中国科学: 化学 2015 年 第 45 卷 第 11 期: 1112 ~ 1144
SCIENTIA SINICA Chimica www.scichina.com chem.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS
评 述 化学生物学和纳米生物学专刊

DNA 功能化金纳米及其应用

李久兴, 刘如迪, 张益聪, 祝冰青, 姚秀洁, 林晖, 周雷激, 朱志, 杨朝勇*

固体表面物理化学国家重点实验室; 谱学分析与仪器教育部重点实验室; 厦门大学化学化工学院, 厦门 361005
*通讯作者, E-mail: cyyang@xmu.edu.cn

收稿日期: 2015-08-02; 接受日期: 2015-08-30; 网络版发表日期: 2015-10-28
doi: 10.1360/N032015-00161

摘要 金纳米颗粒拥有独特的光学和电学性质, 被广泛地应用于分析检测、催化和生物医学等领域. 通过改变尺寸和形状能够可控地调节金纳米颗粒的等离子体共振吸收峰, 进而改变金纳米颗粒的光学和电学特性. 而在金纳米表面修饰 DNA, 使金纳米颗粒具有 DNA 的特异性识别能力和可寻址能力, 则能够有效地扩展金纳米颗粒在纳米组装、环境监测、疾病诊断、药物运输和纳米颗粒合成方面的应用. 本文系统总结了不同大小金纳米颗粒的合成方法, 探讨如何在金纳米颗粒上快速修饰 DNA, 研究了影响金纳米颗粒表面 DNA 的修饰密度、功能及稳定性的因素, 并描述了 DNA 功能化的金纳米颗粒在检测、组装、载药和纳米颗粒合成中的应用. 本文将进一步加深人们对 DNA 功能化金纳米颗粒的制备、性质及应用的了解, 为 DNA 功能化金纳米颗粒的研究提供指导.

关键词
金纳米
DNA
检测
组装
载药

1 引言

金是最早用于合成胶体纳米颗粒的金属[1]. 1857 年, Faraday[2]用磷的二硫化碳溶液还原氯化金的水溶液成功合成了“红宝石颜色的液体”. 1908 年 Mie[3]解释了胶体金纳米溶液与其颜色之间的联系, 他认为, 金纳米溶液呈现红色是入射光和纳米颗粒上集体振荡的自由电子相互作用的结果, 即通常所说的局域等离子体共振. 此外, 他还发现, 在 10~100 nm 范围内, 随着金纳米颗粒粒径增大或纳米颗粒发生团聚, 金纳米溶液的颜色会由红色变为蓝色.

目前, 金纳米颗粒由于具有粒径和形貌的可控合成能力[4]、优良的光学特性[5]以及易于表面修饰[6]等特点, 已经被广泛应用于纳米级别光电器件的制备[7]和基于局域等离子共振[8]、表面增强拉曼光谱[9]、荧光光谱[10]或电化学[11]的检测. 在 1996 年, Mirkin 和 Alivisatos 等报道了在金纳米颗粒上偶联 DNA, 使金纳米颗粒具有 DNA 分子的特异性识别能力和精确寻址能力, 极大地扩展了金纳米颗粒在纳米组装、分析检测、药物运输、成像和基因调控中的应用[12~15].

本文总结了不同大小金纳米颗粒的合成方法, 讨论了金纳米颗粒上修饰 DNA 的影响因素, 并进一步描述了 DNA 功能化金纳米颗粒(AuNP@DNA)在分析检测、纳米组装、药物运输及纳米颗粒合成中的应用. 本文将进一步加深人们对 AuNP@DNA 的制备、性质和应用领域的认识, 为 AuNP@DNA 的研究指明方向.

2 AuNP@DNA 的制备

2.1 金纳米颗粒的优良特性

相对于量子点、磁性纳米颗粒和聚合物纳米颗粒, 金纳米颗粒拥有独特的表面等离子体共振性质, 这是因为金纳米颗粒上含有大量自由运动的电子. 当

光照射在金纳米颗粒上时, 光波电磁场的振荡会诱导金纳米颗粒上的自由电子产生集体相干振荡. 这种自由电子的振荡会使金纳米颗粒发生电荷分离, 并在沿光波电场方向产生偶极振荡. 当光的频率和金纳米上电子振荡的频率相匹配时, 偶极振荡会达到最大值, 这就是表面等离子体共振[16]. 金纳米颗粒发生表面等离子体共振时会强烈地吸收入射光, 因此可以通过紫外-可见吸收光谱测定等离子体共振吸收峰的位置. 由于等离子共振吸收与金纳米颗粒上自由电子的运动密切相关, 因此对于影响金纳米颗粒表面电子密度的因素(如颗粒的粒径、形状、结构及溶液介电常数等)都能够有效调控等离子体共振吸收峰的位置和强度[16].

金纳米颗粒(13 nm)在 520 nm 处有特征的等离子体共振吸收峰. 随着粒径增加, 金纳米颗粒的表面等离子体共振吸收峰会红移, 并同时伴随着吸收增强[17]. 然而, 当金纳米颗粒粒径小于 10 nm 时, 由于自由电子振荡频率过快, 金纳米颗粒的表面等离子体共振会受到很大衰减[18]. 而当金纳米颗粒粒径大于 100 nm 时, 由于表面的电子发生更高级的振荡, 金纳米颗粒的等离子体共振吸收峰会出现明显的展宽. 此外, 当金纳米颗粒发生表面等离子体共振时, 其表面的电磁场会产生极大的增强, 能够应用于增强金表面分子的拉曼信号和荧光信号[19].

光透过物质时会发生能量损失, 其中包含物质对光的吸收和散射过程. 当光子的能量通过非弹性过程损失时在宏观上将表现为物质对光的吸收; 当光子的能量引起物质中电子振荡并发射光子时在宏观上将表现为物质对光的散射, 其中频率与入射光相同的散射称为锐利散射, 而频率增加或减少的散射称为拉曼散射(由于化学键的转动、伸缩和振动). 由于表面等离子体共振作用, 金纳米颗粒对光的吸收和散射作用极大地增强, 比吸收最强的染料分子和发射最强的荧光分子强 5~6 个数量级[20]. 麦克斯韦电磁场理论表明, 纳米颗粒对光的吸收和散射强度与颗粒粒径密切相关[21]. 对于 20 nm 的金纳米颗粒, 入射光的损失主要是因为金纳米颗粒的吸收; 当粒径增加到 40 nm 时, 金纳米颗粒对光的散射开始变得明显; 当粒径增加到 80 nm 时, 金纳米颗粒对光的散射作用和吸收作用可以达到相近水平. 因此, 进行成像时需选取散射作用强的大粒径金纳米颗粒; 而进行光热疗时需选取吸收作用强的小粒径金纳米颗粒.

此外, 金纳米颗粒还拥有以下优点: (1) 具有很好的导电能力, 能够介导分子与电极间电子的传递, 提高检测灵敏度[22]; (2) 具有很好的催化能力, 能够催化多种有机反应的进行[23]; (3) 易于修饰, 能够和具有氨基或羧基等官能团的生物分子偶联, 扩大金纳米颗粒在生物医学领域中的应用[24]; (4) 具有良好的生物相容性[25], 可用于疾病成像和治疗.

2.2 金纳米颗粒的制备

金纳米颗粒由于制备简单、易于保存, 已经被广泛应用于各个自然学科. 目前已有许多合成金纳米颗粒的方法, 使粒径分布在 1~300 nm 间的金纳米颗粒能够可控合成[26,27]. 其中最常用的是基于 Turkevich 等[26]在 1951 年发展了柠檬酸钠还原法, 该法的合成原理是在 100℃条件下, 利用柠檬酸钠还原氯金酸形成一定大小的金纳米颗粒. 在此基础上, Frens[27]通过调节柠檬酸钠和氯金酸的比例, 进而调节金纳米颗粒成核和生长速度, 使粒径分布在 16~147 nm 之间的金纳米颗粒能够可控合成. 此反应中柠檬酸钠同时作为还原剂和稳定剂, 当加入柠檬酸钠浓度较低时, 溶液中形成种子浓度较低, 合成的金纳米颗粒粒径较大; 而通过提高柠檬酸钠和氯金酸的比例[27]、直接加入高浓度种子[28]或改变溶液 pH[29]和溶剂[30]等方式提高溶液中种子浓度, 则能够合成粒径较小、单分散性好的金纳米颗粒. 柠檬酸钠还原法简单易行, 但是对于粒径大于 71 nm 的金纳米颗粒合成的分散性较差.

目前, 柠檬酸钠还原氯金酸合成金纳米颗粒的原理正处于研究阶段. 早在 1951 年, Turkevich 等[26]发现, 柠檬酸钠被氯金酸氧化后会形成丙酮酸, 而 Puntes 等[30]用重水作为溶剂(图 1(A)), 发现柠檬酸根是通过取代氯金酸根中的氯离子, 进而被高价金原子氧化形成丙酮酸根离子. 而 Grieser 等[31]用原子力显微镜(AFM)研究表明, 未被氧化的柠檬酸根离子和金纳米颗粒有强相互作用, 可以作为稳定剂而使金纳米颗粒分散于水溶液当中. 此外, 被柠檬酸钠还原成零价的金原子可以通过两种方式生长成金纳米颗粒, 一种是“成核-生长”模式, 另一种是“纳米线介导”的生长模式[27], 即形成的金纳米种子先自组装成线形结构, 在其进一步生长过程中金纳米线断裂形成单颗的金纳米颗粒[29]. Peng 等[29]研究不同 pH 条件下柠檬酸钠还原法合成金纳米颗粒时(图 1(B)), 发现低

pH 时合成金纳米颗粒粒径较大. 他们推测, 高 pH 时纳米颗粒按照“成核-生长”模式生长, 而低 pH 时按照“纳米线介导”的模式生长.

柠檬酸钠还原法合成粒径为 10~50 nm 的金纳米颗粒时, 合成纳米颗粒的单分散性较好. 对于粒径大于 50 nm 的金纳米颗粒则需通过“晶种生长法”合成, 即种子的形成和生长是分步进行的[32]. 在金种子存在下, Natan 等[33]利用羟胺还原氯金酸使金种子生长, 可控地合成了粒径大至 100 nm 的金纳米颗粒. 该合成方法简单、易操作, 且合成的纳米颗粒粒径均一, 但是存在部分棒状金纳米[33]. 随后, Murphy 等[34]和 Liz-Marzán 等[35]利用十六烷基溴化铵(CTAB)作为配体、抗坏血酸作为还原剂, 使合成的金纳米颗粒粒径增加到 181 nm, 但是此法同样不能避免棒状金纳米颗粒的形成. 此外, CTAB 介导合成的金纳米颗粒由于 CTAB 与金表面的强相互作用[36]而不利于进一步修饰.

为了进一步增大合成金纳米颗粒的粒径(图 1(C)), Chan 等[37]和 Eychmüller 等[38]分别利用对苯二酚和抗坏血酸作为还原剂进行金纳米颗粒的合成.

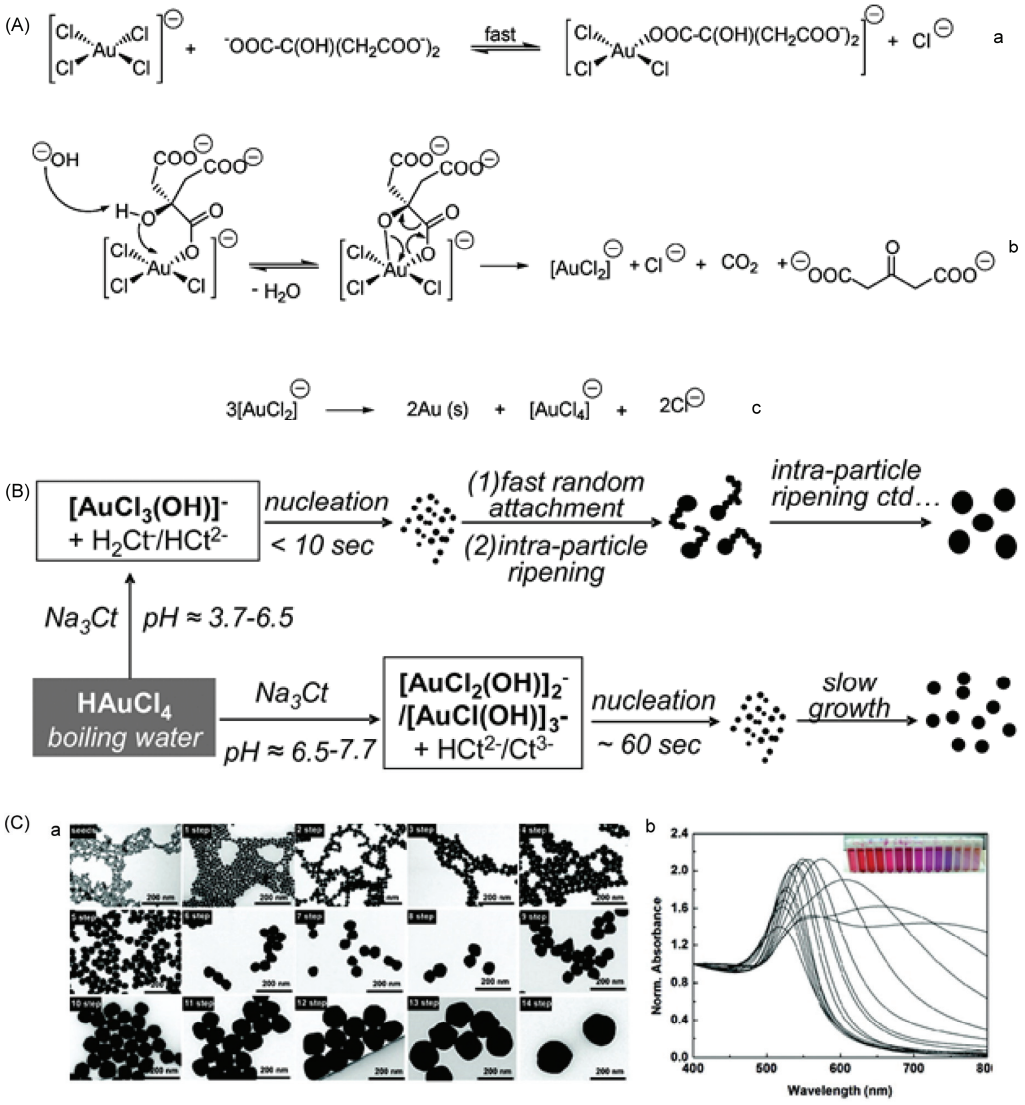


图 1 (A) 柠檬酸钠还原氯金酸原理图. a, 配体取代反应; b, 脱羧基反应; c, 歧化反应[30]. (B) 不同 pH 下柠檬酸钠还原氯金酸合成金纳米颗粒反应途径[29]. (C) 柠檬酸钠还原, “晶种生长法”合成不同大小金纳米颗粒[39] (网络版彩图)

此法能可控合成粒径大至 300 nm 的金纳米颗粒, 且不含棒状结构的金纳米颗粒. 由于柠檬酸根与金表面相互作用弱, 易于后续修饰. 为了合成粒径较大的柠檬酸钠保护的金纳米颗粒, Puntes 等[39]将“柠檬酸钠还原法”的反应温度从 100℃降低至 90℃, 有效地防止了金纳米颗粒生长的同时发生“自成核”现象, 可控地合成了粒径大至 200 nm 的金纳米颗粒.

2.3 金纳米颗粒上修饰巯基 DNA

2.3.1 巯基 DNA 与金纳米颗粒相互作用

AuNP@DNA 由于同时具备 DNA 的识别能力和金纳米颗粒的光学和电学特性, 已经被广泛应用于纳米生物领域, 如纳米晶体材料的构建[40]、纳米颗粒距离的调控与组装[41]、疾病的诊断[11,42]、药物运输[43]和强表面增强拉曼散射(SERS)信号纳米颗粒的合成[44,45]. 这些广泛的应用中, 在金纳米颗粒上修饰巯基 DNA 十分关键[46,47].

在金纳米颗粒上修饰 DNA 最常用的方法是通过 Au–S 键将 DNA 共价偶联到金纳米颗粒表面[41,46], 此法简单易行, 无需复杂的化学反应. 在金纳米颗粒上偶联的巯基 DNA 可以分成 4 个功能部分, 分别是含硫基团、碱基、磷酸骨架和核糖. (1) 与金表面相互作用最强的是能够与金形成金硫键的含硫基团[48], 这些基团可以是单纯的巯基、二硫键或硫代羰基[41,49]. DNA 可以通过金硫键固定在金纳米颗粒表面, 且在金纳米颗粒表面的稳定性随 DNA 上含硫基团的增加而提高[49]. (2) DNA 碱基与金表面的相互作用强度仅次于巯基(图 2(A~C))[50~54]. 为了对比不同碱基在金表面结合强度, Mirkin 等[50]测定了不同碱基从金纳米表面脱附所需的热量, 结果表明, 不同碱基在金表面的结合强度顺序是 G>A>C>T. 同年, 他们利用碱基的吸附使金纳米颗粒团聚, 发现不同碱基在金纳米颗粒表面结合强度顺序是 C>G>A>T[55]. 这与 Sastry 等[56]通过等温滴定量热法测定不同碱基在金纳米颗粒表面结合强度顺序相符. (3) 磷酸骨架可以通过偶极分散作用而弱吸附在柠檬酸钠保护的金纳米颗粒表面[51], 但是这种吸附强度小于碱基在金纳米颗粒表面的结合[57]. 此外, 核糖非但不与金纳米颗粒表面结合, 反而会减弱碱基与金纳米颗粒表面的相互作用[50].

目前, 研究表明, DNA 链与金纳米颗粒表面存在强相互作用, 但是它们相互作用的机理还存在争议[58]. 对于“柠檬酸钠还原法”合成的金纳米颗粒, 由于表面吸附柠檬酸根离子带负电, 因此同样带负电的 DNA 不能通过静电吸引作用结合到金纳米颗粒表面. Rothberg 等[59]首先使用溶液中胶体稳定(Derjaguin, Landau, Verwey, and Overbeek, DLVO)理论解释 DNA 吸附到金纳米颗粒表面是范德华力和静电排斥力相互作用的结果. 但是 DLVO 理论不能解释在金纳米颗粒表面单链和双链 DNA 吸附强度不同、不同碱基吸附强度不同及不同类型的盐导致碱基在金纳米颗粒表面的吸附强度不同等现象. 随后, 他们又提出了 DNA 是通过疏水相互作用吸附到金纳米颗粒表面, 顺利解释了上述不同吸附强度的现象[60]. 最近, Sowerby 等[61]和 Liu[62]提出, DNA 在金纳米颗粒表面的吸附与在石墨烯表面的吸附不同, 不能够通过简单疏水相互作用进行解释. 他们认为, 柠檬酸钠保护的金纳米颗粒是表面亲水的, 不能够与 DNA 碱基发生疏水相互作用, 并且疏水相互作用不能够解释以下现象[58]: (1) 短链 DNA 在金纳米颗粒上的吸附速度比长链 DNA 快, 而长链 DNA 对金纳米颗粒的稳定作用却比短链 DNA 好; (2) DNA 链在金纳米颗粒上的吸附和脱附速度随着溶液中盐浓度的增加而增加. Jang[63]用拉曼光谱研究表明, 不同碱基能够通过不同官能团按照一定的构象结合在金纳米颗粒表面(图 2(D)), 因此 Liu 等[58]认为, DNA 是通过碱基特异性地结合在金纳米颗粒表面. 目前金纳米颗粒表面的亲疏水性以及 DNA 碱基与金纳米表面相互作用的机理还有待继续研究.

