

引用:刘海慧,王小雨,刘敏,等.“修复酶启动”的四面体 DNA 框架增强型杂交链式反应回路的构建及在细胞成像中的应用研究[J].聊城大学学报(自然科学版),2026,39(5):789-795.

Citation:Liu Haihui,Wang Xiaoyu,Liu Min,Wu Yushu. Construction of a “repair enzyme-initiated” tetrahedral DNA framework-enhanced hybridization chain reaction circuit and its application in cellular imaging research[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026,39(5): 789-795.

文章编号 1672-6634(2026)05-0789-07

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025120019

“修复酶启动”的四面体 DNA 框架增强型杂交链式反应回路的构建及在细胞成像中的应用研究

刘海慧,王小雨,刘敏,吴玉姝

(聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059)

摘要 四面体 DNA 框架增强型杂交链式反应(THCR)近期已被成功研发。然而,THCR 的启动因子目前主要局限于核酸分子,限制其在生物传感中的应用。本工作设计了一种“修复酶启动”的 THCR(RI-THCR)纳米系统,并将其用于放大成像细胞内 DNA 修复酶活性。AP 核酸内切酶 1(HAP1)被选作模型 DNA 修复酶。通过将含 AP 位点和触发链的双链 DNA 及两个发夹探针分别连接在四面体 DNA 框架的不同顶点处,构建出 RI-THCR 纳米系统。RI-THCR 纳米系统自主进入活细胞后,内源性 HAP1 修复系统中的 AP 位点,进而高效启动 THCR 反应,产生级联放大的荧光信号。构建的 RI-THCR 纳米系统对 HAP1 的检测限为 0.00018 U/mL,并实现对细胞内 HAP1 活性的放大成像。本工作为细胞内 DNA 修复酶的基础生物学研究及其临床相关性考察提供了理想工具。

关键词 四面体 DNA 框架;DNA 回路;DNA 修复酶;细胞成像

中图分类号 Q789

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Construction of a “repair enzyme-initiated” tetrahedral DNA framework-enhanced hybridization chain reaction circuit and its application in cellular imaging research

LIU Haihui, WANG Xiaoyu, LIU Min, WU Yushu

(Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, Shandong, China)

Abstract Tetrahedral DNA framework-enhanced hybridization chain reaction (THCR) has recently been developed. However, currently the initiators of THCR are predominantly limited to nucleic acid molecules, which restricts their application in biosensing. In this work, a “repair enzyme-initiated” THCR (RI-THCR) nanosystem was designed and its operation was reported for amplified imaging of DNA repair enzyme activity in live cells. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (HAP1) was selected as the model DNA

收稿日期:2025-12-24

基金项目:国家自然科学基金项目(22073039);聊城大学科研基金项目(318051632)资助

通信作者:刘敏,女,汉族,博士,教授,研究方向:分析化学、药剂学,E-mail:liumin2@lcu.edu.cn;吴玉姝,女,汉族,博士,副教授,研究方向:生物传感,E-mail:wuyushu@lcu.edu.cn.

repair enzyme. The RI-THCR nanosystem was constructed by linking a dsDNA (containing AP sites and trigger strand), two hairpins to different vertexes of tetrahedral DNA framework. The nanosystem could independently enter into live cells. Upon repair action of endogenous HAP1 to AP sites, THCR reaction in the nanosystem was initiated efficiently, generating amplified fluorescence signal. The nanosystem provided a detection limit of 0.00018 U/mL for HAP1 and achieved the amplified imaging of intracellular HAP1 activity. The designed RI-THCR nanosystem provided a promising tool for the research of basic biology of intracellular DNA repair enzymes and their clinic correlations.

Keywords tetrahedral DNA framework; DNA circuit; DNA repair enzyme; cellular imaging

0 引言

DNA 回路是一类基于链置换反应实现 DNA 分子逐级自组装的新型系统^[1-2]。凭借其可编程性、刺激响应性和信号放大等独特优势, DNA 回路已成为生物传感领域的重要工具^[3-4]。其中, 杂交链式反应(HCR)作为一种典型的 DNA 回路已广泛应用于生物传感研究^[5-7]。

