

NANOTECNOLOGIA DE DNA: ESTUDO DE QUADRUPLEXOS

Brunna Luize Alves de Araújo

Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário da Brasília (UniCEUB).

Especialista em Ciências Forenses IFAR/LS

E-mail: brunna.laa@gmail.com

Resumo:

A molécula de DNA ainda hoje é objeto de estudo envolvendo construções nano biotecnológicas devido suas características e propriedades únicas. Diversas estruturas de DNA já foram criadas, incluindo duplexos, triplexos, DNA origami, entre outras. Nenhuma delas, porém, se mostrou 100% eficiente para seus devidos fins. A carência de estabilidade dessas limita sua funcionalidade, sendo necessário, portanto, o desenvolvimento de um arranjo mais rígido e reto. G-quadruplexos apresentam elevados níveis de estabilidade e podem ser utilizados na criação de nano arquiteturas funcionais de DNA.

Descritores: Nano tecnologia, Guanina, Quadruplexo, Funcionalização de DNA.

DNA NANOTECHNOLOGY: QUADRUPLEX STUDY

Abstract:

DNA molecule still is an object of study involving nanotechnology buildings due its unives characteristics and properties. Several DNA structures have already been created, including duplexes, triplexes, DNA origami, among others. None of them, however, was 100 % effective for their intended purposes. Lack stability of those have limited their functionality, which turns necessary the development of a more rigid and straight arrangement. G - quadruplexes exhibit high levels of stability and can be used in the creation of functional DNA nanoarchitectures.

Key words: Nanotechnology, Guanine, Quadruplex, DNA functionalization

INTRODUÇÃO

Hoje em dia, a molécula DNA, revelada em 1953, continua a ser objeto de estudo por causa de suas características e propriedades únicas. Moléculas de DNA combinadas podem gerar uma matriz supramolecular que pode funcionar como um modelo para avaliar clinicamente uma variedade de outras moléculas, tais como, as proteínas, nano partículas e metais de transição (ALDAYE; PALMER; SLEIMAN, 2008). Biomoléculas podem ser ligadas à matriz, permitindo demonstrar a funcionalidade de drogas terapêuticas particulares. Os materiais inorgânicos (metais de transição) também podem ser organizados no arcabouço de DNA para fazê-lo funcionar como um condutor elétrico. Além disso, ele pode ser usado para construir nano materiais complexos, incluindo bioeletrônicos e até dispositivos mecânicos (SEEMAN, 1998).

O DNA, dimensionado em Angstroms, é feito de sequências nucleotídicas capazes de interagir de forma não covalente entre si, o que pode levar a uma auto-organização de modo a formar duplexos, triplexos ou, até mesmo, nano dispositivos mecânicos. A sua dimensão o torna adequado para estas construções em um comprimento de nanômetros. Além disso, ele possui uma propriedade notável de reconhecimento de moléculas que permite um rearranjo das mesmas nessas estruturas de DNA. Há de se ressaltar também sua capacidade de sintetizar quimicamente e amplificar moléculas complexas pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), produzindo prontamente vários componentes eletrônicos em nano escala (LIN; LIU; YAN, 2009).

Estas propriedades físicas e químicas já foram muito bem determinadas. Como relatado anteriormente, para modelar nanoestruturas, são necessárias moléculas de tamanho nano métrico. O DNA apresenta diâmetro e repetições helicoidais de, respectivamente, 2 e 3,4 nanômetros, o que o torna adequado para nano construções. Quando se trata de interações de emparelhamento base, Watson e Crick deixaram claro o quão previsível esta hibridização é. Adenina irá ligar-se a timina por duas ligações de hidrogênio enquanto a guanina e citosina são unidas entre si por três

ligações. É simples e muito específico, permitindo uma fácil projeção de arranjos de DNA artificiais (LBEAN; LIB, 2007).

A molécula de DNA tem também uma propriedade geométrica muito original: ela apresenta flexibilidade estrutural combinada a rigidez. Sequências curtas de DNA de dupla hélice, cerca de 150 pares de bases (50 nano metros), são consideradas rígidas e retas. No entanto, o DNA de fita simples é relativamente flexível, o qual permite o desenho, por exemplo, de estruturas com presença de loops mais concisos. A união de ambas propriedades permite a construção de diversas geometrias, antes apenas idealizadas, com mais estabilidade (SEEMAN, 1998).

