

İlgin Cöktürk, Adil Denizli
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

Akıllı ilaç Taşıyıcı Sistemler ve Moleküler Cihazlar Olarak DNA Nanoyapılar

DNA molekülleri, önceden tasarlanmış şekillerde ardışık tamamlayıcı bölgelerin hibridizasyonu ile bir araya getirilebilir. Katlanmış yapılar yüksek uzaysal adreslenebilirliğe sahiptir ve bu yapıların biyonanoteknolojik uygulamalarda aktif bileşenler olma gibi muazzam potansiyelleri vardır. DNA kesinlikle programlanabilir bir malzemedir. Nanoboyuttaki DNA mühendisliği, terapötikler için yeni yöntemler geliştirmek adına sayısız kapılar açmaktadır. Uyarlanmış moleküler cihazlar hücrelerin hedeflenmesinde ve biyolojik ortamda hücresel olayların izlenmesinde kullanılabilir. Bu derlemede, kanser tedavisi, öncü ilaç tedavisi ve enzim yerdeğişimi tedavisi gibi akıllı ilaç taşıyıcı sistemler olarak işlev gören, hücrelerde karmaşık görevler üstlenen DNA-temelli yapıların öncelikli DNA origami nanoyapıların üzerinde durulmuştur.

Gelişmekte olan DNA Nanoteknolojileri

Bundan yaklaşık 30 yıl önce, Ned Seeman DNA bağlantıları ve örgüleri ile öncü çalışmalar gerçekleştirdiği sırada yapısal DNA nanoteknolojileri çalışılmaya başlandı [1]. Bugüne kadar, Watson-Crick modelini



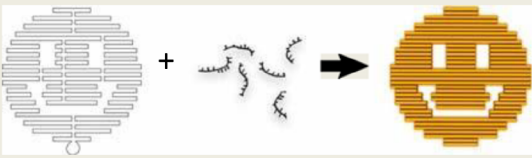

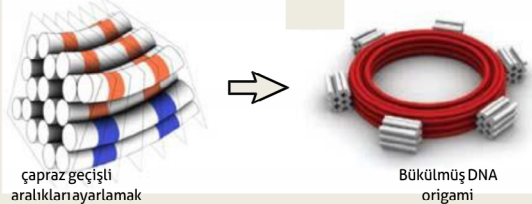
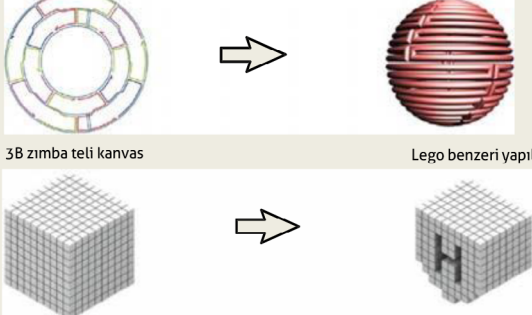
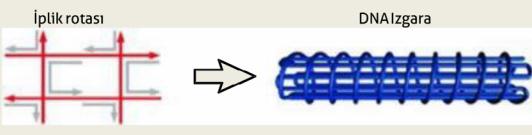
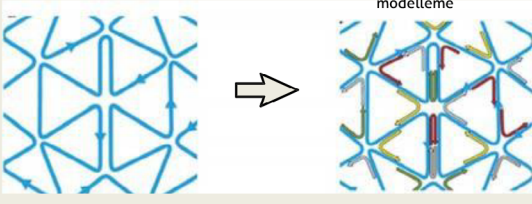
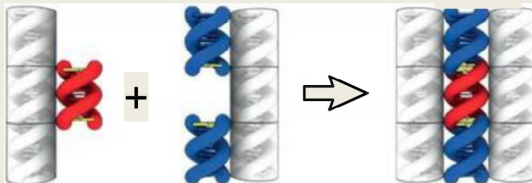
temel alan farklı DNA nanoyapıları ve şekilleri tasarlandı ve gösterildi[2]. Özellikle son yıllarda araştırma alanları hızlı gelişmeler kaydetti [3]. DNA nanoteknolojilerinin gelişmesinde ana rol alan etken 2006 yılında DNA origaminin keşfi oldu [4]. DNA origami yöntemi, uzun tek iplikli "DNA destek ipliği"ni isteğe uygun şekilde, zımba görevi gören kısa yapay iplikler kullanarak, yapının birarada tutunacak şekilde katlanmasıdır. Yöntemin sağlamlığı yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Son zamanlarda, modüler desteksiz fabrikasyon teknikleri [13,14], 3 boyutlu (3B) örgüleme, DNA yapıların şekil-tamamlayıcı temelli inşası [18] yapılmıştır. Bununla beraber, DNA nanoyapıları tasarlamak ve analiz etmek için kullanılan güçlü bilgisayar destekli cihazlar geliştirilmiştir [19-21]. Farklı DNA origami nanoyapıların ve diğer karmaşık DNA-temelli

