

基于 DNA 的细胞膜功能化*

刘江波^{1,2} 王丽华¹ 左小磊^{3**}

(1.中国科学院上海应用物理研究所物理生物学研究室 上海光源生物成像中心 上海 201800; 2.中国科学院大学 北京 100049; 3.上海交通大学医学院分子医学研究院 上海 200127)

摘要 细胞膜在细胞与外界环境间的物质运输、能量转换和信息传递等过程中起着重要作用,研究和控制细胞膜上的分子的相互作用,对理解和操控细胞的生理功能具有重要意义。脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)分子具有精确自组装和可编程的特性,是一种研究生物膜分子相互作用的新工具。本综述中,我们概括了 DNA 分子修饰细胞膜的方法,随后介绍了基于 DNA 分子的监测、控制细胞膜分子相互作用的工作以及 DNA 分子介导细胞连接的研究,并分析了上述研究的局限性。最后,我们对基于 DNA 的细胞膜功能化研究进行总结与展望,以期促进对细胞膜功能的新认识,获得控制细胞功能的新方法。

关键词 DNA 修饰 细胞膜 功能化

中图分类号: O65; Q233 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2019)08-1067-08

Cell Membranes Functionalization Based on DNA*

Jiangbo Liu^{1,2}, Lihua Wang¹, Xiaolei Zuo^{3**}

(1.Division of Physical Biology & Bioimaging Center, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China; 2.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3.Institute of Molecular Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Abstract Cell membranes play an important role in the process of material transportation, energy conversion and signal transduction between the cell and the external environment. Researching and controlling the interaction of molecules on the cell membranes is important to understand and manipulate the physiological functions of cells. Deoxyribonucleic acid(DNA) molecules have precise self-assembly and programmable properties and are a new tool for researching molecular interactions in bio-membranes. In this review, the method of modifying cell membranes with DNA molecules are outlined, followed by the work of monitoring and controlling the interaction of cell membranes molecules and the research of cell junction based on DNA. Simultaneously, the limitations of these research are analyzed. Finally, we summarize and prospect the research on DNA-based cell membranes functionalization. We hope that in-depth research in this field can promote new understanding of cell membranes function and obtain new methods for controlling cell function.

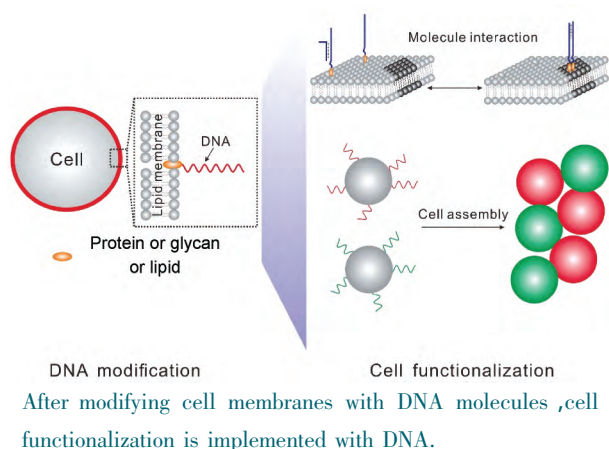
Key words DNA; modification; cell membranes; functionalization

收稿: 2019年1月26日,收修改稿: 2019年5月30日,网络出版: 2019年6月3日

* 上海市“曙光计划”(No.18SG16)资助

The work was sponsored by “Shuguang Program” supported by Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal Education Commission, China(No.18SG16).

** Corresponding author e-mail: zuoxiaolei@sjtu.edu.cn



Contents

- 1 Introduction
- 2 Method of DNA modification on cell membranes
 - 2.1 Based on covalent reaction
 - 2.2 Based on specific groups
 - 2.3 Based on hydrophobic interactions
- 3 Cell membranes functionalization with DNA
 - 3.1 Monitoring cell membranes molecule interactions based on DNA
 - 3.2 DNA controls cell membranes molecule interactions
 - 3.3 DNA-mediated cell junction
- 4 Conclusion and outlook

1 引言

细胞膜的主要成分包含脂质、蛋白质和糖类^[1-3],它们不但是细胞与外界环境的界限,而且是细胞行使物质与能量传递和信号传导的载体。细胞膜上的脂质等生物分子的相互作用对细胞的贴壁生长、胞吞与胞吐、凋亡、迁移和信号转导等重要生命活动有重要作用^[2,4-6],而如何表征和控制这些生物分子的相互作用是生命科学中的一个重要课题。

文献报道利用聚乙二醇、海藻酸盐、壳聚糖、多聚赖氨酸^[7,8]及其修饰物等可实现细胞膜的功能化。这些化学材料不仅可以实现对细胞膜的成像,还可以改变细胞表面抗原分子的性能,已在肿瘤靶向治疗^[9,10]等领域有了较深入的研究和应用。但是这些化学材料仍存在一定的缺点,一方面它们不能实现对细胞膜的特异性修饰,另一方面也不能定量地分析细胞膜上分子间的相互作用。脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)分子是细胞的遗传信息载体^[11],近年来,利用其精确的碱基互补配对

