

시험관진화 기술을 이용한 고분자기계 제작

Generation of Macromolecular Machines
Using *in Vitro* Selection Techniques

강병화 · 박소연 · 임성필 · 오승수 | Byung Hwa Kang · So Yeon Park · Seong Pil Lim · Seung Soo Oh

Department of Materials Science and Engineering, POSTECH
77, Cheongam-ro, Nam-gu, Pohang-si, Gyeongsangbuk-do 37673, Korea
E-mail: seungsoo@postech.ac.kr

1. 서론

물리학자 리처드 파인만은 1959년 강연에서 다음과 같이 말했다. “우리가 아래로 내려갈수록 광대한 미지의 세계가 펼쳐지고, 수많은 모험들이 기다리고 있다.” 이 특집을 통해 우리는 미시세계의 ‘분자기계’ 제작이라는 흥미로운 모험을 소개하고자 한다. 일반적으로 기계는 미리 정해진 방식을 통해 힘, 운동, 에너지를 한 쪽에서 다른 한 쪽으로 전달하는 부분들의 조립체라 할 수 있다. 이러한 기계의 의미로부터 ‘부분’을 ‘분자’로 교체 시, 외부 자극에 따라 설계된 운동을 할 수 있는 분자 성분들의 집합이 분자기계로 정의된다.¹ 미세소관을 통해 소포체를 이동시키는 키네신(kinesin), 미세섬유를 따라 일직선으로 움직여 근육을 수축시키는 미오신(myosin), ATP를 사용하여 이온이나 소분자들을 이동시키는 세포막 단백질, 회전 모터인 ATP 합성 효소 등 생물학적 시스템은 정교하고 체계적인 분자기계들을 이용하도록 진화해 왔고, 이와 같은 선택적 거동을 합성적으로 재현하고자 하는 분자기계의 연구는 그 가치를 인정받아 결국 2016년 노벨화학상을 수상하기도 하였다.^{2,3}

지금껏 구현되어온 분자기계들이 미시세계의 단순 운동을 수행해 왔다면, 미래의 연구진행 방향은 거시세계에서의 복잡한 운동으로의 확장이다. 비록 분자 스위치, 회전 모터, 분자 펌프 등의 분자 단위 운동의 재현에서 지금까지 많은 발전이 있어 왔으나,⁴ 분자기계가 약물의 전달, 재료물성 변화와 같은 유의미한 일을 수행하기 위해서는 거시세계로의 진출과 더 복잡한 동작을 필요로 한다. 실제로 유기화학자들은 나노단위의 움직임을 초분자 중합(supramolecular polymerization)을 통해 거시적인 움직임을 구현하는데 성공하였다. 그 중 하나가 유기 분자의 로탁세인(rotaxane)구조를 금속 초분자 중합을 이용해 만든 초분자 근육(supramolecular polymer muscle)이다.⁵ pH에 따른 dibenzo-[24]crown-8 ether 고리의 결합 위치의 변화를 통한 나노미터 단

Author



강병화

2016
현재
고려대학교 신소재공학부 (학사)
POSTECH 신소재공학과
(석/박사 통합과정)



박소연

2016
현재
경북대학교 에너지공학부 (학사)
POSTECH 신소재공학과
(석사과정)



임성필

2017
현재
고려대학교 신소재공학부 (학사)
POSTECH 신소재공학과
(석사과정)



오승수

2005
2007
2012
2016
현재
서울대학교 재료공학부 (학사)
서울대학교 재료공학부 (석사)
University of California, Santa
Barbara, Materials (박사)
Harvard Medical School,
Research Fellow
POSTECH 신소재공학과 조교수

위의 수축, 이완을 이행하는 단위 분자체들의 연속적인 연결은 6 μm 에 달하는 거시적인 움직임의 실현한 바 있다. 이러한 성공을 발판으로 하여, 차세대 분자기계가 단순 직선적 운동을 벗어나 더욱더 복잡하고 정교한 일을 수행하게 하고자 하는 연구들에 현 과학계는 많은 관심을 기울이고 있다.

