

DNA 超分子水凝胶

邵 昱,李 闯,周 旭,吴 芬,贾昊旻,王一杰,刘冬生*

(有机光电子与分子工程教育部重点实验室,清华大学化学系,北京 100084)

摘要: DNA 纳米技术作为高度学科交叉的研究领域,涉及生命科学、化学、物理、材料科学以及纳米技术等众多领域,近年来成为国际的前沿热点研究方向。基于 DNA 自组装技术,人们构建了一系列分子器件和材料。DNA 超分子水凝胶作为一种智能响应性的材料,具有潜在的生物医学应用前景。本文综述了近年来该材料代表性的组装策略、响应性质和应用研究。

关键词: DNA 超分子水凝胶; 力学性质; 响应性; 细胞培养; 三维细胞打印

引言

DNA 作为编码、存储和传递遗传信息的生物大分子,控制着生物体的遗传与性状^[1]。自 1953 年 Watson 和 Crick 共同提出 DNA 双螺旋结构模型^[2]以来(见图 1A),人们围绕 DNA 作为遗传信息载体在生命活动中的作用进行了大量的探索与研究。近年来,随着化学、材料学以及纳米技术的飞速发展,人们开始以生物领域以外的全新视角来看待 DNA 分子。从化学的角度来讲,DNA 分子具有分子链的单分散性、二级结构明确、碱基的特异性识别、易于功能化修饰等特点,因此,人们开始将其作为一种组装材料来使用。1982 年,纽约大学的 Seeman 教授首次提出利用 DNA 碱基的特异性识别和序列的可设计性,可以实现纳米尺度静态结构的设计与精确组装^[3],并由此兴起了一个全新的领域——DNA 纳米技术^[4,5]。目前,人们发展出两种基本的 DNA 自组装技术:模块化组装法^[6]和 DNA 折纸术法^[7],利用这两种方法可以实现任意二维、三维有限结构的精确组装^[8~12]。除了静态结构以外,人们还利用核酸的可控链交换反应、核酸二级结构对环境条件的响应性以及特定核酸序列与小分子、酶的特异性相互作用等特点,构建了一系列的核酸分子机器^[13~16],并利用它们实现纳米尺度下对分子间相互作用的有效调控^[17~20]。

经过三十多年的发展,人们利用 DNA 自组装技术^[21]可以构建多种精巧的微纳米组装结构和分子器件,体现了 DNA 作为自下而上构建纳米结构的组装材料的优异性能。与此同时,随着 DNA 合成、修饰技术的成熟和商业化,利用 DNA 自组装获得宏观尺度上的材料已经成为可能。DNA 水凝胶作为一种三维体相的宏观材料,具有潜在的生物医学应用前景。根据水凝胶交联的类型,DNA 水凝胶分为化学交联的凝胶和物理交联的凝胶。化学水凝胶是由化学键作为交联点而形成的水凝胶;物理水凝胶则是由非化学键作为交联点而形成的水凝胶(见图 1B)。

化学交联的 DNA 水凝胶是利用 DNA 分子上的化学基团或者末端修饰的基团通过化学反应共价交联而形成的网络结构。根据 DNA 的来源不同,主要分为两种:一种是用从鲑鱼精细胞提取的天然染色体 DNA 作为材料来构建水凝胶^[22~24]。由于其成分主要是天然的染色体 DNA 分子,其长度通常为几千个碱基对,远超过双链 DNA 刚性的驻留长度($L_p=50\text{nm}$),因此,可被视为具有柔性的线性高分子链,通过加入连接试剂使碱基之间反应形成化学交联的水凝胶(见图 2A);另一种是单纯利用人工合成的短链 DNA 分子来制备水凝胶。2006 年,Cornell 大学的 Luo 课题组利用 5'-磷酸化的 DNA 序列构建了一系

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.09.007

收稿:2015-07-02;

基金项目:国家基础科学研究计划(973 项目,2013CB932803)和国家自然科学基金(91427302, 21421064)资助项目;

作者简介:邵昱(1991—),男,博士研究生,主要从事智能 DNA 水凝胶的设计及其在生物医学领域中的应用;

* 通讯联系人,E-mail:liudongsheng@tsinghua.edu.cn.

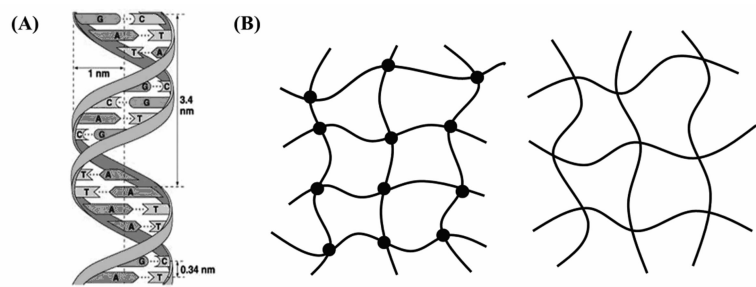


图 1 DNA 双螺旋结构及 DNA 水凝胶示意图

(A)DNA 双螺旋结构;(B)DNA 水凝胶分为化学交联和物理交联的水凝胶。

Figure 1 DNA structure and DNA hydrogels

(A) DNA double helix structure; (B) DNA hydrogels consist of chemically and physically crosslinking interaction.