原则和可编程性,人们构建了形式多样的二维、三维DNA纳米结构^[12-14],并广泛应用于电化学传感分析^[15,16]、细胞载药^[17]等领域。然而,利用DNA纳米结构作为工具来研究细胞内分子间的相互作用仍然是一个巨大挑战^[18],主要原因是细胞内DNA酶会破坏DNA纳米结构,从而使其丧失原有功能^[19,20]。为了克服这一问题,研究者开始着眼于细胞膜的功能化研究,使DNA分子在细胞膜上发挥作用,有效避免胞内DNA酶对DNA的影响。生物学中细胞能量传递、信号转导是分级的,具体来讲,细胞外的配体与细胞膜表面的受体分子相互作用,受体活化后再磷酸化或去磷酸化激酶分子^[4,21],或者在胞内产生第二信使^[22],实现细胞对外界环境的响应,这表明细胞膜表面的分子是细胞很多生理功能的承担者,通过操控膜表面的相关生物分子,可实现对细胞生理功能的控制。基于这样的原理,研究者可以把DNA修饰在细胞膜表面,利用DNA的碱基互补原则和可编程性来监测、控制细胞膜表面分子的相互作用,进而研究、操控细胞的功能。

我们首先概括了DNA分子修饰细胞膜分子的方法,随后介绍了DNA分子功能化细胞膜的工作,包括DNA分子的链置换行为监测、控制细胞膜分子相互作用的工作,我们还对DNA分子介导细胞连接的研究作了简要介绍。最后,我们对基于DNA的细胞膜功能化研究做了总结与展望,随着DNA纳米技术与细胞膜功能化的深入研究与发展,研究者可以获得对细胞膜功能的新认识和控制细胞功能的新方法。

2 DNA修饰细胞膜的方法

随着科学家对细胞膜结构和功能研究的深入和材料科学的发展,近年来逐渐兴起了细胞表面工程研究领域,即对细胞膜的功能化研究。细胞膜功能化首先就要利用天然的或人工合成的分子对细胞膜进行表面修饰,进而实现细胞膜功能的改造和界面调控。目前,功能分子修饰到细胞膜上的策略主要分为三种:(1)功能修饰分子通过共价键连接到细胞膜上,如通过(*N*-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(4-(*N*-Maleimidomethyl)cyclohexanecarboxylic acid *N*-hydroxysuccinimide ester, SMCC)等交联剂小分子将功能分子修饰到细胞膜蛋白上^[23],或者通过点击化学方法,叠氮糖通过新陈代谢反应标记到细胞表面的唾液酸分子上,进一步将修饰有二苯并环辛炔(dibenzocyclooctyne, DBCO)等基团的功能分子共价连接到细胞膜表

面^[7,24,25]; (2) 带正电的功能分子通过与带负电的细胞膜磷脂分子间产生静电相互作用,从而吸附到细胞膜上^[8]; (3) 含有疏水片段的功能分子通过与脂质双分子层间的疏水相互作用锚定到细胞膜上^[26]。

DNA 作为一种功能分子,上述三种修饰方法都适用。此外,利用 DNA 极强的可编程性,可以在其各个碱基位置修饰荧光分子、巯基或者胆固醇等分子,增加了 DNA 修饰细胞膜方法的多样性;同时,利用 DNA 精确的自组装能力,可以构建各种维度的 DNA 纳米结构,利用该类纳米结构同样也可以实现细胞膜的功能化。下面首先介绍 DNA 修饰细胞膜的主要方法(图 1)。

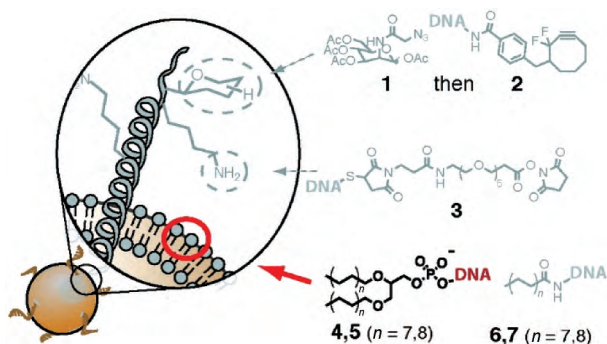


图 1 DNA 修饰细胞膜的主要方法^[27]

Fig. 1 Main methods of DNA modification on cell membranes^[27]. Reproduced with permission from copyright (2012) American Chemical Society

2.1 DNA 基于共价反应修饰细胞膜

此类方法主要是利用 SMCC 等小分子作为交联剂,将巯基标记的 DNA 与细胞膜蛋白的残余氨基相连接,实现 DNA 在细胞膜上的锚定。Hsiao 等^[23]在 2009 年利用这种方法,成功把 DNA 修饰到了活细胞表面。该方法首先利用巯基修饰的 DNA 与 SMCC 类交联剂反应,使 DNA 带上 *N*-羟基琥珀酰亚胺(*N*-Hydroxysuccinimide, NHS) 基团,除去过多的交联剂分子后, DNA 链与细胞室温孵育 30 min, NHS 基团可以与膜蛋白的氨基反应,即可把 DNA 修饰到细胞膜的蛋白上。这类方法的反应溶液是中性的磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffered Saline, PBS),可以很好地保持细胞活性。但是,由于实验需在室温的 PBS 中反应 30 min,贴壁细胞很容易脱离培养基而死亡,因此这类方法主要是对悬浮细胞进行修饰。另外,该方法是把 DNA 修饰到细胞膜蛋白的氨基上,是否会影响细胞的正常生理功能还需进一步确认。同时,该方法也不具有特异性。