분자기계에 요구되는 복잡한 기능들을 수행하기 위해서는 역할 분담 구조로의 접근이 필수적이다. 기능의 복잡성과 함께 분자기계 자체의 크기가 확장됨에 따라 지금까지의 유기분자를 뛰어 넘어, 고분자를 기계화하고자 하는 연구들이 최근들어 주목을 받고 있다.⁶ 이러한 가운데, 공중합체를 통한 기능 서열화를 하려는 시도들이 보고되고 있으나, 블록 공중합체는 정교한 합성이 어렵고 수율이 낮을 뿐만 아니라 공정 비용이 높으며 각 부분들을 설계하기 위해 많은 상호작용들을 고려해야 함에 따라 원하는 기능을 갖춘 분자기계를 설계하는데 있어서 큰 어려움이 따르고 있다. 이러한 한계점을 극복하고자, 서열을 완벽하게 조절할 수 있는 생체고분자(sequence-controlled biopolymer)가 대안 재료로써 새롭게 등장하고 있다.

서열 조절 생체고분자의 종류에는 대표적으로 다당류, 핵산, 폴리펩타이드가 있는데, 그 중에서도 우리는 고분자기계를 위한 재료로써 핵산에 크게 주목하고 있다. DNA, RNA와 같은 핵산은 서열을 인위적으로 쉽게 조절할 수 있고 고려해야 할 주요한 힘이 수소 결합과 정전기적 상호작용 밖에 없다. 이러한 특성을 살려 우리가 원하는 구조와 기능을 쉽게 유도할 수 있기 때문에 분자기계를 설계하는 재료로써 핵산은 매우 높은 잠재력을 지니고 있는 물질이라 할 수 있고, 실제로 핵산을 이용한 분자기계의 설계 연구는 현재 활발히 진행중에 있다.⁷ 본 특집에서는 고분자기계를 만들 수 있는 혁신적인 방법의 하나로, 핵산 분자기계의 시험관진화(*in vitro* selection)를 소개하고자 한다. 무수히 많은 무작위 핵산배열 속에서 원하는 기계적 거동을 수행하는 핵산 나노구조를 발굴해내는 새로운 시험관진화의 기술들을 제시하고, 이를 통해 선별된 핵산 고분자기계의 대표적인 예들을 살펴해보도록 하겠다.

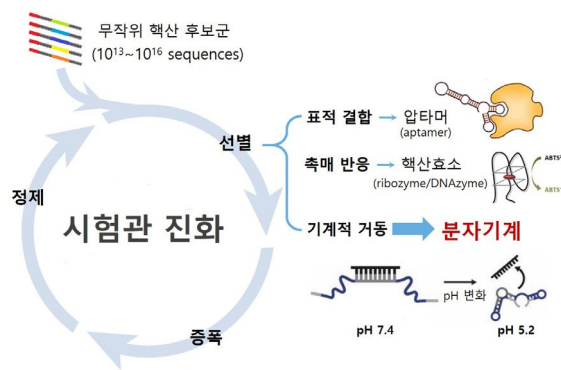


그림 1. 일반적인 시험관진화의 도식; 원하는 핵산의 기능에 따라 선별 과정을 다르게 설계할 수 있고, 기계적 거동의 선별 시 분자기계의 제작이 가능하다.

2. 본론

2.1 분자기계 발굴을 위한 시험관진화

시험관진화 기술은 선택과 증폭의 반복적인 과정을 통해 원하는 기능을 가진 핵산을 찾아내는 방법이다. 일반적으로 aptamer나 핵산효소(ribozyme, DNAzyme)를 찾는 용도로 활용되어 왔는데,^{8,9} 시험관진화라는 독특한 특성을 고려하면 분자기계를 발굴하는 새로운 방법으로 적용 가능하다. 우선 분자기계 제작으로의 적용을 말하기에 앞서, 시험관진화의 기본적인 방법부터 개괄적으로 소개하고자 한다. 예를 들어, aptamer를 찾기 위한 시험관 진화, SELEX(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)의 경우,¹⁰ aptamer가 될 무작위 핵산 후보군(random library)을 준비한 후, 목표물질과 반응하여 결합시킨다. 이 때, 무수히 많은 핵산 중에서 표적과 결합한 가닥만 골라내는데 이 과정을 선별이라고 한다. 그 선별된 가닥들은 연쇄중합반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 증폭시킬 수 있고, 증폭과 정제를 거쳐 농축된 후보군은 더욱 가혹한 조건(표적 농도 희석, 미세유체 세정, 유사분자를 사용한 음성 선택) 속에서 재선별의 과정을 거치게 된다.¹¹ 이 과정의 반복을 통하여 목표물질에 높은 친화성과 특이성을 보이는 aptamer를 효율적으로 발굴해 낼 수 있다.