列的 DNA 分支结构单元,这些单元的末端具有回文序列的粘性末端,利用 T4 DNA 连接酶将这些单元通过磷酸二酯键连接起来,形成 DNA 水凝胶^[25](见图 2B),这类水凝胶已经被用于药物释放、细胞培养和体外蛋白质表达等研究^[26]。此研究开拓了 DNA 组装研究的新方向,其形状记忆的性质也引起了广泛的关注^[27]。但是,这种通过化学交联制备的水凝胶,形成凝胶的时间较长,不具备自愈合、快速形成等性质,凝胶的强度也只有几十帕;此外,酶联过程引入的蛋白等材料也不易除去,可能引起免疫反应,这些因素都限制了其在生物医学领域中的应用。

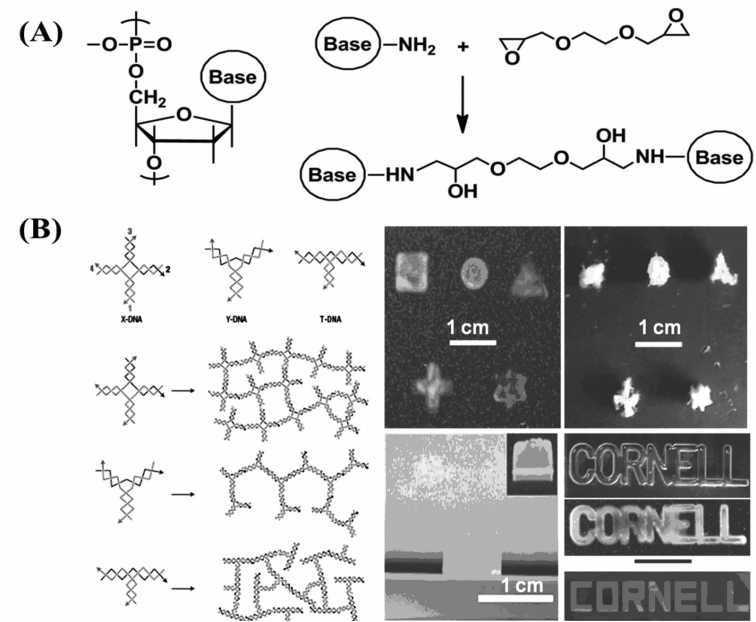


图 2 化学交联的 DNA 水凝胶示意图

(A)天然染色体 DNA 化学交联的水凝胶;(B)DNA 分支结构单元(X 形、Y 形、T 形)酶联反应形成的水凝胶。

Figure 2 Chemical crosslinking DNA hydrogels

(A) The natural chromosome DNA hydrogels crosslinking by covalent bond; (B) The DNA building blocks (X-shape, Y-scaffold, T-shape) formed the DNA hydrogels by the enzyme ligation.

1 DNA 超分子水凝胶

DNA 超分子水凝胶^[28~30]是将 DNA 或者高分子作为主链,利用 DNA 互补配对组装形成的三维网络结构。基于 DNA 的特异性识别、序列的可设计性、功能序列的响应性、成熟的化学修饰方法等特点,

构建的 DNA 超分子水凝胶有以下性质:(1)可调控的力学强度;(2)多重刺激响应性;(3)自愈合的性质;(4)可触变的性质;(5)功能分子的定量化修饰;(6)多功能集成及应用。

根据形成 DNA 超分子水凝胶网络结构的特点,可分为:(1)利用 DNA 组装单元自下而上形成的水凝胶,即纯 DNA 超分子水凝胶;(2)利用 DNA 自组装实现高分子交联网络形成的水凝胶,即高分子-DNA 杂化超分子水凝胶。本文将重点综述近年来代表性的 DNA 超分子水凝胶组装策略、性质及其应用研究。

1.1 纯 DNA 超分子水凝胶

2009 年,基于 DNA 自组装设计理念,我们提出了一种制备纯 DNA 超分子水凝胶的策略^[31]。如图 3 (A)所示,水凝胶的基本单元由三条短链 DNA 组装成 Y 形组装体,在正常生理 pH 下,Y 形组装体可以长期稳定存在,由于其体积较小以及组装体间的电荷排斥效应,组装体之间没有较强的相互作用,体系呈现溶液性质;当溶液 pH 值降低到 6.3 以下时,Y 形组装体末端富含 C 的序列可以在组装体之间形成双分子 i-motif 结构,从而将组装体交联在一起,得到完全由人工合成的小片段 DNA 通过超分子组装形成的水凝胶。这种水凝胶可以随 pH 值变化形成与解离,响应速度在秒级水平,其强度可以达到千帕量级。