另外一种共价修饰的方法要利用叠氮糖。该方法首先把叠氮基团等功能分子通过新陈代谢反应标记到细胞表面的唾液酸分子上, DBCO 标记的 DNA 通过点击化学反应连接到细胞膜的唾液酸分子上^[25]。这类分子需要在细胞培养基中加入含叠氮基团的糖,且 DNA 标记 DBCO 的效率有限,操作步骤繁琐,需要去除未反应的 DBCO。

利用基因工程技术,生物学家发展了一类特异共价修饰的技术(主要是 SNAP-tag)。SNAP-tag 技术^[28]通过对 O6-鸟嘌呤烷基-DNA 烷基转移酶这种核蛋白进行基因改造,使其可以定位到细胞膜上,且不与细胞中 DNA 链上的鸟嘌呤进行反应,但是可与苯甲基鸟嘌呤衍生物发生共价反应。该蛋白只有 22 kDa,可以与膜蛋白进行融合,因此可以把 DNA 链修饰到细胞膜特异性的蛋白上。该方法需要利用基因工程技术,且有些膜蛋白结构特异,不易把蛋白的活性中心展示在膜外侧。

2.2 DNA 基于特定基团修饰细胞膜

细胞膜上的一些蛋白与一些特定基团可以产生特异结合,这种特异结合虽然不是共价修饰,但是亲合力和特异性强,为后续的功能研究提供了便利。

研究者们^[29-32]发展的核酸适配体(Aptamer)技术是这类方法的代表。核酸适配体是一段具有特异性识别功能的 DNA 或者 RNA 核酸分子,其作用的本质是核酸分子自身形成特定三维结构,并与生物靶标产生高亲合力和特异性的结合。该方法首先需要获得特定蛋白的适配体, Tan 等筛选了很多种细胞膜表面适配体,但是亲合力与特异性相差很大,且不是所有的适配体都能确定特异相互作用的蛋白,只能确定特异相互作用的细胞。

细胞的整联蛋白可以与 RGD 肽特异结合。所以 DNA 连接 RGD 肽后,可以特异性地修饰到细胞膜的整联蛋白上^[33-35]。但是细胞膜的整联蛋白有很多亚型,与 RGD 肽的结合力不一,且 DNA 与 RGD 肽的连接效率不高。

随着对细胞膜蛋白结构解析和生物学功能研究的深入,可以发现更多的特定作用基团,与 DNA 结合后,将产生一个广阔的研究领域。

2.3 DNA 基于疏水相互作用修饰细胞膜

胆固醇、脂肪酸分子等非极性分子与细胞膜的脂质双分子层有很强的疏水相互作用,所以该类非极性分子标记的 DNA 可以锚定在细胞膜上。脂肪酸等分子可以与 DNA 分子共价连接,胆固醇标记的 DNA 分子已能大量合成。由于细胞膜主要成分是

脂质双分子层,所以该类修饰方法的锚定效率非常高。上述共价修饰的方法中,DNA 需要与交联剂反应再除去过量的交联剂,其锚定的物质也不及脂质分子含量高,通常需要几十微摩尔的 DNA,而该类基于疏水相互作用的方法在纳摩尔量级 DNA 时就可达到同样的效果^[27];同时,该方法实验条件温和,通常在中性 PBS 溶液中就可以进行,与细胞相容性好;此外,研究者还深入分析了不同类非极性分子的锚定效率。Iwata 等^[36]研究了不同长度的脂肪酸尾链在细胞上的修饰效果,发现具有 14 个烷基的磷脂尾链的插膜效率比 16 或 18 个烷基的磷脂尾链的插膜效率要高。另外,在脂质体诱导融合实验中,Kros 等^[37]证明了胆固醇分子的膜锚定效率要高于棕榈酸等其他疏水分子。综上所述,该方法具有反应迅速温和、适用范围广和生物安全性高等优点,已经成为目前细胞膜修饰方法中应用最广泛的策略^[27, 38-40]。

3 DNA 功能化细胞膜

DNA 分子修饰在细胞膜后,就能利用 DNA 的性质来功能化细胞膜。这个领域已经成为研究热点,我们主要介绍了 DNA 分子调控细胞膜的工作,包括 DNA 分子的链置换行为监测、控制细胞膜分子相互作用的工作和 DNA 分子介导细胞连接的研究。随着各种功能化 DNA 纳米结构的运用,必将进一步促进 DNA 功能化细胞膜的研究,并开辟新的研究方向。

3.1 基于 DNA 的细胞膜分子相互作用监测

细胞膜上的蛋白质、糖、脂质分子的相互作用是细胞通讯和信号转导的途径,是一个重要的研究领域^[2, 4, 21],然而一直缺乏有效的研究手段。近年来随着超分辨显微镜的发展,可实现细胞膜融合过程的实时监测,但是难以实现对整个细胞膜的成像,同时受限于成像速度,难以提供膜蛋白质等分子之间动态相互作用的信息^[41, 42]。

Tan 等^[43]利用 DNA 自组装的纳米探针成功探究了胆固醇、生育酚等脂质分子的相对作用强度,并且探究了蛋白质与脂质的相对作用强度。他们利用 DNA 纳米探针模拟细胞中的马达蛋白,通过支点(Toehold)介导的 DNA 链置换来反应细胞膜分子位置的改变,DNA 步行者(Walker)可以从一个锚定的位点运动到另一个位点,但是这样的 DNA 步行运动只有当两个位点非常接近时才会发生,因此,将此两种 DNA 纳米探针修饰在细胞膜上,DNA 的步行运