위와 같은 시험관진화 실험을 설계하는 과정 중에서 가장 주목해야 할 부분은 선별 단계이다. 시험관진화는 선별 단계의 설계에 따라 발굴되는 대상과 기능이 달라지는 특성 때문에 aptamer와 핵산효소 등을 찾는 방법으로 널리 사용되어 왔다. aptamer를 찾고자 할 때는 표적분자와 결합하는 핵산 가닥을 선별하도록 실험을 설계하면 되고, 핵산효소를 찾을 때는 촉매 반응을 일으키는 핵산을 선별하도록 설계를 하면 된다(그림 1). 이와 비슷한 원리를 적용하여 기계적 거동을 하는 핵산 가닥을 선별하도록 시험관진화 과정을 변형할 수 있고, 따라서 분자기계가 선별, 증폭의 반복적 과정을 거쳐 발굴될 수 있다. 그 기계적 거동은 pH에 따라 접히거나 풀리면서 길이가 바뀌는 수축과 이완이 될 수도 있고,¹² 다른 핵산의 유무에 의해 말렸다가 펼쳐지는 움직임이 될 수도 있다.¹³ 특정한 거동을 수행하는 분자기계가 필요하다면 그 기능을 가진 핵산이 시험관 속에서 선별되도록 실험적인 환경을 설계하면 되는 것이다.

이처럼 최적화된 기능을 발현할 수 있는 조건을 조성하여 무수히 많은 무작위의 핵산배열 가운데 특정 분자기계를 선별한다는 점은 시험관 진화기술의 차별적 우월성을 잘 나타낸다. 지금까지의 분자 합성을 통한 분자기계의 제작은 반응물의 성질과 역할, 반응 메카니즘 등을 잘 파악하고 생성물을 예측해야 원하는 바를 얻을 수 있는 까다로운 과정이었다. 하지만 시험관진화는 선별 조건만 적절히 설계하면 반응 메커

니즘이나 각 염기서열의 역할을 알지 못하더라도 바라던 기능을 지닌 분자기계를 쉽게 얻을 수 있는 과정의 용이성을 소유하고 있다. 더 나아가 재료로 사용되는 핵산은 이미 생체 물질로써 체내 투입의 안정성을 확보하여 그 용도의 확장에 있어 상당한 잠재력을 갖고 있다 하겠다.

2.2 목표물 인식과 기계적 거동의 결합

생체 내의 다양한 생물학적 시스템은 표적과 결합했을 때 구조를 전환함으로써 다양한 기능을 수행하는 다른 자리 입체성 효과(allosteric effect)에 기반을 두고 있다. 여기서 우리는 표적물질의 인식과 구조변화의 기계적 거동의 결합에 주목할 필요가 있고, 이러한 메카니즘은 핵산 분자기계를 통해 구현이 가능하다. 핵산 aptamer는 생체 내의 여러 종류의 단백질, 금속 이온, 작은 유기 화합물 등을 표적으로 결합할 수 있을 뿐 아니라, 표적물질에 대한 친화성과 특이성이 매우 뛰어남을 증명해 왔다. 이러한 aptamer의 목표물 인식 능력은 핵산의 나노구조 내에서 기계적 거동과 다양한 방법으로 결합될 수 있기 때문에, 구조변경aptamer(structure-switching aptamer)와 같은 핵산 나노구조를 제작하는 연구가 현재 활발히 진행되고 있다.¹⁴

목표물 인식에 의해 유도되는 기계적 거동을 잘 활용한 대표적인 응용 예는 바이오센서이다.¹⁵ 예를 들어 구조변경aptamer는 표적과 결합했을 때 구조를 전환함으로써 다양한 방식의 신호를 내도록 설계가 가능하다.¹⁴ 기존의 센서들이 외부 자극에 반응해 질량이나 전하 등이 변하면서 신호를 전달

하는 방식을 고수함에 비하여, 구조변경aptamer는 특정 표적 리간드와 반응할 경우 2~3개의 다른 형태로 가역적으로 구조를 전환함으로써 광학적, 전기적, 생물학적인 신호를 전달한다(그림 2a, 위). 구조변경에 의한 신호발생 방법은 정확한 목표물질 인식에 의해서만 유도되기에 표적이 아닌 물질에 의한 비특이적 결합에 의해 유도되는 오류 신호를 효과적으로 제거할 수 있다. 더 나아가, 핵산 기반의 센서는 열역학적 평형에 따라 표적물질과 결합하기에 표적 농도 변화에 따른 가역적 신호차이를 발생할 수 있으므로 표적물질의 실시간 정량 탐지의 방법으로 사용이 가능하다.¹⁶