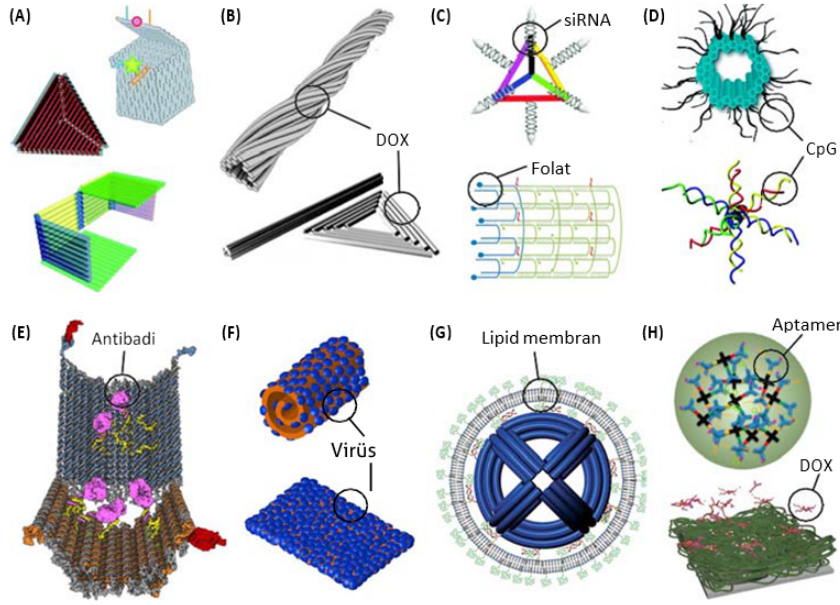
"DNA nanoyapıları ve DNA origami arasındaki yakın etkileşim nano ölçekteki mühendislik ve inşaya etkileyici bir örnektir."

formların üretimi için birçok tasarlanmış yöntem kullanılabilir (Tablo 1). DNA nanoyapıların ve DNA origami arasındaki yakın etkileşim nano ölçekteki mühendislik ve inşaya etkileyici bir örnektir. Aslında origami yönteminin etkileyciliği, istenilen herhangi bir işlevselliğin nanometre duyarlılıkta diğer biyomoleküllerin ve moleküler bileşenlerin kendiliğinden düzenleme ile DNA yapısına kazandırılmasında yatmaktadır. DNA doğuştan biyoyoumludur ve kararlılığı seçimli işlevsellik kazandırılarak ayarlanabilir [20,22-24].