HCR 通过分析物启动 DNA 发夹的级联杂交反应, 最终形成高分子量的 DNA 纳米线^[8]。传统 HCR 在细胞外检测中已得到广泛应用, 其检测目标物包括核酸、蛋白质、酶、金属离子、小分子等。然而, 传统 HCR 的运行依赖于溶液中自由扩散的 DNA 发夹反应物之间的随机碰撞, 这限制了其信号放大的速度和效率。另外, 传统 HCR 的 DNA 发夹反应物难以直接进入细胞, 且其在细胞复杂环境中稳定性降低, 这限制了其在细胞成像中的应用。为应对传统 HCR 面临的问题, 通过引入四面体 DNA 框架, 研究者将 DNA 发夹连接在四面体 DNA 框架上, 成功开发出四面体 DNA 框架增强型 HCR(THCR)^[9-10]。相比传统的 HCR, THCR 得益于四面体 DNA 框架的空间限域效应和三维结构特性, 在活细胞成像中展现出更快的反应速率、更高的细胞内化效率和更优的生物稳定性。然而, THCR 的启动因子目前主要局限于核酸分子, 这限制了 THCR 在生物传感中的广泛应用。

DNA 修复酶是负责识别和纠正 DNA 损伤以维持基因组完整性的一类重要酶^[11-12]。活细胞内 DNA 修复酶的活性异常与肿瘤发生密切相关, 也是导致化疗耐药性的关键因素^[13]。为探究 DNA 修复酶在复杂细胞环境中的功能及其临床相关性, 研究者基于 DNA 探针已开发出活细胞 DNA 修复酶活性的成像技术^[14-15]。近年来, 随着信号放大策略的引入, 已成功实现了活细胞内 DNA 修复酶活性的放大成像^[16-17]。然而, 现有的细胞放大成像方法主要依赖于金纳米颗粒或二氧化锰纳米片等金属纳米载体, 这些材料存在修饰不可控和生物安全性欠佳等局限性^[18]。

在此, 我们成功设计了一种“修复酶启动”的 THCR(RI-THCR)纳米系统, 并将其用于活细胞内 DNA 修复酶活性的放大成像。本工作选择 AP 核酸内切酶 1(HAP1)作为模型 DNA 修复酶, 该酶能特异性识别并切割 DNA 双链中的 AP 位点损伤, 形成单核苷酸缺口^[19]。作为一种典型的框架核酸, 四面体 DNA 框架具有良好细胞渗透性和生物稳定性^[20-21]。通过将含有 AP 位点和触发链的双链 DNA 与两个发夹结构分别连接在四面体 DNA 框架的不同顶点处, 构建得到 RI-THCR 纳米系统。基于四面体 DNA 框架的细胞渗透性, 该纳米系统可自主进入活细胞。在内源性 HAP1 的修复作用下, 该纳米系统能高效启动 THCR 反应, 产生放大的荧光信号。该纳米系统对 HAP1 的检测限为 0.000 18 U/mL。此外, 该纳米系统展现出良好的生物安全性和稳定性, 成功用于活细胞内 HAP1 活性的放大成像。本工作所设计的 RI-THCR 纳米系统为细胞内 DNA 修复酶的基础生物学研究及其临床相关性考察提供了有力工具。

1 实验部分

1.1 材料与仪器

DNA 寡核苷酸序列(详见表 1)、10×PBS 缓冲液购自上海生工生物工程股份有限公司。HAP1、烷基腺嘌呤 DNA 糖基化酶(hAAG)及 DNase I 购自纽英伦生物技术有限公司。噻唑蓝(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)购自美国密苏里州 SigmaAldrich 公司。

凝胶成像采用 Tanon 4600SF 凝胶成像系统,荧光光谱通过 Hitachi F-7000 荧光分光光度计测定,细胞成像采用 Zeiss LSM-880 共聚焦激光扫描显微镜完成。