핵산 분자기계의 선택적 구조변경은 단순한 신호전달의 목적뿐만 아니라 효율적 약물 전달의 용도로도 활용될 수 있다.¹⁷ 비활성화되어 있던 핵산 복합체가 표적과 결합 시 구조가 전환되면서 원하는 약물을 방출하는 메카니즘을 장착함으로써 매우 효과적인 약물 전달을 수행할 수 있다(그림 2a, 아래). 이전에는 이러한 목적을 위한 핵산 복합체 제작에 있어서 aptamer를 무작위 배열에서 선별한 후에 구조변경의 기능을 갖도록 변형시켜 복합체를 만드는 과정을 거쳐왔다. 그러나 이러한 간접적 제작 방법은 표적물질에 의해 유도되는 기계적 거동의 특이성과 친화성이 현저하게 저하되는 문제가 있었다. 이러한 문제점을 해결하고자 시험관진화 기술의 적용이 고려되어 왔고, 이를 통해 목표물질에 의해 유도되는 구조변경을 일으키는 핵산 나노구조가 직접적으로 발굴될 수 있었다. 이러한 방법은 최적의 성능을 자랑하는 분자기계의 제작을 가능케 하고, 이는 약물 전달체뿐만 아니라 고성능 바이오센서로도 활용될 수 있다.

본 연구진은 실제로 시험관진화 기술을 적극 활용하여 구조변경aptamer를 발굴해낸 바 있다. 구체적으로 각각 다른 기능을 수행할 수 있는 3개의 도메인으로 구성된 DNA 복합체를 미리 제작하여 시험관 진화를 거침으로써, aptamer의 친화성과 특이성을 유지하면서도 효과적인 구조변경을 통해 부가적인 기능을 수행할 수 있는 DNA 나노구조를 발굴해내었다.¹⁷⁻¹⁹ 약물 전달체로서의 구조변경aptamer의 제작과정을 예로 들면, 중앙 도메인은 전달하고자 하는 약물을 선별할 수 있는 주머니 형태로 설계되고, 그 옆으로는 aptamer의 역할을 할 수 있는 무작위 서열 쌍, 그리고 양 말단에는 PCR을 통해 DNA 복합체를 증폭시킬 수 있는 프라이머 결합 자리가 위치된다(그림 2b). 이렇게 설계된 무작위 DNA 복합체의 초기 배열 숫자는 10^{13} 개에 달하고, 시험관진화의 과정을 통하여 목표물질(ATP)에 의해 구조변경을 일으키는 aptamer로써 선별된 바 있다(그림 2c).

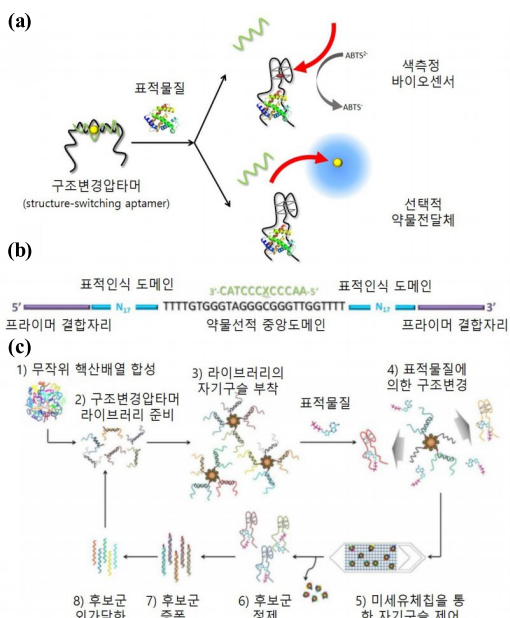


그림 2. 구조변경aptamer의 응용과 시험관진화: (a) 구조변경aptamer의 바이오센서와 약물전달체로서의 응용, (b) 구조변경aptamer의 시험관진화를 위한 무작위 핵산 라이브러리 설계, (c) 표적물질에 의한 구조변경을 목적으로 하는 시험관진화 도식.¹⁸