Diversas estruturas de DNA já foram criadas, incluindo duplexos, triplexos, DNA origami, entre outras. Nenhuma delas, porém, se mostrou 100% eficiente para seus devidos fins. A carência de estabilidade dessas limita sua funcionalidade, sendo necessário, portanto, o desenvolvimento de um arranjo mais rígido e reto. Um novo conceito vem sendo cada vez mais aprofundado com intuito suprir essa carência nesse ramo nano biotecnológico. G-quadruplexo, um DNA rico em guaninas, pode ser o ponto chave nessa questão. (DOLUCA; WITHERS; FILICHEV, 2013).

Este trabalho tem como objetivo caracterizar matrizes de DNA, especialmente G-quadruplexos, e mostrar como essas podem se tornar funcionais.

METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre julho de 2015 e setembro de 2016, no qual realizou-se uma consulta a obras e artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed e Science Direct, nos idiomas inglês e português, abrangendo publicações entre 1998 e 2015. As palavras chaves usadas na busca foram “quadruplex”, “dna nanotechnology” e “dna nanostructures functionalization”. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem clara e concisa do uso de DNA em matrizes nano tecnológicas e possíveis formas de funcionalização da molécula. Foram excluídos as obras e artigos com ideias conflitantes, além daqueles de casos experimentais muito

específicos. Após a seleção, 16 obras e artigos científicos foram utilizados como base para a produção dessa revisão de literatura.

DISCUSSÃO

Arranjos de DNA podem ser projetados em uma, duas ou três dimensões. A primeira ocorre quando os oligonucleotídeos de DNA hibridizam com os seus pares complementares, o que leva à formação de diferentes desenhos, incluindo hélices de DNA, as junções, cruzamentos e lacetes. Para formar duas e três matrizes dimensionais, essas estruturas são organizadas em blocos de automontagem por hibridação de fins de cadeias simples, comumente chamados de “*sticky ends*” (extremidades adesivas) (ALDAYE; PALMER; SLEIMAN, 2008).

Antes de qualquer construção de nano arquiteturas de DNA de fato, deve-se esclarecer primeiro com qual propósito a mesma será utilizada. Esse objetivo é fundamental para decidir os níveis de flexibilidade e rigidez, bem como, a sua utilização como dispositivo estático ou dinâmico. É preciso também definir em que dimensões o crescimento deve se dar e se este é para ser finito ou potencialmente infinito, os padrões desejados na produção (simétrico ou assimétrico) e a periodicidade de bases (unidades repetidas). Então, com base nesses requisitos, as bases dos arranjos de DNA adequados devem ser selecionadas, a exemplo de locais de loops, crossovers, cruzamentos e ligação de cadeias simples. Se necessário, alguns grupos químicos, incluindo proteínas e nano partículas, podem ser adicionados à estrutura com intuito de funcionalizar a molécula (SEEMAN; LUKEMAN, 2005).

Esses arranjos precisam ser portadores de propriedades particulares, físicas e químicas, para serem adequados à assembleia esperada, tais como, posição e comprimento e posição de fitas de DNA sub fixas dentro dos fios (por exemplo, o sítio de ligação para incorporar proteínas), além de recursos termodinâmicos. Mesmo que uma molécula de DNA seja considerada mais resistente ao calor quando comparada a proteínas, por exemplo, as propriedades termodinâmicas do arranjo geral também têm de ser levadas em consideração. Para formar um conjunto homogêneo, cada parte

desse arranjo tem de ter pontos de fusão semelhantes. Contudo, quando se pretende separar os passos de hibridação durante a montagem por etapas, pode sim haver oscilação entre as peças individuais. Todos estes requisitos devem procurar minimizar a quantidade de energia livre na disposição final do DNA. Deste modo, haverá uma menor tensão de filamentos de DNA envolvidos no complexo, que se apresentará de forma mais estável (LIN et al., 2006).

Diferentes tipos de arranjos de DNA já foram construídos. Essas assembleias foram desenhadas usando DNA dupla fita (dsDNA – *double strand DNA*) e triplexos. No entanto, artigos demonstraram que essas arquiteturas têm estabilidade e funcionalidade limitada. Alguns deles serão descritos nesse trabalho.