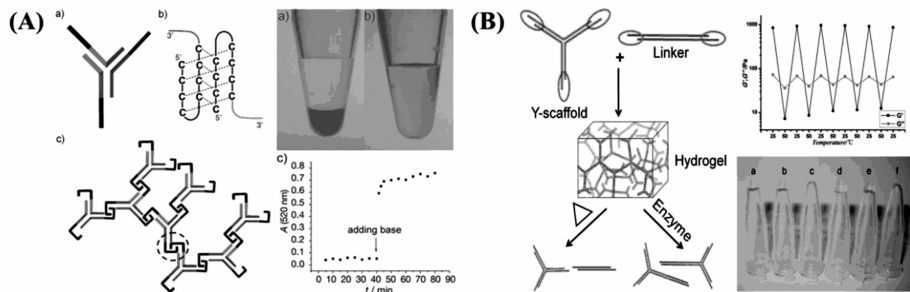


图 3 自组装形成的纯 DNA 水凝胶示意图

(A)pH 响应性的 DNA 水凝胶可控释放金纳米颗粒;(B)具有热响应性和酶响应性的 DNA 水凝胶。

Figure 3 Self-assembled DNA hydrogels

(A) pH triggered DNA hydrogels for controlled gold nanoparticles release; (B) DNA hydrogels with designable thermal and enzymatic responsiveness.

研究发现,该水凝胶和之前报道的化学交联水凝胶和超分子水凝胶相比,有以下特点:(1)此水凝胶没有明显的“溶胀”现象;对于一般的水凝胶网络,交联点之间的分子链长度符合正态随机分布规律,并且由于链刚性与长度的不同,这些线性的分子链在溶液中产生卷曲、折叠、缠绕与塌缩,交联点之间的距离将进一步进行随机分布。这些卷曲的分子链随着良溶剂的加入,可以进一步伸展,从而造成整个网络的扩展,即“溶胀”;而构成该水凝胶网络的结构均为 DNA 组装体,其中双链结构的驻留长度(persistence length)为 50nm,而四链结构的刚性更强;所以在此凝胶网络中,交联点之间只有 DNA 双链和四链结构,并且这些结构都小于其驻留长度,可以被认为由全刚性结构构成,而由于 DNA 组装体具有较多的负电荷,也不存在链的卷曲、缠绕、折叠等现象,所以此距离不会随加入更多良溶剂而进一步伸展,宏观凝胶也就观察不到明显的‘溶胀’现象;(2)此水凝胶可以包裹 13nm 的金颗粒,但小分子可以很快地扩散通过,不存在一般高分子水凝胶的‘缓释’效应;我们推测,在一般的高分子水凝胶网络中,交联点间分子链长度的随机分布决定了整个凝胶网络中网孔大小存在正态分布,对所有尺寸的分子在其中的运动都可以产生影响,从而导致包覆其中分子的‘缓释’。同样地,由于纯 DNA 超分子水凝胶交联点之间为纯刚性结构,不能够塌缩,所以形成的网络结构在孔径分布中,尺寸较小的部分无法形成,造成了在孔径分布中一定尺寸之下的小孔不存在,因而,这样的网络结构导致了较小的分子可以比较容易地在网络中扩散,没有明显的‘缓释’效应。这种新型超分子水凝胶的制备不仅开拓了超分子水凝胶和核酸纳米技术研究的新方向,还由于其网络结构明确,为研究超分子水凝胶体系的分子结构与宏观性能的关系提供了一个平台。之

后,我们利用 DNA 与碳纳米管的相互作用,将单壁碳纳米管引入水凝胶体系,制备了碳纳米管-DNA 杂化的超分子水凝胶^[32]。

2011 年,为了实现水凝胶在生物医学领域中的应用,我们对纯 DNA 超分子水凝胶组装策略进行了拓展,制备了在生理条件下可以原位快速形成的纯 DNA 超分子水凝胶^[33]。如图 3(B)所示,我们设计了 Y-scaffold 和 Linker 两种构筑基元(Building block),两种基元可通过设计的粘性末端互补连接,在一定的浓度下即可形成凝胶。通过改变粘性末端的长度或序列,可以调节其热稳定性,从而赋予凝胶不同的温度响应性;而通过在 Linker 中插入酶切位点,使其能被相应的酶切断,从而具有特异的酶响应性。

