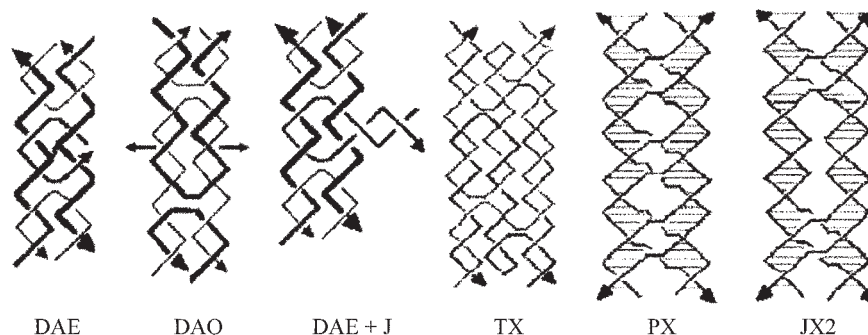


图 4 多个交叉点的 DNA 分子瓦的示意图

Fig.4 Sketch of DNA crossover tiles

凝胶电泳时不稳定,因此不能作为 DNA 纳米技术的建筑模块^[18];反平行的双交叉 DNA 分子瓦比较稳定。研究表明 DAE 具有最好的刚性。通过在 DAE 上添加一个发夹型结构,可以将功能化的纳米粒子引入到 DNA 晶体中。

2 个 DX 分子共用 1 个双螺旋结构形成 TX (TX:triple crossover)分子瓦。若 2 条双螺旋之间存在多个交叉的结构,则称之为 PX (PX:parallel crossover)分子瓦。对应于 PX 结构,只有两个相邻的双交叉的结构,称为 JX2 分子瓦(图 4)。与单一的 DX 分子瓦相比,多个 DX 分子瓦结合在一起形成的复杂分子瓦,具有更优越的稳定性和刚性。

2 DNA 分子瓦自组装成的二维 DNA 晶体

DNA 纳米技术的最大优点是:(1) 能够程序设计合成精确到纳米级的宏观物质;(2) 实现了在纳米范围内精确控制材料的结构;(3) 反应原理简单,结果可靠。DNA 纳米技术的一个重要载体就是二维 DNA 晶体,以其为模板能够将具有光、电、磁等性质的分子和纳米粒子精确地自组装构成分子(纳米)线路和器件。

2.1 由 Holliday 结组装成的二维 DNA 晶体

Holliday 结不是天生的刚性分子,但是通过多个 Holliday 结结合在一起能形成具有刚性的、结构更大的分子瓦。Seeman^[21]用 4 个六螺旋距长的双螺旋组成一个有 4 个 Holliday 结和 4 个粘性末端的菱形分子瓦,从而自组装成一维排列(图 5a)。在该分子瓦的 8 条臂上都修饰上粘性末端,自组装得到二维周期阵列(图 5b)。这些研究表明设计的菱形分子瓦是稳定的,而且具有很好的刚性。Seeman 在 2002 年又

报道了^[22]通过 Holliday 结形成二维周期排列测定 Holliday 结的交叉角度。用相同的菱形分子瓦自组装成了二维周期排列(如图 5b),AFM 观测到两个平行方向周期为 19.8 nm × 20.4 nm,交叉角度约为 43°。这个结果与 Holliday 晶体分析^[23]测定的交叉角度 40°非常吻合,而且在晶体中 Holliday 结的叠加方向和在 DNA 晶体中的方向也是一致的,都是右手螺旋。

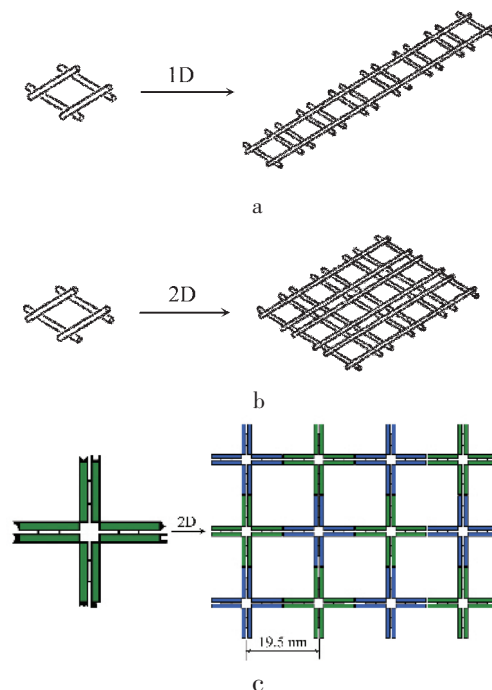


图 5 Holliday 结形成一维和二维的 DNA 晶体结构
Fig.5 1D and 2D self-assembly produces a latticework of DNA by Holliday Junctions