动就可以反应两个经过修饰的细胞膜分子相互碰撞。由于 DNA 链置换反应的时间在微秒级别^[44],而细胞膜分子的相互作用在微秒到毫秒级别^[45],所以每一次细胞膜分子的瞬时相互作用均能转化为可累加的荧光信号,随着时间的推移,累加的荧光信号逐渐达到一个可以被荧光显微镜和流式细胞仪检测的量级。他们利用化学基元反应来阐释这个过程,从荧光衰减曲线中得出细胞膜分子的相对作用强度。这个工作充分展示了 DNA 分子监测细胞膜分子相互作用的潜力。

Li 等^[46]利用 DNA 的杂交链反应(Hybridization Chain Reaction, HCR)探究了糖分子与蛋白质之间的相互作用(图 2)。细胞膜上蛋白质的糖基化在一些生理功能和疾病检测中有重要作用。Li 等通过点击化学将 DNA 修饰到糖分子上,并通过适配体技术将另一段 DNA 修饰到细胞膜的酪氨酸激酶上。只有当酪氨酸激酶糖基化时,两段 DNA 在空间位置上靠近,才能诱导下一步的 HCR,使细胞表面荧光增强。通过该方法,他们不仅实现了细胞水平上酪氨酸激酶糖基化的可视化检测,还在斑马鱼体内观测到了该过程。将此类 DNA 纳米探针与最新的荧光超分辨成像技术相结合,会对重大疾病的早期检查提供新的方法。

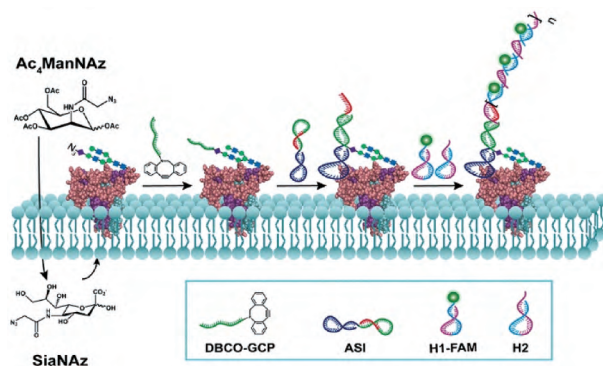


图 2 DNA 可视化细胞膜表面蛋白糖基化^[46]

Fig. 2 The visualization of glycosylation states of proteins with DNA^[46]. Reproduced with permission from copyright (2018) American Chemical Society

Taylor 等^[28]通过 SNAP-tag 技术,将不同长度的 DNA 单链修饰到 T 细胞上成为嵌合受体,代替 T 细胞受体(TCR),探究了 T 细胞活化时 TCR 成簇的过程,第一次发现了 TCR 成簇的动力学校正实验证据。文献中对 TCR 的研究提出了动力学校正假设,即 TCR 能识别外界刺激的微小差别,并能将微小差别转化为胞内下游蛋白活化的信号,但是一直缺乏

实验证据支持。而该工作使用 DNA 代替 TCR, 由于不同 DNA 杂交的热力学参数是已知的, 且不同长度和碱基组成的 DNA 热力学参数不同, 所以能提供嵌合受体活化时的定量数据, 并通过与理论模拟的结合, 完善了 TCR 动力学校正的理论。该工作充分利用了 DNA 杂交可定量能量变化的特点, 将会对后续的研究产生重要启发。

3.2 DNA 控制细胞膜分子的相互作用

细胞生理功能的精确控制是目前细胞技术中的难点和热点领域, 而这些生理功能要通过蛋白质等分子来体现。我们研究细胞膜分子相互作用也是为了控制它们的相互作用。DNA 具有极强的可编程性, 因此除了可以用来监测细胞膜分子相互作用外, 还可以用来控制这些分子的相互作用。

在现代合成生物学中, 生物学家通过基因工程技术, 可以对细胞膜表面蛋白分子进行特异性改造,

从而实现细胞功能的调控。但是该种遗传改造的技术通常只具有单一功能。Nie 等^[47] 发展了一种利用 DNA 纳米技术的非遗传改造策略, 通过适配体技术将 DNA 纳米机器锚定到细胞膜的酪氨酸激酶上, 并在 DNA 纳米机器的另一端杂交功能化 DNA 片段, 实现对化学小分子如三磷酸腺苷 (Adenosine Triphosphate, ATP) 或锌离子的响应 (图 3)。当环境中存在这些小分子时, DNA 构象的变化导致下一步 DNA 的杂交, 从而导致酪氨酸激酶的二聚化, 并介导细胞下游的信号转导途径, 即可对细胞行为进行控制。他们将该策略命名为 DNA 介导的化学诱导二聚 (DNA-mediated Chemically Induced Dimerization, D-CID), 该策略实现了小分子调控细胞行为的功能, 无需复杂遗传改造, 即可赋予特定细胞以化学趋向性。他们进一步将 DNA 功能模块组合, 利用微流控技术构建多细胞环境, 证明该策略能