- dsDNA

Estruturas de dupla hélice podem ser rearranjadas em três conformações, dependendo da sequência base, composição e condições ambientais: formas B, A e Z.

B-DNA é a conformação significativa biologicamente. De acordo com Reece (2004), apresenta duas fitas enroladas ao redor de um eixo central, formando uma dupla hélice com giro a direita (sentido horário). As fitas são antiparalelas: uma segue na direção de 3' para 5' enquanto a outra segue de 5' para 3'. Ao longo da molécula, buracos (*grooves*) menores e maiores podem ser vistos.

Cada cadeia é feita de nucleotídeos que pareiam entre eles por pontes de hidrogênio. Estes são compostos por uma base nitrogenada (purinas: adenina e guanina, e pirimidinas: timina e citosina), uma molécula de fosfato e um açúcar (desoxirribose). A base nitrogenada do B-DNA assume a conformação C-2' (chamada de C-2'-endo); em outras palavras, seu carbono 2 do seu anel furanose se encontra fora do plano. (REECE, 2004)

Watson e Crick revelaram a estrutura de DNA por difração de raios-x de fibras de DNA. Estudo usando fibras desidratadas mostraram uma nova forma de DNA denominada A-DNA, que só aparece quando a umidade relativa é reduzida a menos que 75% (a hélice de A se liga a menos moléculas de H₂O que a hélice de B). Assim como B-DNA, apresenta giro a direita, mas difere sendo mais larga e curta, além de

apresentar pares de bases inclinados ao invés de perpendiculares ao eixo. (GRIFFITHS et al., 2015).

Diferenças estruturais entre B-DNA e A-DNA ocorrem, principalmente, devido à localização espacial da ribose. É o carbono 3 (C-3') que se encontra fora do plano no anel de furanose, revelando uma conformação chamada C-3'-endo. (GRIFFITHS et al., 2015).

A conformação Z-DNA, por outro lado, apresenta hélices com giro à esquerda e par de bases perpendiculares alternando entre sequência purínicas e pirimidínicas [d(CG)n]. Os fosfatos dos nucleotídeos são organizados em ziguezague ao longo do esqueleto, estando mais próximos uns aos outros do que aqueles da conformação B-DNA. (GRIFFITHS et al., 2015).

Considerando que esses fosfatos são carregados negativamente, um aumento da concentração de sal (carga positiva) na molécula de B-DNA induz a formação de Z-DNA, visto à diminuição da repulsão eletrostática. Acredita-se que a conformação Z esteja relacionada à regulação da expressão gênica, melhorando a frequência de recombinação, deleção e translocação. (LIN; LIU; YAN, 2009).

Estruturas não-B-DNA, mesmo sendo menos estáveis que as de B-DNA, são as de fato utilizadas em nano tecnologia. Além de não produzirem produtos biológicos tóxicos, as sequências mais susceptíveis a adotarem essa conformação contêm pontos de quebra, o que facilita o manuseio e a formação de longos arranjos. Z-DNA e A-DNA, assim como triplexos e quadruplexos, são apenas parte de um pacote pequeno dentre a variedade de estruturas que podem ser criadas a partir do B-DNA. (LIN; LIU; YAN, 2009).

Em 1982, baseado na estrutura unidimensional do DNA dupla fita proposta por Watson-Crick, Nadrian Seeman, nano tecnologista americano, trouxe à tona a ideia de criar conformações 2D e 3D, combinando as já citadas “extremidades coesivas” (sticky ends”) às junções ramificadas de DNA por complementariedade de bases. Quatro moléculas de DNA fita simples foram unidas em um complexo com 4 ramificações (“four-arm-junction complex”). No entanto, Seeman percebeu que isso não era

suficiente para se obter assembleias rígidas e algo deveria ser modificado para atingir esse objetivo. (LIN; LIU; YAN, 2009).

- Triplexo

Uma fita simples denominada oligonucleotídeos formador de triplexo (TFO) pode se ligar ao dsDNA e formar um arranjo chamado triplexo. Essa ligação pode ocorrer em duas orientações distintas, podendo o triplexo ser classificado em paralelo e antiparalelo. O primeiro é caracterizado por uma citosina protonada no TFO pareada, de acordo com Hoogsteen, com uma guanina do dsDNA, acidificando a molécula. A segunda classificação, no entanto, apresenta uma adenina ligada a um par de bases A-T e uma guanina a um par G-C. (LANGST, 2008).