Hao^[24]设计了 1 个由 4 个 Holliday 结自组装而成的二维正方形网状结构格子(图 5c)。分子瓦由 9 条寡核苷酸链组成,形成 4 个 Holliday 结,虽然每个 Holliday 结是柔软的,但当和其他 3 个结合在一起

后,通过非变性凝胶电泳表征,该分子瓦具有一定的刚性。这个分子瓦本身可以形成相互匹配的粘性末端,也可以由 2 个分子瓦的粘性末端相互匹配,形成二维网状格子,同时还观察到少量管状产物。在分子瓦中间修饰上维生素 H,形成二维 DNA 晶体后可以和抗生蛋白链菌素相接。管状的产物则可以用来作为形成纳米材料的模板形成一维纳米线。

Liu^[25]等设计了 1 个由 5 条 DNA 链组成的刚性三角形分子瓦,三角形的每一个顶点是一个有分支的四臂分子瓦,每条边由一根双螺旋构成,这个三角形交叉分子瓦通过非变性凝胶电泳分析是稳定的,形成的三角形内角平衡在 60° 左右。将设计好的 5 条等量的 DNA 链放入保温桶降温形成如图 6a 所示的二维排列。在三角形分子瓦的不同部位设计合适的粘性末端,可以得到不同的拓扑结构。Chelyapov 设计^[26]了类似的三角形分子瓦,自组装成了六边形的二维周期阵列(图 6b)。与 Liu 的区别是