AnahtarTablo

Tablo 1. Çeşitli DNA Nanoyapılar Hazırlamak için Geliştirilen Tasarımlar

<p>Destek</p> 	<p>Zimba</p>	<p>DNA origami</p>	<p>İki Boyutlu origami [4]. Tek iplikli (ss) DNA destek yaklaşık 7 kb uzunluğunda zimba olarak isimlendirilmiş kısa yapay ssDNA iplikleri ile ısıtılma yöntemiyle istenilen şekilde katlanır. Sarı silindireler çift iplikli DNA yapılarını temsil etmektedir.</p>
<p>Kare örgü</p> 		<p>Petek örgü</p>	<p>3B origami [8,20]. Yukarıda bahsedilen yöntem 3B fabrikasyonla genişletilebilir. Çoktabakalı DNA origami genellikle bir kare [9] ya da petek örgü [8] içerisinde caDNano yazılımı kullanılarak [18] tasarlanır (heksagonal ve melez örgüler ayrıca mümkündür [10]). Gri silindireler iki iplikli DNA domainlerini simgeler.</p>
<p>Bazları Ekleme / çıkartma</p> 		<p>Bükülmüş DNA origami</p>	<p>Bükülmüş DNA origami [11]. Bazları ekleyerek ya da çıkartarak yapıya bükülmeye sağlamak mümkündür. Herbir dönüşte mavi bölümler 10.5 baz çiftinden (bc) daha fazla, sarı olanlar ise daha az olarak gösterilmiştir (DNA'nın B formu).</p>
<p>çapraz geçişli aralıklar ayarlamak</p>		<p>Bükülmüş DNA origami</p>	<p>Eğimli DNA origami [12]. Yukarıdakine benzer biçimde, komşu helezon ile çapraz geçişli aralıklar arasında ayarlama ile farklı eğimlere sahip DNA origamiler oluşturma (çapraz geçişler arasındaki mesafe içten dıştaki dairelere doğru artar)</p>
<p>3B zimba teli kanvas</p> 		<p>Lego benzeri yapılar</p>	<p>Desteksiz DNA şekilleri [13,14]. Kısa ssDNA iplikleri (DNA tuğlaları) küp benzeri moleküler yapılar oluşturur. ipliklerin alt kümeleri seçilerek yüzlerce farklı şekil yaratılabilir. Her küp, yakınındaki iplikler arasında 8 bçlik bir etkileşimi gösterir.</p>
<p>İplik rotası</p> 		<p>DNA ızgara</p>	<p>DNA ızgara [15]. Karmaşık DNA yapıları, nanoboyutta mühendislik kullanılarak 3B örgüleme ile oluşturulabilir. Dört kollu bağlantılar düğüm olarak kullanılır. Destek iplikleri bu düğümler sayesinde birçok yönde yönlendirilebilir.</p>
<p>Destek rotası</p> 		<p>Zimba teli rotası + fiziksel modelleme</p>	<p>çokyüzlü örgülerin DNA oluşumu [17]. Belirli algoritmalar kullanılarak destek zimba-iplik rotası eklenmiş ve zimba dizileri hesaplanmadan önce fiziksel model üretilmiştir.</p>
<p>Şekil-komplementer domainler</p> 		<p>İstifleme</p>	<p>Şekil-tamamlayıcı-temelli yapı [18]. Baz eşleşme etkileşimleri olmadan daha büyük yapılar şeklinde DNA origamileri programlanabilir. Kırmızı ile gösterilen çift iplikli DNA mavi ile gösterilmiş DNA bölgelerinin arasına kısa nükleobaz bağları ile yapışır.</p>



Şekil 1. Hücre sinyalleşmesini Takip Etmek için Olası DNA-temelli İlaç Salım Sistemleri ve Cihazları. (A) DNA origami moleküler taşıyıcılar: değiştirilebilir kapaklı kutu [6], bir dördüzlü [5], ve bir iki duvarlı kutu [7]. (B) Kanser hücrelerine doksurubisin (DOX) salımı için DNA origami nanoyapılar: bükümlü şekildedeki çubuk benzeri yapılar [33], düz yapılar [31], ve bir üçgen [31,32]. (C) küçük interferans RNA (siRNA) salımı için DNA yapıları: siRNA motiflerinin sonundaki hücre hedefleyici ligandlar (folat ya da peptid) içeren bir kafes yapısı [37], ve bir PEGlenmiş folat içeren nanotüp [36]. (D) CpG-tetiklenmiş immünoşimülasyon için DNA yapıları: bir DNA origami tüp [39] ve çokayaklı-benzeri yapı [41]. (E) hücreleri hedeflemek için akıllı bir DNA origami nanorobot [43]. (F) Etkili hücre salım için virus kılıf proteinleri (CPs) kaplı dikdörtgen DNA origami: eklenen kılıf protein derişimine bağlı olarak farklı konformasyonlara sahip olan kompleksler [47]. (G) İmmün cevabı azaltmak ve farmakokinetik uyumluluğu arttırmak için virus-esinlenmiş membran-kapsüllü küresel DNA origami cihazları [48]. (H) Kanser tedavisi için DNA-temelli oluşumlar: hedefli salım için aptamer-temelli DNA nanosistemler [49] ve DOX kontrollü salımı için ince bir DNA-yapılı nanofilim [51].