2.3.2 快速制备 AuNP@DNA

1996 年, Mirkin 等[41]首次报道了在 13 nm 金颗粒上修饰巯基 DNA, 并利用 DNA 的互补配对能力将金纳米颗粒可逆地组装成宏观的金颗粒团聚体, 进而调节金纳米颗粒的光学、电学及结构等特性. 该报道中 DNA 长度为 8 个碱基, 只需将巯基 DNA 与金纳米颗粒混匀后放置 24 h 就能够完成 DNA 的修饰. 但是对于长链的巯基 DNA 则需要加盐“老化”以实现金纳米上修饰 DNA. 这是因为金纳米颗粒表面修饰少量 DNA 后会带负电, 进而通过静电排斥作用阻碍溶液中游离巯基 DNA 的进一步结合. 为了降低金纳米颗粒和 DNA 间的静电排斥作用, 通常需要增加溶液的离子强度(如增加 NaCl 浓度), 但是高离子强度容

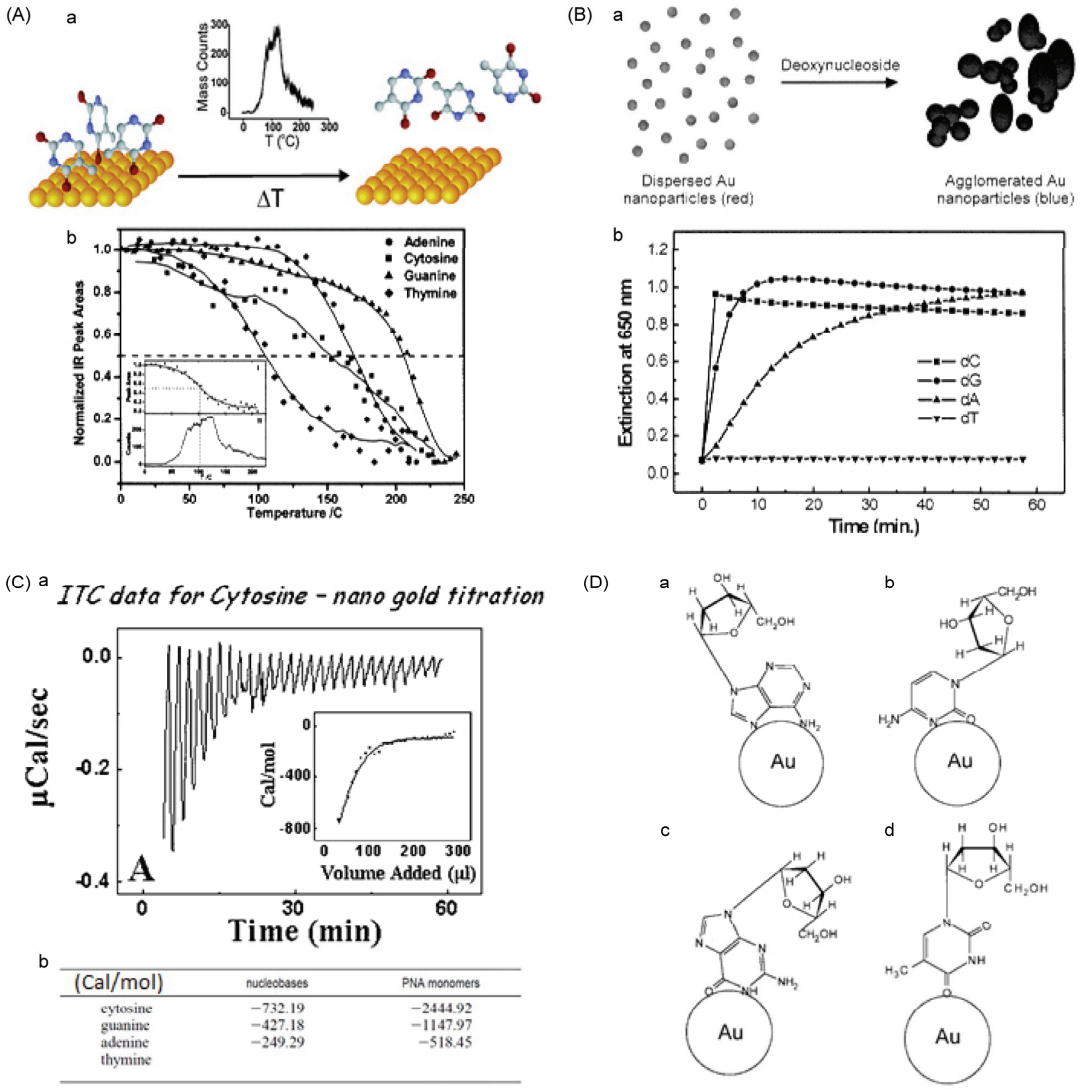


图 2 (A) 测定不同碱基从金表面脱附吸收的热量表征碱基与金表面相互作用强度[50]. a, 示意图; b, 不同碱基从金纳米表面脱附的吸热曲线. (B) 测定不同碱基使金纳米颗粒团聚程度表征碱基与金表面相互作用强度[55]. a, 示意图; b, 不同碱基使金纳米颗粒团聚动力学曲线. (C) 测定不同碱基在金表面吸附后放出的热量表征碱基与金表面相互作用强度[56]. a, C 碱基在金表面吸附后的放热曲线; b, 不同碱基在金表面吸附后释放的热量. (D) 不同碱基在金纳米表面吸附构象. a~d, 分别代表 A、C、G、T 碱基[63] (网络版彩图)

易导致金纳米颗粒发生不可逆团聚. 因此, 这种离子强度的增加过程需要缓慢进行, 这就是通常所说的“老化”过程[46,64]. 利用“老化”的方式在金纳米颗粒上修饰巯基 DNA 通常需要耗费 1~2 d 的时间, 且十分繁琐[46,65,66]. 对于粒径更大的金纳米颗粒, 修饰 DNA 时的“老化”过程则更加耗时繁琐[67,68]. 在 2006 年, Mirkin 等[64]利用十二烷基磺酸钠(SDS)辅助 250 nm 的金纳米颗粒修饰巯基 DNA, 该法增加了高离子强度溶液中金纳米颗粒的稳定性, 但是仍然需要缓慢多次地增加溶液离子强度(图 3(A)). 为了简化金纳米颗粒上修饰巯基 DNA 的步骤、加快修饰过程, Zu 等[69]在 2009 年提出了利用氟化表面活性剂辅助金纳米颗粒上修饰巯基 DNA (图 3(B)). 该法利用氟化表面活性剂在金纳米颗粒表面的强吸附作用使金纳米颗粒能够稳定地分散于 1 mol/L 的氯化钠溶液中, 因此巯基 DNA 和高浓度氯化钠能够同时加入金纳米溶

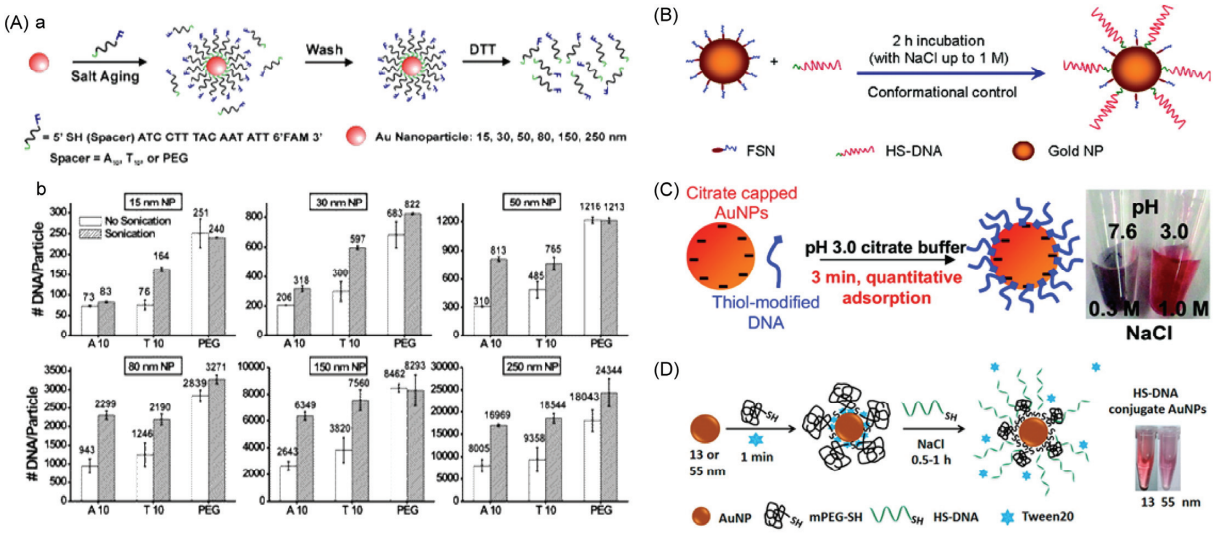


图 3　(A) 影响金纳米上 DNA 修饰量的因素[64]. a, 测定金纳米上 DNA 修饰量的原理图; b, 不同大小金纳米颗粒、超声和不同连接链对金纳米颗粒上 DNA 修饰量的影响. (B~D) 氟化表面活性剂法[69](B)、低 pH 法[47](C)和 mPEG-SH 辅助法[75](D)在金纳米颗粒上修饰巯基 DNA 原理图(网络版彩图)

液, 该方法在 2 h 内就能够完成 DNA 的修饰. 但是氟化表面活性剂有很强的细胞毒性, 限制了 AuNP@DNA 在后续生物医学中的应用[47]. 随后, Wu 等[70]利用 Tween 80 辅助金纳米颗粒表面修饰巯基 DNA, 研究发现, Tween 80 在金纳米颗粒表面的吸附强度大于 SDS、Triton 和 Tween 20, 对金纳米颗粒有很好的稳定作用, 该法能够在 3 h 内完成金纳米颗粒上巯基 DNA 的功能化过程. 但是该方法中 Tween 80 与金表面相互作用过强, 需要通过加热使 Tween 80 脱附, 然而加热容易导致 DNA 水解和金硫键断裂[71,72].

表面活性剂易造成细胞膜磷脂双分子层的破坏, 在制备 AuNP@DNA 时为了避免表面活性剂的使用, Liu 等[47]在 2012 年提出低 pH 法制备 AuNP@DNA. 他们利用 pH 3 的条件下, DNA 的磷酸骨架质子化而呈电中性, 巯基 DNA 能够通过碱基快速吸附到金纳米颗粒表面, 进而通过巯基共价偶联到金纳米颗粒上. 此法简单、快捷, 能够在 3 min 内完成 DNA 的定量修饰. 但是此法易导致 DNA 碱基在金表面严重吸附[56,58], 阻碍金硫键形成的同时降低 DNA 的杂交效率[53,73]. 因此, 此法不适于制备粒径大或 DNA 较长的 AuNP@DNA[74,75].

为了发展适用于不同大小和链长的 AuNP@DNA 的制备方法, Yang 等[75]提出了 mPEG-SH 辅助法制备 AuNP@DNA. 研究表明, 在 Tween 20 存在下, mPEG-SH 保护的金纳米颗粒能够稳定分散于高离子强度溶液中, 巯基 DNA 和高浓度的盐溶液能够同时加入 mPEG-SH 稳定的金纳米溶液当中. 该法能够在 1 h 内完成巯基 DNA 的修饰, 具有简单快捷的优点, 并且能够有效防止 DNA 碱基在金表面吸附, 提高杂交效率[75]. 另外, 通过选取弱吸附的连接链[64]、超声[64]、增加金纳米颗粒的曲率[76]或提高 DNA 和金纳米的比例等方法能够增加金纳米颗粒表面修饰 DNA 的密度.

2.3.3　精确调控金纳米上 DNA 修饰数量和角度

金纳米颗粒上修饰特定数量和方向的 DNA 有利于纳米颗粒的组装[77]. 为了在金纳米上修饰特定条数 DNA, Alivisatos 等[77]首次利用电泳分离了不同条数 DNA 修饰的金纳米颗粒(图 4(A)), 并分析了 AuNP@DNA 的电泳趟度和颗粒表面电荷数的关系. 研究表明, 只有粒径小于 10 nm、DNA 长度大于 50 个碱基, 且金纳米上 DNA 数量小于 5 条的 AuNP@DNA 才能达到好的分离效果. 随后, 他们发现利用阴离子交换柱分离 AuNP@DNA 能够获得更好的分离效果, 使 DNA 长度短至 10 个碱基的 AuNP@DNA 也能够很好地分离[78]. 为了提高 AuNP@DNA 的分离粒径, Kotlyar 等[79]则通过碱基互补配对在金纳米颗粒上引入长链 DNA, 使 15 nm 的 AuNP@DNA 也能够很好地分离. 其次, 在模板 DNA 链的辅助下,

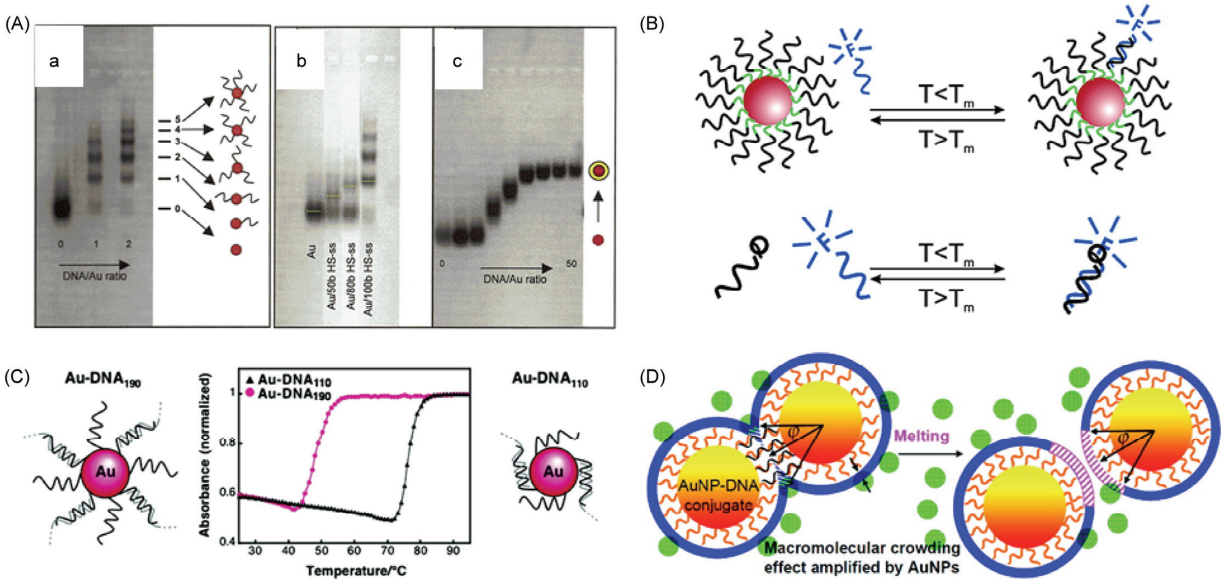


图 4 (A) 凝胶电泳分离不同 DNA 数量的 AuNP@DNA[77]. a, c, 不同 DNA 数量的 AuNP@DNA 的电泳图; b, 不同长度 DNA 修饰金纳米颗粒的电泳图. (B) DNA 修饰到金纳米颗粒表面后杂交效率增加[87]. (C) DNA 密度过高降低 AuNP@DNA 的解链温度[91]. (D) 分子拥挤效应提高 AuNP@DNA 的解链温度[92] (网络版彩图)

不同巯基 DNA 能够按特定角度修饰在金纳米颗粒上[80]. 此外, DNA 的角度可控修饰也可以通过在单链 DNA 上不同位置标记巯基实现[81].

2.3.4 AuNP@DNA 上 DNA 数量及稳定性的表征

利用荧光标记的 DNA 可以确定 AuNP@DNA 上 DNA 数量. 该方法的原理是首先在金纳米颗粒上修饰荧光分子标记的巯基 DNA, 然后通过离心除去游离 DNA, 再利用巯基乙醇或二硫苏糖醇取代下已经修饰到金纳米颗粒上的巯基 DNA. 通过测定上清荧光强度就能够确定修饰到金纳米颗粒上 DNA 的数量[48,64]. 另外, 还可以通过实时聚合酶链式反应(RT-PCR)[82]、动态光散射[83]、激光解吸附电离-质谱[84]或链取代反应[85]等方法测定金纳米颗粒表面修饰 DNA 的量.

利用荧光定量法测定不同时间金纳米颗粒上 DNA 数量, 可以评估 AuNP@DNA 的稳定性. 研究表明, AuNP@DNA 在光照下会发生金硫键的断裂, 使 DNA 从金纳米颗粒表面脱离[86]. 另外, 高温、高离子强度和高 pH 等条件都会加速金硫键的断裂, 促进 DNA 的解离, 因此 AuNP@DNA 需保存在低温、低离子强度和酸性条件下, 并且制备好的颗粒最好在 1~2 d 内使用[71].

2.3.5 AuNP@DNA 的杂交效率

AuNP@DNA 的杂交效率可以分为 AuNP@DNA 与互补 DNA 间的杂交效率及互补 AuNP@DNA 间的杂交效率. 首先, 与互补 DNA 间的杂交效率主要是通过杂交后对互补 DNA 上标记的荧光分子的猝灭作用进行测定(图 4(B)). 研究表明, AuNP@DNA 和互补 DNA 间的杂交效率要高于溶液中互补 DNA[87], Zhao 等[88]认为, 在与 AuNP@DNA 杂交时, DNA 先吸附到金纳米颗粒表面, 然后扩散至互补 DNA 处进行杂交. 因此, 当 DNA 密度较低时, AuNP@DNA 上的 DNA 碱基会吸附到金表面, 降低杂交效率[42]. 而通过加入巯基己醇[89]、辅助 DNA 序列[48]、PEG[53,73]等方式降低 DNA 碱基在金表面的吸附, 都能够有效提高 AuNP@DNA 与互补 DNA 的杂交效率. 此外, 当 DNA 修饰密度过高时, 由于位阻作用增加, 也会导致 AuNP@DNA 与互补 DNA 间的杂交效率降低[48,89].

其次, 互补 AuNP@DNA 间的结合力可以通过它们的溶解曲线进行测定. 互补 DNA 修饰到金纳米表面后, DNA 双链间解链温度(T_m)增加、溶解曲线也会变得更加尖锐[90], 这主要是因为 AuNP@DNA 进行杂交时多条 DNA 的协同作用[67]. 当 DNA 密度过高时, 由于局域盐离子浓度降低, AuNP@DNA 的解链温度也会降低(图 4(C))[67]. 因此, 增加粒径使协同作

用增强或提高溶液离子强度都能够有效增加 AuNP@DNA 的解链温度[91]. 此外, 通过引入连接链降低位阻作用、在合适位置的碱基缺失或错配和引入分子拥挤效应(图 4(D))等因素都能够增加 AuNP@DNA 的解链温度[92], 而加入有机溶剂降低 DNA 互补配对作用则会使 AuNP@DNA 的解链温度明显降低[91].

3　AuNP@DNA 在检测方面的应用

3.1　可视化检测

可视化检测有价格低廉、操作简便、检测时间短和无需复杂的读出设备等优点[93]. 而利用 AuNP@DNA 进行可视化检测可分为基于溶液和基底的可视化检测. 其中, 溶液可视化检测包括: 靶标诱导金纳米团聚、靶标降低金纳米稳定性、靶标诱导金纳米分离和靶标增强金纳米稳定性 4 种检测方法. 而基底可视化检测包括: 侧流试纸条和基底银染可视化检测.

3.1.1　靶标诱导金纳米团聚

利用 DNA 修饰的金纳米进行可视化检测最早始于 1997 年 Mirkin 等[94]对目标 DNA 的检测(图 5(A)). 该法检测原理是先制备两种 AuNP@DNA, 通过目标 DNA 的交联作用使两种 AuNP@DNA 发生团聚, 进而使溶液由红色变为蓝色, 从而对目标 DNA 进行检测. 该法能够对目标 DNA 进行定量检测, 最低检测限可以达到 10 fmol[94]. 随后, 该法还被应用于单碱基错配[95]、基因[96]、DNA 三链或双链结合物质[97]、pH[98]、单核苷酸多态性[99]、汞离子[100]、银离子[101]、赖氨酸[102]、脲腺苷[103]、DNA 三链[104]和 G-四聚体稳定剂[105]的检测(图 5(B, C)). 另外, 在金纳米上固定 DNA 的类似物如肽核酸[106]、锁核酸[106]和吗啉代核酸[107]也能够进行目标 DNA 的检测. 这种靶标诱导金纳米团聚的检测方法有成本低廉、操作简便的优点, 但是检测灵敏度相对较低. 而通过信号放大技术如链取代反应[108]、连接酶介导反应[109]、聚合酶链式反应[110]、杂交链反应[111]和滚环放大[112]等, 能够进一步扩增目标链的数量, 降低检测限(图 5(D)).

3.1.2　靶标降低金纳米稳定性

当靶标存在时, AuNP@DNA 因为稳定性降低而发生团聚的现象能够对靶标进行检测. Li 等[113]通过碱基互补配对在 AuNP@DNA 上修饰一条长链的核酸适体, 使它分散于特定浓度的盐溶液中. 当靶标存在时, 核酸适体特异性地与靶标结合后脱离 AuNP@DNA 表面, 使 AuNP@DNA 稳定性降低而发生团聚. 根据 AuNP@DNA 的团聚程度可以测定靶标浓度. 随

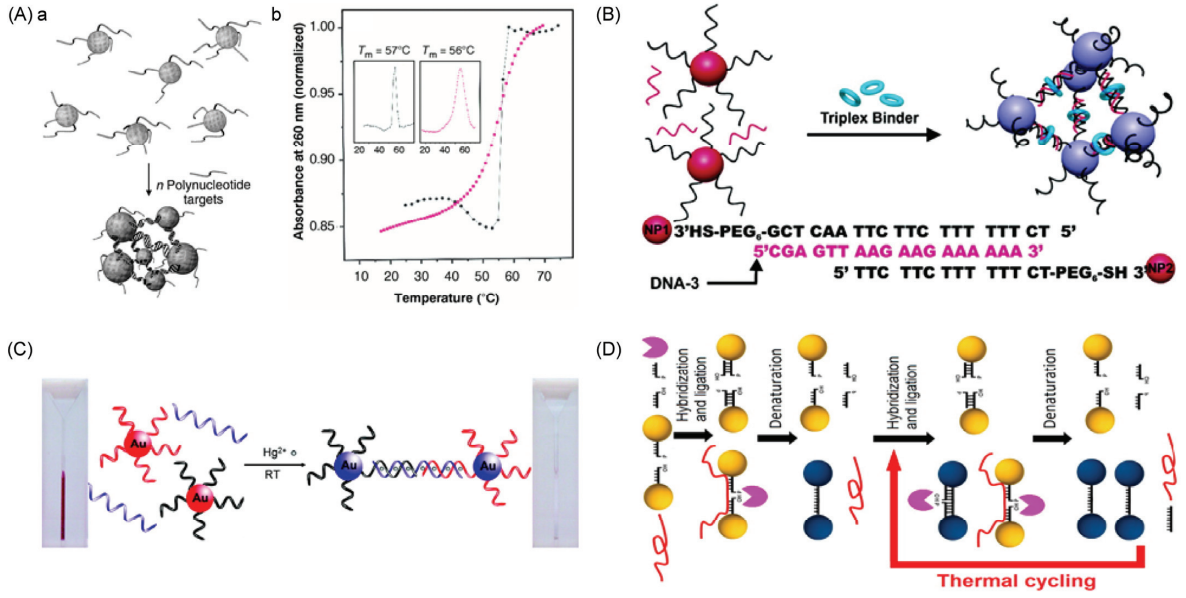


图 5　靶标存在时 DNA 功能化金纳米颗粒发生团聚而进行检测. (A) DNA 功能化金纳米颗粒检测目标 DNA[94]. a, 原理图; b, DNA 修饰到金纳米颗粒表面后溶解温度增加、相变速度加快. (B, C) DNA 功能化金纳米颗粒检测三链结合物质[97](B)和汞离子[100](C). (D) 连接链反应信号放大介导 DNA 功能化金纳米颗粒检测目标 DNA[109] (网络版彩图)

后, 他们又利用 DNA 酶 I 或离子特异性的 DNA 酶切除修饰在金纳米颗粒表面的双链 DNA, 使金纳米颗粒稳定性降低发生团聚, 从而对酶分子进行检测(图 6(A))[114]. 此外, 利用类似的原理, Ogawa[115]发展了一系列小分子配体的检测方法.