双网络水凝胶因其兼具两种材料的优点,有效地克服了单一材料的缺点受到了人们的广泛关注^[34,35]。2015 年,我们将纯 DNA 水凝胶^[33]与纤维素-葫芦脲[8](CB[8])超分子水凝胶^[36]相结合,制备出一种完全基于物理交联的超分子双网络水凝胶^[37](见图 4)。不同于化学交联的双网络水凝胶需要通过逐步聚合的方法来合成,该双网络水凝胶由于具备正交的主客体识别作用和 DNA 互补配对能力,因此,可以通过一锅煮的方法来制备,简单快速。荧光共聚焦结果表明,DNA 刚性网络与纤维素高分子的柔性网络互相穿插。互穿网络的形成不仅可以增强水凝胶的力学性质,而且克服了纯 DNA 超分子水凝胶的脆性问题,同时具备了 CB[8]水凝胶良好的延展性和可拉伸性。此外,该双网络水凝胶依然具备剪切变稀、触变性、自愈合等特点,由于纤维素和 DNA 均具有良好的酶响应性,该双网络水凝胶具有酶的双重响应性,可以根据具体需要,选择性地实现其中一种凝胶网络结构的特异性降解,或者双重凝胶网络的全部解离,因此该水凝胶在药物包裹和可控释放中有着潜在的应用。

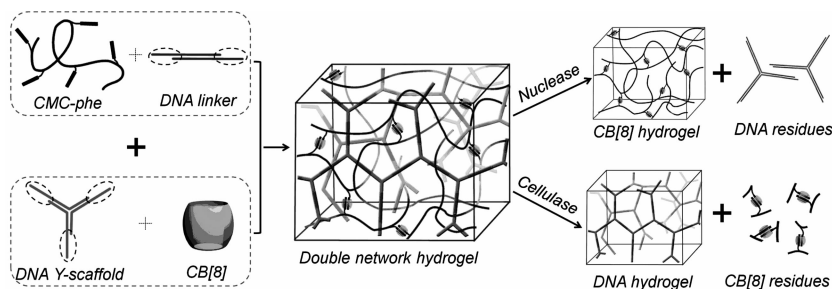


图 4 基于 CB[8]主客体相互作用和 DNA 自组装形成的响应性超分子双网络水凝胶体系

Figure 4 Responsive double network hydrogels of interpenetrating DNA and CB[8] host-guest supramolecular systems

1.2 高分子-DNA 杂化超分子水凝胶

高分子-DNA 杂化超分子水凝胶是将 DNA 通过化学反应接枝到高分子侧链上,利用 DNA 的特异性互补交联形成的网络结构。在早期制备高分子-DNA 杂化的超分子水凝胶的研究中,人们主要将修饰有丙烯酰胺的短链 DNA 分子与丙烯酰胺单体进行自由基共聚,获得侧链接枝 DNA 的聚丙烯酰胺高分子,再利用 DNA 的特异性互补形成交联网络结构,此类水凝胶主要用于可视化检测。例如:2008 年,香港科技大学的 Mi 课题组利用聚丙烯酰胺-DNA 水凝胶实现对蛋白质的包覆和可控释放^[38];2010 年,加拿大滑铁卢大学的 Liu 课题组利用这类水凝胶实现了对 Hg^{2+} 的检测^[39];同年,佛罗里达大学的 Tan 课题组等利用核酸适配体(apptamer)组装制备出聚丙烯酰胺-DNA 水凝胶,成功的应用于对腺苷、可卡因的可视化检测^[40]。但是,聚丙烯酰胺主链是不可被生物降解的碳碳键,残留的丙烯酰胺单体具有神经毒性,这些因素都限制了这类水凝胶在生物医学领域中的应用。

最近,我们和中科院化学所李志波课题组合作,发展了一种能显著提高力学强度的聚多肽-DNA 杂化超分子水凝胶体系^[41,42],不仅解决了生物相容性和生物降解性的问题,并通过 DNA 结构的设计实现了水凝胶定比例的多功能化修饰^[43]。如图 5 所示,我们将叠氮修饰的短链 DNA 分子和侧链接枝炔基的聚谷氨酸分子,利用点击反应共价接枝形成聚多肽-DNA 高分子,并将 X 形的 DNA 组装体通过 DNA 粘性末端互补配对形成聚多肽-DNA 杂化超分子水凝胶。这类水凝胶可以根据需要实现特定定位点的多功

能修饰:以两种荧光分子作为模型分子,将红色和绿色荧光分子互补到 X 形的粘性末端上,通过改变不同荧光分子的加入量,可以得到不同比例修饰的水凝胶(见图 5A)。同时,由于 DNA 序列互补具有动态可逆的特点,这类超分子水凝胶具有良好的可触变性(见图 5B):在高剪切应力或应变条件下,水凝胶呈现流体的性质,当应力或者应变撤销时,水凝胶又快速恢复到初始的机械强度,转变速度在秒级水平(见图 5C)。这类水凝胶可直接用注射器挤出,从腔内到针头的注射实现了从溶液到凝胶的转变,因此,它具有可注射的性质(见图 5D)。此外,我们可以在一定的应力水平下用于较大尺寸三维结构的直写(见图 5E)。