Nanotıp ve biyoteşhis için nükleik asit cihazları [25] ve protein-DNA melez yapılar [26] gibi yapay DNA-temelli biyomakina tasarlarken üstün özelliklerden faydalanılmaktadır. Bu derlemede, özellikle DNA origami-temelli nanomakineler ve ilaç salım cihazları ile ilgili, kendiliğinden oluşmuş DNA sistemlerinin nanotıp uygulamalarındaki son gelişmeleri üzerine yoğunlaşmıştır.

DNA-temelli İlaç Salım Sistemleri ve Geliştirilmiş Terapötiklere Doğru

DNA'nın kendiliğinden düzenlenme özelliklerinden yararlanarak kanser ve enzim yerdeğiştirme tedavisindeki gibi hücresel postalar olarak programlanmaları olasıdır. İlaç salım uygulamaları için geliştirilen moleküler taşıyıcılar olan ilk DNA origamileri tek tabakalı oligamilerdi. Daha sonra, dördüzlü [5], içi boş küpler [6,7] gibi 3B şekillere dönüştüler (Şekil 1A). Bundan sonra, nanotüp [27,28], kafes [29] ve küp [30] gibi çeşitli DNA yapılarının hücre salımı in vitro ve in vivo olarak

gösterildi. Jiang ve ark. [31] ve Zhang ve ark. [32] taşıyıcı olarak çubuk şeklinde DNA origami ve üçgen DNA origamiler kullanarak doksurubisinin (bir antikanser ilaç ve DNA interkalatörü) in vivo hücre içerisine alındığını gösterdiler (Şekil 1B). Zhao ve ark. [33] benzer bir yöntem ile bükümlü 3B çubuklar kullanarak doksurubisin molekülünün salınımını ispatladılar (Şekil 1B).

Bununla birlikte, ilaç moleküllerinin salımı, küçük DNA-temelli yapılar in vivo hücre görüntülemeye [34], in vitro mRNA bozunmasıyla protein ifadesinin durdurulmasında [35] kullanılabilir. Bu yapılar ayrıca küçük interferans RNA (siRNA) molekülünün transfeksiyonunda kontrol edilebilir gen susturulması amacıyla kullanılabilir. Kocabay ve ark. [36] hedef bir geni susturmak amacıyla küçük PEGlenmiş folat takılı DNA nanotüpleri (Şekil 1C) siRNA molekülü ile modifiye etmek istemiş, fakat başarılı olamamıştır. Ancak, Lee ve ark. [37] siRNA yüklü folat

ya da peptid modifiye edilmiş dördüzlü DNA nanopartiküllerin (Şekil 1C) tümörlü bölgedeki hedef genleri susturabildiğini gösterdi. Aslında, siRNA salımının, nanopartikülün kanser hedefleyici ligandlarının uzaysal yönlenmesine ve yoğunluğuna fazlasıyla bağlı olduğunu fark ettiler. Benzer bir şekilde, kanser hücrelerindeki membran reseptör aracılı sinyalleşme, DNA origami 'nanokaliper' kullanılarak membran bağlayan ligandların uzaysal yönlenmeleri ayarlanıp düzenlenebilir [38]. Bu gözlemler sayesinde, DNA-temelli salım sistemleri, kolaylıkla programlanabilir ve işlevselleştirilebilir olmasından dolayı dikkatleri üzerine çekmiştir.

Son zamanlarda, potansiyel programlanabilir immünoşimülantlar olarak DNA-temelli nanoyapıların geliştirilmesi üzerine çok çalışılmaktadır. Schüller ve ark. [39] onlarca sitozin-fosfat-guanin (CpG) dizisi ile tübüler DNA origamiyi işlevselleştirmiş (Şekil

1D), ve daha sonra dalak hücrelerinde indüklenmiş immün cevabı görüntülemek amacıyla kullanmıştır. CpG dizileriyle çevrili origami, endozomlara giderek standart bir transfeksiyon ajanına (Lipofektamin) göre daha fazla immünoestimülasyon oluşturmuştur. Bununla beraber, origami-CpG kompleksi, Lipofektamin temelli salım sistemlerine göre sitotoksik değildir.