表 1 本工作使用的 DNA 寡核苷酸序列

Tab. 1 DNA oligonucleotide sequences used in this work

名称	序列
四面体单链 A	AAGGAGATGGTGGATGTAGTGTTATTTATCACCCGCCATAGTAGACGTATCACCAGGCAGTTGAGACGAA CATTCCTAAGTCTGAA
四面体单链 B	ACATGCGAGGGTCCAATACCGACGATTACAGCTTGCTACACGATTACAGACTTAGGAATGTTCTGTTTAGATG GAGTGTGGTGTGAAG
四面体单链 C	ACTACTATGGCGGGTGATAAAACGTGTAGCAAGCTGTAATCGACGGAAGAGCATGCCCATCCTTTTTTTTTT TTTTTTTTTTTTT
四面体单链 D	ACGGTATTGGACCTCGCATGACTCAACTGCCTGGTGATACGAGGATGGGCATGCTCTTCCCG
识别链 R	TCT/idSp/CATCAG/idSp/TTGATTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
无 AP 位点 nR	TCTTCATCAGTTTGATTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
触发链 T	TAGCTTATCAAACCTGATGAAGA
发夹 H1	CACTACATCCACCATCTCCTTTTTTTTTTTTCTTCATCAGTTTGATAAGCTAACGTACTAGCTTATCAA ACTGA
发夹 H2	BHQ2-TAGCTTATCAAACCTGATGAAGATCAGTTTGATAAGC/iCy5dT/AGTACGTTTTTTTTTTTCTTCA- CACCACACTCCATCTA

1.2 RI-THCR 纳米系统的制备

首先,制备四面体 DNA 框架:在 $1\times$ PBS 缓冲液中,将等摩尔浓度的四条 DNA 单链(A、B、C、D)混合,先在 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 min,接着在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 min,最后置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中得到四面体 DNA 框架。然后,制备双链 DNA R-T:取等摩尔量的两条 DNA 链(R 和 T)进行混合,于 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min 后自然冷却至 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,得到双链 DNA R-T。接着,将制备的双链 DNA R-T 与四面体 DNA 框架等摩尔混合,在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 1 h,得到连接双链 DNA R-T 的四面体 DNA。最后,将 H1 或 H2 分别于 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 5 min 后自然冷却至 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以得到发夹结构,并将等摩尔量的 H1、H2 与上述获得的连接双链 DNA R-T 的四面体 DNA 在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 混合反应 1 h,得到 RI-THCR 纳米系统,并将制得的 RI-THCR 纳米系统保存于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以备后续使用。

1.3 凝胶电泳表征

通过琼脂糖凝胶电泳对制备的 RI-THCR 纳米系统进行表征。取 $10\text{ }\mu\text{L}$ 样品与 $2\text{ }\mu\text{L}$ $6\times$ 上样缓冲液混合,加入含 GelRed 染料的琼脂糖凝胶孔道中。随后在 $1\times$ TBE 缓冲液中以 100 V 电压进行 1 h 电泳。最后对凝胶进行成像分析。

1.4 荧光检测

为验证 RI-THCR 纳米系统在缓冲溶液中对目标物的响应特性,向 RI-THCR 纳米系统的溶液中加入不同浓度的 HAP1。在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h 后,于 635 nm 激发波长下测定样品在 650 nm 至 750 nm 范围内的荧光光谱。激发与发射狭缝宽度均设置为 10 nm,光电倍增管工作电压为 700 V。

1.5 MTT 法检测细胞存活率

将人正常肝细胞(L02)接种于 96 孔板中,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 24 h 后弃去培养基。随后,向每孔加入含不同浓度 RI-THCR 纳米系统(50、100、150、200 nmol/L)的无血清新鲜培养基,继续于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 24 h。之后,每孔加入 $20\text{ }\mu\text{L}$ MTT 溶液(5 mg/mL), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 4 h。最后加入 $150\text{ }\mu\text{L}$ DMSO,于 490 nm 波长下测定样品吸光度。

1.6 RI-THCR 纳米系统成像细胞内 HAP1 活性

将 HeLa 细胞接种于共聚焦培养皿中,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 培养 24 h 后移除培养基。随后,加入含有 100 nmol/L RI-THCR 纳米系统的无血清新鲜培养基,继续在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h。最后用 PBS 缓冲液洗涤细胞三次,进行共聚焦激光扫描显微镜成像。