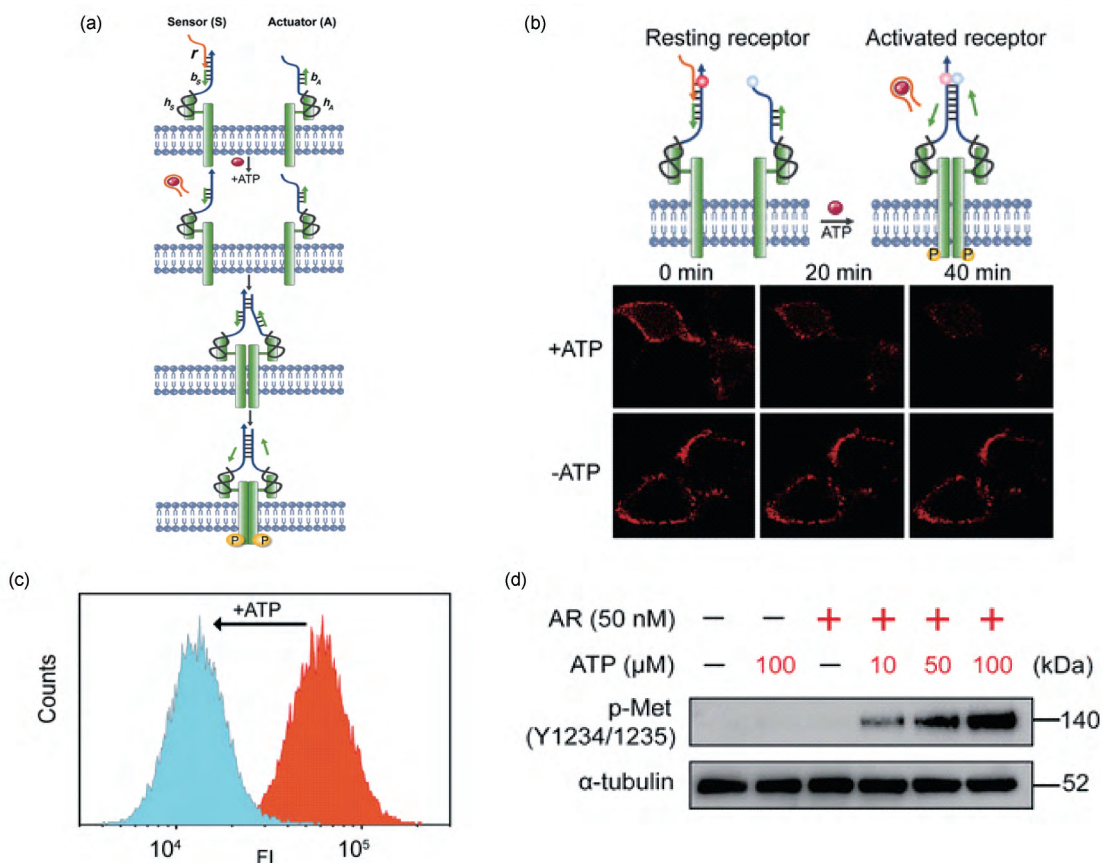


图3 DNA 介导的化学诱导酪氨酸激酶二聚化^[47]。(a) ATP 诱导酪氨酸激酶二聚化示意图 (b) ATP 诱导酪氨酸激酶二聚化共聚焦荧光显微镜表征 (c) ATP 诱导酪氨酸激酶二聚化流式表征 (d) ATP 诱导酪氨酸激酶二聚化后 c-Met 磷酸化蛋白质印记表征

Fig.3 DNA-mediated chemically induced receptor tyrosine kinases dimerization^[47]. (a) ATP-responsive D-CID. (b) Confocal fluorescence microscopy images for the study of ATP-responsible D-CID on a cell surface. (c) ATP induced fluorescence decay monitored by flow cytometry. (d) ATP-triggered c-Met phosphorylation determined by western blotting. Reproduced with permission from copyright(2018) Wiley

用于多细胞行为的多化学因子精准控制,并具有良好的正交性。该研究利用 DNA 纳米结构的多样性,实现了多种小分子配体及细胞膜受体的偶联响应,这种智能化调控策略在将来会对细胞治疗提供一种新的思路。

一些细胞膜分子是聚集时产生下游信号转导^[4],而有些分子是解聚时产生功能^[21],且不限于二聚化^[2]。这些都可以归于分子间的空间距离(Proximity)问题,在生物学中,分子的空间距离是细胞实现基因调控、蛋白降解、信号转导等功能的基础,目前生物学家主要利用一些化学小分子实现细胞分子二聚化^[48],但是难以实现三聚化,也难以实现解聚化。通过引入 DNA 纳米技术,不仅可以实现对分子间空间距离的精确控制,将细胞膜分子三聚化,还可以实现二聚化与三聚化的逆过程(解聚化)控制更多的细胞生理过程,在未来有很大发展前景。

3.3 DNA 介导细胞连接

在多细胞生物体内,细胞并不是孤立的,而是相互作用的。细胞通过各种分子相互连接并进行细胞间的通讯,使多种细胞有机地组织在一起,表现出独特的生命现象,这与物理学中的层展(Emergent)效

应类似^[49]。在生物体内,细胞黏着是细胞相互靠近,是细胞连接的起始,细胞黏着后,表达特定的分子,发展成为细胞连接。动物体内主要有三种类型的连接:封闭连接、锚定连接和通讯连接,每种连接都有独特的功能,这些连接主要靠细胞膜表面的分子相互作用,细胞间的连接有特异性。