Daha sonra, Sellner ve ark. [28] CpG-kaplı origamis ile bir seri in vivo başarılı deney gerçekleştirdi. Bununla beraber, Li ve ark. [40] ve Mohri ve ark. [41,42] RAW264.7 hücreleri ve dörtüzlü DNA kafesleri (Li ve ark.), çokayaklı-benzer yapı DNA (Şekil 1D, Mohri ve ark.), ya da immünoestimülasyon CpG motifleri için taşıyıcı olarak DNA dendrimerleri (Mohri ve ark.) kullanarak benzer sonuçları raporladılar.

Daha önce bahsedilen sonuçların ışığı altında, DNA-temelli tasarımların kanser tedavisinde umut verici yeni fırsatlar yaratacağı gösterilmiş oldu. Son derece karmaşık salım sistemleri içinde en vurucu olanlardan biri, Douglas ve ark. [43] tarafından geliştirilen mantıksal örgüsü olan DNA origami nanorobottur (Şekil 1E). Nanorobot hedef hücre yüzeyindeki proteinleri algılayabilir ve bu robotta konformasyonel bir değişime yol açar. Böylece, robot seçici olarak moleküler yükünü önceden programlanmış aptamer-temelli kapıların regülasyonu ile hücreye aktarır. Deneysel sonuçlar, özgül antibadiler ile donatılmış nanorobotların salınım yaptığında, hedefli hücre sinyalleşmesini (birçok farklı hücre tipinde) manipüle ettiğini göstermiştir.

DNA origami yapısı, polaritesinden dolayı zayıf transfeksiyona sahip olması [44] nedeniyle genellikle peptid, katyonik polimer ya da lipid modifikasyonuna ihtiyaç duyar. Salım etkinliğinin artırılması için birçok seçenek mevcuttur. Son zamanlarda, Brglez ve ark. [45] özgül DNA interkalatörlerin DNA origami yüzey özelliklerini modifiye edebileceğini ve böylece transfeksiyon hızını arttırabileceğini gösterdi.

Virüs partikülleri ya da taklitçi virüsler gibi alternatif yaklaşımlar da avantaj sağlayabilir [46]. Mikkilä ve ark. [47] bürülce klorik benekli virüsün (CCMV), virüs kapsit proteinlerini (CPs) dikdörtgen DNA origami tabakaları ile birleştirmiş ve farklı morfolojilerde CP-origami kompleksleri elde etmişlerdir (Şekil 1F). Bu CP-origami komplekslerinin transfeksiyon hızları, insan HEK293 hücre hattında, boş origamilere göre belirgin şekilde fazla olduğu gösterilmiştir. Önemli olan, tespit edilebilir bir toksisitenin gözlenmemesidir. Bununla beraber, hüresel transfeksiyon hızı CP miktarının artmasıyla hızlanmaktadır. Genel kabul, sert ve sıkı DNA yapıları fazla esneklikte olanlara göre daha etkili transfeksiyon yapmaktadır. Virüslerden ilham alarak, Perrault ve Shih [48] PEGlenmiş (Polietilen glikol takılı) lipid membranlar (Şekil 1G) içine küresel DNA origami hapsetmişlerdir. Kaplama, DNA origami nano yapıları nükleaz parçalamasına karşı korumaktadır. In vivo deneylerde, oluşan bağışıklık aktivasyonu belirgin olarak azaltılmış ve partiküllerin farmakokinetik biyoyoumluluğu kayda değer biçimde artmıştır.

Ayrıca, tedavi edici salım amacıyla daha zorlu DNA-kendiliğinden oluşum temelli yöntemler de vardır. Wu ve ark. [49] (Şekil 1H), Charoenphol ve Bermudez [50] tarafından kanıtlanmış aptamer-temelli kendiliğinden oluşumlar örnek verilebilir. Başka bir seçenek olarak, Cho ve ark. [51] önerdiği gibi yapısal olarak kararlı ve kendiliğinden oluşan DNA filmlerden de ilaçlar salınabilir (Şekil 1H).