Triplexos são muito instáveis, já que ocorrem com poucas pontes de hidrogênio, diminuindo a capacidade termodinâmica, e elevada repulsão eletrostática entre fosfatos. Além disso, o baixo pH associado à recorrente auto associação limitam o uso dessas estruturas em nanotecnologias. (LANGST, 2008).

- Junções Crossovers

De acordo com Aldayde, Palmer e Sleiman (2008), Seeman juntou um dsDNA a uma fita simples, começando, esta, em uma hélice e alternando para a adjacente ao longo da molécula. Isso significa que a fita simples hibridiza com ambas as hélices do dsDNA em diferentes pontos, que podem ser chamados de “crossover”. Mais adiante, Seeman foi além unindo dois dsDNA por permuta de cadeias para originar uma molécula de duplo crossover (DX). Seguindo esse pensamento, ele aumentou a quantidade de DNA de cadeia dupla e, consequentemente, elevou as junções de cruzamento para criar caudas planares com extremidades coesivas adequadas capazes de formar arranjos bidimensionais. O complexo de triplo cruzamento (TX), por exemplo, com três hélices e quatro junções “crossovers”, proporciona espaços maiores para a fixação de moléculas na matriz bidimensional quando compactado com DX, sendo mais efetivo em usos terapêuticos.

Outros arranjos de DNA também foram criados com base nesses cruzamentos, tais como junções e feixes hélice. Junções ramificados são cadeias de DNA irradiadas a

partir de um mesmo ponto e mantidas juntas por junções de cruzamento para minimizar a flexibilidade. Elas são mantidas juntas sob compressão de tal forma que não haja contato umas com as outras (" tensegridade" - tensão e integridade). A partir desses cruzamentos, matrizes mais rígidas de DNA bidimensional podem ser originadas, em formato, por exemplo, de triângulos, quadrados e hexágonos. Feixes de hélices são construídos juntando dois dsDNA paralelos que não estão no mesmo plano, induzindo uma singela curvatura, usando vários "crossovers". A partir destes feixes, nano tubos de DNA bem definidos são, então, construídos. (ALDAYDE; PALMER; SLEIMAN, 2008).

- DNA origami

Paul Rothemund, assistido pelo conhecimento anterior desta junção ramificada, criou um origami de DNA depois de dobrar, em estrutura bidimensional, um genoma do vírus (M13mp18) de sequência conhecida. 200 cadeias de DNA curtos, com sequências únicas escolhidas por um programa de computador, a fim de reduzir as tensões de dobragem, foram misturados em conjunto e, por complementaridade de base, obteve-se esta estrutura inesperada. O poder dessa estrutura se baseia na sua capacidade de endereçamento devido às sequências únicas utilizadas, o que significa que cada fio pode ser facilmente marcado (útil para fixação de biomoléculas). (ROTHERMUND, 2005)

- Quadruplexo

Arquiteturas de DNA de cadeia dupla possuem estabilidade e funcionalidade limitadas. Até agora, essas estruturas de DNA parecem não terem sido utilizados para seus reais fins, como base para padronizar descrição de drogas e como dispositivos condutores. A falta de estabilidade impede que eles sejam realmente funcionais. É necessário um arranjo rígido e reto para alcançar esta meta.

Quatro guaninas de quatro cadeias de DNA ricas em guanina podem se unir em forma de quadrados por ligações de hidrogênio para formar G-tétrades (G4). Cada guanina contém átomos de oxigênio carbonila, totalizando quatro em toda a tétrede, que vão interagir de forma repulsiva uns com os outros para formar o G4. Estas

tétrades podem ser vistas como blocos de construção que, quando empilhados, configuram um tubo com uma cavidade central, chamado de G quadruplexo (ou “G-wire”). Este evento pode ocorrer inter ou intramolecularmente induzido pela presença de cátions monovalentes, incluindo potássio, acomodados na cavidade. Eles são alocados bem ao meio da cavidade formada, entre dois G4, em equilíbrio com os átomos de oxigênio carbonila, neutralizando a repulsão entre eles (CALZOLARI et al., 2002).