DNA 的杂交可以与细胞膜分子相互作用的力尺度比拟^[34,50,51],这为 DNA 介导细胞连接提供了有力的支持。研究者将不同细胞修饰可以互补杂交的 DNA 链,再将细胞混合,DNA 杂交就可以介导细胞连接。DNA 介导的细胞连接,不仅可以实现生物学中已有的细胞连接类型,还可以实现自然界中原本不存在的细胞连接,实现特定的功能。Teramura^[52]将 MCF-7 细胞与 MCF-10 A 细胞通过 DNA 连接,观察到了 MCF-10 A 细胞侵袭 MCF-7 细胞的现象。DNA 介导细胞连接时,不仅可以产生细胞团簇(Cluster),还可以使大量细胞相互连接,实现体外细胞的自组装。Gartner 等^[53-55]基于 DPAC (DNA Programmed Assembly of Cells)来构建类似人体组织的微模型(称之为类器官),他们首先将不同的 DNA 修饰到细胞膜上,再通过 DNA 杂交反应使不同的细胞连接在一起(图 4)。此项 DPAC 技术是

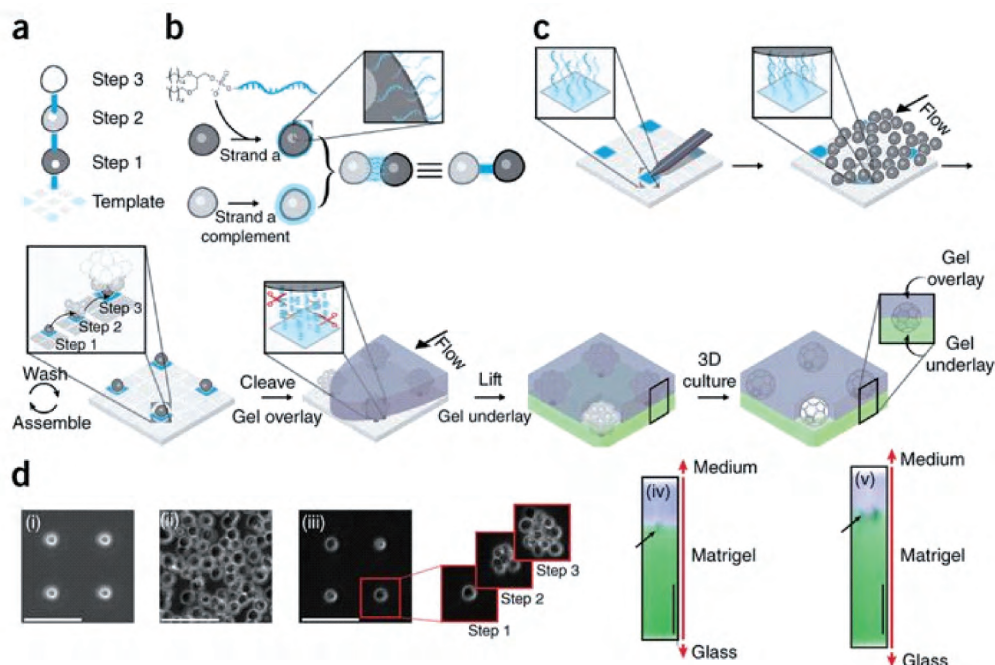


图 4 DPAC 构建类似人体组织的类器官^[55]。(a) DPAC 示意图,(b) 脂质 DNA 修饰细胞表面,(c) DPAC 过程,(d) DPAC 中细胞显微镜图片,标尺:100 μm

Fig.4 DPAC reconstitutes the multicellular organization of organoid-like tissues^[55]. (a) Scheme showing the DPAC, (b) Incubation of cells with lipid modified oligonucleotides results in chemical remodeling of cell surfaces, (c) Procedure of DPAC, (d) Cell image during DPAC, scale bars, 100 μm . Reproduced with permission from copyright(2015) Nature Publishing Group

通过 DNA 杂交,而不是生物分子的作用,所以可以没有特异性限制。通过层层自组装技术,可以获得几百个细胞组成的类器官并继续培养。这种技术可以提供一种细胞药物筛选的平台,并为细胞间相互作用的研究提供基础。同时,Gartner 等^[53]还发现细胞连接的动力学与细胞浓度、DNA 的碱基组成等密切相关,在该研究中,他们用化学基元反应描述细胞连接的动力学。细胞密度越大,细胞连接动力学的初始反应速率越大;DNA 连续重复碱基越少,初始反应速率越大。

当用 DNA 监测和控制细胞膜分子相互作用时,细胞膜上的分子与 DNA 链的空间尺寸是适配的;而用 DNA 介导细胞连接时,微米级的细胞与纳米级的 DNA 链不适配,从而使细胞连接效率和细胞的多层组装难以精确控制。但是,DNA 链可以自组装成更大尺寸的纳米结构^[12],将之运用于细胞的操控,在未来有很大发展前景。