Akıllı DNA Nanocihazlar ve Moleküler Platformlar

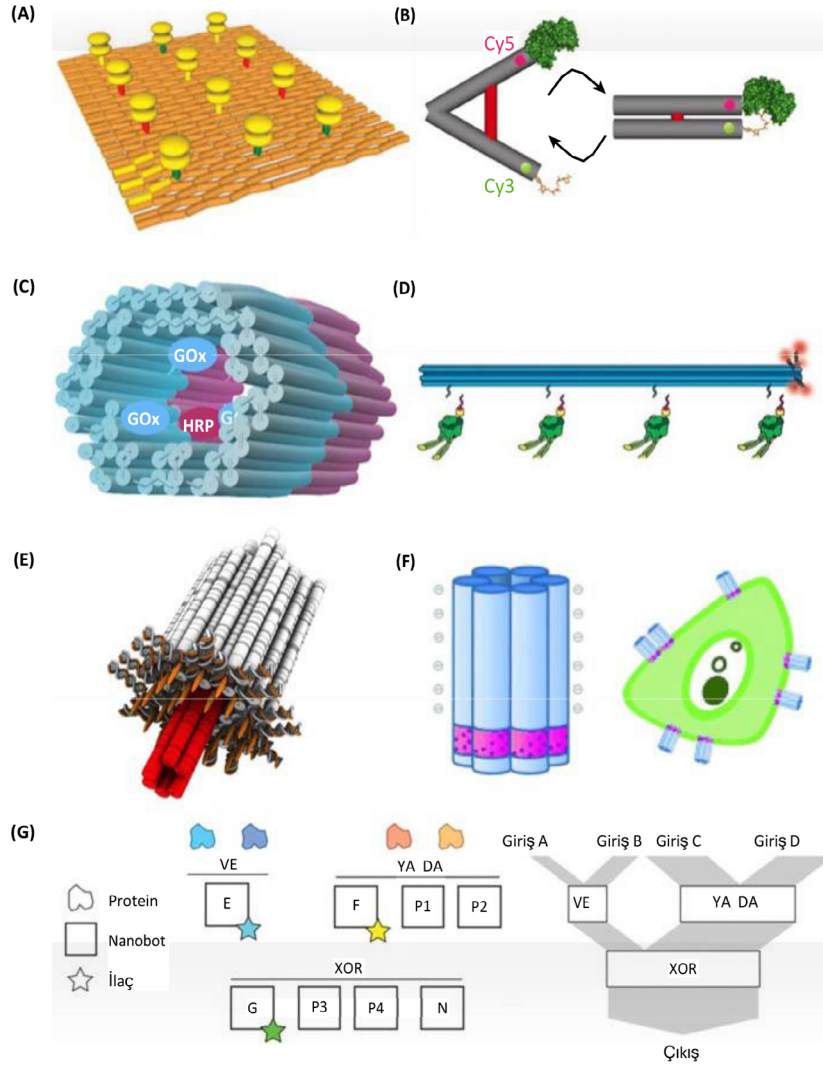
İlaç molekülleri için nanotaşıyıcılar olarak hizmet etmelerinin yanında, DNA-temelli yapılar canlı sistemlerde küçük moleküler cihazlar olarak da kullanılabilir. DNA nanocihazlar aynı protein ve nükleik asit gibi kompleks ve önceden programlanmış görevlerin yerine getirilmesinde kullanılabilir. Moleküler boyuttaki bu platformların hepsi bize 'nanofabrikalar' inşa etmek için yardımcı olabilir [52].

RNA destekleri [53] kullanarak hücre içi tepkimeleri düzenlemek DNA-temelli nano oluşumlar [54] ile enzim kaskad tepkimelerini aktive etmek gibi nanoboyuttaki mühendislik örnekleri büyüleyicidir.

DNA origami, tek moleküler seviyede tepkimelerin kontrolünü sağlamak ve biyomakina tasarımı için kusursuz bir zemin sağlar. Voigt ve ark. [55] dikdörtgen DNA origami platformunda kimyasal tepkimelerin kontrol edilmesini ve görüntülenmesini sağladılar (Şekil 2A). Bununla birlikte, DNA-temelli nanocihazlar, enzimatik tepkimelerin kontrol edilmesinde ve çalışmasında yardımcı olabilir [56]. Liu ve ark. [57] cımbız benzeri DNA cihazları yaptılar ve bir enzimle kofaktörünü kollanın uç kısımlarına yerleştirdiler (Şeki 2B). Yakıt olarak DNA oligonükleotidleri ile cımbızı açıp kapatarak enzimatik aktiviteyi kontrol edebildiler. Fu ve ark. [58] DNA kalıpları üzerine çokluenzim kaskadları ürettiler. Linko ve ark. [59] glukoz tayini için, modüler DNA origami yapı taşlarının nasıl biraraya gelerek tübüler enzim kaskad nanoreaktörü oluşturduğunu gösterdiler. (Şekil 2C). Bu cihaz, bir biyosensör ya da enzimatik yükler için salım cihazı (örnek olarak enzim yerdeğişim tedavisi) olarak kullanılabilir.