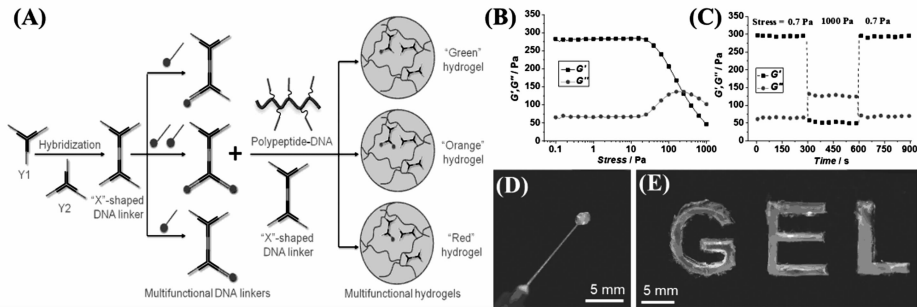


图 5 多肽-DNA 杂化水凝胶的多功能修饰和可注射性研究

Figure 5 Polypeptide-DNA hybrid hydrogels with multi-functional modification and injectable property

2 DNA 超分子水凝胶的应用

DNA 超分子水凝胶具有生物相容性和降解性,可设计的响应性和力学性能,良好的分子通透性,可触变性和自愈合等特点,因而,它能够较好地满足三维细胞的培养并在生物医学领域中有着广阔的应用前景。以下我们将在之前发展的 DNA 超分子水凝胶的基础上,探索其在单细胞的封存与释放、三维细胞培养、三维细胞打印等方面中的应用。

2.1 单细胞的封存与释放

为了探索 DNA 超分子水凝胶在细胞培养中的可行性,2013 年,我们将纯 DNA 超分子水凝胶研究了单细胞的封存和释放的应用^[44]。如图 6 所示,NIH 3T3 单细胞首先由于重力作用被捕获在合适尺寸的 PDMS 微孔中,DNA 凝胶的两种组装单元 Y 形组装体和 Linker 依次加在含有细胞的微孔芯片上,震荡后形成 DNA 凝胶,从而将细胞封存在微孔中。由于设计的 DNA 凝胶含有限制性内切酶 EcoR I 的酶切位点,当体系加入 EcoR I 后,DNA 凝胶转变为溶液,门被打开从而释放细胞。荧光共聚焦和扫描电镜结果表明,这类水凝胶可以形成大约 200 μm 的厚度覆盖在细胞的微孔芯片上,有效地防止了单细胞的迁移出孔,经过 24h 的培养,细胞能够保持很好的活力(98 $\pm$ 1%)。

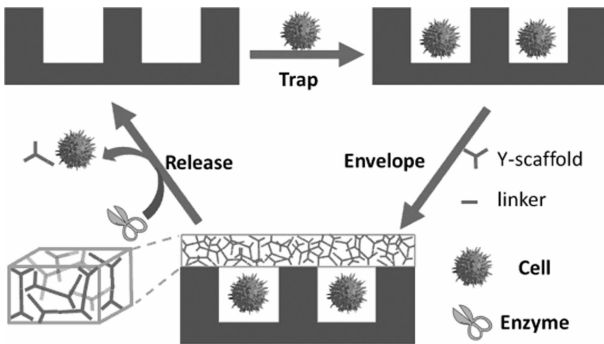


图 6 DNA 水凝胶用于单细胞的封存和可控释放

Figure 6 A triggered DNA hydrogel cover to envelop and release single cells

同时,这类纯 DNA 超分子水凝胶由于其全刚性的网络结构而具有小分子的通透性:我们在实验中选取了荧光素钠分子加入凝胶体系来模拟细胞活动产生的养料和废物的运输,荧光测试表明,荧光素钠分子在 2min 内穿透网络结构并扩散到上层培养基中,而采用绿色荧光蛋白(GFP)大分子也可以在 10min 内容许自由通过,证明了此水凝胶具有良好的通透性。因此,这种设计不仅能够避免单细胞研究中的交叉污染的问题,还可以防止细胞迁移出孔,为操纵单细胞、构建图案化细胞和研究细胞的行为提供了研究平台。

2.2 三维细胞培养

2014 年,在荧光修饰 DNA 超分子水凝胶^[43]的基础上,我们和德国乌尔姆大学的 Weil 课题组合作,发展了一种功能性蛋白修饰的 HSA(人血清蛋白)和 DNA 杂化的水凝胶,并研究了该水凝胶作为三维细胞培养基质的应用^[45]。如图 7(A)所示,为增加 HSA 的水溶性,降低蛋白的非特异性作用和免疫抗原性,首先通过酯化反应在 HSA 的骨架引入水溶性的 PEG($M_w = 2000$)高分子,然后将叠氮修饰的 HSA 多肽骨架和炔基 DNA 通过点击反应形成具有 DNA 修饰的 HSA 高分子;接着,将接枝有功能性蛋白 GFP(绿色荧光蛋白)和 YFP(黄色荧光蛋白)的 DNA 单链和 X 形的 DNA 组装体通过粘性末端互补获得具有功能蛋白定量修饰的 DNA 组装体;最后,两组分通过 DNA 自组装形成 HSA-DNA 杂化的超分子水凝胶(见图 7B)。