上述方法利用靶标降低金纳米颗粒表面修饰 DNA 的长度, 从而降低 DNA 对金纳米颗粒的稳定能力. 另外, 也可以利用双链 DNA 对金纳米的稳定能力比单链 DNA 弱对靶标进行检测. 例如, 汞离子使错配的 T/T 碱基对形成 T–Hg–T 结构可以降低金纳米颗粒的稳定性[116]. 而 Song 等[117]直接通过互补 DNA 与 AuNP@DNA 杂交, 降低金纳米颗粒的稳定性而对目标 DNA 进行检测. 利用靶标使 AuNP@DNA 稳定性改变而对靶标进行检测的方法有简单、易操作的优点, 但是不同序列和构型的 AuNP@DNA 稳定性不同, 需重新优化溶液最适离子强度, 因此不易推广.

3.1.3 靶标诱导金纳米分离

靶标诱导金纳米颗粒分离的检测主要是基于靶标使寡聚金纳米颗粒重新分散于溶液中, 使溶液由蓝色变为红色的过程(图 6(B, C)). 该检测方法最早始于 Lu 等[118]利用 DNA 酶和底物链介导两种 AuNP@DNA 组装后进行铅离子的检测, 该检测原理是首先制备两种 AuNP@DNA, 然后让铅离子特异性的 DNA 酶与底物链杂交形成含有黏性末端的双链 DNA, 利用双链 DNA 使 AuNP@DNA 杂交形成寡聚体. 在铅离子存在下, DNA 酶通过剪切底物链, 使金纳米寡聚体解交联, 因此可以通过测量上清金纳米吸收而测定铅离子的浓度. 随后, 他们优化了 AuNP@DNA 与双链杂交的方向[68]、铅离子引入的时间[119]及 DNA 酶与底物链的配对方式[120]等条件[121], 进一步提高检测灵敏度和加快检测速度[122]. 另外, 类似的检测原理还能够应用于腺苷及铀离子的检测[123].

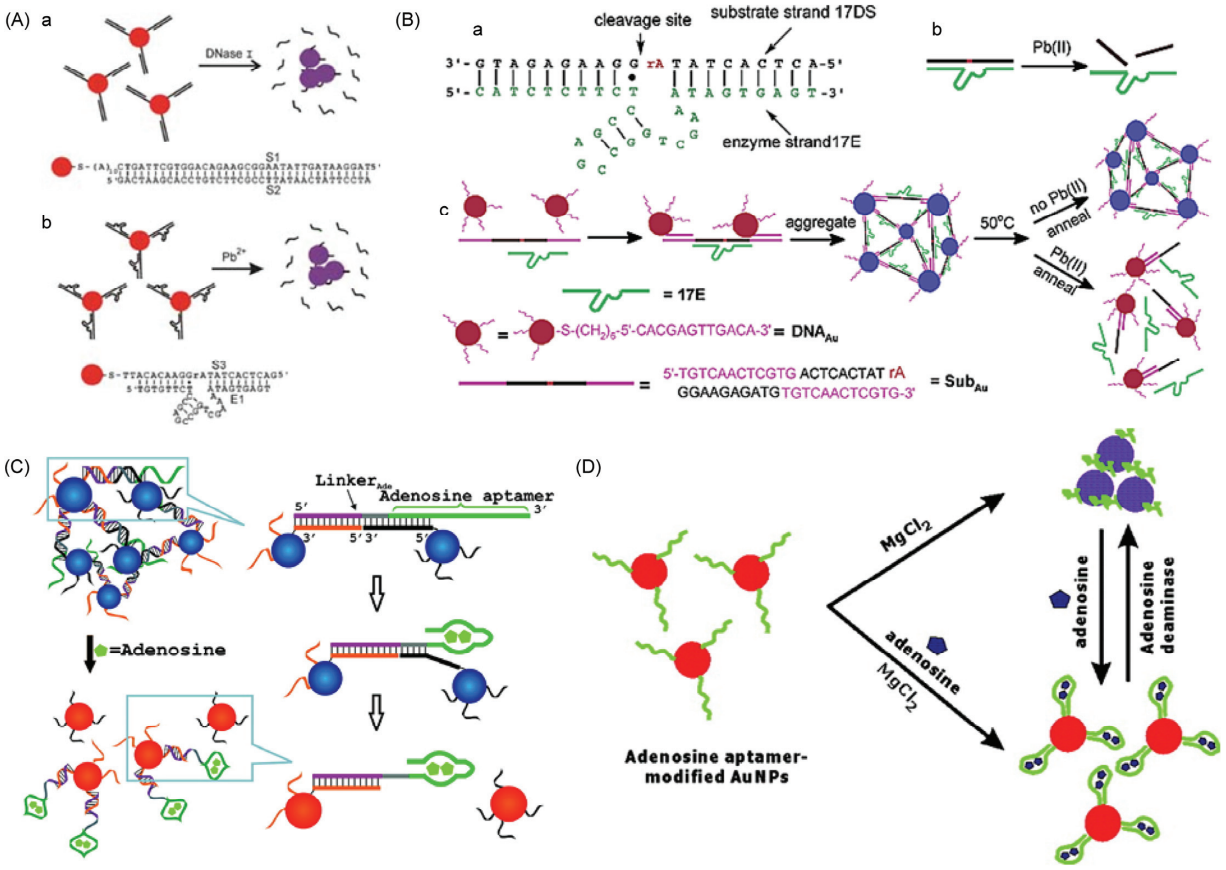


图 6 (A) 靶标诱导 AuNP@DNA 稳定性降低的检测方法[114]. (B, C) 铅离子[118](B)和腺苷存[123](C)诱导 AuNP@DNA 组装体发生解聚的检测方法. (D) 靶标增强 AuNP@DNA 稳定性的检测方法[131] (网络版彩图)

上述方法的关键在于 DNA 酶和底物链形成的双链 DNA 使 AuNP@DNA 杂交. 为了扩展“靶标诱导金纳米分离”检测方法的应用, 也可以直接利用小分子、离子、蛋白或核酸适体 DNA 等物质使两种 AuNP@DNA 杂交, 从而对酶分子[124]、半胱氨酸[125]、DNA 结合蛋白[126]、腺苷[127]和茶碱[128]等物质进行检测[129]. 这种“靶标诱导金纳米分离”的检测方法有很高的选择性和检测灵敏度, 适用于不同靶标响应的 DNA 酶或核酸适体直接设计成高灵敏的传感器.

3.1.4 靶标增强金纳米稳定性

通过靶标增加 AuNP@DNA 的稳定性, 避免金纳米颗粒在高离子强度的溶液中发生团聚, 从而能够对靶标进行检测. 利用靶标增强金纳米稳定性的检测方法最早见于 Maeda 等[130]对单碱基错配的检测. 该法的检测原理是利用错配的 DNA 链增加 AuNP@DNA 稳定性, 并使它能够分散于一定离子强度的溶液中, 通过 AuNP@DNA 的吸收可以测定溶液中靶标的浓度[45]. 此外, 还可以利用靶标使 DNA 的形成二级结构增加 AuNP@DNA 稳定性的特点(图 6(D)), 在金纳米颗粒上修饰特定序列的 DNA, 实现腺苷[131]、G 四聚体稳定剂[132]、IgE 蛋白[133]、汞离子[134]和钾离子[135]等靶标的定量检测. 也可以利用靶标延长或保持 AuNP@DNA 表面 DNA 长度, 使金纳米颗粒稳定性增加, 从而对靶标进行检测[136,137]. 这种基于靶标增加 AuNP@DNA 稳定性的检测方法适于检测能够诱导探针构象改变的靶标, 但是需要根据 DNA 序列优化最适的盐浓度.

3.1.5 侧流试纸条可视化检测

侧流试纸条检测法有简单、便携、特异性强、灵敏度高和无需复杂仪器等优点, 被广泛应用于核酸[138]、蛋白[139]和毒素[140]的分析检测当中. 利用 AuNP@DNA 进行侧流试纸条的检测最早始于 2003 年 Christopoulos 等[141]对目标核酸的检测(图 7(A)). 该法的检测原理是首先制备一个含有样品垫、玻璃纤维膜和吸收垫的试纸条, 然后在金纳米颗粒上修饰含有 poly(T)的 DNA 并将其滴于样品垫上. 在玻璃纤维膜前端用含有链霉亲和素(Streptavidin)的溶液划线作为检测线, 在玻璃纤维膜后端用含有 poly(A)碱基的溶液划线作为对照线. 目标核酸经过聚合酶链式反应(PCR)后标记上生物素, 并和含有 poly(A)的探针链杂交. 当靶标存在时, poly(T)修饰的金纳米颗粒能够在探针链和产物的介导下, 通过 DNA 杂交和生物素/链霉亲和素相互作用固定在检测线上, 而多余的金纳米颗粒则能够通过碱基互补配对固定在对照线上, 从而实现靶标的检测. 应用类似的原理, 该体系还可用于其他目标核酸的检测[142].

Christopoulos 等发展的方法操作简单, 但是在检测前需要进行 PCR 这个繁琐的生物素标记过程. 为此, Liu 等[138]在 2009 年发展了一种通用的侧流试纸条检测方法(图 7(B)). 该法的检测原理是通过生物素/链霉亲和素的强相互作用在检测线和对照线上分别固定不同序列的捕获 DNA 链. AuNP@DNA 能够通过碱基互补配对固定在对照线上, 而靶标的存在能够介导部分 AuNP@DNA 探针固定在检测线上, 通过检测线上固定金纳米颗粒的量能够测定靶标的浓度. 该法简单、便携, 还可以应用于凝血酶[143]、铜离子[144]、核酸[145]和汞离子[146]等靶标的检测.

为了进一步简化修饰步骤、提高检测的特异性和灵敏度, Liu 等[147]发展了分子信标制备的 AuNP@DNA 进行核酸的检测. 该法检测原理是在金纳米颗粒上修饰生物素标记的分子信标, 然后通过辅助链或腺嘌呤核苷酸封闭金表面空余位点. 其中, 分子信标通过形成颈环结构使生物素不能与链霉亲和素结合. 当靶标存在时, 颈环结构将被打开, 通过生物素与链霉亲和素结合能够将金纳米颗粒固定在检测线上. 类似的检测原理还可以应用于汞离子的检测[148]或是结合信号放大技术进一步提高检测灵敏度[149]. 侧流试纸条检测方法避免了传统方法中孵育、分离和洗涤等步骤, 有着简单、便携、灵敏度高和价格低廉等优点, 适于野外各种毒素小分子和金属离子的即时检测.

3.1.6 银染比色检测

银染比色检测方法有高的检测灵敏度, 被广泛应用于核酸[150]、蛋白[151]和重金属离子[152]的检测中. 银染比色检测法最早始于 Mirkin 等[150]用 DNA 修饰的金纳米颗粒分析核酸的组成(图 7(C)). 该方法的检测原理是在玻璃基底上修饰捕获 DNA, 然后利用靶标介导 AuNP@DNA 固定在玻璃基底上[153]. 通过银染试剂对固定在基底上的 AuNP@DNA 进行染色. 银离子在弱还原剂对苯二酚的存在下, 被还原成银原子沉积在金纳米颗粒表面, 使得基底颜色加深, 进一

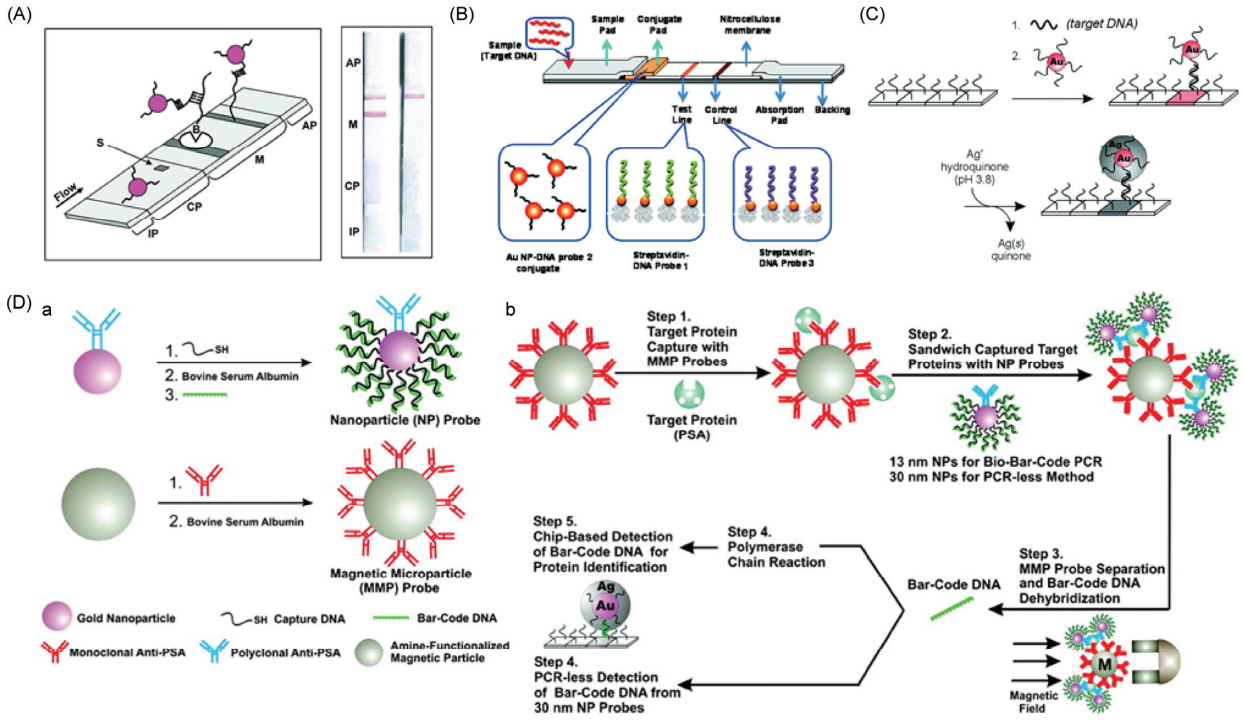


图 7 (A, B) 侧流试纸条法检测含有 biotin 的 PCR 产物[141](A)和目标 DNA[138](B). (C) 银染比色法检测 DNA 靶标[150]. (D) 基因编码结合银染比色法检测 DNA 靶标[158] (网络版彩图)

步提高检测灵敏度[154]. 该方法检测灵敏度高、选择性好, 还可以用于DNA双链或三链结合物质[155]和汞离子的检测[152]. 此外, 还可以将 DNA 探针固定在水凝胶[156]或石墨烯基底上[157], 提高捕获探针的固定量, 降低检测限.

为了进一步提高银染比色检测法的灵敏度, Mirkin等[151,158,159]发展了生物编码技术结合银染比色检测法用于蛋白、核酸和酶分子的分析检测(图 7(D)). 该法检测原理是在金纳米颗粒上同时固定检测抗体和大量编码 DNA, 而在磁纳米颗粒上固定捕获抗体. 利用靶标和抗体的特异性识别作用将 AuNP@DNA 固定在磁纳米颗粒上, 再通过磁分离和加热释放金纳米颗粒上的编码 DNA. 其中, 大量的编码 DNA 可以作为下一步银染比色检测法的靶标, 使检测灵敏度极大地提高[151,158,159]. 此外, 如果同时制备不同的编码金纳米探针, 利用该方法还能够同时实现多种靶标的高灵敏检测[160]. 这种生物编码结合银染检测技术有着极高的检测灵敏度, 同时能够避免复杂的化学偶联步骤, 有望实现多种蛋白质、核酸和小分子的高灵敏检测.

3.2 荧光检测法

结合 AuNP@DNA 的荧光检测法是基于金纳米颗粒对荧光分子的荧光猝灭作用(图(8)). 在 2002 年, Nie 等[42]在金纳米颗粒上修饰荧光标记的 DNA, 他们首次利用 AuNP@DNA 结合荧光检测法进行生物分析(图 8(A)). 该法的检测原理是在金纳米颗粒上修饰末端带有荧光基团的 DNA, 利用金纳米对碱基的吸附作用猝灭荧光基团的荧光信号. 当有靶标存在时, 靶标能特异性与探针 DNA 杂交, 使荧光基团远离金纳米表面而恢复荧光, 进而实现靶标的定量检测. 随后, 这种利用靶标使探针荧光恢复或猝灭的检测方法还被广泛地应用于 mRNA[161,162]、不同金属离子[163]、自由基[164]、药物分子[165]、酶分子[166]及其他核酸靶标[167]的检测或成像, 同时也可以应用于温度传感器[168]或逻辑门[169]的设计.

这种基于荧光的检测方法灵敏度高、设计简单, 通过在 AuNP@DNA 上偶联不同 DNA 探针, 就能实现多种核酸靶标[170]的同时检测. 此外, 也可以利用量子点的荧光信号[171]或偏振的荧光信号[172], 进一步拓宽基于 AuNP@DNA 的应用范围. 最后, 也可以利

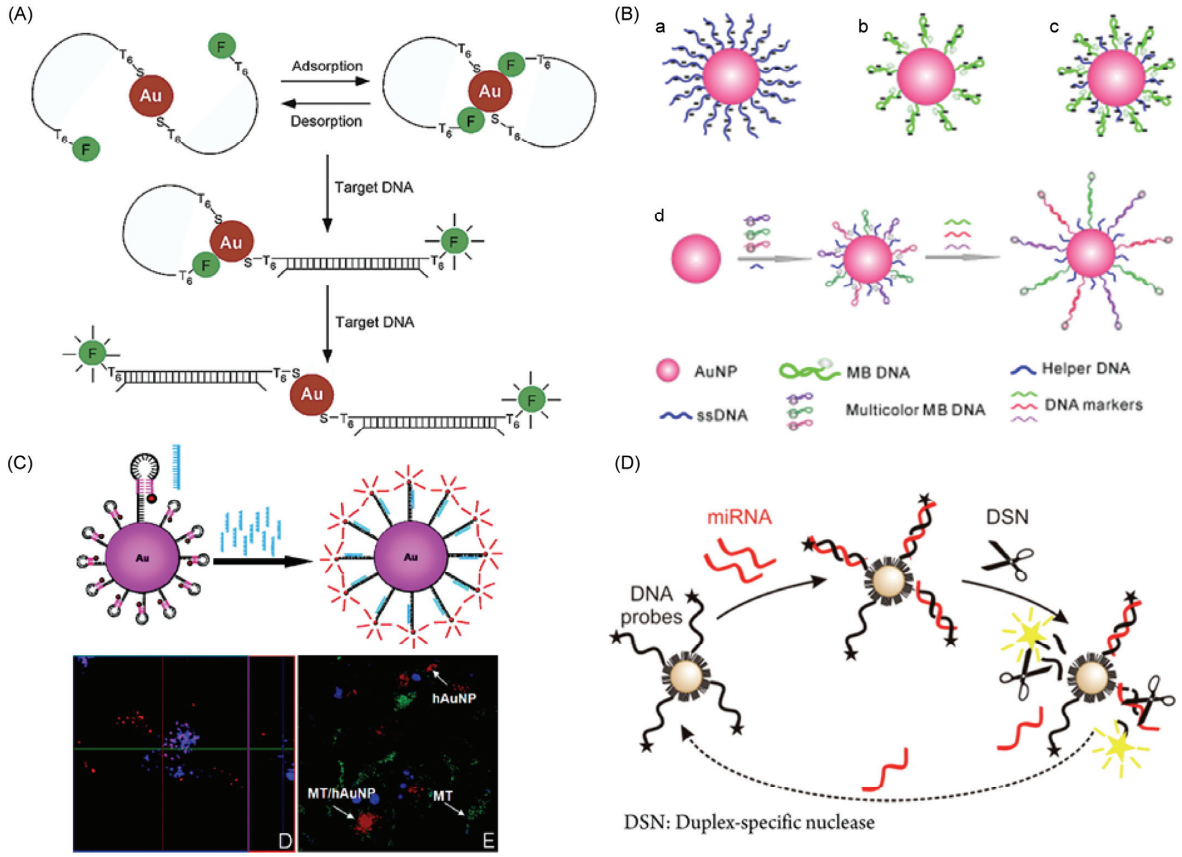


图 8　利用金纳米的荧光猝灭作用进行 DNA 靶标分子检测[42](A)、DNA 多靶标检测[170](B)、细胞内 miRNA 成像[161](C)和 miRN 定量检测[162](D)

用靶标存在时能够将荧光分子固定在基底上，通过基底荧光强度对靶标进行检测[173].

3.3　电化学检测法

电化学检测方法是测定靶标诱导电压、电流或电阻等信号改变的检测方法，有着检测速度快、灵敏度高和检测成本低等优点，是 DNA 检测方法中很有潜力的一种[11,66]. 利用 AuNP@DNA 结合电化学检测方法能够进一步提高检测灵敏度. 在 2002 年，Taton 等[11]首先利用 AuNP@DNA 结合电化学检测方法进行核酸分析(图 9(A)). 该方法的检测原理是在两个电极间的基底上固定捕获 DNA 探针，然后利用目标 DNA 介导 AuNP@DNA 固定在基底上. 通过银染试剂在金纳米颗粒表面沉积银原子，进一步增强基底的导电性，提高检测灵敏度. 此法对目标 DNA 的检测限可达 500 fmol，对单碱基错配的选择性可达十万分之一. 这种利用靶标改变电导率的检测方法还能够应用于单碱基错配[174]、汞离子[175]、铅离子[176]、腺苷[177]、组氨酸[178]和甲基化酶的检测[179]. 另外，还可以通过延长 DNA[180,181]、在 DNA 中嵌入钌氨配合物[66,182]或利用金纳米的催化作用[183]等方式增强电导率的改变，进一步提高检测灵敏度[124,182]. AuNP@DNA 结合电化学的检测方法有着检测速度快、灵敏度高、选择性好及成本低廉等优点，适于溶液中痕量靶标的分析检测.