Motor protein kümeleri özelliklerinin çalışılması amacıyla DNA origami yapıları kullanmak etkileyici ve farklı bir yaklaşımdır. Derr ve ark. [60] tarafından yapılan bir çalışmada, programlanabilir 3B özgül bağlanma bölgelerine sahip DNA origami kalıpların proteinler için nasıl kargo olarak kullanılabileceği gösterildi. (Şekil 2D). Motor proteinlerin miktarı ve çeşidi değiştirilerek, moleküler boyutta iki grup arasındaki rekabeti nasıl ayarlayabildiği de gösterildi.

Langecker ve ark. [61] DNA origami cihazlar kullanarak lipid membran içinde yapay iyon kanalları (Şekil 2E) yapmanın mümkün olduğunu gösterdi. DNA origami kolesterol bağlayıcılar ile keseciklere tutturulabilir ve membranda



Şekil 2. Akıllı DNA Nanocihazlar ve Moleküler Boyutta Platformlar (A) Tek-moleküler kimyasal tepkimeleri kontrol etmek için DNA origami platformu [55]. (B) Ayarlanabilir cımbız benzeri enzimatik nanoreaktör [57]; Cy3/5, siyanin boyalar 3/5. (C) Biyoalgılama için tübüler DNA origami-temelli enzim kaskad nanoreaktör [59]; GOx, glukoz oksidaz; HRP, yabancu peroksidad. (D) dinein motor proteinler için kargo [60]. (E) Lipid membran içinde iyon kanalı oluşturabilen DNA origami [61]. (F) hidrofobik kemerli DNA nanogözenek [62]. Yapılar hücre membranından geçebilir ve gözenekler kanser hücrelerini öldürür. (G) DNA origami nanorobotlar, canlı organizmalarda diğerleriyle iletişime geçer moleküler kargolarını salar [63].

delik açabilecek moleküler taşıma için kanal görevi gören iğne benzeri cihazlara dönüşür. Bununla birlikte, Burns ve ark. [62] hidrofobik etil fosfortiyolat kemerler ile donatılmış DNA yapıları (Şekil 2F) hücre membranından içeri girebileceğini gösterdi. İçeri giren yapay nanogözenekler hücre ölümüne yol açarak kanser hücrelerinin canlılığını kontrol etmeyi sağlar.

Amir ve ark. [63], nanomakinaların tedavi amaçlı kullanımı için daha önce de Douglas ve ark. [43] tarafından sunulan biyobilgisayar destekli yöntemlerin gelişmesini sağladılar. Amir ve ark. kontrol

edilebilir cihazların yapı dinamikleri DNA origami nanobotların (nanobotlar kendilerini kopyalayan, herhangi birşeyi inşa edebilen ya da yıkabilen mikroskopik robotlardır) canlı organizmalarda birbirleriyle nasıl etkileştiklerini ayrıntılarıyla açıklamıştır. Nanobot etkileşimleri, hücrelerde moleküler yük salımının ince ayarı için kullanılan mantıklı çıktılar oluşturur (Şekil 2G). Bilgisayar donanımlı canlı sistemlerde elde edilen bu başarılar, hedefli ilaç salımı ve öncü ilaç tedavisi gibi sağlık uygulamalarında yeni fırsatlar yaratır.

Sonuç ve Gelecek Beklentiler

Bu derlemede, tıbbi uygulamalarda kullanılmak üzere DNA ve DNA-origami temelli nanoyapılar ile ilgili en güncel gelişmeler özetlenerek bahsedilmiştir. Yapısal DNA nanoteknolojilerde, nanomalzemelerin istenilen amaçlar için tasarlanması inanılmaz bir hızla gerçekleşmektedir. Ancak, yine de aşılması gereken birçok güçlük mevcut.

DNA-temelli nanoyapıların tedavi amaçlı kullanımı, biyoyoumlulukları ve biyobozunurlukları göz önüne alındığında diğer nanoboyutlu sistemlerden çok daha öteye geçmektedir.