G-quadruplexos podem ser classificados de acordo com o ângulo limite glicosídico (GBA) de cada guanina, que podem ser encontradas nas posições *syn* ou *anti*, assim como observado na Figura 1. Ao identificar as GBA's, é possível idealizar o tipo de ranhura presente na molécula (espaço entre guaninas do G4 - diferentes "tamanhos" de acordo com a disposição GBA). Ela pode ser estreita, média ou larga. Uma vez que existem duas possíveis disposições para cada guanina (*syn* e *anti*) e quatro delas em cada tétrade, 16 combinações de GBA são idealizadas, porém nem todas são possíveis na prática. Apenas tétrades com as mesmas combinações de largura de ranhura são capazes de serem empilhadas umas sobre as outras para formar um G-quadruplex. No conjunto de 16 combinações de GBA, só será possível empilhar duas combinações iguais (por exemplo, anti-*syn*-anti-*syn* com anti-*syn*-anti-*syn*) ou, talvez, uma combinação com o seu inverso (por exemplo, *syn*-anti-*syn*-anti combinada com anti-*syn*-anti-*syn*). (WEBBA et al., 2009).

Dois G4 são empilhados e interligados por cadeias de biopolímeros que ligam as guaninas de diferentes fitas de DNA (quatro fitas) formando loops. Estes podem ter formas diferentes dependendo de quais guaninas estão envolvidas no processo. Para formar um G-quadruplexo, pelo menos três loops têm que ser vistos, incluindo diagonal, lateral e propulsor, assim como demonstrado pela Figura 2 subsequente. Loop diagonal liga guaninas da mesma tétrade que não compartilham ligações de hidrogênio enquanto o lateral une os que compartilham esse vínculo. O propulsor conecta bases de diferentes tétrades que compartilham um sulco. Pela combinação destes três tipos de loops, 27 conformações são potencialmente esperadas, mas a maioria já foi mostrada ser impraticável (WEBBA, 2007).

Quadruplexos de guanina demonstraram portar propriedades estruturais e eletrônicas que os tornam excelentes candidatos para designs nano eletrônicos. Uma vez que G-quadruplexos se apresentam de forma extremamente linear, eles se tornam mais rígidos e, por conseguinte, mais adequados para o uso em nano arquitetura de DNA, quando comparado com as matrizes mencionadas anteriormente. Além disso, a interação entre guanina e potássio transforma essa montagem termodinamicamente mais estável. Outra particularidade atraente de quadruplexos é o fato de que guaninas, por causa de seu baixo potencial de ionização, aumentam a migração de carga eletrônica, sendo bons condutores. Desta forma, as matrizes G-quadruplexos poderiam ser usadas no desenvolvimento de dispositivos condutores em nano escala. (WEBBA et al., 2009).

- Funcionalização de nanoestruturas de DNA

Uma variedade de nanopartículas (NP) podem ser combinadas a essas construções de DNA, com precisão nanoescalar, para formar heteromateriais programáveis e funcionais . Todos os tipos de material poderiam ser usados neste campo, mas biomoléculas (por exemplo: proteínas e ácidos nucleicos) e materiais inorgânicos (como: nanopartículas metálicas e semicondutoras) são as mais visadas devido às suas propriedades físicas e biológicas . Estes materiais podem funcionar como alvos de ligação para outros elementos, tais como grupos carboxílicos e biotina, que proveriam funcionalidade ao molde de DNA. (ABU-SALAH; ANSARI; ALROKAYAN, 2010).

Metais e íons semicondutores íons, como as nanopartículas de ouro (AuNPs), podem ser diretamente aderidos às arquiteturas de DNA através de interações eletrostáticas ou de ligação “groove” (em G- quadruplexos). Este processo é facilitado através da redução desses íons. É de salientar que, com este método, é complicado obter um espaçamento igual entre as nanopartículas ao longo da matriz. Outra maneira de combinar modelos de NP e de DNA é conjugando as nanopartículas a uma molécula de fita simples (ssDNA-AUNP) e, posteriormente, ligar este complexo na matriz. Este conjugado pode ser dimensionalmente controlado e, conseqüentemente, o espaçamento interpartículas é facilmente regulado. (ZHAO et al., 2011).