3.4　其他检测方法

目前利用 AuNP@DNA 进行靶标检测的方法主要有可视化检测法、荧光检测法和电化学检测法，此外还有其他基于基底或溶液相的检测方法.

其中基于基底的检测方法包括微天平检测方法、表面等离子体共振检测方法、拉曼检测方法、原子力显微镜检测方法、质谱检测方法和酶催化比色检测方法等. 微天平检测方法主要是通过在晶体石英上固

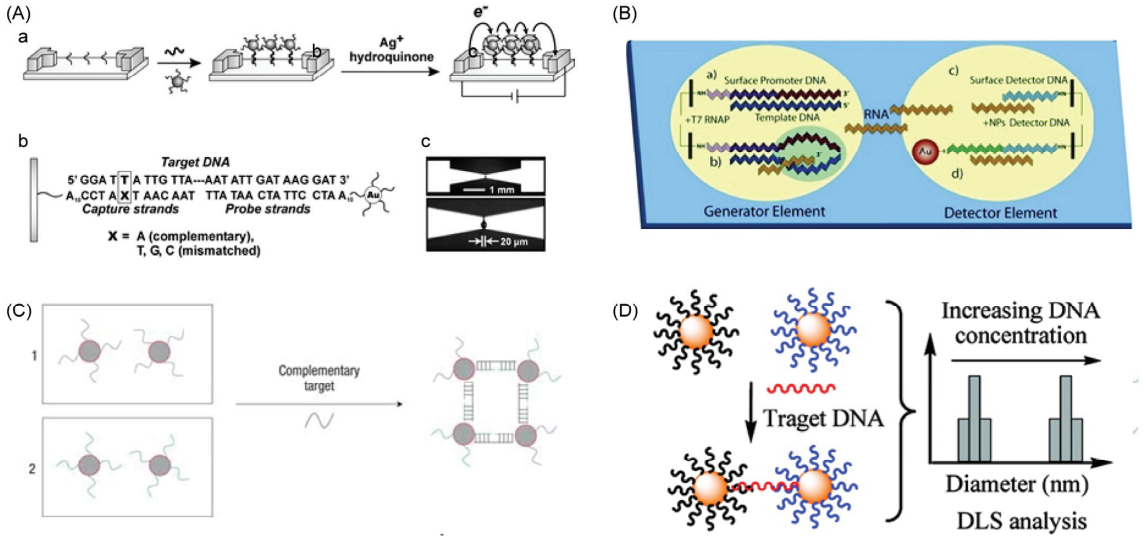


图 9 AuNP@DNA 结合电化学[11](A)、表面等离子体共振[185](B)、拉曼光谱[190](C)和动态光散射[191](D)进行靶标检测(网络版彩图)

定上捕获 DNA 探针, 利用靶标将 AuNP@DNA 固定到基底上, 然后通过高灵敏的微天平分析靶标的浓度[184]. 表面等离子体共振检测方法是利用靶标固定 AuNP@DNA 后, 基底表面等离子体共振角度改变的检测方法(图 9(B))[185]. 拉曼检测方法是利用靶标引起基底拉曼[186]信号增加的检测方法. 原子力显微镜[187]和质谱[188]检测方法是通过观察基底金颗粒的密度或质量的检测方法. 酶催化比色检测方法是通过 AuNP@DNA 上固定的酶的催化显示反应进行靶标检测的[189].

另外, 基于溶液体系的检测方法还包括检测靶标诱导拉曼信号、电泳性质、吸收峰位置、光散射信号和核磁信号改变的检测方法[190,191]. 首先, 拉曼检测方法是先在 AuNP@DNA 上固定拉曼信号分子, 然后利用靶标使两种 AuNP@DNA 相互靠近增强拉曼信号的检测方法(图 9(C))[190]. 其次, 利用电泳性质的改变对靶标进行检测的原理主要是根据靶标的存在会导致金纳米颗粒表面 DNA 的数量或构型发生改变, 从而导致 AuNP@DNA 的趟度发生改变[192]. 再次, 通过靶标存在时 AuNP@DNA 相互靠近, 使溶液吸收峰位置红移的检测方法可用于目标 DNA[193]或 mRNA[194]的检测. 此外, 通过其他技术如散射光检测(图 9(D))[191,195]、表面等离子体共振[196]、纳米颗粒计数[197]、金种子生长[198]和电感耦合等离子体-质谱联合[199]等技术的偶联, 能进一步提高靶标诱导 AuNP@DNA 团聚检测方法的灵敏度. 总之, 目前利用 AuNP@DNA 结合不同技术的检测方法已经十分成熟, AuNP@DNA 将为疾病诊断、环境检测提供新的检测平台.

4 AuNP@DNA 在自组装方面的应用

4.1 组装成无定形材料

胶体金纳米颗粒有许多特殊的光学、电学及催化等特性, 利用这些特性人们能够发展出许多化学传感器、光谱增强颗粒、催化材料及新的成像技术. 而通过将金纳米颗粒组装成宏观材料将进一步增强金纳米颗粒的这些优良特性, 扩大金纳米颗粒的应用范围. 将金纳米颗粒组装成宏观材料的报道最早见于 1996 年, Mirkin 等[41]首先制备了两种不同的 AuNP@DNA, 然后利用互补 DNA 将两种 AuNP@DNA 自组装成无定形的宏观材料(图 10(A)). 这种利用 DNA 互补配对作用进行自组装的过程能够通过温度的改变进行可逆调控. 此外, 还可以通过调控不同大小或多种 DNA 序列的 AuNP@DNA 进行组装(图 10 (B)), 进而调节得金纳米颗粒团聚体的光学、电学和结构特性[41]. Mirkin 等[200]指出, 这种团聚体的光学和电学特性与连接金纳米颗粒的 DNA 的种类和长度无关, 主要取决于金纳米颗粒团聚体的大小及金纳米颗粒之间的距离. 而这种团聚体的稳定性主要

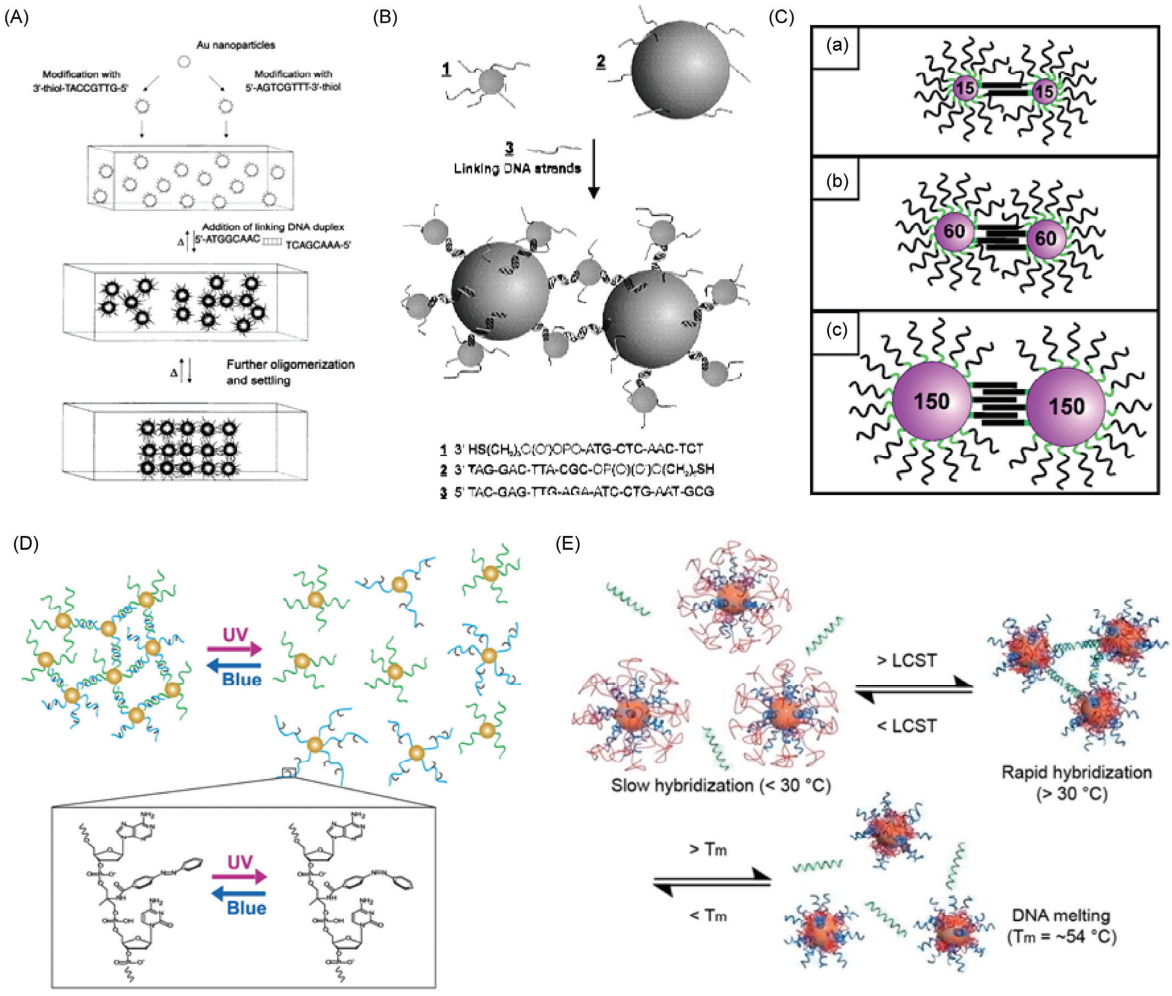


图 10　(A) AuNP@DNA 组装成无定形宏观材料[41]; (B) DNA 介导不同大小金纳米颗粒进行组装[46]; (C)不同大小 AuNP@DNA 进行三维杂交[201]; (D, E) 光介导[202](D)和温度介导[203](E) AuNP@DNA 进行组装(网络版彩图)

取决于互补配对 DNA 的解链温度、DNA 的条数、溶液的离子强度以及连接 DNA 链的互补配对程度等[67]. 因此, 当金纳米颗粒之间互补配对的 DNA 条数足够多时, 即使只有一个碱基互补配对也能够使金纳米颗粒有效杂交(图 10(C))[201].

由于此无定形材料的形成是建立在 DNA 互补配对的基础上, 因此通过调节双链 DNA 的杂交就能实现可逆的纳米颗粒的组装(图 10(D, E))[202.203]. 目前, 调控纳米颗粒组装的方式通常是通过改变温度[41,67]、pH[204]、光照[202]或加入互补链[202]等方式进行调控. 此外, 通过引入辅助链, 使 AuNP@DNA 表面的 DNA 刚性结构增强则能够加快金纳米颗粒组装的速率[205].

除了利用 DNA 互补配对介导金纳米颗粒进行组装外[206], 金纳米颗粒的组装还可以通过连接酶连接含有黏性末端的双链 DNA[207]、镁离子介导 RNA 强相互作用[208]、聚合酶链式反应[209]、吡咯-咪唑-聚酰胺链与双链 DNA 的强相互作用[210]、Click 反应[211]及高离子强度介导双链 DNA 的强相互作用[212]等方法进行. 目前, DNA 介导形成金纳米无定形材料已被用于分离不同大小金纳米颗粒[213]、证明 DNA 酶也有类似蛋白酶一样的协同级联反应[214]和观察单颗纳米颗粒的催化活性[215]等.

4.2　DNA 介导金纳米颗粒形成晶体

自 Mirkin 等[94,97]报道了在金纳米上修饰巯基 DNA 后, AuNP@DNA 被广泛应用于 DNA、蛋白质和小分子的检测方面. AuNP@DNA 由于同时具有 DNA 的识别作用和金纳米颗粒的光学、电学和催化等优良

特性, 因此能够通过组装形成有序的晶体材料而具有巨大的应用前景. 然而, 由于不能精确地控制金纳米颗粒的粒径和修饰 DNA 的数量以及设计合理的 DNA 序列, 通常形成的金纳米颗粒组装体都是以无定形态的形式存在[41,67,201], 偶尔存在部分晶体区域[216]. 在 2008 年, Nykypanchuk 课题组[40]和 Park 课题组[217]独立地报道了利用 AuNP@DNA 组装成晶体材料(图 11(A, B)). 他们通过合成粒径均一的金纳米颗粒, 并在上面可控地修饰上不同的 DNA 序列, 通过调控连接金纳米颗粒中 DNA 的长度就能够调控形成晶胞的类型和晶体形成速度[40,217]. 这种 DNA 调控形成的金纳米晶体可以通过升温和降温可逆地调节晶体结构的形成, 其中金纳米颗粒大约只占总体积的 4%, 并且可以通过延长连接金纳米的 DNA 链的

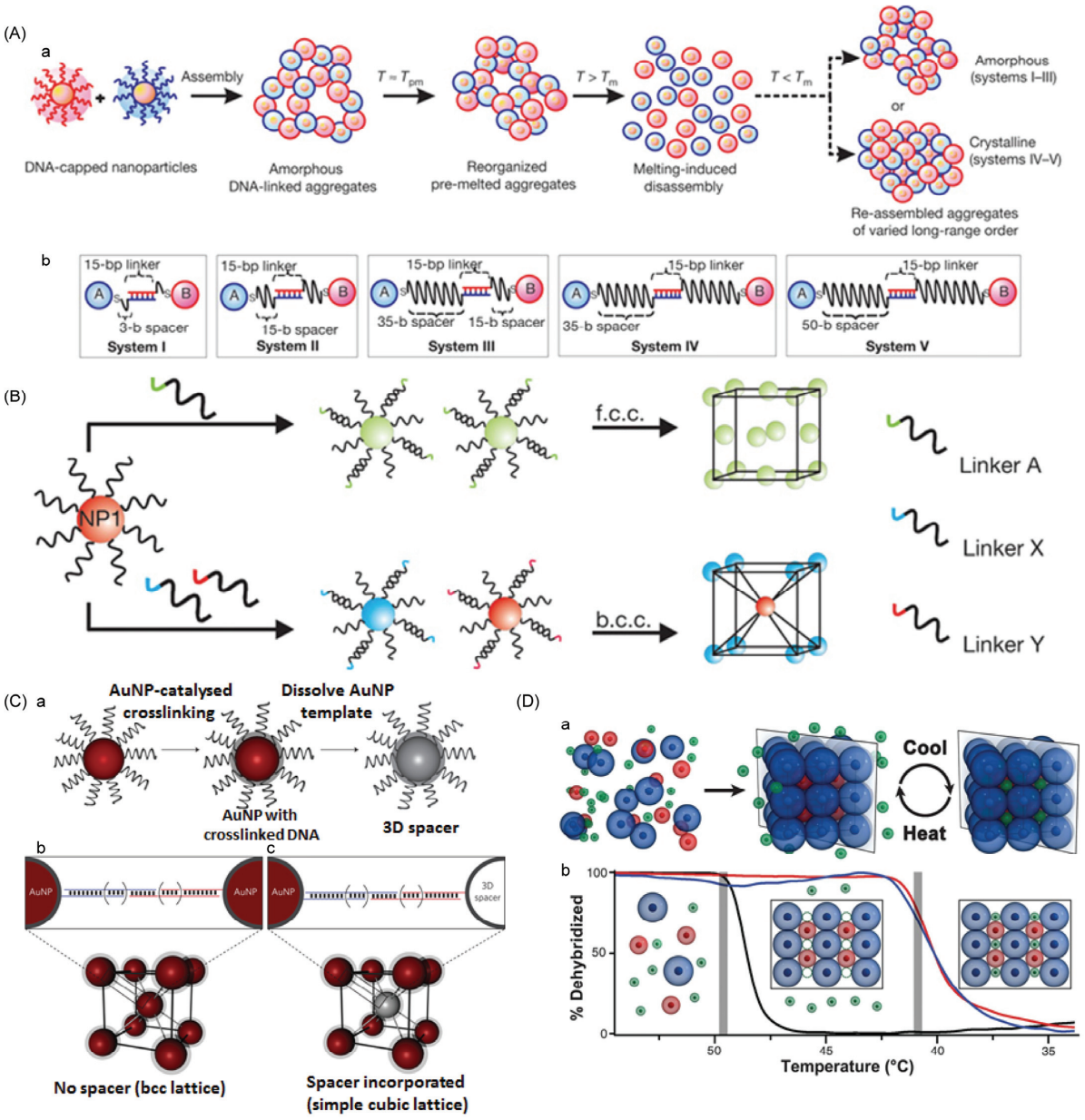


图 11 (A, B) AuNP@DNA 组装成晶体材料[40,217]; (C) DNA 功能化金纳米颗粒和中空球核酸组装形成晶体材料[220]; (D) 3 种不同大小的 DNA 功能化金纳米颗粒组装形成超晶体[221] (网络版彩图)

长度使金纳米颗粒所占总体积的比例降至 0.52%[201]. 另外, 金纳米晶体中水含量较高, 通过反复脱水和吸水的过程可以调节金纳米颗粒间的距离, 并保持晶体的结构[218].

由于 DNA 有明确的结构和互补配对原则, 随着金纳米颗粒合成和修饰 DNA 技术的成熟, 目前能够通过化学计量学模拟 AuNP@DNA 形成晶体的晶型, 如Cruz 等利用分子动力学仿真模拟DNA介导金纳米颗粒合成氯化铯、硼化铝、硅化铬等晶型的金纳米颗粒. 此外, 利用 DNA 互补配对原则还能够介导不同颗粒形成结构更复杂的晶体, 如量子点杂合金纳米晶体[219]、中空球核酸杂合金纳米晶体(图 11(C))[220]、3 种不同大小金纳米为质点的超晶体(图 11(D))[221]以及不同酶分子作为质点的蛋白晶体等[222].

基于上述金纳米颗粒晶体的制备原理, Mirkin 等在形成的金纳米晶体表面包上二氧化硅后利用高温使 DNA 碳化, 形成二氧化硅包裹金纳米颗粒进行乙醇的催化氧化. 目前, 利用 DNA 介导形成金纳米颗粒晶体的应用正处于起步阶段. 由于金纳米颗粒晶体的热动力学稳定性和可逆组装能力均与生物分子构型及温度密切相关, 因此金纳米晶体将为传感及生物相互作用等领域的研究提供新的平台.

4.3　DNA 介导组装形成寡聚金纳米颗粒

通过金纳米颗粒的自组装调节金纳米颗粒间距离, 形成寡聚的金纳米颗粒能够极大地改变纳米颗粒的物理化学特性(图 12). 在 1996 年, Alivisatos 等[223]在约 1.4 nm 的金纳米颗粒上修饰不同的 DNA 序列, 然后利用互补 DNA 调控金纳米颗粒形成距离可控的组装体. 并且, 通过改变金纳米颗粒连接链的结构[224]、金纳米颗粒上修饰 DNA 的角度[81,225]以及 AuNP@DNA 之间的组装方式[226]等, 能够可控地形成结构更多样的寡聚金纳米颗粒组装体. 但是, 利用互补 DNA 介导金纳米颗粒组装形成寡聚体只适用于粒径较小的金纳米颗粒(约 2 nm). 对于粒径较大的金纳米颗粒, 由于一个金纳米颗粒上能够同时修饰上

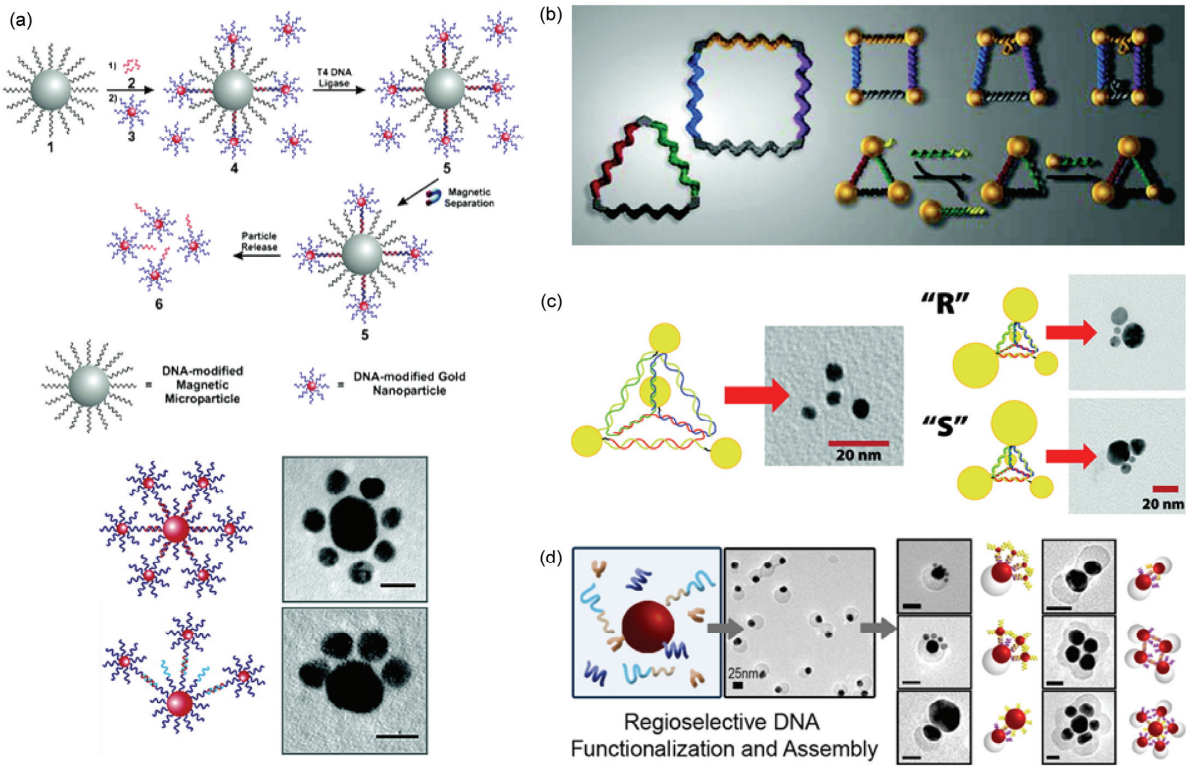


图 12　(a) 二氧化硅纳米颗粒介导形成各向异性的 AuNP@DNA 用于组装金纳米寡聚体[230]; (b) DNA 模板可逆组装形成金纳米寡聚体[225]; (c) DNA 四面体介导形成手性金纳米寡聚体[224]; (d) 高温介导形成各向异性 AuNP@DNA 用于组装金纳米寡聚体[232] (网络版彩图)

多条 DNA[64], 因此将两种 AuNP@DNA 混匀后, 金纳米颗粒通常发生团聚, 形成无定形材料[41].