Boyutları, ligand ve diğer moleküller ile işlevselleştirilmeleri hatta şekil ve esneklikleri sayesinde üstün özellikler göstermektedirler. Böylece, işaretleme/biyogörüntüleme ve hedefli ilaç salımı uygulamalarında kullanılmaktadırlar. İleri seviyedeki insan sağlığı ve klinik uygulamalarda kullanılmak üzere oldukça güçlü adaylardır.

Bütün bu umutlar ve avantajlara rağmen, göz önünde tutulması ve aşılması gereken zorluklar vardır. Bunlardan biri, DNA-temelli yapıların *in vivo* biyoyararlanımının geliştirilmesidir. DNA origami yapılar hücre ortamında yaşayabilir [22] ve nükleazlara karşı dirençlidir [20], fakat dolaşım süresinin uzatılması, protein [47] ya da lipid membran kaplama [48] yapılarak sağlanabilir. DNA-temelli salım cihazları ve nanomakinalar yaratırken karşılaşılan diğer bir güçlük başlangıç malzemesinin yüksek maliyetli olmasıdır. Ancak, araştırmalar arttıkça ve büyüdükçe maliyet azalarak ürünün büyük ölçekte üretimi gerçekleştirilebilir [3,64]. Bugün, 1 gram mega-dalton boyutlu DNA origamis yaklaşık olarak 100 000 Amerikan dolandır. Eğer ileri dizi-baskılama yöntemleri, etkili amplifikasyon ve saflaştırma teknikleri ile birlikte geliştirilirse, yakın gelecekte 1 gram saf DNA origami, yaklaşık 1000 amerikan doları civarında bir fiyata satılabilecektir [64]. Sentetik DNA fiyatlarındaki düşüş, daha büyük ve karmaşık DNA yapıların bile daha ekonomik olmalarını sağlayacaktır. Böylelikle, sentetik enzimler

ve karmaşık organeller, melez DNA-protein nanogözenekler, akıllı tayin cihazları, programlanmış ilaç-salım sistemleri ve DNA nanorobot temelli yapay bağışıklık sistemleri gibi biyomimetik sistemler geliştirilebilecektir.

Referanslar

1. Seeman, N.C. (1982) Nucleic acid junctions and lattices. *J. Theor. Biol.* 99, 237–247
2. Watson, J.D. and Crick, F.H.C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 171, 737–738
3. Linko, V. and Dietz, H. (2013) The enabled state of DNA nano- technology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 24, 555–561
4. Rothmund, P.W.K. (2006) Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature* 440, 297–302
5. Ke, Y. et al. (2009) Scaffolded DNA origami of a DNA tetrahedron molecular container. *Nano Lett.* 9, 2445–2447
6. Andersen, E.S. et al. (2009) Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid. *Nature* 459, 73–76
7. Kuzuya, A. and Komiyama, M. (2009) Design and construction of a box-shaped 3D-DNA origami. *Chem. Commun.* 4182–4184
8. Douglas, S.M. et al. (2009) Self-assembly of DNA into nanoscale three-dimensional shapes. *Nature* 459, 414–418
9. Ke, Y. et al. (2009) Multilayer DNA origami packed on a square lattice. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 15903–15908
10. Ke, Y. et al. (2012) Multilayer DNA origami packed on hexagonal and hybrid lattices. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 1770–1774
11. Dietz, H. et al. (2009) Folding DNA into twisted and curved nano- scale shapes. *Science* 325, 725–730
12. Han, D. et al. (2011) DNA origami with complex curvatures in three-dimensional space. *Science* 332, 342–346
13. Wei, B. et al. (2012) Complex shapes self-assembled from single- stranded DNA tiles. *Nature* 485, 623–626
14. Ke, Y. et al. (2012) Three-dimensional structures self-assembled from DNA bricks. *Science* 338, 1177–1183
15. Han, D. et al. (2013) DNA gridiron nanostructures based on four- arm junctions. *Science* 339, 1412–1415
16. Zhang, F. et al. (2015) Complex wireframe DNA origami nano- structures with multi-arm junction vertices. *Nat. Nanotech.* Published online July 20, 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/nnano.2015.162>
17. Benson, E. et al. (2015) DNA rendering of polyhedral meshes at the nanoscale. *Nature* 523, 441–444.