Moléculas funcionais também podem ser ligadas diretamente ao DNA por meio de alvos de aptâmeros ao invés da ligação de nano partículas. Os aptâmeros são sequências de DNA curtas que podem reconhecer, com elevada afinidade e especificidade, pequenas moléculas, proteínas e, até mesmo, ácidos nucleicos. (DOLUCA; WITHERS; FILICHEV, 2013). Já foi demonstrado em outros estudos que as estruturas G- quadruplexos podem atuar como aptâmeros.

Conforme descrito por Zhao et al. (2011), AuNPs já foram ligados ao origami de DNA através da técnica de conjugado ssDNA - AUNP conjugado e visualizados em imagens TEM. Ding (2010) vai além dizendo que essas partículas também podem ser anexadas ao origami de DNA por interações covalentes, o que iria melhorar a sua estabilidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quadruplexos de DNA, portanto, por se apresentarem em um formato linear, são mais estáveis que as até hoje elaboradas e, por isso, tendem a ser mais funcionais, se marcados com biomoléculas ou material inorgânico. A infinidade de fins de utilização das mesmas, como avaliação e entrega de fármacos, nano condutores e bioeletrônicos, mostra que mais estudos devem ser aprofundados nessa área. Quanto maior o desenvolvimento dessas matrizes, maior será a eficiência e qualidade delas.

REFERÊNCIAS

- ABU-SALAH, Khalid M.; ANSARI, Anees A.; ALROKAYAN, Salman A.. DNA-Based Applications in Nanobiotechnology. **Journal Of Biomedicine And Biotechnology**. Arábia Saudita, p. 1-15. abr. 2010.
- ALDAYE, Faisal A.; PALMER, Alison L.; SLEIMAN, Hanadi F.. Assembling Materials with DNA as the Guide. **Science**. Washington, p. 1795-1799. set. 2008.
- CALZOLARI, A. et al. G-quartet biomolecular nanowires. **Applied Physics Letters**. Nova Iorque, p. 3331-3333. abr. 2002.

- DOLUCA, O; WITHERS, JM; FILICHEV, VV. Molecular engineering of guanine-rich sequences: Z-DNA, DNA triplexes, and G-quadruplexes. **Chemical Reviews**. Illinois, p. 3044-3083. fev. 2013.
- GRIFFITHS, Anthony J. F. et al. **Introdução à genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- LABEAN, Thom H.; LIB, Hanying. Constructing novel materials with DNA. **Nanotoday**. Durham, p. 26-35. mar. 2007.
- LANGST, G, **EpiGenetics**, DNA triple helices - Structure and functions, 2008.
- LIN, Chenxiand et al. DNA tile based self-assembly: building complex nanoarchitectures. **Chemphyschem**. Weinheim, p. 1641-1647. ago. 2006.
- LIN, Chenxiang; LIU, Yan; YAN, Hao. Designer DNA Nanoarchitectures. **Biochemistry**. Arizona, p. 1663-1674. dez. 2009.
- REECE, Richard J.. **Analysis of Genes and Genomes**. Inglaterra: Wiley, 2004.
- ROTHEMUND, P. W. K.. Design of DNA origami. **Iccad '05 Proceedings Of The 2005 IEEE/ACM International Conference On Computer-aided Design**. Washington, p. 471-478. jan. 2005.
- SEEMAN, Nadrian C.. DNA NANOTECHNOLOGY: Novel DNA Constructions. **Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure**. Nova Iorque, p. 225-248. jun. 1998.
- SEEMAN, Nadrian C.; LUKEMAN, Philip S.. Nucleic Acid Nanostructures: Bottom-Up Control of Geometry on the Nanoscale. **Reports On Progress In Physics**. Bristol, p. 237-270. jan. 2005.
- WEBBA, M. Geometric Formalism for DNA Quadruplex Folding. **Chemistry**. Weinheim, p. 9738-9745. out. 2007.
- WEBBA, M. et al. Design of a G-quadruplex topology through glycosidic bond angles. **Angewandte Chemie International Edition**. Weinheim, p. 9167-9170. out. 2009.
- ZHAO, Z. et al. Encapsulation of gold nanoparticles in a DNA origami cage. **Angewandte Chemie International Edition**. Weinheim, p. 2041-2044. jan. 2011.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.