为了使大粒径的金纳米颗粒形成寡聚体, 则需发展金纳米颗粒上修饰特定数量 DNA 的方法, 如电泳分离法. AuNP@DNA 进行电泳时, 由于不同构型和不同条数 DNA 修饰的金纳米颗粒电泳趟度不同[227], 且通常随着 DNA 数量和长度增加而减小. 因此, 在相同时间内, 修饰DNA数量少的AuNP@DNA的迁移距离大. 电泳分离后的金纳米颗粒由于表面 DNA 数量一定, 因此能够组装形成寡聚金纳米颗粒[79,80]. 此外, 也可以在金纳米上先修饰少量 DNA, 待 AuNP@DNA 组装后通过电泳分离不同组装程度的寡聚体[228]. 利用这种先组装再分离的方法还能制备金纳米颗粒和量子点或者铂纳米颗粒的寡聚体[229].

电泳分离 AuNP@DNA 时, 只适用于分离 DNA 长度较长、数量少和粒径小(约 15 nm)的 AuNP@DNA, 且需回收等复杂操作. 为了进一步简化寡聚金纳米的制备过程, Mirkin 等[230]利用磁性纳米颗粒或二氧化硅纳米颗粒介导金纳米各向异性地修饰 DNA, 然后与互补 AuNP@DNA 杂交形成“核-卫星”结构的寡聚金纳米. 此外, 也有通过位阻作用[231]或疏水配体[232]介导金纳米各向异性地修饰 DNA, 形成结构可控的“核-卫星”金纳米寡聚体.

目前, DNA 介导形成金纳米寡聚体的应用还处于起步阶段, Duan 等[233]结合金纳米寡聚体和暗场成像, 实现了细胞内 pH 的传感. 金纳米寡聚体拥有独特的光学特性和强的拉曼信号增强能力, 将为疾病的诊断和治疗提供新的研究思路.

4.4 DNA 组装体介导金纳米颗粒组装

金纳米颗粒有许多独特的光学、电学和磁学等特性, 将其组装成一维、二维或三维结构可以极大地扩大其应用. 而金纳米颗粒组装体的各种性质极大地依赖于纳米颗粒间的距离和它们的层级结构[234]. DNA 作为金纳米颗粒组装的模板拥有独特的优势: (1) DNA 序列多样、结构明确, 能够通过分子间或分子内的相互作用形成特定的空间结构; (2) DNA 易于修饰官能团, 可将 DNA 和金纳米颗粒共价偶联; (3) DNA 能够自组装成含有突出单链的刚性 DNA 模块, 利用模块能够组装成结构明确且有周期性的 DNA 阵列. 此 DNA 阵列能够介导 AuNP@DNA 形成距离和周期可控的点阵[235].

利用 DNA 模板进行金纳米颗粒组装最简单的方式是一维组装, Mao 等[236]利用滚环放大合成了大于 100 个重复序列的长链 DNA, 再与互补 AuNP@DNA 杂交后能够形成距离相等且周期排列的一维金纳米. 利用类似的方法, 如果将滚环扩增的引物固定在金纳米颗粒上, 通过滚环扩增后就能够形成以金纳米颗粒为中心的多条重复长链 DNA, 进而形成多个一维的金纳米阵列[237]. 此外, 还可利用双链 DNA 杂交[238]、DNA 折纸术[239]或三角形 DNA 模块[240]等方法制备一维金纳米.

利用 DNA 模板进行金纳米颗粒组装应用最广泛的是进行金纳米颗粒的二维组装. 目前, 金纳米颗粒组装的 DNA 模板可以利用软件进行理论模拟[241]. DNA 介导金纳米颗粒二维组装始于 2011 年, Kawai 等[242]利用双链 DNA 杂交制备含有黏性末端的二维 DNA 阵列, 互补 AuNP@DNA 能够通过碱基互补作用周期性地分布在二维基底上. 在此设计中, 与 AuNP@DNA 杂交的序列存在于二维 DNA 阵列内, 由于杂交效率低而导致金纳米分布不均一. 而通过刚性 DNA 模块杂交(图 13(A))将与 AuNP@DNA 互补的序列置于 DNA 阵列平面外, 就能够形成分布均一、距离可控的金纳米阵列. 这些刚性 DNA 模块可以通过平行排列[235]、形成四方格子[234]和正三角形[243]等方式使金纳米颗粒排列形成不同周期性的二维点阵. 2009 年, Yan 等[244]通过 DNA 杂交使 DNA 刚性模块组装成的二维 DNA 阵列进一步卷曲形成 DNA 纳米管, 这样就能够使原本固定在二维 DNA 上的金纳米点阵卷曲形成三维螺旋结构(图 13(B)).

除 DNA 模块形成的阵列介导金纳米颗粒组装外, 还可以通过 DNA 折纸术介导金纳米颗粒进行组装. DNA 折纸术是通过程序设计 DNA 片段将大约 7000 个碱基的环形噬菌体 DNA 折叠成特定形状的 DNA 折纸手工品. 由于噬菌体 DNA 具有明确序列[245], AuNP@DNA 可以通过碱基互补配对作用精确地结合到正方形[246]或三角形[247]的DNA折纸手工品上(图 13(C)). 利用同样的方法还可以将金纳米颗粒组装成手性组装体[248]或将金纳米颗粒和量子点组装成杂合组装体[249]. 此外, 还可以通过 DNA 折纸术将 DNA 折叠三维组装体, 然后将金纳米颗粒包裹在三维组装体之内, 在外界条件的触发下能够可控地释放组装体内的金纳米颗粒[250].

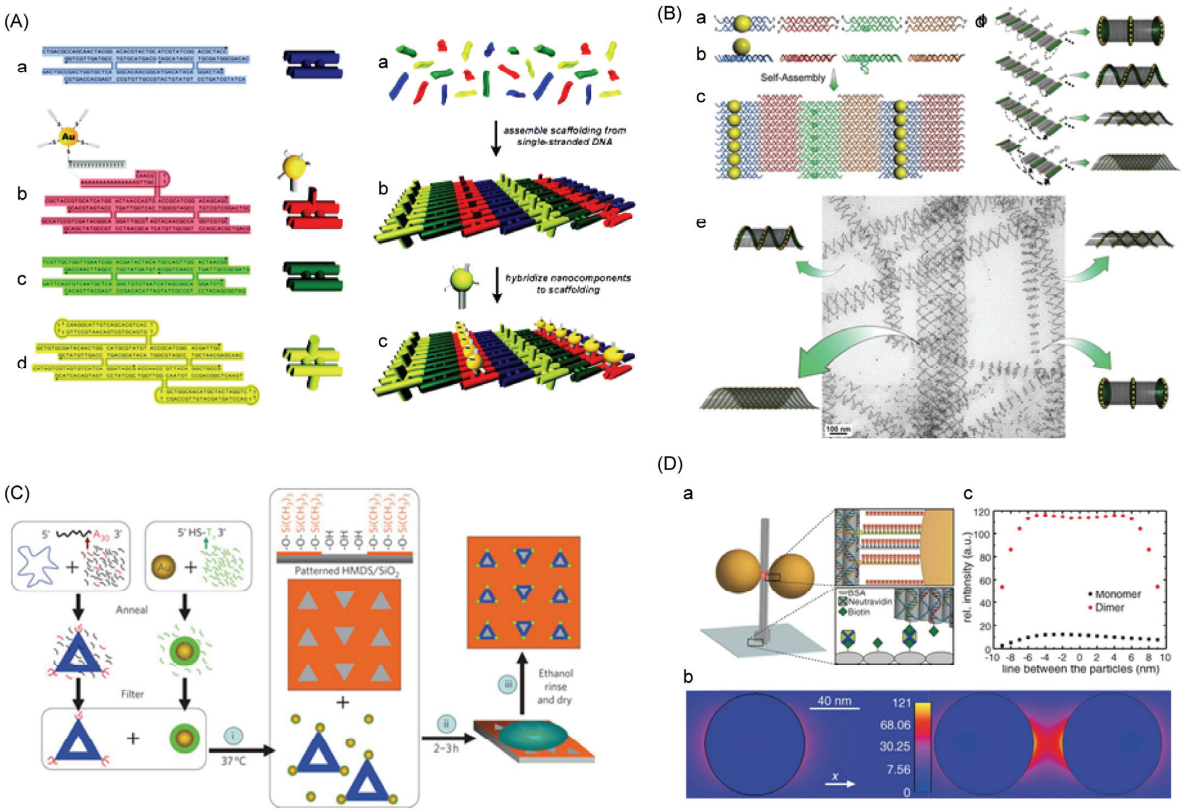


图 13　(A) DNA 模块介导金纳米颗粒自组装[235]; (B) AuNP@DNA 介导组装形成 DNA 纳米管[244]; (C) AuNP@DNA 在三角形 DNA 折纸手工品上组装[247]; (D) AuNP@DNA 结合纳米天线研究金纳米颗粒的荧光增强作用[252] (网络版彩图)

目前, DNA 介导金纳米颗粒组装的应用正处于迅猛发展的阶段, 如研究金纳米颗粒对荧光猝灭[251]、荧光增强(图 13(D))[252]、荧光量子产率[253]、拉曼信号增强[254]、光漂白[255]和量子点荧光寿命[256]等方面的影响.

4.5　AuNP@DNA 在基底上组装

在基底上组装金纳米颗粒能够广泛应用于光电器件和生物传感器的制备中. 由于 DNA 具有特异性识别能力, 通过在基底上修饰互补的捕获 DNA 探针就能够精确调控金纳米颗粒的位置. 用于组装的基底可以是二氧化硅[184]、真菌(图 14(A))[257]、硅藻土[258]、树枝状聚合物[259]、金基底[260]和单质硅[261]等平面基底[262], 也可以是二氧化硅微球[263]、各向异性聚苯乙烯-铬/金微球[264]和 DNA 介导形成的脂质体[265]等球形基底. 另外, 如果捕获 DNA 探针是通过平版印刷技术按照一定的模式修饰在基底上, 那么 AuNP@DNA 阵列也能够按照相应的模式在基底上组装(图 14(B))[187,266]. 而通过制备多种互补配对的 AuNP@DNA, 还能够在基底组装形成多层金纳米颗粒, 进而研究不同区域金纳米颗粒组装体的光学特性和溶解特性(图 14(C))[267]. 上述方法是利用 DNA 杂交能力在基底上组装金纳米颗粒, 在 2009 年 Luo 等[268]利用干燥的方法介导 AuNP@DNA 在基底上组装形成超结晶格子(图 14(D)). 该方法中, 可以通过改变 AuNP@DNA 上 DNA 的长度进而调节结晶格子中金纳米颗粒的距离. 此法介导形成的结晶格子中金纳米颗粒的距离可以达到 20 nm, 远大于烷基配体介导形成结晶格子中金纳米颗粒间的距离[268]. AuNP@DNA 由于具有 DNA 的精确寻址能力, 在基底上组装可用于制备光电器件、高密度数据储存器及新的传感器.

5　AuNP@DNA 在载药上的应用

利用 AuNP@DNA 进行药物的运载有其独特的

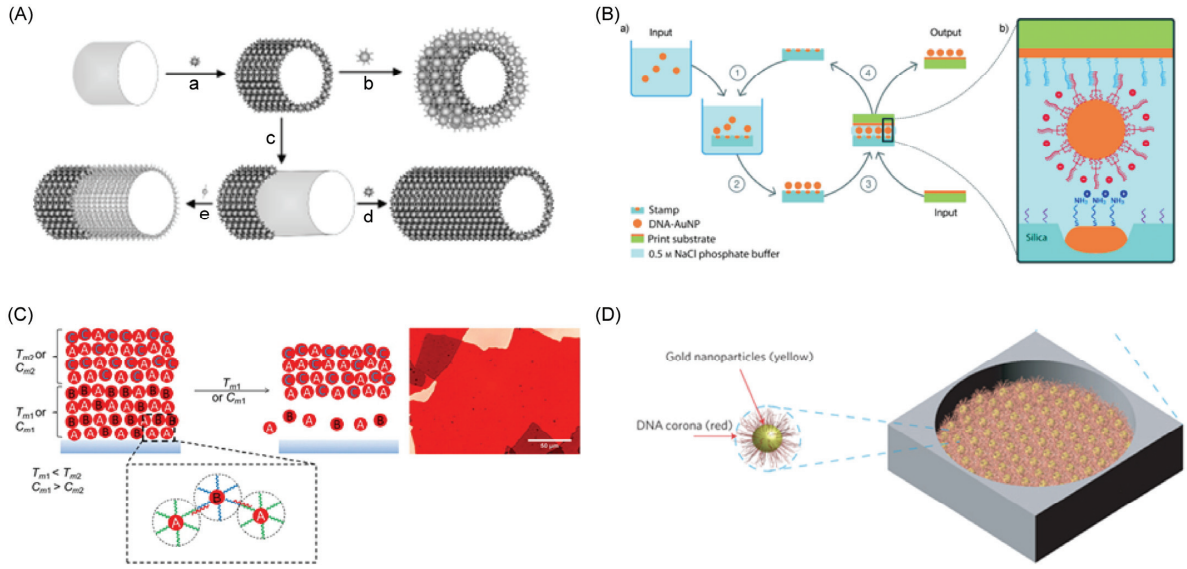


图 14 (A) AuNP@DNA 在真菌基底上组装[257]; (B) “谷腾堡”印刷术介导 AuNP@DNA 在基底上组装[266]; (C) 多靶标响应 DNA 介导多层金纳米自组装形成薄膜[267]; (D) 干燥法介导 AuNP@DNA 组装成间距可控的金纳米超晶格[268] (网络版彩图)

优势: (1) AuNP@DNA 能够吸附血清中的蛋白而增强细胞对纳米颗粒的内吞作用[269], 且进入细胞的纳米颗粒能够在细胞内存在 24 h 以上[270]. 而通过改变金纳米上修饰 DNA 末端基团、调解金纳米颗粒表面配体的排列方式或调解金纳米颗粒的团聚程度, 都能够很容易地调节细胞对金纳米颗粒的内吞效率[271]. (2) 金纳米颗粒能够有效防止表面修饰 DNA 的降解[272]. (3) 通过金硫键将 DNA 共价偶联到金纳米颗粒表面能够降低细胞的应激响应[273], 并且通过调控金纳米颗粒表面 DNA 的密度能够可控地调节应激响应的强度[274]. (4) 金纳米颗粒具有光热效应, 能够有效促进载体上药物的释放[275]. 基于以上优点, AuNP@DNA 被广泛地应用于药物运载中.

5.1 AuNP@DNA 在核酸运载中的应用

在 AuNP@DNA 进行药物运载中应用最广泛的是核酸的运载. 在 2006 年, Rosi 等[276]首次利用 DNA 修饰的金纳米进行细胞内核酸的运载, 调控细胞内蛋白的表达(图 15(a)). 结果表明, 修饰在纳米颗粒上的 DNA 有更强的互补配对能力、不易酶降解、运载效率高且没有细胞毒性. 利用 AuNP@DNA 进行核酸的运载可以通过调节 mRNA 的转录[277]、蛋白的翻译[278]或基因的敲除[279], 进而改变细胞的新陈代谢. 利用金纳米颗粒进行核酸的运载途径主要通过两种方式进行: 直接将核酸通过金硫键固定在金纳米颗粒表面[276,277]; 将待运载的核酸通过双链杂交固定到 AuNP@DNA 表面[280]. 其中, 通过金硫键固定到金纳米颗粒表面的核酸能够直接通过碱基互补配对与目标核酸相互作用[277], 而杂交到金纳米颗粒表面的核酸则通常需要释放后才能够有效地进行基因治疗[278,280].

5.2 AuNP@DNA 在小分子药物运载中的应用

利用 AuNP@DNA 运载的小分子药物中最常见的是阿霉素. 阿霉素是一种通过临床试验的蒽环类抗生素化疗药物, 能够特异性地与双链 DNA 结合[281]. 阿霉素与 DNA 的结合机理是通过它的糖苷基配体嵌入 CG 互补 DNA 序列中, 同时其六碳氨基糖环会嵌入 DNA 双螺旋的小沟中, 使阿霉素能够紧密地与 DNA 结合. 当阿霉素与 DNA 结合后, 能够有效抑制拓扑异构酶和 DNA 聚合酶的活性导致细胞死亡. 另外, 阿霉素的嵌入还能够增加双链 DNA 的稳定性, 有效提高互补 DNA 的解链温度. Dabrowiak 等[281]在 2011 年利用 AuNP@DNA 进行了阿霉素的运载. 他们将阿霉素嵌入 AuNP@DNA 表面的双链 DNA 中, 通过 DNA 的解链温度和 AuNP@DNA 等离子体共振吸收及水合半径的改变发现阿霉素能够与双链 DNA 紧密结合, 然后升高温度进行阿霉素的释放[282].

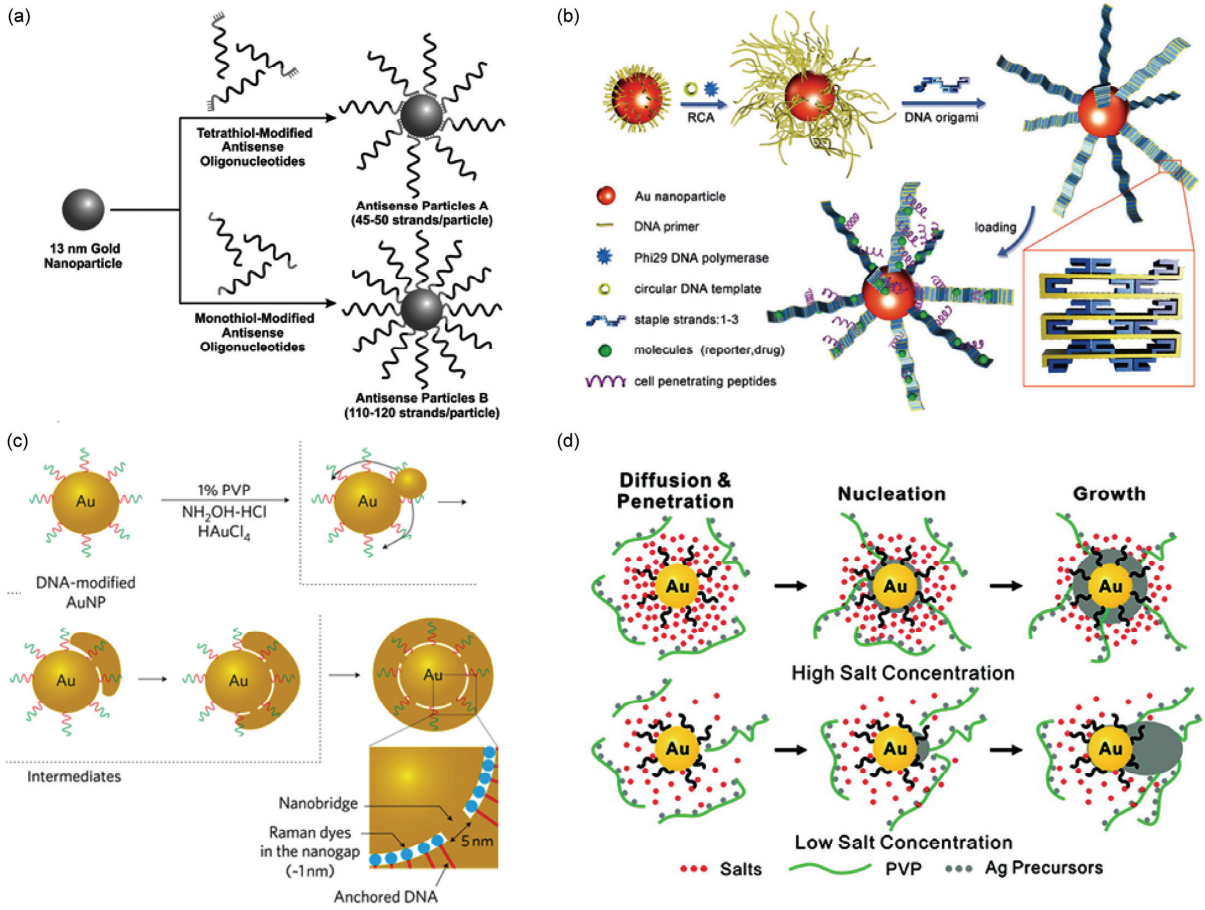


图 15　(a) AuNP@DNA 进行细胞内基因调控[276]; (b) DNA 折纸术介导长链 AuNP@DNA 表面的 DNA 形成 DNA 折纸手工品提高药物运载量[43]; (c) AuNP@DNA 介导合成拉曼信号强且均一的 SERS 颗粒[44]; (d) DNA 介导合成银包金杂合纳米颗粒[290] (网络版彩图)

由于高温释放阿霉素时容易导致细胞损伤, 为此人们又发展了基于 pH 响应[283]、靶标响应[283]和巯基响应[284]等方法进行阿霉素的释放. 为了提高药物的运载量, Song 等[43]在金纳米颗粒表面修饰滚环扩增的引物, 然后通过扩增反应延伸 DNA, 再利用 DNA 折纸术将延伸的 DNA 折叠形成巨大的 DNA 折纸手工品, 极大地提高了金纳米表面阿霉素的运载量(图 15(b)).

由于不同的药物有不同的结构, 因此利用 AuNP@DNA 进行药物运载的方式也不同. 例如, 阿霉素和紫杉醇等疏水药物分子通过嵌入金纳米颗粒表面的双链 DNA 进行运载[285], 而顺铂等含有羧基的水溶性小分子则通过与 DNA 末端修饰的氨基共价偶联后进行运载[286]. 此外, 还可以将 AuNP@DNA 与介孔二氧化硅纳米颗粒等材料结合进行药物的运载[287].