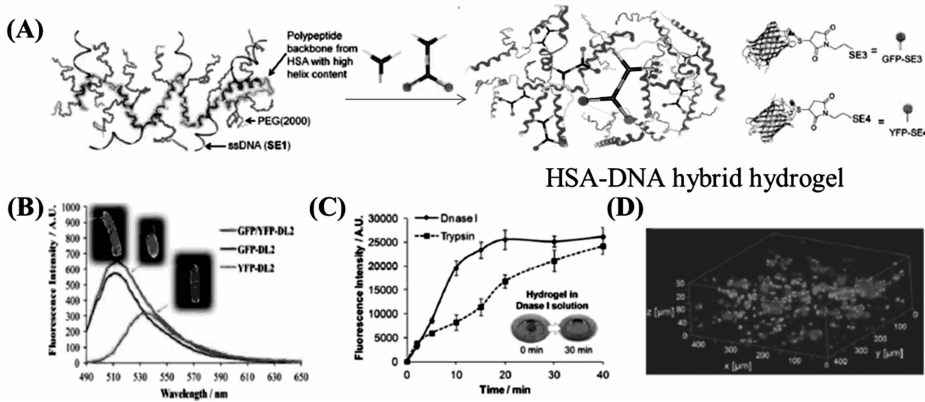


图 7 HSA-DNA 杂化水凝胶用于蛋白的可控释放和细胞培养

Figure 7 HSA-DNA hybrid hydrogel for controlled protein release and cell culture

流变学测试结果表明,这类杂化的超分子水凝胶由于蛋白骨架的引入显著地提高了其力学强度。通过加入核酸酶,可以在 30min 内实现对该蛋白质的可控释放(见图 7C)。此外,我们还利用该水凝胶作为三维细胞培养的基质(见图 7D),将 A549 细胞包覆在该杂化的水凝胶里培养 48h 后,荧光测试结果表明,细胞仍保持很高的存活率($>95\%$),并且呈现均匀的三维分布,因此,这类水凝胶体系可以很好地模拟天然的细胞外基质(ECM)来研究细胞的行为。

2.3 三维细胞打印

近年来,三维生物打印^[46]成为国际前沿的热点研究领域之一。和传统的水凝胶相比,DNA 超分子水凝胶由于其生理条件下原位快速生成、前体粘度低、良好的生物相容性和生物降解性、可调的力学强度、可设计的响应性、自愈合等特点,能够同时满足生物打印的所有要求,从而极大地推进了活细胞三维打印的研究。

2015 年,我们利用之前发展的聚多肽-DNA 杂化超分子水凝胶体系^[41,42],制备出一种在生理条件下快速原位形成的超分子水凝胶^[47](见图 8A)。如图 8B 所示,此水凝胶由两组分混合后快速形成,前体均为低粘度的稀溶液,所以,采用双喷头三维打印机将两组分通过层层交替打印的方法沉积到指定的位置上,通过结构的设计可以得到不同形状和尺寸的三维打印结构。由于此 DNA 超分子水凝胶具有良好的

自愈合性质,先后打印的组分可以快速愈合,从而得到完整均一的打印体。同时,此水凝胶有较高的力学强度,形成水凝胶的过程中呈现不溶胀、不收缩的特点,因此,打印出的产品可以很好的实现设计的形貌,包括一维点阵、二维字母和三维形状等(见图 8C)。在现有的条件下,我们利用此三维打印机可以实现百米级精度以及厘米级宏观尺寸结构的制备。