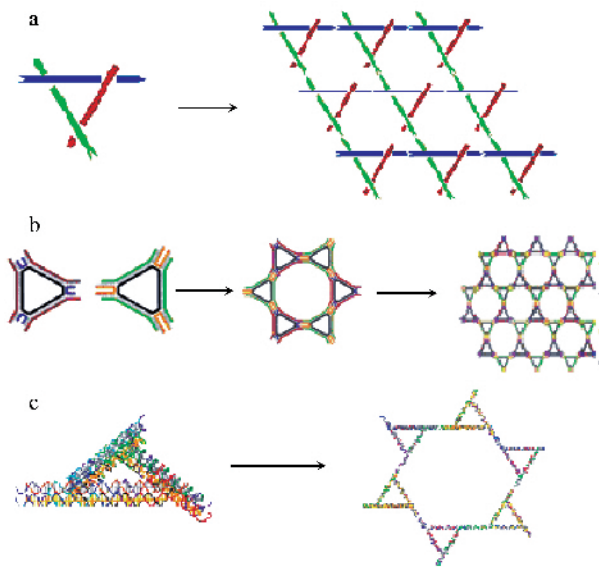


图 6 三角形 DNA 分子瓦形成的二维网状结构

Fig.6 Branched triangle DNA tiles self-assemble into 2D DNA crystals

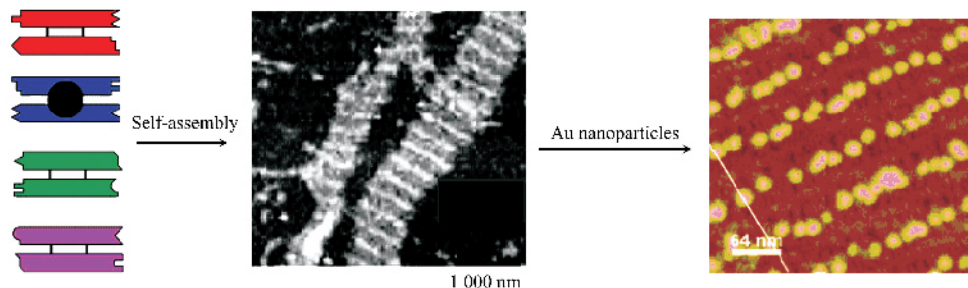


图 7 二维 DNA 晶体的自组装和 DNA 分子支架与纳米粒子的杂交

Fig.7 Self-assembly of gold nanoparticle arrays templated on a 2D DNA scaffold

三角形分子瓦之间通过两个双螺旋粘性末端相连接,而且双螺旋的轴是弯曲的,因此得到的产物是准六边形的。

2.2 由 DX 分子瓦自组装成的二维 DNA 晶体

反平行的双交叉 DNA 分子瓦(DX 分子瓦)有很好的刚性,是一个重要的构筑模块,这常用来自组装具有不同拓扑结构的晶体。Winfree 首次^[27]报道了通过设计 DX 分子瓦形成不同拓扑结构的二维 DNA 晶体,因为 DNA 双螺旋的结构是已知的,因此通过设计分子瓦中碱基的个数就能人工控制分子瓦的大小。在 Winfree 的实验中 DX 分子瓦约 $2 \text{ nm} \times 4 \text{ nm} \times 13 \text{ nm}$ 或 $2 \text{ nm} \times 4 \text{ nm} \times 16 \text{ nm}$ 大小,通过粘性末端相互匹配自组装成为二维 DNA 晶体 ($2 \mu\text{m} \times 8 \mu\text{m}$, 高度 $1 \sim 2 \text{ nm}$)。在某个 DX 分子瓦上修饰一个发夹型结构(即 DAE+J 型分子瓦)作为拓扑标记,得到了线间距为 25 nm 、 33 nm 、 64 nm (图 2, 图 7)的条纹拓扑结构,同时这个发夹型结构可以和修饰过的纳米粒子例如金纳米粒子^[28]、银纳米粒子和 C_{60} 等通过共价键或者离子键结合,形成纳米线路和器件。这些研究表明,能够通过设计、合成结构特殊的 DX 分子瓦从而得到不同拓扑构象的 DNA 晶体。此外也可以在晶体表面上通过碱基配对来增加或除去发夹结构。Liu^[29]通过酶切反应将含有限制性位点的发夹型结构从晶体表面除去,改变晶体表面的图案。通过对晶体表面的修饰可以增加二维 DNA 晶体表面的多样性,从而在控制宏观物质的结构。

利用双交叉分子瓦上有无发夹型结构分别表示 1 和 0, Hao^[30]设计了包含信息的 DX 分子瓦,自组装成五位条形码图案的 DNA 晶体,每个条形码由 5 种 DX 分子瓦构成。在论文中他给出了条形码为 01101 的晶体的 AFM 图片。这个晶体约 75 nm 宽,相邻近的两个条带距离是 16 nm , 相邻远的两个条带之间的距离是 31 nm 。

Seeman^[31]设计了由双交叉分子构成的三角形刚

性分子瓦(图 6c),三角形的每条边都是一个 DX 分子瓦,这样的结构和前面提到的 Chelyapov 设计的由双螺旋构成的三角形分子瓦相比,具有更好的刚性。这个三角形的每个顶点有两个粘性末端,使粘性末端的匹配性变得更加完善。6 个这样的三角形分子瓦可以构成一个准六边形结构,最后得到的二维 DNA 晶体的结构是准六边形的蜂巢状。实验说明交叉分子具有更好的刚性。

2.3 TX 和其它类型 DNA 分子瓦

TX 分子瓦由 3 个双螺旋结构连接在一起而且它们的中心轴共平面。LaBean^[32]设计了不同的 TX 分子瓦,A 和 B 通过匹配的粘性末端连接在一起,形成二维 AB 格子。格子中间的空隙正好可以填充一个双螺旋或者填充 TX 结构的 C'(C'是 C 旋转 90°后的样子),可以在二维格子的表面形成线状拓扑条纹结构 ABCD 阵列(如图 8)。

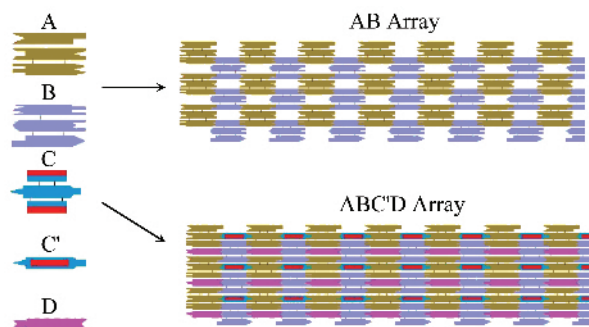


图 8 由 2 个 TX 分子瓦,1 个旋转 90°的 TX 分子瓦和 1 个双螺旋形成的二维 DNA 晶体

Fig.8 Two-dimensional crystal composed of two TX molecules, a rotated TX molecule, and a double helical molecule

3 结论与展望

Winfree 提出^[20]设计合适的二维 DNA 晶体可以用来进行 DNA 计算;可以作为基底来组装其他超分子或纳米粒子,形成特殊的纳米结构或超分子器件;通过某些特定的设计可以使二维的 DNA 晶体扩展成三维的结构,从而作为其他超分子客体的主体。二维 DNA 晶体自组装技术在分子功能和纳米材料的控制合成上具有其独特性:首先,构成 DNA 晶体的整个序列是可编程的;其次,能够将分散的具有不同光、电、磁等性质的分子和纳米粒子单元按照 Watson-Crick 的碱基配对原则,直接从溶液中精确自组装,构成分子(纳米)线路和器件,用来进行逻辑运算、二进制数的存储^[33]和制造 DNA 纳米机器等。