6　AuNP@DNASERS 颗粒合成中的应用

近年来, AuNP@DNA 被广泛应用于特定结构纳米颗粒的合成. AuNP@DNA 可以作为纳米颗粒生长的种子, 合成壳层结构纳米颗粒[72]. 2011 年, Suh 等[44]通过在金纳米颗粒表面修饰含有拉曼信号分子的巯基 DNA, 再包裹一层金壳层(图 15(c)), 通过调节修饰 DNA 的密度, 能够合成间隙约为 1 nm 的壳层结构, 使纳米颗粒内拉曼信号分子的拉曼散射强度得到极大增强. 随后, Chen 等[45]通过小角 X 射线散射结合透射电镜研究了 AuNP@DNA 介导合成壳层金纳米颗粒过程, 实时观察了纳米颗粒生长时的形貌和光谱特征, 提出了该纳米颗粒的生长机理. 此外, 不同碱基的 AuNP@DNA 还能够调节壳层金纳米的形貌和光学特性[288]. 相对于其他制备 SERS 颗粒的方法而

言, AuNP@DNA 介导合成的 SERS 颗粒有着拉曼信号强且稳定的优点, 可用于多种靶标的同时检测和成像[289].

在AuNP@DNA表面除了能包裹金壳层外, 也能够包裹银壳层, 形成均一的或各向异性的银包金纳米颗粒(图 15(d))[290]. 由于银纳米的拉曼信号增强能力比金纳米强, 并且此法也能够形成间隙很小的热点, 因此这种构型的纳米颗粒也有极大的拉曼信号增强能力[291]. 综上所述, AuNP@DNA 介导合成的壳层金纳米颗粒有明确的结构, 其拉曼信号增强能力强且稳定, 将为基于拉曼信号的传感和成像提供新的研究思路.

7 总结与展望

本文总结了不同大小金纳米颗粒的合成方法, 概括了在金纳米颗粒上修饰 DNA 的整体思路, 并进一步描述了 AuNP@DNA 在靶标检测、纳米颗粒组装、药物运输及纳米颗粒合成中的应用. 首先, 不同大小金纳米颗粒的合成是在柠檬酸钠、CTAB 或 PVP 等配体存在下, 利用硼氢化钠、柠檬酸钠、抗坏血酸或对苯二酚等还原剂还原氯金酸进行的. 其中, 粒径大于 50 nm 的金纳米颗粒通常要用“晶种生长法”才能合成粒径均一的纳米颗粒, 而粒径介于 10~50 nm 之间的金纳米颗粒可以直接通过柠檬酸钠还原法一步合成. 不同方法合成的金纳米颗粒中, 柠檬酸钠稳定的金纳米颗粒由于柠檬酸根与金表面相互作用弱, 最适用于修饰巯基 DNA. 其次, AuNP@DNA 的制备通过缓慢增加溶液离子强度, 降低游离 DNA 和金纳米颗粒间的静电排斥作用, 以完成金纳米表面 DNA 的修饰. 此法耗时繁琐, 而通过降低溶液 pH 使巯基 DNA 不带电或通过加入表面活性剂或 mPEG-SH 提高金纳米颗粒稳定性, 则能够加快 AuNP@DNA 的制备过程. 最后, AuNP@DNA 应用广泛是基于该复合体同时具有 DNA 识别和精确定位能力以及金纳米颗粒的优良光电特性. AuNP@DNA 在检测中的应用是通过 DNA 识别靶标后金纳米颗粒的分散性、光学性质、电学性质、荧光猝灭作用、拉曼信号增强作用等性质的改变而进行检测. 同样是利用 DNA 的识别能力, AuNP@DNA 能够组装形成无定形材料、晶体材料或寡聚金纳米, 也可以特异性地在固相基底或 DNA 折纸手工品上进行组装. 此外, AuNP@DNA 还可以作为药物的载体进行细胞内药物的运输; 也能够作为“种子”进行壳层结构 SERS 颗粒的合成.

目前, 金纳米颗粒的合成技术已经十分成熟, 但是对于粒径较大且均一的金纳米颗粒主要还是通过“晶种生长法”合成, 如何通过一步法可控地合成粒径较大、均一且易于修饰的金纳米颗粒是今后的一个发展方向. 其次, 通过缓慢加盐老化法、低 pH 法、表面活性剂或 mPEG-SH 辅助法都能够在金纳米颗粒上可控地修饰巯基 DNA, 而如何精确控制金纳米颗粒表面修饰 DNA 的数量则有待继续研究. 另外, AuNP@DNA 已经广泛应用于靶标分子的检测和纳米颗粒的组装, 而利用 AuNP@DNA 进行药物运输和 SERS 探针的合成正处于发展阶段, 如何利用 AuNP@DNA 进行活体生物成像和治疗将是今后研究的热点.

致谢 本工作得到国家重点基础研究发展计划(2010CB732402, 2013CB933703)、国家自然科学基金(91313302, 21205100, 21275122)、国家杰出青年科学基金(21325522)的资助, 特此一并致谢.

本文应中国科学院上海应用物理研究所樊春海研究员邀请而写, 以纪念英年早逝的优秀分析化学家、我们的好朋友黄庆研究员.

参考文献

1 Zanoli LM, D'Agata R, Spoto G. Functionalized gold nanoparticles for ultrasensitive DNA detection. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402: 1759–1771

2 Faraday M. The bakerian lecture: experimental relations of gold (and other metals) to light. *Philos Trans R Soc London*, 1857, 147: 145–181

3 Mie G. Beiträge zur optik trüber medien, speziell kolloidaler metallösungen. *Ann Phys*, 1908, 330: 377–445

4 Grzelczak M, Jorge PJ, Mulvaney P, Liz-Marzan LM. Shape control in gold nanoparticle synthesis. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 1783–1791

5 Eustis S, El-Sayed MA. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: noble metal surface plasmon resonance and its

enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 209–217
6 Niemeyer CM. Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: biotechnology meets materials science. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 4128–4158
7 Teichroeb JH, Forrest JA, Ngai V, Jones LW. Anomalous thermal denaturing of proteins adsorbed to nanoparticles. *Eur Phys J E*, 2006, 21: 19–24
8 Aslan K, Lakowicz JR, Geddes CD. Plasmon light scattering in biology and medicine: new sensing approaches, visions and perspectives. *Curr Opin Chem Biol*, 2005, 9: 538–544
9 Aroca RF, Alvarez Puebla RA, Pieczonka N, Sanchez Cortez S, Garcia Ramos JV. Surface-enhanced raman scattering on colloidal nanostructures. *Adv Colloid Interface Sci*, 2005, 116: 45–61
10 Geddes C, Lakowicz J. Editorial: metal-enhanced fluorescence. *J Fluoresc*, 2002, 12: 121–129
11 Park SJ, Taton TA, Mirkin CA. Array-based electrical detection of DNA with nanoparticle probes. *Science*, 2002, 295: 1503–1506
12 Hill HD, Macfarlane RJ, Senesi AJ, Lee B, Park SY, Mirkin CA. Controlling the lattice parameters of gold nanoparticle fcc crystals with duplex DNA linkers. *Nano Lett*, 2008, 8: 2341–2344
13 Cui L, Ke G, Zhang WY, Yang CJ. A universal platform for sensitive and selective colorimetric DNA detection based on Exo III assisted signal amplification. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26: 2796–2800
14 Pan W, Yang H, Zhang T, Li Y, Li N, Tang B. Dual-targeted nanocarrier based on cell surface receptor and intracellular mrna: an effective strategy for cancer cell imaging and therapy. *Anal Chem*, 2013, 85: 6930–6935
15 Han G, You CC, Kim BJ, Turingan RS, Forbes NS, Martin CT, Rotello VM. Light-regulated release of DNA and its delivery to nuclei by means of photolabile gold nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3165–3169
16 Huang X, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *J Adv Res*, 2010, 1: 13–28
17 Link S, El-Sayed MA. Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles. *J Phys Chem B*, 1999, 103: 4212–4217
18 Kreibig U, Fragstein CV. The limitation of electron mean free path in small silver particles. *Zeitschrift für Physik*, 1969, 224: 307–323
19 Sardar R, Funston AM, Mulvaney P, Murray RW. Gold nanoparticles: past, present, and future. *Langmuir*, 2009, 25: 13840–13851
20 Jain PK, Lee KS, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 7238–7248
21 Lee KS, El-Sayed MA. Dependence of the enhanced optical scattering efficiency relative to that of absorption for gold metal nanorods on aspect ratio, size, end-cap shape, and medium refractive index. *J Phys Chem B*, 2005, 109: 20331–20338
22 Guo S, Wang E. Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles. *Anal Chim Acta*, 2007, 598: 181–192
23 Della Pina C, Falletta E, Prati L, Rossi M. Selective oxidation using gold. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 2077–2095
24 Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2256–2282
25 Khlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 1647–1671
26 Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss Faraday Soc*, 1951, 11: 55–75
27 Frens G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions. *Nat Phys Sci*, 1973, 241: 20–22
28 Jana NR, Gearheart L, Murphy CJ. Evidence for seed-mediated nucleation in the chemical reduction of gold salts to gold nanoparticles. *Chem Mater*, 2001, 13: 2313–2322
29 Ji X, Song X, Li J, Bai Y, Yang W, Peng X. Size control of gold nanocrystals in citrate reduction: the third role of citrate. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 13939–13948
30 Isaac OJ, Romero FM, Bastús NG, Puntes V. Small gold nanoparticles synthesized with sodium citrate and heavy water: insights into the reaction mechanism. *J Phys Chem C*, 2010, 114: 1800–1804
31 Biggs S, Mulvaney P, Zukoski CF, Grieser F. Study of anion adsorption at the gold-aqueous solution interface by atomic force microscopy. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 9150–9157
32 Gao C, Vuong J, Zhang Q, Liu Y, Yin Y. One-step seeded growth of au nanoparticles with widely tunable sizes. *Nanoscale*, 2012, 4: 2875–2878
33 Brown KR, Walter DG, Natan MJ. Seeding of colloidal au nanoparticle solutions. 2. Improved control of particle size and shape. *Chem*

Mater, 2000, 12: 306–313
34 Jana NR, Gearheart L, Murphy CJ. Seeding growth for size control of 5–40 nm diameter gold nanoparticles. *Langmuir*, 2001, 17: 6782–6786
35 Jessica RF, Jorge PJ, García de Abajo FJ, Liz-Marzán LM. Seeded growth of submicron Au colloids with quadrupole plasmon resonance modes. *Langmuir*, 2006, 22: 7007–7010
36 Sergio GG, Hubert F, Testard F, Andrés GM, Grillo I, Liz-Marzán LM, Spalla O. Surfactant (bi)layers on gold nanorods. *Langmuir*, 2012, 28: 1453–1459
37 Perrault SD, Chan WCW. Synthesis and surface modification of highly monodispersed, spherical gold nanoparticles of 50–200 nm. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 17042–17043
38 Ziegler C, Eychmüller A. Seeded growth synthesis of uniform gold nanoparticles with diameters of 15–300 nm. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 4502–4506
39 Bastús NG, Comenge J, Puntes V. Kinetically controlled seeded growth synthesis of citrate-stabilized gold nanoparticles of up to 200 nm: size focusing versus ostwald ripening. *Langmuir*, 2011, 27: 11098–11105
40 Nykypanchuk D, Maye MM, van der Lelie D, Gang O. DNA-guided crystallization of colloidal nanoparticles. *Nature*, 2008, 451: 549–552
41 Mirkin CA, Letsinger RL, Mucic RC, Storhoff JJ. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature*, 1996, 382: 607–609
42 Maxwell DJ, Taylor JR, Nie S. Self-assembled nanoparticle probes for recognition and detection of biomolecules. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 9606–9612
43 Yan J, Hu C, Wang P, Zhao B, Ouyang X, Zhou J, Liu R, He D, Fan C, Song S. Growth and origami folding of DNA on nanoparticles for high-efficiency molecular transport in cellular imaging and drug delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2431–2435
44 Lim DK, Jeon KS, Hwang JH, Kim H, Kwon S, Suh YD, Nam JM. Highly uniform and reproducible surface-enhanced raman scattering from DNA-tailorable nanoparticles with 1-nm interior gap. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6: 452–460
45 Shen J, Xu L, Wang C, Pei H, Tai R, Song S, Huang Q, Fan C, Chen G. Dynamic and quantitative control of the DNA-mediated growth of gold plasmonic nanostructures. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 8338–8342
46 Mucic RC, Storhoff JJ, Mirkin CA, Letsinger RL. DNA-directed synthesis of binary nanoparticle network materials. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 12674–12675
47 Zhang X, Servos MR, Liu J. Instantaneous and quantitative functionalization of gold nanoparticles with thiolated DNA using a pH-assisted and surfactant-free route. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 7266–7269
48 Demers LM, Mirkin CA, Mucic RC, Reynolds RA, Letsinger RL, Elghanian R, Viswanadham G. A fluorescence-based method for determining the surface coverage and hybridization efficiency of thiol-capped oligonucleotides bound to gold thin films and nanoparticles. *Anal Chem*, 2000, 72: 5535–5541
49 Dougan JA, Karlsson C, Smith WE, Graham D. Enhanced oligonucleotide-nanoparticle conjugate stability using thioctic acid modified oligonucleotides. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35: 3668–3675
50 Demers LM, Oestblom M, Zhang H, Jang NH, Liedberg B, Mirkin CA. Thermal desorption behavior and binding properties of DNA bases and nucleosides on gold. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11248–11249
51 Sandstroem P, Boncheva M, Kerman B. Nonspecific and thiol-specific binding of DNA to gold nanoparticles. *Langmuir*, 2003, 19: 7537–7543
52 Cardenas M, Barauskas J, Schillen K, Brennan JL, Brust M, Nylander T. Thiol-specific and nonspecific interactions between DNA and gold nanoparticles. *Langmuir*, 2006, 22: 3294–3299
53 Brown KA, Park S, Kimberly HS. Nucleotide-surface interactions in DNA-modified Au-nanoparticle conjugates: sequence effects on reactivity and hybridization. *J Phys Chem C*, 2008, 112: 7517–7521
54 Zhang X, Liu B, Dave N, Servos MR, Liu J. Instantaneous attachment of an ultrahigh density of nonthiolated DNA to gold nanoparticles and its applications. *Langmuir*, 2012, 28: 17053–17060
55 Storhoff JJ, Elghanian R, Mirkin CA, Letsinger RL. Sequence-dependent stability of DNA-modified gold nanoparticles. *Langmuir*, 2002, 18: 6666–6670
56 Gourishankar A, Shukla S, Ganesh KN, Sastry M. Isothermal titration calorimetry studies on the binding of DNA bases and PNA base monomers to gold nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 13186–13187
57 Li H, Rothberg L. Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 14036–14039

58 Zhang X, Servos MR, Liu J. Surface science of DNA adsorption onto citrate-capped gold nanoparticles. *Langmuir*, 2012, 28: 3896–3902

59 Li H, Rothberg LJ. Label-free colorimetric detection of specific sequences in genomic DNA amplified by the polymerase chain reaction. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 10958–10961

60 Nelson EM, Rothberg LJ. Kinetics and mechanism of single-stranded DNA adsorption onto citrate-stabilized gold nanoparticles in colloidal solution. *Langmuir*, 2011, 27: 1770–1777

61 Sowerby SJ, Cohn CA, Heckl WM, Holm NG. Differential adsorption of nucleic acid bases: relevance to the origin of life. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 820–822

62 Liu J. Adsorption of DNA onto gold nanoparticles and graphene oxide: surface science and applications. *PCCP*, 2012, 14: 10485–10496

63 Jang NH. The coordination chemistry of DNA nucleosides on gold nanoparticles as a probe by SERS. *Bull Korean Chem Soc*, 2002, 23: 1790–1800

64 Hurst SJ, Lytton Jean AKR, Mirkin CA. Maximizing DNA loading on a range of gold nanoparticle sizes. *Anal Chem*, 2006, 78: 8313–8318

65 Liu J, Lu Y. Preparation of aptamer-linked gold nanoparticle purple aggregates for colorimetric sensing of analytes. *Nat Protoc*, 2006, 1: 246–252

66 Zhang J, Song S, Wang L, Pan D, Fan C. A gold nanoparticle-based chronocoulometric DNA sensor for amplified detection of DNA. *Nat Protoc*, 2007, 2: 2888–2895

67 Jin R, Wu G, Li Z, Mirkin CA, Schatz GC. What controls the melting properties of DNA-linked gold nanoparticle assemblies? *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 1643–1654

68 Liu J, Lu Y. Accelerated color change of gold nanoparticles assembled by dnazymes for simple and fast colorimetric Pb^{2+} detection. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 12298–12305

69 Zu Y, Gao Z. Facile and controllable loading of single-stranded DNA on gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2009, 81: 8523–8528

70 Xu S, Yuan H, Xu A, Wang J, Wu L. Rapid synthesis of stable and functional conjugates of DNA/gold nanoparticles mediated by Tween 80. *Langmuir*, 2011, 27: 13629–13634

71 Bhatt N, Huang PJJ, Dave N, Liu J. Dissociation and degradation of thiol-modified DNA on gold nanoparticles in aqueous and organic solvents. *Langmuir*, 2011, 27: 6132–6137

72 Lim DK, Kim IJ, Nam JM. DNA-embedded Au/Ag core-shell nanoparticles. *Chem Commun*, 2008: 5312–5314

73 Zhang X, Huang PJJ, Servos MR, Liu J. Effects of polyethylene glycol on DNA adsorption and hybridization on gold nanoparticles and graphene oxide. *Langmuir*, 2012, 28: 14330–14337

74 Zhang X, Gouriye T, Goeken K, Servos MR, Gill R, Liu J. Toward fast and quantitative modification of large gold nanoparticles by thiolated DNA: scaling of nanoscale forces, kinetics, and the need for thiol reduction. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 15677–15684

75 Li J, Zhu B, Yao X, Zhang Y, Zhu Z, Tu S, Jia S, Liu R, Kang H, Yang CJ. Synergetic approach for simple and rapid conjugation of gold nanoparticles with oligonucleotides. *ACS Appl Mater Interf*, 2014, 6: 16800–16807

76 Hill HD, Millstone JE, Banholzer MJ, Mirkin CA. The role radius of curvature plays in thiolated oligonucleotide loading on gold nanoparticles. *ACS Nano*, 2009, 3: 418–424

77 Zanchet D, Micheel CM, Parak WJ, Gerion D, Alivisatos AP. Electrophoretic isolation of discrete au nanocrystal/DNA conjugates. *Nano Lett*, 2001, 1: 32–35

78 Claridge SA, Liang HW, Basu SR, Fréchet JMJ, Alivisatos AP. Isolation of discrete nanoparticle-DNA conjugates for plasmonic applications. *Nano Lett*, 2008, 8: 1202–1206

79 Borovok N, Gillon E, Kotlyar A. Synthesis and assembly of conjugates bearing specific numbers of DNA strands per gold nanoparticle. *Bioconjugate Chem*, 2012, 23: 916–922

80 Zhang T, Dong Y, Sun Y, Chen P, Yang Y, Zhou C, Xu L, Yang Z, Liu D. DNA bimodified gold nanoparticles. *Langmuir*, 2012, 28: 1966–1970

81 Wen Y, McLaughlin CK, Lo PK, Yang H, Sleiman HF. Stable gold nanoparticle conjugation to internal DNA positions: facile generation of discrete gold nanoparticle-DNA assemblies. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21: 1413–1416

82 Kim EY, Stanton J, Vega RA, Kunstman KJ, Mirkin CA, Wolinsky SM. A real-time PCR-based method for determining the surface coverage of thiol-capped oligonucleotides bound onto gold nanoparticles. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: 54–60

83 Falabella JB, Cho TJ, Ripple DC, Hackley VA, Tarlov MJ. Characterization of gold nanoparticles modified with single-stranded DNA using analytical ultracentrifugation and dynamic light scattering. *Langmuir*, 2010, 26: 12740–12747

84 Liu YC, Li YJ, Huang CC. Information derived from cluster ions from DNA-modified gold nanoparticles under laser desorption/ionization: analysis of coverage, structure, and single-nucleotide polymorphism. *Anal Chem*, 2013, 85: 1021–1028