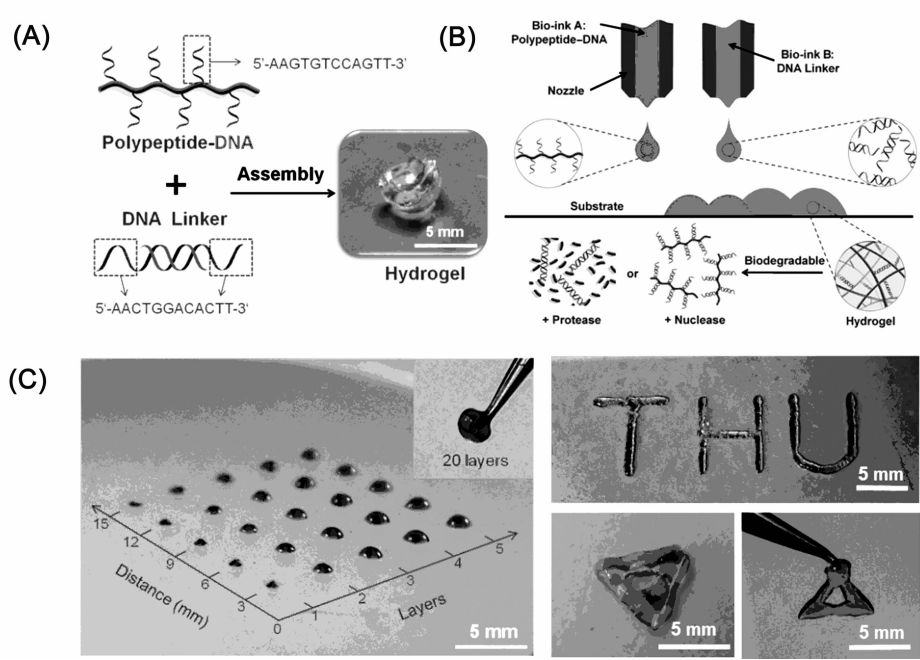


图 8 多肽-DNA 杂化超分子水凝胶用于三维细胞原位快速打印

Figure 8 Rapid formation of a supramolecular polypeptide-DNA hydrogel for *in situ* three-dimensional cell printing

由于两组分的溶液粘度都很低,打印过程中施加的压力及产生的剪切力都较小,因此,这类水凝胶比较适合将其中一种或者两种组分包覆活细胞进行共打印,实现具有三维结构的活细胞打印。在实验中,我们以 AtT-20 细胞(小鼠垂体瘤细胞)为模型,荧光测试结果表明,打印后的细胞具有很高的存活率($98.8 \pm 1.4\%$),此外,通过质子泵活性,代谢周转,膜运输等测试手段表明,打印后的细胞具有正常细胞的生理功能。由于该 DNA 超分子水凝胶具有良好的分子通透性,可以让营养物质自由交换,满足细胞生长所需的营养供给,我们对打印体中的细胞进行了数天的培养与观察。这类 DNA 超分子水凝胶为进一步复杂结构和微器官的打印奠定了基础。

3 总结与展望

综上所述,基于 DNA 的特异性识别、序列的可设计性、功能序列的响应性、化学合成和修饰技术的成熟等特点,利用 DNA 自组装形成的超分子水凝胶开拓了高分子水凝胶研究的新方向。此凝胶体系由于具备生理条件下快速原位形成、力学强度可调、多重响应性、良好的生物相容性、生物降解性、小分子通透性、可触变和自愈合等特性,因而,我们相信该材料在生物检测、三维细胞培养、组织修复、组织打印等方面有着广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 王镜岩,朱圣庚,徐长法. 生物化学,北京:高等教育出版社,2002.
[2] Watson J D, Crick F H. Nature, 1953, 171: 737~738.
[3] Seeman N C. J Theor Biol, 1982, 99: 237~247.