2 结果与讨论

2.1 RI-THCR 纳米系统检测 HAP1 活性的工作原理

RI-THCR 纳米系统检测 HAP1 活性的工作原理如图 1 所示。RI-THCR 纳米系统由四面体 DNA 框架、双链 DNA R-T 以及发夹探针 H1 和 H2 构成。其中双链 DNA R-T 由含 AP 位点的识别链 DNA(R)与触发链 DNA(T)杂交形成,发夹探针 H2 的茎部标记有荧光基团 Cy5 与淬灭基团 BHQ2。通过互补杂交将双链 DNA R-T、发夹探针 H1 和 H2 分别连接至四面体 DNA 框架的三个顶点处,组装形成 RI-THCR 纳米系统。在进行细胞内 HAP1 成像时,RI-THCR 纳米系统通过内吞作用进入细胞,细胞内源性 HAP1 切割系统中的 AP 位点,导致双链 DNA R-T 结构的解离,同时释放出触发链 T。释放的该触发链 T 可启动 THCR 信号扩增反应,使 H2 上标记的荧光基团 Cy5 与淬灭基团 BHQ2 发生空间分离,从而恢复 Cy5 的荧光信号。产生的该荧光信号用于指示目标酶 HAP1 的活性水平。构建的 RI-THCR 纳米系统为活细胞内 HAP1 活性的放大成像提供了一个新方法。

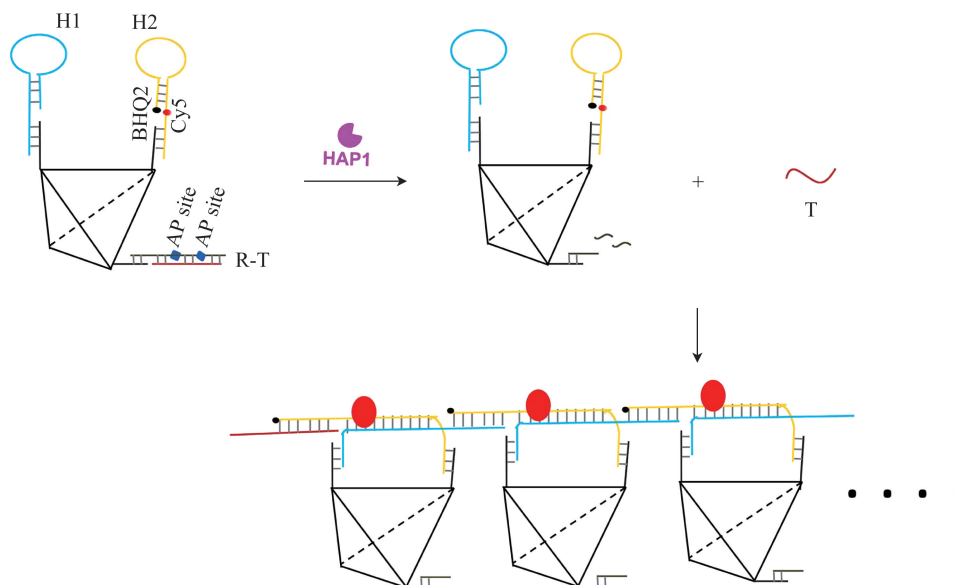


图 1 RI-THCR 纳米系统成像 HAP1 活性的工作原理

Fig. 1 Working principle of the RI-THCR nanosystem for imaging HAP1 activity

2.2 RI-THCR 纳米系统的表征及检测可行性考察

通过琼脂糖凝胶电泳验证四面体 DNA 框架与双链 DNA R-T 以及发夹探针 H1 和 H2 的组装情况。如图 2(a)所示,与“四面体”条带相比,“四面体+R-T”的条带发生上移,这表明 R-T 双链已经与四面体 DNA 框架发生杂交。接着,当向“四面体+R-T”体系中逐步加入发夹 H1、H2 时,混合物条带的电泳迁移率逐渐降低。这是由于杂交产物的分子量逐渐增大且空间结构更为复杂所致,表明继 R-T 双链之后,发夹 H1、H2 也逐步连接至四面体 DNA 框架上,形成了 RI-THCR 纳米系统。

为验证 RI-THCR 纳米系统的检测可行性,我们考察了本纳米系统对 HAP1 的荧光响应性能。如图 2(b)所示,当存在目标酶 HAP1 时,RI-THCR 纳米系统显示出明显增强的荧光信号。该结果表明,所设计的 RI-THCR 纳米系统能够用于检测 HAP1 的活性。