但是二维 DNA 晶体也存在着先天的不足,晶体稳定存在的温度范围和 pH 值范围较窄,晶体必须在缓冲溶液中自组装。本文作者之一与 Seeman 教授合作从事 DNA 晶体为支架的纳米线路及器件的组装研究,2002 年首次实现了纳米金粒子(1.4 nm)的二维点阵组装^[28a]。在 DNA 晶体上组装蛋白质^[24]或其他生物分子,可以控制结合位点之间的距离,用来研究蛋白质之间的相互作用和蛋白质与 DNA 的相互作用。DNA 分子瓦在理论上能用来产生任何想要的二维和三维分子线路和结构,这些被控制合成的晶体材料和纳米器件具有广泛的化学、催化、光电、磁学和机械性能,DNA 纳米自组装技术的高度程序化设计和精确的自组装生长被认为是未来由底端向上的(bottom-up)分子器件和纳米制造术中的核心技术之一。

参考文献:

- [1] Preece J, Stoddart F. *Nanotechnology in Medicine and the Biosciences*. Netherlands: Gordon & Breach Publishers, **1996**. 211~230
- [2] Zimmerman S C, Zeng F, Reichert D E C, et al. *Science*, **1996**,**271**:1095~1098
- [3] Bell T W. *Science*, **1996**,**271**:1077~1078
- [4] Robinson B H, Seeman N C. *Prot. Eng.*, **1987**,**1**:295~300
- [5] Kimball A, Guo Q, Lug M, et al. *J. Bio. Chem.*, **1990**,**265**: 6544~6547
- [6] Seeman N C. *Nanotechnology*, **1991**,**2**:149~159
- [7] Li X, Yang X, Qi J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**,**118**:6131~6140
- [8] Liu B, Leontis N B, Seeman N C. *Nanobiol.*, **1994**,**3**:177~188
- [9] Cohen S N, Chang A C, Boyer H Y, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1973**,**70**:3240~3244
- [10] Caruthers M H. *Science*, **1985**,**230**:281~285
- [11] Seeman N C. *J. Theor. Biol.*, **1982**,**99**:237~247
- [12] Petrillo M L, Newton C J, Cunningham R P, et al. *Biopolymer*, **1988**,**27**:1337~1352
- [13] Leontis N B, Kwok W, Newman J S. *Nucl. Acids. Res.*, **1991**, **19**:759~766
- [14] Qi J, Li X, Yang X, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**,**118**:6121~6130
- [15] Holliday R. *Genet. Res.*, **1964**,**5**:282~304
- [16] Seeman N C, Kallenbach N R. *Biophys. J.*, **1983**,**44**:201~209
- [17] Cohen S N, Chang A C, Boyer H Y, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1973**,**70**:3240~3244

- [18]Fu T J, Seeman N C. *Biochem.*, **1993**,**32**:3211~3220
- [19]Sun S, Bem R, Chan H S, et al. *Prot. Engng*, **1996**,**9**:1205~1213
- [20]Winfree E. in *DNA Based Computing*. Providence: Am. Math. Soc., **1996**.199~219
- [21]Mao C, Sun W, Seeman N C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**,**121**:5437~5443
- [22]Sha R, Liu F, Seeman N C. *Biochemistry*, **2002**,**41**:5950~5955
- [23]Eichman B F, Vargason J M, Mooers B H M, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**,**97**:3971~3976
- [24]Yan H, Park S H, Finkelstein G, et al. *Science*, **2003**,**301**:1882~1884
- [25]Liu D, Wang M, Deng Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**,**126**:2324~2325
- [26]Chelyapov N, Brun Y, Gopalkrishnan M, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**,**126**:13924~13925
- [27]Winfree E, Liu F, Wenzler L A, et al. *Nature*, **1998**,**394**(6):539~544
- [28](a)Xiao S J, Liu F, Rosen A E, et al. *J. Nanoparticle Res.*, **2002**,**4**:313~317
(b)Le J D, Pinto Y, Seeman N C, et al. *Nano Lett.*, **2004**,**4**(12):2343~2347
- [29]Liu F, Sha R, Seeman N C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**,**121**:917~922
- [30]Yan H, LaBean T H., Feng L, et al. *PNAS*, **2003**,**100**:8103~8108
- [31]Ding B, Sha R, Seeman N C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**,**126**:10230~10231
- [32]LaBean T H, Yan H, Kopatsch J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**,**122**:1848~1860
- [33]Cavaliere M, Jonoska N, Yegorov S, et al. *DNA Computing Lecture Notes in Computer Science*, **2005**,**3384**:35~49