- [4] Seeman N C. *Nature*, 2003, 421: 427~431.
- [5] 樊春海, 刘冬生. DNA 纳米技术——分子传感、计算与机器. 北京: 科学出版社, 2011.
- [6] Lin C, Liu Y, Yan H. *Biochemistry*, 2009, 48: 1663~1674.
- [7] Torring T, Voigt N V, Nangreave J, Yan H, Gothelf K V. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 5636~5646.
- [8] Yan H, Park S H, Finkelstein G, Reif J H, LaBean T H. *Science*, 2003, 301: 1882~1884.
- [9] He Y, Ye T, Su M, Zhang C, Ribbe A E, Jiang W, Mao C D. *Nature*, 2008, 452: 198~201.
- [10] Rothmund P W. *Nature*, 2006, 440: 297~302.
- [11] Douglas S M, Dietz H, Liedl T, Högberg B, Graf F, Shih W M. *Nature*, 2009, 459: 414~418.
- [12] Han D H, D. R. , Pal S, Nangreave J, Deng Z T, Liu Y, Yan H. *Science*, 2011, 332: 342~346.
- [13] Mao C D, Sun W Q, Shen Z Y, Seeman N C. *Nature*, 1999, 397: 144~146.
- [14] Yurke B, Turberfield A J, Mills A P, Simmel F C, Neumann J L. *Nature*, 2000, 406: 605~608.
- [15] Li J J, Tan W H. *Nano Lett*, 2002, 2: 315~318.
- [16] Liu D S, Balasubramanian S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 5734~5736.
- [17] Rinker S, Ke Y G, Liu Y, Chhabra R, Yan H. *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 418~422.
- [18] Wilner O I, Weizmann Y, Gill R, Lioubashevski, O, Freeman R, Willner I. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4: 249~254.
- [19] Zhou C, Yang Z Q, Liu D S. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1416~1418.
- [20] Xin L, Zhou C, Yang Z Q, Liu D S. *Small*, 2013, 9: 3088~3091.
- [21] McLaughlin C K, Hamblin G D, Sleiman H F. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 5647~5656.
- [22] Amiya T, Tanaka T. *Macromolecules*, 1987, 20: 1162~1164.
- [23] Topuz F, Okay O. *Macromolecules*, 2008, 41: 8847~8854.
- [24] Topuz F, Okay O. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 2652~2661.
- [25] Um S H, Lee J B, Park N, Kwon S Y, Umbach C C, Luo D. *Nat Mater*, 2006, 5: 797~801.
- [26] Park N, Um S H, Funabashi H, Xu J F, Luo D. *Nat Mater*, 2009, 8: 432~437.
- [27] Lee J B, Peng S, Yang D, Roh Y H, Funabashi H, Park N, Rice E J, Chen L, Long R, Wu M, Luo D. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 816~820.
- [28] Liu D S, Cheng E J, Yang Z Q. *NPG Asia Mater*, 2011, 3: 109~114.
- [29] Liu J W. *Soft Matter*, 2011, 7: 6757~6767.
- [30] Wang Z G, Ding B Q. *Adv Mater*, 2013, 25: 3905~3914.
- [31] Cheng E J, Xing Y Z, Chen P, Yang Y, Sun Y W, Zhou D J, Xu L J, Fan Q H, Liu D S. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 7660~7663.
- [32] Cheng E J, Li Y L, Yang Z Q, Deng Z X, Liu D S. *Chem Commun*, 2011, 47: 5545~5547.
- [33] Xing Y Z, Cheng E J, Yang Y, Chen P, Zhang T, Sun Y W, Yang Z Q, Liu D S. *Adv Mater*, 2011, 23: 1117~1121.
- [34] Gong J P, Katsuyama Y, Kurokawa T, Osada Y. *Adv Mater*, 2003, 15: 1155~1158.
- [35] Gong J P. *Science*, 2014, 344: 161~162.
- [36] Appel E A, Loh X J, Jones S T, Biedermann F, Dreiss C A, Scherman O A. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 11767~11773.
- [37] Li C, Rowland M J, Shao Y, Cao T Y, Chen C, Jia H Y, Zhou X, Yang Z Q, Scherman O A, Liu D S. *Adv Mater*, 2015, 27: 3298~3304.
- [38] Wei B, Cheng I, Luo K Q, Mi Y L. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 331~333.
- [39] Dave N, Chan M Y, Huang P J, Smith B D, Liu J W. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 12668~12673.
- [40] Zhu Z, Wu C C, Liu H P, Zou Y, Zhang X L, Kang H Z, Yang C Y, Tan W H. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 122: 1070~1074.
- [41] Chen P, Li C, Liu D S, Li Z B. *Macromolecules*, 2012, 45: 9579~9584.
- [42] Shao Y, Li C, Zhou X, Chen P, Yang Z Q, Li Z B, Liu D S. *Acta Chim Sinica*, 2015, DOI: 10.6023/A15040267.
- [43] Li C, Chen P, Shao Y, Zhou X, Yang Z Q, Li Z B, Liu D S. *Small*, 2015, 11: 1138~1143.
- [44] Jin J, Xi Y L, Liu X L, Zhou T, Ma X X, Yang Z Q, Wang S T, Liu D S. *Adv Mater*, 2013, 25: 4714~4717.
- [45] Wu Y Z, Li C, Boldt F, Wang Y R, Kuan S L, Tran T T, Mikhalevich V, Förtsch C, Barth H, Yang Z Q, Liu D S, Weil T. *Chem Commun*, 2014, 50: 14620~14622.
- [46] Mironov V, Prestwich G, Forgacs G. *J Mater Chem*, 2007, 17: 2054~2060.
- [47] Li C, Jones A F, Dun A R, Jin J, Chen P, Xing Y Z, Yang Z Q, Li Z B, Shu W M, Liu D S, Duncan R R. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3957~3961.

Supramolecular DNA Hydrogel

SHAO Yu, LI Chuang, ZHOU Xu, WU Fen, JIA Hao-yang, WANG Yi-jie, LIU Dong-sheng*

*(Key Laboratory of Organic Optoelectronics & Molecular Engineering of the Ministry of Education,
Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China)*

Abstract: In recent years, DNA nanotechnology has become a highly interdisciplinary research field, including such as life science, chemistry, physics, materials science and nanotechnology, and many other fields. Based on DNA self-assembly technology, people have constructed a series of molecular devices and materials. As a kind of smart and dynamic materials, supramolecular DNA hydrogels have potential applications in the biomedical field. This review highlights the recent important study about the self-assembled strategies, dynamic responsiveness and biomedical applications of supramolecular DNA hydrogels.

Key words: Supramolecular DNA hydrogel; Mechanical Properties; Responsiveness; Cell Culture; 3D Cell Printing