4 结论及展望

第一,DNA 技术的最大优势是其精确自组装性和可编程性。DNA 碱基的配对是严格的,DNA 杂交与解链的热力学性质已经可以很好地预测和计算^[44,56],用其来研究生物分子的相互作用能得到定量的数据。近 30 年来,科学家基于自组装技术构建了各种各样的 DNA 纳米结构,实现了对自组装过程的精确控制,如蛋白质与其配体距离的精确控制^[57]等。将此类纳米结构运用到细胞膜研究中,将会获得更多新奇的结果。而该领域与其他领域的进一步交叉可以开拓更多的研究方向。

第二,DNA 的杂交解链行为是可逆的^[44],用它来控制分子的行为也是可逆的。这是现在生物学基因工程和小分子化合物所不能实现的,是 DNA 纳米技术给我们带来的新视野。比如细胞膜上两种蛋白的聚集产生下游信号转导,进而产生特定的生理功能,但是我们又不需要细胞一直保持这种功能,就可以通过 DNA 链置换反应终止这种功能,细胞膜蛋白信号的脱敏^[5]就是这种类型。所以,DNA 技术将会为该领域的研究提供一个十分有用的平台。

第三,DNA 具有许多功能化结构,可以对外界环境中特异性小分子和离子浓度的变化进行响应,例如生物学中常见的 ATP、氢离子和锌离子等^[58,59]。所以 DNA 纳米结构修饰到细胞膜后,就可以响应环境中特异性物质的变化,将在囊泡融合、细胞胞吞等生物过程的研究中发挥重要作用。

DNA 纳米技术近些年正在蓬勃发展,不过限于纳米结构的组装,其应用一直没有找到合适的切入点,而细胞膜就是它非常适用的平台之一。二者的结合不仅将促进 DNA 纳米技术本身的发展,也会为细胞膜研究提供新方法、新视野。

参考文献

- [1] Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2017, 18: 361.
- [2] Vries L D, Zheng B, Fischer T, Elenko E, Farquhar M G. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40: 235.
- [3] Reitsma S, Slaaf D W, Vink H, Zandvoort M A M J V, Egbrink M G A O. *Pflugers. Arch.-Eur. J. Physiol.*, 2007, 454: 345.
- [4] Shi Y, Massagué J. *Cell*, 2003, 113: 685.
- [5] Barbieri E, Fiore P P D, Sigismund S. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2016, 39: 21.
- [6] Conner S D, Schmid S L. *Nature*, 2003, 422: 37.
- [7] Krol S, Del G S, Grupillo M, Diaspro A, Gliozzi A, Marchetti P. *Nano Lett.*, 2006, 6: 1933.
- [8] Boura C, Menu P, Payan E, Picart C, Voegel J, Muller S, Stoltz J. *Biomaterials*, 2003, 24: 3521.
- [9] Sangmin L, Heebeom K, Hee N J, Seung J H, Hyun S M, So J L, Hwa K S, Seok H Y, Seo Y J, Ick C K. *ACS Nano*, 2014, 8: 2048.
- [10] Chu T W, Yang J Y, Zhang R, Sima M, Kopeček J. *ACS Nano*, 2014, 8: 719.
- [11] Serganov A, Nudler E. *Cell*, 2013, 152: 17.
- [12] Ge Z L, Gu H Z, Li Q, Fan C H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140: 17808.
- [13] Rothmund P W K. *Nature*, 2006, 440: 297.
- [14] Douglas S M, Dietz H, Liedl T, Högberg B, Graf F, Shih W M. *Nature*, 2009, 459: 414.
- [15] Pei H, Lu N, Wen Y L, Song S P, Liu Y, Yan H, Fan C H. *Adv. Mater.*, 2010, 22: 4754.
- [16] Lin M H, Wang J J, Zhou G B, Wang J B, Wu N, Lu J X, Gao J M, Chen X Q, Shi J Y, Zuo X L, Fan C H. *Angew. Chem.*, 2015, 127: 2179.
- [17] Li J, Pei H, Zhu B, Liang L, Wen M, He Y, Chen N, Li D, Huang Q, Fan C H. *ACS Nano*, 2011, 5: 8783.
- [18] Pei H, Liang L, Yao G B, Li J, Huang Q, Fan C H. *Angew. Chem.*, 2012, 51: 9185.
- [19] Liang L, Li J, Li Q, Huang Q, Shi J Y, Yan H, Fan C H. *Angew. Chem.*, 2014, 53: 7745.
- [20] Yuan J C, Benjamin G, Muscat R A, Georg S. *Nat. Nanotechnol.*, 2015, 10: 748.
- [21] Arb T, Plouffe B, Rd C T, Shukla A K, Tarrasch J T, Dosey A M, Kahsai A W, Strachan R T, Pani B, Mahoney J P. *Cell*, 2016, 166: 907.
- [22] Gao X X, Lowry P R, Zhou X, Charlene D, Wei Z K, Wong G W, Zhang J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, 108: 14509.
- [23] Hsiao S C, Shum B J, Hiroaki O, Douglas E S, Gartner Z J,