2.3 RI-THCR 纳米系统的检测性能考察

为探究 RI-THCR 纳米系统的检测灵敏度,我们在该纳米系统中加入了不同浓度的 HAP1。如图 3(a)所示,随着目标酶浓度的增加,该纳米系统显示出逐渐增强的荧光强度。如图 3(b)所示,在目标酶浓度 0 至 0.08 U/mL 的范围内, ΔF 值与目标酶浓度呈正相关关系。其检出限(LOD)为 0.000 18 U/mL(按 3σ /斜率计算),低于或相当于文献已报道的 HAP1 活性成像方法^[19,22-23]。这表明目标酶 HAP1 能触发 RI-THCR 纳米系统中的 THCR 反应,并且本纳米系统对目标酶具有良好的检测灵敏度。

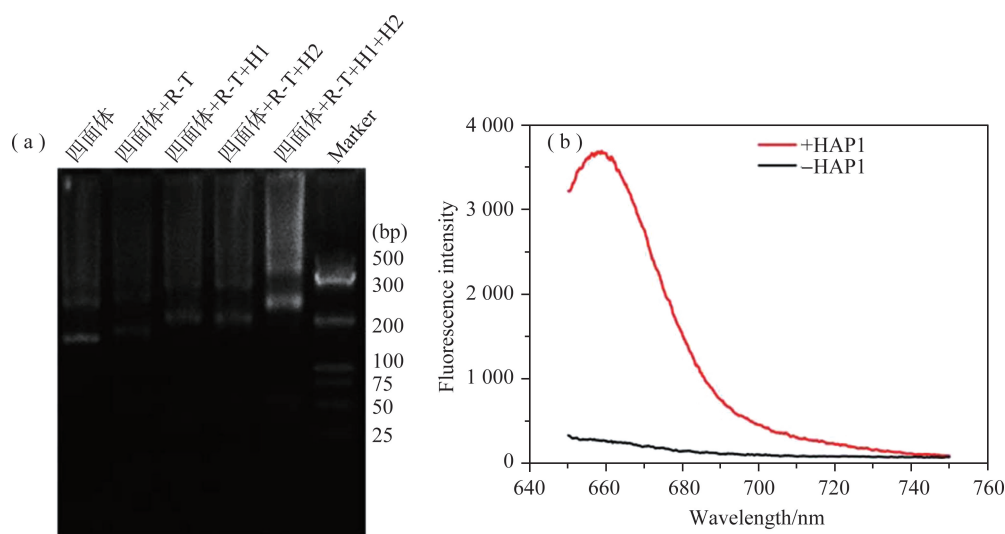


图2 (a) 琼脂糖凝胶电泳表征 RI-THCR 纳米系统的形成; (b) RI-THCR 纳米系统对 HAP1 (1 U/mL) 的荧光光谱响应

Fig. 2 (a) Characterization of RI-THCR nanosystem formation by agarose gel electrophoresis;

(b) Fluorescence spectral response of the RI-THCR nanosystem to HAP1 (1 U/mL)

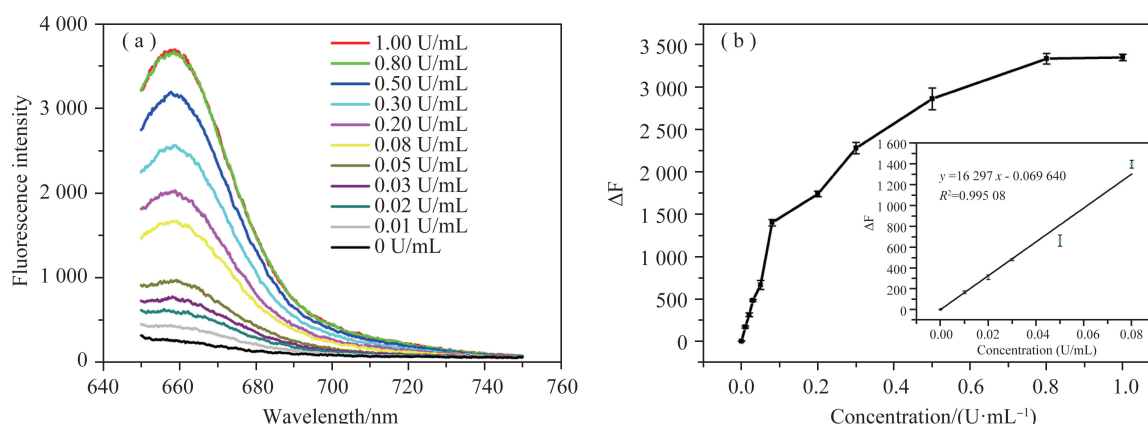


图3 (a) RI-THCR 纳米系统对不同浓度 HAP1 的荧光光谱响应; (b) ΔF 与 HAP1 浓度之间的相关曲线 (内插图为线性)