85 Paliwoda RE, Li F, Reid MS, Lin Y, Le XC. Sequential strand displacement beacon for detection of DNA coverage on functionalized gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2014, 86: 6138–6143
86 Poon L, Zandberg W, Hsiao D, Erno Z, Sen D, Gates BD, Branda NR. Photothermal release of single-stranded DNA from the surface of gold nanoparticles through controlled denaturating and Au–S bond breaking. *ACS Nano*, 2010, 4: 6395–6403
87 Lytton JAKR, Mirkin CA. A thermodynamic investigation into the binding properties of DNA functionalized gold nanoparticle probes and molecular fluorophore probes. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12754–12755
88 Chen C, Wang W, Ge J, Zhao XS. Kinetics and thermodynamics of DNA hybridization on gold nanoparticles. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 3756–3765
89 Herne TM, Tarlov MJ. Characterization of DNA probes immobilized on gold surfaces. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8916–8920
90 Kiang CH. Phase transition of DNA-linked gold nanoparticles. *Phys A*, 2003, 321: 164–169
91 Akamatsu K, Kimura M, Shibata Y, Nakano S, Miyoshi D, Nawafune H, Sugimoto N. A DNA duplex with extremely enhanced thermal stability based on controlled immobilization on gold nanoparticles. *Nano Lett*, 2006, 6: 491–495
92 Zaki A, Dave N, Liu J. Amplifying the macromolecular crowding effect using nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 35–38
93 Xie X, Xu W, Liu X. Improving colorimetric assays through protein enzyme-assisted gold nanoparticle amplification. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1511–1520
94 Elghanian R, Storhoff JJ, Mucic RC, Letsinger RL, Mirkin CA. Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles. *Science*, 1997, 277: 1078–1081
95 Fong KE, Yung LYL. Head-to-tail: hybridization and single-mismatch discrimination in metallic nanoparticle-DNA assembly. *RSC Adv*, 2013, 3: 6076–6084
96 Weigum SE, Castellanos GA, White AC Jr, Richards KR. Amplification-free detection of cryptosporidium parvum nucleic acids with the use of DNA/RNA-directed gold nanoparticle assemblies. *J Parasitol*, 2013, 99: 923–926
97 Han MS, Lytton Jean AKR, Mirkin CA. A gold nanoparticle based approach for screening triplex DNA binders. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 4954–4955
98 Seela F, Budow S. pH-dependent assembly of DNA-gold nanoparticles based on the i-motif. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2007, 26: 755–759
99 Song G, Chen C, Qu X, Miyoshi D, Ren J, Sugimoto N. Small-molecule-directed assembly: a gold nanoparticle-based strategy for screening of homo-adenine DNA duplex binders. *Adv Mater*, 2008, 20: 706–710
100 Xue X, Wang F, Liu X. One-step, room temperature, colorimetric detection of mercury (Hg^{2+}) using DNA/nanoparticle conjugates. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 3244–3245
101 Feng DQ, Liu GL, Zheng WJ, Liu J, Chen TF, Li D. A highly selective and sensitive on-off sensor for silver ions and cysteine by light scattering technique of DNA-functionalized gold nanoparticles. *Chem Commun*, 2011, 47: 8557–8559
102 Ma Y, Guo Y, Li J, Guan J, Xu L, Yang W. Poly(l-lysine)-induced aggregation of single-strand oligo-DNA-modified gold nanoparticles. *Chem-Eur J*, 2009, 15: 13135–13140
103 Zhang JQ, Wang YS, He Y, Jiang T, Yang HM, Tan X, Kang RH, Yuan YK, Shi LF. Determination of urinary adenosine using resonance light scattering of gold nanoparticles modified structure-switching aptamer. *Anal Biochem*, 2010, 397: 212–217
104 Miao XM, Xiong C, Wang WW, Ling LS, Shuai XT. Dynamic-light-scattering-based sequence-specific recognition of double-stranded DNA with oligonucleotide-functionalized gold nanoparticles. *Chem-Eur J*, 2011, 17: 11230–11236
105 Feng DQ, Liu G, Zheng W, Chen T, Li D. A new light-scattering sensor for screening G-quadruplex stabilizers based on DNA-folding-mediated assembly of gold nanoparticles. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 3057–3063
106 McKenzie F, Faulds K, Graham D. Sequence-specific DNA detection using high-affinity lna-functionalized gold nanoparticles. *Small*, 2007, 3: 1866–1868
107 Zu Y, Ting AL, Gao Z. Visualizing low-level point mutations: enzyme-like selectivity offered by nanoparticle probes. *Small*, 2011, 7: 306–310
108 Zhang Y, Hu J, Zhang CY. Sensitive detection of transcription factors by isothermal exponential amplification-based colorimetric assay. *Anal Chem*, 2012, 84: 9544–9549
109 Shen W, Deng H, Gao Z. Gold nanoparticle-enabled real-time ligation chain reaction for ultrasensitive detection of DNA. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 14678–14681
110 Wong JKF, Yip SP, Lee TMH. Silica-modified oligonucleotide-gold nanoparticle conjugate enables closed-tube colorimetric polymerase chain reaction. *Small*, 2012, 8: 214–219

111 Ma C, Wang W, Li Z, Cao L, Wang Q. Simple colorimetric DNA detection based on hairpin assembly reaction and target-catalytic circuits for signal amplification. *Anal Biochem*, 2012, 429: 99–102

112 Xu W, Xie X, Li D, Yang Z, Li T, Liu X. Ultrasensitive colorimetric DNA detection using a combination of rolling circle amplification and nicking endonuclease-assisted nanoparticle amplification (NEANA). *Small*, 2012, 8: 1846–1850

113 Zhao W, Chiuman W, Brook MA, Li Y. Simple and rapid colorimetric biosensors based on DNA aptamer and noncrosslinking gold nanoparticle aggregation. *ChemBioChem*, 2007, 8: 727–731

114 Zhao W, Lam JCF, Chiuman W, Brook MA, Li Y. Enzymatic cleavage of nucleic acids on gold nanoparticles: a generic platform for facile colorimetric biosensors. *Small*, 2008, 4: 810–816

115 Ogawa A. Rna aptazyme-tethered large gold nanoparticles for on-the-spot sensing of the aptazyme ligand. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 155–159

116 Gao ZF, Song WW, Luo HQ, Li NB. Detection of mercury ions (II) based on non-cross-linking aggregation of double-stranded DNA modified gold nanoparticles by resonance rayleigh scattering method. *Biosens Bioelectron*, 2015, 65: 360–365

117 Song J, Li Z, Cheng Y, Liu C. Self-aggregation of oligonucleotide-functionalized gold nanoparticles and its applications for highly sensitive detection of DNA. *Chem Commun*, 2010, 46: 5548–5550

118 Liu J, Lu Y. A colorimetric lead biosensor using dnazyme-directed assembly of gold nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 6642–6643

119 Liu J, Lu Y. Adenosine-dependent assembly of aptazyme-functionalized gold nanoparticles and its application as a colorimetric biosensor. *Anal Chem*, 2004, 76: 1627–1632

120 Liu J, Lu Y. Design of asymmetric dnazymes for dynamic control of nanoparticle aggregation states in response to chemical stimuli. *Org Biomol Chem*, 2006, 4: 3435–3441

121 Liu J, Lu Y. Stimuli-responsive disassembly of nanoparticle aggregates for light-up colorimetric sensing. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12677–12683

122 Liu J, Lu Y. Colorimetric biosensors based on dnazyme-assembled gold nanoparticles. *J Fluoresc*, 2004, 14: 343–354

123 Liu J, Lu Y. Non-base pairing DNA provides a new dimension for controlling aptamer-linked nanoparticles and sensors. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 8634–8643

124 Xu X, Han MS, Mirkin CA. A gold-nanoparticle-based real-time colorimetric screening method for endonuclease activity and inhibition. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 3468–3470

125 Lee JS, Ulmann PA, Han MS, Mirkin CA. A DNA-gold nanoparticle-based colorimetric competition assay for the detection of cysteine. *Nano Lett*, 2008, 8: 529–533

126 Ou LJ, Jin PY, Chu X, Jiang JH, Yu RQ. Sensitive and visual detection of sequence-specific DNA-binding protein via a gold nanoparticle-based colorimetric biosensor. *Anal Chem*, 2010, 82: 6015–6024

127 Liu ZF, Ge J, Zhao XS. Quantitative detection of adenosine in urine using silver enhancement of aptamer-gold nanoparticle aggregation and progressive dilution. *Chem Commun*, 2011, 47: 4956–4958

128 Chavez JL, Lyon W, Kelley Loughnane N, Stone MO. Theophylline detection using an aptamer and DNA-gold nanoparticle conjugates. *Biosens Bioelectron*, 2010, 26: 23–28

129 Zhou Z, Wei W, Zhang Y, Liu S. DNA-responsive disassembly of aunp aggregates: influence of nonbase-paired regions and colorimetric DNA detection by exonuclease iii aided amplification. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 2851–2858

130 Sato K, Hosokawa K, Maeda M. Rapid aggregation of gold nanoparticles induced by non-cross-linking DNA hybridization. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 8102–8103

131 Zhao W, Chiuman W, Lam JCF, McManus SA, Chen W, Cui Y, Pelton R, Brook MA, Li Y. DNA aptamer folding on gold nanoparticles: from colloid chemistry to biosensors. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 3610–3618

132 Chen C, Zhao C, Yang X, Ren J, Qu X. Enzymatic manipulation of DNA-modified gold nanoparticles for screening G-quadruplex ligands and evaluating selectivities. *Adv Mater*, 2010, 22: 389–393

133 Wu ZS, Lu H, Liu X, Hu R, Zhou H, Shen G, Yu RQ. Inhibitory effect of target binding on hairpin aptamer sticky-end pairing-induced gold nanoparticle assembly for light-up colorimetric protein assay. *Anal Chem*, 2010, 82: 3890–3898

134 Wu J, Li L, Zhu D, He P, Fang Y, Cheng G. Colorimetric assay for mercury (II) based on mercury-specific deoxyribonucleic acid-functionalized gold nanoparticles. *Anal Chim Acta*, 2011, 694: 115–119

135 Liu G, Zhang Q, Qian Y, Yu S, Li F. Highly specific sensing of silver based on aggregation of G-quadruplex-capped gold nanoparticles. *Anal Methods*, 2013, 5: 648–652

136 Wu Z, Wu ZK, Tang H, Tang LJ, Jiang JH. Activity-based DNA-gold nanoparticle probe as colorimetric biosensor for DNA

methyltransferase/glycosylase assay. *Anal Chem*, 2013, 85: 4376–4383

137 Yortyot SN, Jaroenram W, Sriurairatana S, Suebsing R, Kiatpathomchai W. Visual detection of white spot syndrome virus using DNA-functionalized gold nanoparticles as probes combined with loop-mediated isothermal amplification. *Mol Cell Probes*, 2013, 27: 71–79

138 Mao X, Ma Y, Zhang A, Zhang L, Zeng L, Liu G. Disposable nucleic acid biosensors based on gold nanoparticle probes and lateral flow strip. *Anal Chem*, 2009, 81: 1660–1668

139 Li Z, Wang Y, Wang J, Tang Z, Pounds JG, Lin Y. Rapid and sensitive detection of protein biomarker using a portable fluorescence biosensor based on quantum dots and a lateral flow test strip. *Anal Chem*, 2010, 82: 7008–7014

140 Liao JY, Li H. Lateral flow immunodipstick for visual detection of aflatoxin b1 in food using immuno-nanoparticles composed of a silver core and a gold shell. *Microchim. Acta*, 2010, 171: 289–295

141 Glynou K, Ioannou PC, Christopoulos TK, Syriopoulou V. Oligonucleotide-functionalized gold nanoparticles as probes in a dry-reagent strip biosensor for DNA analysis by hybridization. *Anal Chem*, 2003, 75: 4155–4160

142 Toubanaki DK, Christopoulos TK, Ioannou PC, Gravanis A. Dry-reagent disposable biosensor for visual genotyping of single nucleotide polymorphisms by oligonucleotide ligation reaction: application to pharmacogenetic analysis. *Hum Mutat*, 2008, 29: 1071–1078

143 Xu H, Mao X, Zeng Q, Wang S, Kawde AN, Liu G. Aptamer-functionalized gold nanoparticles as probes in a dry-reagent strip biosensor for protein analysis. *Anal Chem*, 2009, 81: 669–675

144 Fang Z, Huang J, Lie P, Xiao Z, Ouyang C, Wu Q, Wu Y, Liu G, Zeng L. Lateral flow nucleic acid biosensor for Cu^{2+} detection in aqueous solution with high sensitivity and selectivity. *Chem Commun*, 2010, 46: 9043–9045

145 He Y, Zhang X, Zhang S, Kris MKL, Man FC, Kawde AN, Liu G. Visual detection of single-base mismatches in DNA using hairpin oligonucleotide with double-target DNA binding sequences and gold nanoparticles. *Biosens Bioelectron*, 2012, 34: 37–43

146 Yang F, Duan J, Li M, Wang Z, Guo Z. Visual and on-site detection of mercury(II) ions on lateral flow strips using DNA-functionalized gold nanoparticles. *Anal Sci*, 2012, 28: 333–333

147 He Y, Zeng K, Gurung AS, Baloda M, Xu H, Zhang X, Liu G. Visual detection of single-nucleotide polymorphism with hairpin oligonucleotide-functionalized gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2010, 82: 7169–7177

148 He Y, Zhang X, Zhang S, Baloda M, Gurung AS, Zeng K, Liu G. Visual detection of Hg^{2+} in aqueous solution using gold nanoparticles and thymine-rich hairpin DNA probes. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26: 4464–4470

149 Lie P, Liu J, Fang Z, Dun B, Zeng L. A lateral flow biosensor for detection of nucleic acids with high sensitivity and selectivity. *Chem Commun*, 2012, 48: 236–238

150 Taton TA, Mirkin CA, Letsinger RL. Scanometric DNA array detection with nanoparticle probes. *Science*, 2000, 289: 1757–1760

151 Nam JM, Park SJ, Mirkin CA. Bio-barcodes based on oligonucleotide-modified nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 3820–3821

152 Lee JS, Mirkin CA. Chip-based scanometric detection of mercuric ion using DNA-functionalized gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2008, 80: 6805–6808

153 Lee JH, Domaille DW, Cha JN. Amplified protein detection and identification through DNA-conjugated m13 bacteriophage. *ACS Nano*, 2012, 6: 5621–5626

154 Cho H, Jung J, Chung BH. Scanometric analysis of DNA microarrays using DNA intercalator-conjugated gold nanoparticles. *Chem Commun*, 2012, 48: 7601–7603

155 Lytton Jean AKR, Han MS, Mirkin CA. Microarray detection of duplex and triplex DNA binders with DNA-modified gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2007, 79: 6037–6041

156 Baeissa A, Moghimi N, Liu J. Hydrogel porosity controlling DNA-directed immobilization of gold nanoparticles revealed by DNA melting and scanning helium ion microscopy. *RSC Adv*, 2012, 2: 2981–2987

157 Lin L, Liu Y, Tang L, Li J. Electrochemical DNA sensor by the assembly of graphene and DNA-conjugated gold nanoparticles with silver enhancement strategy. *Analyst*, 2011, 136: 4732–4737

158 Nam JM, Thaxton CS, Mirkin CA. Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *Science*, 2003, 301: 1884–1886

159 Zheng G, Daniel WL, Mirkin CA. A new approach to amplified telomerase detection with polyvalent oligonucleotide nanoparticle conjugates. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 9644–9645

160 Stoeva SI, Lee JS, Thaxton CS, Mirkin CA. Multiplexed DNA detection with biobarcoded nanoparticle probes. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3303–3306

161 Jayagopal A, Halfpenny KC, Perez JW, Wright DW. Hairpin DNA-functionalized gold colloids for the imaging of mrna in live cells. *J Am*

Chem Soc, 2010, 132: 9789–9796
162 Degliangeli F, Kshirsagar P, Brunetti V, Pompa PP, Fiammengo R. Absolute and direct microrna quantification using DNA-gold nanoparticle probes. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 2264–2267
163 Leng X, Huang D, Niu C, Wang X, Zeng G, Niu Q. Time-gated fluorescence sensor for silver ions using mn:Cds/Zns quantum dots/DNA/gold nanoparticle complexes. *Anal Methods*, 2014, 6: 6265–6270
164 Tang B, Zhang N, Chen Z, Xu K, Zhuo L, Liguo A, Yang G. Probing hydroxyl radicals and their imaging in living cells by use of FAM-DNA-Au nanoparticles. *Chem-Eur J*, 2008, 14: 522–528
165 Qiao Y, Deng J, Jin Y, Chen G, Wang L. Identifying G-quadruplex-binding ligands using DNA-functionalized gold nanoparticles. *Analyst*, 2012, 137: 1663–1668
166 Xiao Y, Dane KY, Uzawa T, Csordas A, Qian J, Soh HT, Daugherty PS, Lagally ET, Heeger AJ, Plaxco KW. Detection of telomerase activity in high concentration of cell lysates using primer-modified gold nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 15299–15307
167 Yu LH, Chen YF. Concentration-dependent thermophoretic accumulation for the detection of DNA using DNA-functionalized nanoparticles. *Anal Chem*, 2015, 87: 2845–2851
168 Ebrahimi S, Akhlaghi Y, Kompany Zareh M, Rinnan A. Nucleic acid based fluorescent nanothermometers. *ACS Nano*, 2014, 8: 10372–10382
169 Zhang C, Wu L, Yang J, Liu S, Xu J. A molecular logical switching beacon controlled by thiolated DNA signals. *Chem Commun*, 2013, 49: 11308–11310
170 Song S, Liang Z, Zhang J, Wang L, Li G, Fan C. Gold-nanoparticle-based multicolor nanobeacons for sequence-specific DNA analysis. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8670–8674
171 Kuang H, Zhao S, Chen W, Ma W, Yong Q, Xu L, Wang L, Xu C. Rapid DNA detection by interface pcr on nanoparticles. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26: 2495–2499
172 Huang Y, Zhao S, Chen ZF, Liu YC, Liang H. Ultrasensitive endonuclease activity and inhibition detection using gold nanoparticle-enhanced fluorescence polarization. *Chem Commun*, 2011, 47: 4763–4765
173 Seo SH, Lee YR, Ho Jeon J, Hwang YR, Park PG, Ahn DR, Han KC, Rhie GE, Hong KJ. Highly sensitive detection of a bio-threat pathogen by gold nanoparticle-based oligonucleotide-linked immunosorbent assay. *Biosens Bioelectron*, 2015, 64: 69–73
174 Kerman K, Saito M, Morita Y, Takamura Y, Ozsoz M, Tamiya E. Electrochemical coding of single-nucleotide polymorphisms by monobase-modified gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2004, 76: 1877–1884
175 Zhu Z, Su Y, Li J, Li D, Zhang J, Song S, Zhao Y, Li G, Fan C. Highly sensitive electrochemical sensor for mercury(II) ions by using a mercury-specific oligonucleotide probe and gold nanoparticle-based amplification. *Anal Chem*, 2009, 81: 7660–7666
176 Shen L, Chen Z, Li Y, He S, Xie S, Xu X, Liang Z, Meng X, Li Q, Zhu Z, Li M, Le XC, Shao Y. Electrochemical dnazyme sensor for lead based on amplification of DNA-Au bio-bar codes. *Anal Chem*, 2008, 80: 6323–6328
177 Zhang S, Xia J, Li X. Electrochemical biosensor for detection of adenosine based on structure-switching aptamer and amplification with reporter probe DNA modified au nanoparticles. *Anal Chem*, 2008, 80: 8382–8388
178 Liang J, Chen Z, Guo L, Li L. Electrochemical sensing of l-histidine based on structure-switching dnazymes and gold nanoparticle-graphene nanosheet composites. *Chem Commun*, 2011, 47: 5476–5478
179 Jing X, Cao X, Wang L, Lan T, Li Y, Xie G. DNA-aunps based signal amplification for highly sensitive detection of DNA methylation, methyltransferase activity and inhibitor screening. *Biosens Bioelectron*, 2014, 58: 40–47
180 Zhou J, Lai W, Zhuang J, Tang J, Tang D. Nanogold-functionalized dnazyme concatamers with redox-active intercalators for quadruple signal amplification of electrochemical immunoassay. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 2773–2781
181 Wang WJ, Li JJ, Rui K, Gai PP, Zhang JR, Zhu JJ. Sensitive electrochemical detection of telomerase activity using spherical nucleic acids gold nanoparticles triggered mimic-hybridization chain reaction enzyme-free dual signal amplification. *Anal Chem*, 2015, 87: 3019–3026
182 Cui HF, Xu TB, Sun YL, Zhou AW, Cui YH, Liu W, Luong JHT. Hairpin DNA as a biobarcode modified on gold nanoparticles for electrochemical DNA detection. *Anal Chem*, 2015, 87: 1358–1365
183 Nam EJ, Kim EJ, Wark AW, Rho S, Kim H, Lee HJ. Highly sensitive electrochemical detection of proteins using aptamer-coated gold nanoparticles and surface enzyme reactions. *Analyst*, 2012, 137: 2011–2016
184 Han S, Lin J, Satjapipat M, Baca AJ, Zhou F. A three-dimensional heterogeneous DNA sensing surface formed by attaching oligodeoxynucleotide-capped gold nanoparticles onto a gold-coated quartz crystal. *Chem Commun*, 2001: 609–610
185 Sendroiu IE, Gifford LK, Luptak A, Corn RM. Ultrasensitive DNA microarray biosensing via *in situ* RNA transcription-based amplification and nanoparticle-enhanced spr imaging. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 4271–4273

186 Picciolini S, Mehn D, Morasso C, Vanna R, Bedoni M, Pellacani P, Marchesini G, Valsesia A, Prosperi D, Tresoldi C, Ciceri F, Gramatica F. Polymer nanopillar-gold arrays as surface-enhanced raman spectroscopy substrate for the simultaneous detection of multiple genes. *ACS Nano*, 2014, 8: 10496–10506

187 Demers LM, Park SJ, Taton TA, Li Z, Mirkin CA. Orthogonal assembly of nanoparticle building blocks on dip-pen nanolithographically generated templates of DNA. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 3071–3

188 Chiu WJ, Ling TK, Chiang HP, Lin HJ, Huang CC. Monitoring cluster ions derived from aptamer-modified gold nanofilms under laser desorption/ionization for the detection of circulating tumor cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015: 8622–8630

189 Zhou WH, Zhu CL, Lu CH, Guo X, Chen F, Yang HH, Wang X. Amplified detection of protein cancer biomarkers using dnazyme functionalized nanoprobes. *Chem Commun*, 2009: 6845–6847

190 Graham D, Thompson DG, Smith WE, Faulds K. Control of enhanced raman scattering using a DNA-based assembly process of dye-coded nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 548–551

191 Dai Q, Liu X, Coutts J, Austin L, Huo Q. A one-step highly sensitive method for DNA detection using dynamic light scattering. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 8138–8139

192 Zhang C, Ma J, Yang J, Liu S, Xu J. Binding assistance triggering attachments of hairpin DNA onto gold nanoparticles. *Anal Chem*, 2013, 85: 11973–11978

193 Guo L, Ferhan AR, Chen H, Li C, Chen G, Hong S, Kim DH. Distance-mediated plasmonic dimers for reusable colorimetric switches: a measurable peak shift of more than 60 nm. *Small*, 2013, 9: 234–240

194 Lee K, Cui Y, Lee LP, Irudayaraj J. Quantitative imaging of single mRNA splice variants in living cells. *Nat Nanotechnol*, 2014, 9: 474–480