- Mathies R A , Bertozzi C R , Francis M B. *Langmuir* , 2009 , 25: 6985.
- [24] Saxon E , Bertozzi C R. *Science* , 2000 , 287: 2007.
- [25] Shi P , Zhao N , Lai J , Coyne J , Gaddes E R , Wang Y. *Angew. Chem.* , 2018 , 57: 6800.
- [26] Kamitani R , Niikura K , Okajima T , Matsuo Y , Ijiro K. *ChemBioChem* , 2010 , 10: 230.
- [27] Selden N S , Todhunter M E , Jee N Y , Liu J S , Broaders K E , Gartner Z J. *J. Am. Chem. Soc.* , 2012 , 134: 765.
- [28] Taylor M J , Husain K , Gartner Z J , Mayor S , Vale R D. *Cell* , 2017 , 169: 108.
- [29] Tan W H , Donovan M J , Jianhui J. *Chem. Rev.* , 2013 , 113: 2842.
- [30] Yu F H , Kwame S , Suwussa B , Huan T C , Tan W H. *Langmuir* , 2008 , 24: 11860.
- [31] Shanguang D H , Li Y , Tang Z W , Cao Z H , William C H , Prabodhika M , Kwame S , Yang C Y , Tan W H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 2006 , 103: 11838.
- [32] Song P , Ye D K , Zuo X L , Li J , Wang J B , Liu H J , Hwang M T , Chao J , Su S , Wang L H , Shi J Y , Wang L H , Huang W , Lal R , Fan C H. *Nano Lett.* , 2017 , 17: 5193.
- [33] Zhao B , O' Brien C , Mudiyansele A P K K K , Li N , You M. *J. Am. Chem. Soc.* , 2017 , 139: 18182.
- [34] Zhang Y , Ge C , Zhu C , Salaita K. *Nat. Commun.* , 2014 , 5: 5167.
- [35] Dutta P K , Zhang Y , Blanchard A , Ge C , Rushdi M , Weiss K , Zhu C , Ke Y , Salaita K. *Nano Lett.* , 2018 , 18: 4803.
- [36] Tatsumi K , Ohashi K , Teramura Y , Utoh R , Kanegae K , Watanabe N , Mukobata S , Nakayama M , Iwata H , Okano T. *Biomaterials* , 2012 , 33: 821.
- [37] Versluis F , Voskuhl J , van Kolck B , Zope H , Bremmer M , Albrecht T , Kros A. *J. Am. Chem. Soc.* , 2013 , 135: 8057.
- [38] Weber R J , Liang S I , Selden N S , Desai T A , Gartner Z J. *Biomacromolecules* , 2014 , 15: 4621.
- [39] Patwa A , Gissot A , Bestel I , Barthélémy P. *Chem. Soc. Rev.* , 2011 , 40: 5844.
- [40] Borisenko G G , Zaitseva M A , Chuvilin A N , Pozmogova G E. *Nucleic Acids Res.* , 2009 , 37: 28.
- [41] Eggeling C , Ringemann C , Medda R , Schwarzmann G , Sandhoff K , Polyakova S , Belov V N , Hein B , Middendorff C V , Schönle A. *Nature* , 2009 , 457: 1159.
- [42] Hess S T , Gould T J , Gudheti M V , Maas S A , Mills K D , Zimmerberg J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* , 2007 , 104: 17370.
- [43] You M , Lyu Y , Han D , Qiu L , Liu Q , Chen T , Wu C S , Peng L , Zhang L , Bao G , Tan W H. *Nat. Nanotechnol.* , 2017 , 12: 453.
- [44] Zhang Y D , Winfree E. *J. Am. Chem. Soc.* , 2009 , 131: 17303.
- [45] Groves J T , Parthasarathy R , Forstner M B. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* , 2008 , 10: 311.
- [46] Li J , Liu S , Sun L , Li W , Zhang S Y , Yang S , Li J , Yang H H. *J. Am. Chem. Soc.* , 2018 , 140: 16589.
- [47] Li H , Wang M , Shi T , Yang S , Zhang J , Wang H H , Nie Z. *Angew. Chem.* , 2018 , 57: 10226.
- [48] Stanton B Z , Chory E J , Crabtree G R. *Science* , 2018 , 359: 1117.
- [49] Anderson P W. *Science* , 1972 , 177: 393.
- [50] Wang X F , Ha T. *Science* , 2013 , 340: 991.
- [51] Blakely B L , Dumelin C E , Britta T , McGregor L M , Choi C K , Anthony P C , Duesterberg V K , Baker B M , Block S M , Liu D R. *Nat. Methods* , 2014 , 11: 1229.
- [52] Teramura Y. *Biomaterials* , 2015 , 48: 119.
- [53] Gartner Z J , Bertozzi C R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* , 2009 , 106: 4606.
- [54] Cerchiari A E , Garbe J C , Jee N Y , Todhunter M E , Broaders K E , Peehl D M , Desai T A , Labarge M A , Matthew T , Gartner Z J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* , 2015 , 112: 2287.
- [55] Todhunter M E , Jee N Y , Hughes A J , Coyle M C , Cerchiari A , Farlow J , Garbe J C , Labarge M A , Desai T A , Gartner Z J. *Nat. Methods* , 2015 , 12: 975.
- [56] SantaLucia J , Hicks D. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* , 2004 , 33: 415.
- [57] Rinker S , Ke Y G , Liu Y , Chhabra R , Yan H. *Nat. Nanotechnol.* , 2008 , 3: 418.
- [58] Song G T , Chen M L , Chen C , Wang C Y , Hu D , Ren J S , Qu X G. *Biochimie* , 2010 , 92: 121.
- [59] Campbell N H , Karim N H A , Parkinson G N , Gunaratnam M , Petrucci V , Todd A K , Vilar R , Neidle S. *J. Med. Chem.* , 2012 , 55: 209.