ΔF 代表存在与不存在 HAP1 时, 纳米系统在 662 nm 处荧光强度的差值

Fig. 3 (a) Fluorescence spectral response of the RI-THCR nanosystem to different concentrations of HAP1;

(b) Correlation curve between ΔF and HAP1 concentration (inset shows linear relationship). ΔF represents the difference in fluorescence intensity of the nanosystem at 662 nm in the presence and absence of HAP1

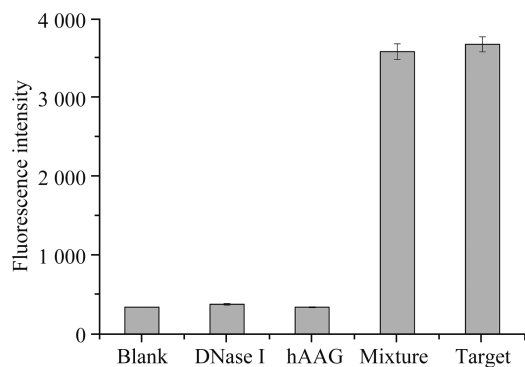
随后,我们研究了 RI-THCR 纳米系统的选择性。如图 4 所示,只有目标酶 HAP1 存在时才能诱导纳米系统产生高强度的荧光信号。相比之下, DNase I 仅引发微弱荧光,这表明 RI-THCR 纳米系统对核酸酶降解具有优异的抵抗能力。此外,干扰酶 hAAG 也仅产生微弱荧光,这是因为它无法与纳米系统中的 AP 位点发生反应。这些结果表明,所设计的 RI-THCR 纳米系统具有良好的稳定性和选择性。综上,所设计的 RI-THCR 纳米系统在高灵敏度、高选择性地成像 HAP1 活性方面具有良好的应用前景。

2.4 RI-THCR 纳米系统成像细胞内 HAP1 活性

通过 MTT 法评估了 RI-THCR 纳米系统的细胞毒性。如图 5 所示,与不同浓度 RI-THCR 纳米系统 (50、100、150、200 nmol/L) 共同孵育 24 h 后, L02 细胞存活率均保持在 90% 以上。这表明所设计的 RI-THCR 纳米系统对细胞具有良好的生物安全性。

随后,进行 RI-THCR 纳米系统放大成像细胞内 DNA 修复酶 HAP1 活性的应用研究,结果如图 6 所示。将 RI-THCR 纳米系统与 HeLa 细胞共同孵育 2 h 后,检测到明亮的 Cy5 荧光信号。这表明该纳米系统在没有金属纳米载体或转染试剂的辅助下能自主进入活细胞,并与内源性 DNA 修复酶 HAP1 反应以启动

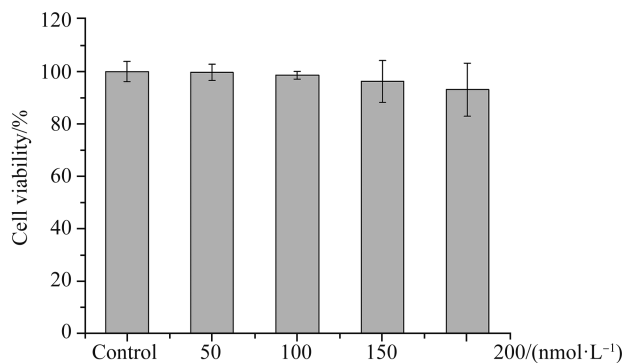
THCR 反应,产生荧光信号。另一方面,当将游离 HCR 系统(即 R-T、H1 及 H2)与 HeLa 细胞共同孵育 2 h 后,未检测到明显荧光,说明不含四面体 DNA 框架的游离 HCR 系统无法自主进入活细胞。这也证实了四面体 DNA 框架对于提升 RI-THCR 纳米系统细胞渗透性的必要性。此外,将不含 AP 位点的对照 RI-THCR 纳米系统与 HeLa 细胞共同孵育 2 h 后,未产生明显荧光信号。这表明该纳米系统不会被细胞内核酸酶降解而产生假阳性信号,彰显了 RI-THCR 纳米系统在细胞环境中的高生物稳定性和特异性。总之,RI-THCR 纳米系统能够用于活细胞内 HAP1 活性的放大成像,并具备良好的生物安全性、自主递送能力、高生物稳定性及特异性等优势。