195 Du BA, Li ZP, Liu CH. One-step homogeneous detection of DNA hybridization with gold nanoparticle probes by using a linear light-scattering technique. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 8022–8025

196 Sato Y, Sato K, Hosokawa K, Maeda M. Surface plasmon resonance imaging on a microchip for detection of DNA-modified gold nanoparticles deposited onto the surface in a non-cross-linking configuration. *Anal Biochem*, 2006, 355: 125–131

197 Xie C, Xu F, Huang X, Dong C, Ren J. Single gold nanoparticles counter: an ultrasensitive detection platform for one-step homogeneous immunoassays and DNA hybridization assays. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 12763–12770

198 Bai X, Shao C, Han X, Li Y, Guan Y, Deng Z. Visual detection of sub-femtomole DNA by a gold nanoparticle seeded homogeneous reduction assay: toward a generalized sensitivity-enhancing strategy. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25: 1984–1988

199 Han G, Xing Z, Dong Y, Zhang S, Zhang X. One-step homogeneous DNA assay with single-nanoparticle detection. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 3462–3465

200 Park SJ, Lazarides AA, Mirkin CA, Brazis PW, Kannewurf CR, Letsinger RL. The electrical properties of gold nanoparticle assemblies linked by DNA. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3845–3848

201 Hurst SJ, Hill HD, Mirkin CA. "Three-dimensional hybridization" with polyvalent DNA-gold nanoparticle conjugates. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 12192–12200

202 Yan Y, Chen JIL, Ginger DS. Photoswitchable oligonucleotide-modified gold nanoparticles: controlling hybridization stringency with photon dose. *Nano Lett*, 2012, 12: 2530–2536

203 Zhang K, Zhu X, Jia F, Auyeung E, Mirkin CA. Temperature-activated nucleic acid nanostructures. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 14102–14105

204 Wang W, Liu H, Liu D, Xu Y, Yang Y, Zhou D. Use of the interparticle i-motif for the controlled assembly of gold nanoparticles. *Langmuir*, 2007, 23: 11956–11959

205 Maye MM, Nykypanchuk D, van der Lelie D, Gang O. A simple method for kinetic control of DNA-induced nanoparticle assembly. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 14020–14021

206 Lubitz I, Kotlyar A. G4-DNA-coated gold nanoparticles: synthesis and assembly. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22: 2043–2047

207 Kanaras AG, Wang Z, Bates AD, Cosstick R, Brust M. Towards multistep nanostructure synthesis: programmed enzymatic self-assembly of DNA/gold systems. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 191–194

208 Bates AD, Callen BP, Cooper JM, Cosstick R, Glidle A, Jaeger L, Pearson JL, Maria PP, Xu C, Cumming DRS. Construction and characterization of a gold nanoparticle wire assembled using Mg^{2+}-dependent RNA-RNA interactions. *Nano Lett*, 2006, 6: 445–448

209 Zhao Y, Xu L, Kuang H, Wang L, Xu C. Asymmetric and symmetric pcr of gold nanoparticles: a pathway to scaled-up self-assembly with tunable chirality. *J Mater Chem*, 2012, 22: 5574–5580

210 Krpetic Z, Singh I, Su W, Guerrini L, Faulds K, Burley GA, Graham D. Directed assembly of DNA-functionalized gold nanoparticles using

pyrrole-imidazole polyamides. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 8356–8359
211 Amelie HJ, Kirkwood R, El-Sagheer AH, Brown T, Kanaras AG. Copper-free click chemistry as an emerging tool for the programmed ligation of DNA-functionalised gold nanoparticles. *Nanoscale*, 2013, 5: 7209–7212
212 Campolongo MJ, Tan SJ, Smilgies DM, Zhao M, Chen Y, Xhangolli I, Cheng W, Luo D. Crystalline gibbs monolayers of DNA-capped nanoparticles at the air-liquid interface. *ACS Nano*, 2011, 5: 7978–7985
213 Lee JS, Stoeva SI, Mirkin CA. DNA-induced size-selective separation of mixtures of gold nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 8899–8903
214 Xiang Y, Wang Z, Xing H, Lu Y. Expanding dnazyme functionality through enzyme cascades with applications in single nucleotide repair and tunable DNA-directed assembly of nanomaterials. *Chem Sci*, 2013, 4: 398–404
215 Li K, Wang K, Qin W, Deng S, Li D, Shi J, Huang Q, Fan C. DNA-directed assembly of gold nanohalo for quantitative plasmonic imaging of single-particle catalysis. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 4292–4295
216 Kim AJ, Biancaniello PL, Crocker JC. Engineering DNA-mediated colloidal crystallization. *Langmuir*, 2006, 22: 1991–2001
217 Park SY, Lytton JAKR, Lee B, Weigand S, Schatz GC, Mirkin CA. DNA-programmable nanoparticle crystallization. *Nature*, 2008, 451: 553–556
218 Radha B, Senesi AJ, O'Brien MN, Wang MX, Auyeung E, Lee B, Mirkin CA. Reconstitutable nanoparticle superlattices. *Nano Lett*, 2014, 14: 2162–2167
219 Sun D, Gang O. Binary heterogeneous superlattices assembled from quantum dots and gold nanoparticles with DNA. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5252–5254
220 Auyeung E, Cutler JI, MacFarlane RJ, Jones MR, Wu J, Liu G, Zhang K, Osberg KD, Mirkin CA. Synthetically programmable nanoparticle superlattices using a hollow three-dimensional spacer approach. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 24–28
221 MacFarlane RJ, Jones MR, Lee B, Auyeung E, Mirkin CA. Topotactic interconversion of nanoparticle superlattices. *Science*, 2013, 341: 1222–1225
222 Brodin JD, Auyeung E, Mirkin CA. DNA-mediated engineering of multicomponent enzyme crystals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 4564–4569
223 Alivisatos AP, Johnsson KP, Peng X, Wilson TE, Loweth CJ, Bruchez MP, Schultz PG. Organization of "nanocrystal molecules" using DNA. *Nature*, 1996, 382: 609–611
224 Mastroianni AJ, Claridge SA, Alivisatos AP. Pyramidal and chiral groupings of gold nanocrystals assembled using DNA scaffolds. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 8455–8459
225 Aldaye FA, Sleiman HF. Dynamic DNA templates for discrete gold nanoparticle assemblies: control of geometry, modularity, write/erase and structural switching. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 4130–4131
226 Choi JY, Kim YT, Seo TS. Polymerase chain reaction-free variable-number tandem repeat typing using gold nanoparticle-DNA monoconjugates. *ACS Nano*, 2013, 7: 2627–2633
227 Sandstroem P, Aakerman B. Electrophoretic properties of DNA-modified colloidal gold nanoparticles. *Langmuir*, 2004, 20: 4182–4186
228 Piantanida L, Naumenko D, Lazzarino M. Highly efficient gold nanoparticle dimer formation via DNA hybridization. *RSC Adv*, 2014, 4: 15281–15287
229 Li Y, Zheng Y, Gong M, Deng Z. Pt nanoparticles decorated with a discrete number of DNA molecules for programmable assembly of Au-Pt bimetallic superstructures. *Chem Commun*, 2012, 48: 3727–3729
230 Xu X, Rosi NL, Wang Y, Huo F, Mirkin CA. Asymmetric functionalization of gold nanoparticles with oligonucleotides. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 9286–9287
231 Spain E, Miner B, Keyes TE, Forster RJ. Regio selective functionalisation of gold nanoparticles with DNA. *Chem Commun*, 2012, 48: 838–840
232 Tan LH, Xing H, Chen H, Lu Y. Facile and efficient preparation of anisotropic DNA-functionalized gold nanoparticles and their regioselective assembly. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 17675–17678
233 Wang C, Du Y, Wu Q, Xuan S, Zhou J, Song J, Shao F, Duan H. Stimuli-responsive plasmonic core-satellite assemblies: i-motif DNA linker enabled intracellular ph sensing. *Chem Commun*, 2013, 49: 5739–5741
234 Sharma J, Chhabra R, Liu Y, Ke Y, Yan H. DNA-templated self-assembly of two-dimensional and periodical gold nanoparticle arrays. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 730–735
235 Le JD, Pinto Y, Seeman NC, Karin MF, Taton TA, Kiehl RA. DNA-templated self-assembly of metallic nanocomponent arrays on a surface. *Nano Lett*, 2004, 4: 2343–2347

236 Deng Z, Tian Y, Lee SH, Ribbe AE, Mao C. DNA-encoded self-assembly of gold nanoparticles into one-dimensional arrays. *Angew Chem, Int Ed*, 2005, 44: 3582–3585
237 Zhao W, Gao Y, Kandadai SA, Brook MA, Li Y. DNA polymerization on gold nanoparticles through rolling circle amplification: towards novel scaffolds for three-dimensional periodic nanoassemblies. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 2409–2413
238 Lee JH, Wernette DP, Yigit MV, Liu J, Wang Z, Lu Y. Site-specific control of distances between gold nanoparticles using phosphorothioate anchors on DNA and a short bifunctional molecular fastener. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 9006–9010
239 Klein WP, Schmidt CN, Rapp B, Takabayashi S, Knowlton WB, Lee J, Yurke B, Hughes WL, Graugnard E, Kuang W. Multiscaffold DNA origami nanoparticle waveguides. *Nano Lett*, 2013, 13: 3850–3856
240 Lau KL, Hamblin GD, Sleiman HF. Gold nanoparticle 3d-DNA building blocks: high purity preparation and use for modular access to nanoparticle assemblies. *Small*, 2014, 10: 660–666
241 Zuker M. Mfold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31: 3406–3415
242 Maeda Y, Tabata H, Kawai T. Two-dimensional assembly of gold nanoparticles with a DNA network template. *Appl Phys Lett*, 2001, 79: 1181–1183
243 Mudalige TK, Gang O, Sherman WB. A zwitterion-DNA coating stabilizes nanoparticles against Mg^{2+} driven aggregation enabling attachment to DNA nanoassemblies. *Nanoscale*, 2012, 4: 2855–2858
244 Sharma J, Chhabra R, Cheng A, Brownell J, Liu Y, Yan H. Control of self-assembly of DNA tubules through integration of gold nanoparticles. *Science*, 2009, 323: 112–116
245 Rothemund PWK. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*, 2006, 440: 297–302
246 Pilo PM, Goldberg S, Samano E, LaBean TH, Finkelstein G. Connecting the nanodots: programmable nanofabrication of fused metal shapes on DNA templates. *Nano Lett*, 2011, 11: 3489–3492
247 Hung AM, Micheel CM, Bozano LD, Osterbur LW, Wallraff GM, Cha JN. Large-area spatially ordered arrays of gold nanoparticles directed by lithographically confined DNA origami. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 121–126
248 Dai G, Lu X, Chen Z, Meng C, Ni W, Wang Q. DNA origami-directed, discrete three-dimensional plasmonic tetrahedron nanoarchitectures with tailored optical chirality. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 5388–5392
249 Wang R, Nuckolls C, Wind SJ. Assembly of heterogeneous functional nanomaterials on DNA origami scaffolds. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 11325–11327
250 Takenaka T, Endo M, Suzuki Y, Yang Y, Emura T, Hidaka K, Kato T, Miyata T, Namba K, Sugiyama H. Photoresponsive DNA nanocapsule having an open/close system for capture and release of nanomaterials. *Chem-Eur J*, 2014, 20: 14951–14954
251 Acuna GP, Bucher M, Stein IH, Steinhauer C, Kuzyk A, Holzmeister P, Schreiber R, Moroz A, Stefani FD, Liedl T, Simmel FC, Tinnefeld P. Distance dependence of single-fluorophore quenching by gold nanoparticles studied on DNA origami. *ACS Nano*, 2012, 6: 3189–3195
252 Acuna GP, Moeller FM, Holzmeister P, Beater S, Lalkens B, Tinnefeld P. Fluorescence enhancement at docking sites of DNA-directed self-assembled nanoantennas. *Science*, 2012, 338: 506–510
253 Holzmeister P, Pibiri E, Schmied JJ, Sen T, Acuna GP, Tinnefeld P. Quantum yield and excitation rate of single molecules close to metallic nanostructures. *Nat Commun*, 2014, 5: 5356
254 Pilo PM, Watson A, Demers S, LaBean TH, Finkelstein G. Surface-enhanced raman scattering plasmonic enhancement using DNA origami-based complex metallic nanostructures. *Nano Lett*, 2014, 14: 2099–2104
255 Pellegrotti JV, Acuna GP, Puchkova A, Holzmeister P, Gietl A, Lalkens B, Stefani FD, Tinnefeld P. Controlled reduction of photobleaching in DNA origami-gold nanoparticle hybrids. *Nano Lett*, 2014, 14: 2831–2836
256 Ko SH, Du K, Liddle JA. Quantum-dot fluorescence lifetime engineering with DNA origami constructs. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 1193–1197
257 Li Z, Chung SW, Nam JM, Ginger DS, Mirkin CA. Living templates for the hierarchical assembly of gold nanoparticles. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 2306–2309
258 Rosi NL, Thaxton CS, Mirkin CA. Control of nanoparticle assembly by using DNA-modified diatom templates. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5500–5503
259 Koplin E, Niemeyer CM, Simon U. Formation of electrically conducting DNA-assembled gold nanoparticle monolayers. *J Mater Chem*, 2006, 16: 1338–1344
260 Tokareva I, Hutter E. Hybridization of oligonucleotide-modified silver and gold nanoparticles in aqueous dispersions and on gold films. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 15784–15789
261 Heimann KJC, Richert C. DNA-mediated site-specific deposition of gold nanoparticles on silicon wafers. *Nanoscale*, 2010, 2: 2579–2582

262 Hazarika P, Irrgang J, Spengler M, Niemeyer CM. Biochemical synthesis and manipulation of a 70 nm DNA linker for the assembly of DNA-functionalized gold nanoparticles. *Adv Funct Mater*, 2007, 17: 437–442

263 Sadasivan S, Dujardin E, Li M, Johnson CJ, Mann S. DNA-driven assembly of mesoporous silica/gold satellite nanostructures. *Small*, 2005, 1: 103–106

264 Xing H, Wang Z, Xu Z, Wong NY, Xiang Y, Liu GL, Lu Y. DNA-directed assembly of asymmetric nanoclusters using janus nanoparticles. *ACS Nano*, 2012, 6: 802–809

265 Albert SK, Thelu HVP, Golla M, Krishnan N, Chaudhary S, Varghese R. Self-assembly of DNA-oligo(*p*-phenylene-ethynylene) hybrid amphiphiles into surface-engineered vesicles with enhanced emission. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 8352–8357

266 Zheng Y, Lalander CH, Thai T, Dhuey S, Cabrini S, Bach U. Gutenberg-style printing of self-assembled nanoparticle arrays: electrostatic nanoparticle immobilization and DNA-mediated transfer. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 4398–4402

267 Estephan ZG, Qian Z, Lee D, Crocker JC, Park SJ. Responsive multidomain free-standing films of gold nanoparticles assembled by DNA-directed layer-by-layer approach. *Nano Lett*, 2013, 13: 4449–4455

268 Cheng W, Campolongo MJ, Cha JJ, Tan SJ, Umbach CC, Muller DA, Luo D. Free-standing nanoparticle superlattice sheets controlled by DNA. *Nat Mater*, 2009, 8: 519–525

269 Patel PC, Giljohann DA, Daniel WL, Zheng D, Prigodich AE, Mirkin CA. Scavenger receptors mediate cellular uptake of polyvalent oligonucleotide-functionalized gold nanoparticles. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21: 2250–2256

270 Wu XA, Choi CHJ, Zhang C, Hao L, Mirkin CA. Intracellular fate of spherical nucleic acid nanoparticle conjugates. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 7726–7733

271 Borse S, Joshi S, Khan A. Enhanced *in vitro* cytotoxicity and cellular uptake of DNA bases functionalized gold nanoparticles in hela cell lines. *RSC Adv*, 2015, 5: 13402–13410

272 Shiang YC, Ou CM, Chen SJ, Ou TY, Lin HJ, Huang CC, Chang HT. Highly efficient inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by aptamers functionalized gold nanoparticles. *Nanoscale*, 2013, 5: 2756–2764

273 Massich MD, Giljohann DA, Schmucker AL, Patel PC, Mirkin CA. Cellular response of polyvalent oligonucleotide-gold nanoparticle conjugates. *ACS Nano*, 2010, 4: 5641–5646

274 Massich MD, Giljohann DA, Seferos DS, Ludlow LE, Horvath CM, Mirkin CA. Regulating immune response using polyvalent nucleic acid-gold nanoparticle conjugates. *Mol Pharm*, 2009, 6: 1934–1940

275 Dave N, Liu JW. Protection and promotion of uv radiation-induced liposome leakage via DNA-directed assembly with gold nanoparticles. *Adv Mater*, 2011, 23: 3182–3186

276 Rosi NL, Giljohann DA, Thaxton CS, Lytton-Jean AKR, Han MS, Mirkin CA. Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation. *Science*, 2006, 312: 1027–1030

277 Conde J, de la Fuente JM, Baptista PV. *In vitro* transcription and translation inhibition via DNA functionalized gold nanoparticles. *Nanotechnology*, 2010, 21: 505101–505106

278 Son S, Nam J, Kim J, Kim S, Kim WJ. I-motif-driven Au nanomachines in programmed sirna delivery for gene-silencing and photothermal ablation. *ACS Nano*, 2014, 8: 5574–5584

279 Perrett AJ, Dickinson RL, Krpetic Z, Brust M, Lewis H, Eperon IC, Burley GA. Conjugation of peg and gold nanoparticles to increase the accessibility and valency of tethered rna splicing enhancers. *Chem Sci*, 2013, 4: 257–265

280 Diaz JA, Gibbs DJM. Sharpening the thermal release of DNA from nanoparticles: towards a sequential release strategy. *Small*, 2013, 9: 2862–2871

281 Alexander CM, Maye MM, Dabrowiak JC. DNA-capped nanoparticles designed for doxorubicin drug delivery. *Chem Commun*, 2011, 47: 3418–3420

282 Alexander CM, Hamner KL, Maye MM, Dabrowiak JC. Multifunctional DNA-gold nanoparticles for targeted doxorubicin delivery. *Bioconjugate Chem*, 2014, 25: 1261–1271

283 Song L, Ho VHB, Chen C, Yang Z, Liu D, Chen R, Zhou D. Efficient, ph-triggered drug delivery using a pH-responsive DNA-conjugated gold nanoparticle. *Adv Healthcare Mater*, 2013, 2: 275–280

284 Latorre A, Posch C, Garcimartin Y, Celli A, Sanlorenzo M, Vujic I, Ma J, Zekhtser M, Rappersberger K, Ortiz-Urda S, Somoza A. DNA and aptamer stabilized gold nanoparticles for targeted delivery of anticancer therapeutics. *Nanoscale*, 2014, 6: 7436–7442

285 Zhang XQ, Xu X, Lam R, Giljohann D, Ho D, Mirkin CA. Strategy for increasing drug solubility and efficacy through covalent attachment to polyvalent DNA-nanoparticle conjugates. *ACS Nano*, 2011, 5: 6962–6970

286 Du Z, Luo Q, Yang L, Bing T, Li X, Guo W, Wu K, Zhao Y, Xiong S, Shangguan D, Wang F. Mass spectrometric proteomics reveals that

nuclear protein positive cofactor pc4 selectively binds to cross-linked DNA by a trans-platinum anticancer complex. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 2948–2951

287 Wen Y, Xu L, Li C, Du H, Chen L, Su B, Zhang Z, Zhang X, Song Y. DNA-based intelligent logic controlled release systems. *Chem Commun*, 2012, 48: 8410–8412

288 Oh JW, Lim DK, Kim GH, Suh YD, Nam JM. Thiolated DNA-based chemistry and control in the structure and optical properties of plasmonic nanoparticles with ultrasmall interior nanogap. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 14052–14059

289 Kang JW, So PTC, Dasari RR, Lim DK. High resolution live cell raman imaging using subcellular organelle-targeting SERS-sensitive gold nanoparticles with highly narrow intra-nanogap. *Nano Lett*, 2015, 15: 1766–1772

290 Lee JH, Kim GH, Nam JM. Directional synthesis and assembly of bimetallic nanosnowmen with DNA. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 5456–5459

291 Shen J, Su J, Yan J, Zhao B, Wang D, Wang S, Li K, Liu M, He Y, Mathur S, Fan C, Song S. Bimetallic nano-mushrooms with DNA-mediated interior nanogaps for high-efficiency SERS signal amplification. *Nano Res*, 2015, 8: 731–742

Application of DNA functionalized gold nanoparticles

Jiuxing Li, Rudi Liu, Yicong Zhang, Bingqing Zhu, Xiujie Yao, Hui Lin, Leiji Zhou, Zhi Zhu, Chaoyong Yang*

State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces; Key Laboratory of Spectrochemical Analysis & Instrumentation, Ministry of Education; College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China
*Corresponding author (email: cyyang@xmu.edu.cn)

Abstract: Gold nanoparticles have been widely applied to different natural sciences due to its unique optical and electrical properties. It is easy to control the size and shape of gold nanoparticles to adjust the absorption peak of gold nanoparticles and change the optical and electrical properties. When gold nanoparticles are functionalized with DNA, they are endowed with the recognition ability and addressability of DNA, and it further widens the applications of gold nanoparticles in nanoparticle assembly, environmental monitoring, disease diagnosis, drug delivery, and nanoparticle synthesis. First, this review systematically summarized the synthesis of gold nanoparticles with different sizes. Second, it discussed how to rapidly functionalize gold nanoparticles with DNA. Moreover, it studied the factors that affect the density, function, and stability of DNA on gold nanoparticle surface. Finally, it described the applications of gold nanoparticles in detection, nanoparticle assembly, drug delivery, and nanoparticle synthesis. This review would promote understanding of the preparations, properties, and applications of DNA functionalized gold nanoparticles, and would provide guidance for the research of DNA functionalized gold nanoparticles.

Keywords: gold nanoparticles, DNA, detection, assembly, drug delivery