注:Target(HAP1)、DNase I、hAAG 的浓度均为 1 U/mL,其中 Target 为目标物 HAP1,Mixture 为 HAP1(1 U/mL)与 DNase I(1 U/mL)、hAAG(1 U/mL)的混合物。误差线为标准差(SD)($n=3$)。

图 4 RI-THCR 纳米系统的选择性

Fig. 4 Selectivity of the RI-THCR nanosystem



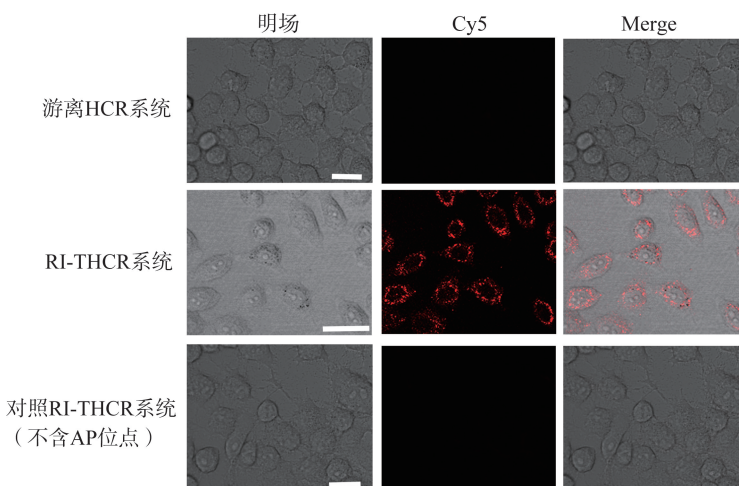
注:RI-THCR 浓度分别为 50、100、150、200 nmol/L,孵育时间为 24 h,误差棒代表标准差($n=3$)。

图 5 采用 MTT 法检测 L02 细胞与不同浓度 RI-THCR 纳米系统共孵育后的细胞存活率

Fig. 5 Cell viability of L02 cells incubated with different concentrations of the RI-THCR nanosystem

3 结论

总之,我们开发了一种 RI-THCR 纳米系统,并实现了其对活细胞内 DNA 修复酶活性的放大成像。本工作选择 HAP1 作为模型 DNA 修复酶。通过将双链 DNA R-T、发夹探针 H1 和 H2 连接在四面体 DNA 框架的三个顶点上,得到高度集成的 RI-THCR 纳米系统。RI-THCR 纳米系统能自主进入活细胞,当目标物 HAP1 修复纳米系统中的 AP 位点后,THCR 反应被高效激活。RI-THCR 纳米系统对 HAP1 表现出良好的检测灵敏度。此外,RI-THCR 纳米系统能作为信号放大器,实现对活细胞中内源性 HAP1 活性的放大成像。本工作所设计的 RI-THCR 纳米系统为细胞内 DNA 修复酶的基础生物学研究及其临床相关性考察提供了重要工具。



注:游离 HCR 系统(不含四面体 DNA 框架)、RI-THCR 纳米系统、不含 AP 位点的对照 RI-THCR 纳米系统(比例尺:20 μm)。

图 6 HeLa 细胞分别与不同纳米系统(100 nmol/L)共同孵育后的激光共聚焦扫描显微镜(CLSM)图像

Fig. 6 Confocal laser scanning microscopy (CLSM) images of HeLa cells after incubation with different nanosystems (100 nmol/L)

参 考 文 献

- [1] Li R, Zhu Y, Gong X, Zhang Y, et al. Self-stacking autocatalytic molecular circuit with minimal catalytic DNA assembly[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145: 2999-3007.

- [2] Wei J, Wang H, Gong X, Wang Q, et al. A proteinase-free DNA replication machinery for in vitro and in vivo amplified MicroRNA imaging[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48: 60.
- [3] Wang H, He Y, Wei J, Wang H, et al. Construction of an autocatalytic hybridization assembly circuit for amplified in vivo microRNA imaging[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2022, 61: 202115489.
- [4] Wang Q, He Y, He S, Yu S, et al. An entropy-driven DNA nanomachine for microRNA detection using a personal glucose meter[J]. *Chemical Communications*, 2023, 59: 1345-1348.
- [5] Sun H, Yao F, Su Z, Kang X F, Hybridization chain reaction (HCR) for amplifying nanopore signals[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 150: 111906.
- [6] Wei J, Shang J, He S, Quyang Y, et al. Construction of a homogeneous enzyme-free autocatalytic nucleic acid machinery for high-performance intracellular imaging of microRNA[J]. *CCS Chemistry*, 2022, 4(11): 3549-3562.
- [7] Gong X, Wang H, Li R, Tan K, et al. A smart multiantenna gene theranostic system based on the programmed assembly of hypoxia-related siRNAs[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 3953.
- [8] Chen Y, Gong X, Gao Y, Shang Y, et al. Bioorthogonal regulation of DNA circuits for smart intracellular microRNA imaging[J]. *Chemical Science*, 2021, 12: 15710.
- [9] Zhang B, Tian T, Xiao D, Gao S, et al. Facilitating in situ tumor imaging with a tetrahedral DNA framework-enhanced hybridization chain reaction probe[J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 32: 2109728.
- [10] Li L, Chen H, Wen X, Li S, et al. A dual endogenous stimuli-responsive framework nucleic acid nanodevice for microRNA imaging[J]. *CCS Chemistry*, 2023, 5: 2403-2414.
- [11] 吴玉姝, 吴敏, 刘敏. 连接酶反应介导的荧光策略用于高效检测尿嘧啶-DNA 糖基化酶的活性[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2018, 31(2): 8-14.
- [12] Farag N, Ercolani G, Grosso E D, Ricci F, et al. DNA tile self-assembly guided by base excision repair enzymes[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2022, 61: 202208367.
- [13] Sevilya Z, Leitner-DAGAN Y, Pinchev M, Kremer R, et al. Low integrated DNA repair score and lung cancer risk[J]. *Cancer Prevention Research*, 2014, 7: 398-406.
- [14] Jun Y W, Albarran E, Wilson D L, Ding J, et al. Fluorescence imaging of mitochondrial DNA base excision repair reveals dynamics of oxidative stress responses[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2022, 134: 20211829.
- [15] Wu Y S, Wu M, Liu M, Wang D, et al. Closing-upon-repair DNA tetrahedron nanoswitch for FRET imaging the repair activity of 8-oxoguanine DNA glycosylase in living cells[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1196: 339481.
- [16] Song X, Ding Q, Zhang J, Sun R, et al. Smart catalyzed hairpin assembly-induced DNAzyme nanosystem for intracellular UDG imaging[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93: 13687-13693.
- [17] Lv M M, Liu J W, Yu R Q, Jiang J H, et al. A bipedal DNA nanowalker fueled by catalytic assembly for imaging of base-excision repairing in living cells[J]. *Chemical Science*, 2020, 11: 10361.
- [18] Li C H, Lv W Y, Yang F F, Zhen S J, et al. Simultaneous imaging of dual microRNAs in cancer cells through catalytic hairpin assembly on a DNA tetrahedron[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14: 12059-12067.
- [19] Feng Y, Luo Z, Wu J, Huang Z, et al. A dual-biomarker-controlled DNA logic platform assisted with multivariate statistical analysis for accurate and high-throughput recognition of cancer cells[J]. *Sensors & Actuators; B. Chemical*, 2022, 373: 132708.
- [20] Li S, Tian T, Zhang T, Cai X, et al. Advances in biological applications of self-assembled DNA tetrahedral nanostructures[J]. *Materials Today*, 2019, 24: 57.
- [21] Li J, Xiao L, Yan N, Wang Y, et al. The neuroprotective effect of microRNA-22-3p modified tetrahedral framework nucleic acids on damaged retinal neurons via TrkB/BDNF signaling pathway[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31: 2104141.
- [22] Yue R, Li Z, Liu H, Wang Y, et al. Imaging-guided companion diagnostics in radiotherapy by monitoring APE1 activity with afterglow and MRI imaging[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 6349.
- [23] Yang Y, Zhang N, Jiang W, Acid-responsive mediated entropy driven signal amplification nanosystem for sensitive imaging of APE1 activity in living cells[J]. *Sensors and Actuators; B. Chemical*, 2024, 399: 134858.

(责任编辑:刘庆松)