2.3 기계적 거동과 촉매 작용의 결합

생체 내에서의 촉매 역할은 단백질만이 할 수 있다는 통념을 깨고 촉매 활성을 띠는 RNA가 1981년 발견되었다.²⁰ 이

RNA 효소는 리보자임(ribozyme)으로 불리기 시작하였으며 핵산이 촉매 활성을 띌 수 있다는 놀라운 사실에 핵산 효소에 대한 연구가 활발하게 진행되었다. 더 나아가, 1990년 미국 연구진에 의해 처음으로 인공적인 리보자임이 제작되었으며,²¹ 1994년에는 DNA 효소(DNAzyme)까지 발굴된 바 있다.²² 자연적인 DNA는 이중 가닥 형태로 존재하기에 구조적으로 항상 일정하여 촉매 작용을 할 수 없고, 따라서 지금까지 자연에서 발견된 DNA 효소는 아직 없으며 현존하는 DNA 효소는 모두 인공적 합성체의 결과물이다.

지금까지 인공적으로 만들어진 핵산 효소들은 인산화 반응(phosphorylation), 아데닐화 반응(adenylation), 딜스알더 반응(Diels-Alder reaction), 알코올 산화 반응, 알데히드 환원 반응 등 다양한 촉매 작용을 할 수 있다.²³ 이와 같이 단백질 효소들이 수행하는 촉매 반응을 핵산 효소로 대체할 수 있다는 가능성이 제시됨으로써 시험관진화를 통해 발굴된 핵산 효소의 촉매 작용과 기계적 거동을 결합한 핵산 효소 분자기계를 활용하는 방안이 점차 마련되고 있다. 이렇게 준비된 분자기계는 환경모니터링, 의학적 진단 등의 분석용 센서, 표적 RNA의 연결 및 절단, 압타자임(aptazyme, 압타머와 핵산 효소의 결합 구조)을 이용한 리보스위치(Riboswitch) 설계 등으로 적극 활용될 수 있는 잠재력을 보유하고 있다.

아래 그림 3은 시험관진화로 발굴된 DNA 효소와 금 나노입자를 이용하여 설계한 이온 색측정(colorimetry) 센서의 대표적인 예시이다.²⁴ 여기에서 사용된 DNA 효소 시스템은 효소 가닥과 기질 가닥의 상보적 결합으로 구성되어 있다(그림 3a). DNA 효소 가닥은 납 이온이 있을 때 기질 가닥의 아데노신 자리를 가수분해 반응을 통해 자른다(그림 3b). 색측정 센서의 전체적인 구성은 DNA가 붙어있는 금 나노입자와 DNA 효소, 기질 가닥으로 이루어져 있으며 기질 가닥의 끝 부분은 금 나노입자의 DNA와 상보적으로 결합한다(그림 3c). 이 상보적 결합으로 인해 금 나노입자들은 납 이온이 없을 시에 결집되어 파란색을 띠게 된다. 하지만, 납 이온이

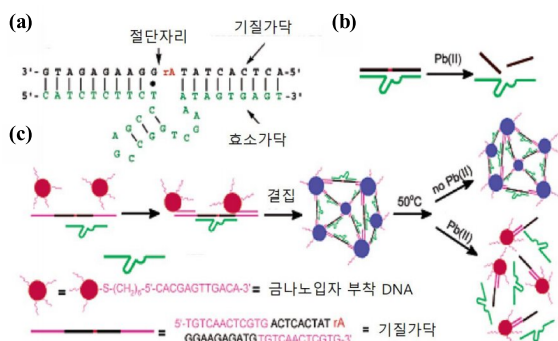


그림 3. DNA 효소의 기계적 거동을 이용한 색측정 바이오센서; (a) 효소 가닥과 기질 가닥으로 이루어진 DNA 효소 시스템의 이차 구조, (b) Pb(II)의 존재 하에 기질 가닥의 절단, (c) DNA 효소-금 나노입자 조립체와 납 이온 센서로 사용하기 위한 도식.²⁴

오면 DNA 효소가 기질 가닥을 자르게 되고 금 나노입자 간의 결집이 깨져 빨간색을 띠게 된다. 이와 같은 원리를 이용하여, 시험관진화를 통해 발굴된 핵산 효소의 선택적 거동은 육안으로도 표적 이온을 측정할 수 있는 색깔 변화로 변환되게 된다.

기계적 거동과 촉매 작용을 결합한 또 다른 예시로 인공적인 핵산 스위치가 있다. 예를 들면, 리보스위치는 특정 대사 산물의 유무에 따라 활성이 바뀌는 RNA로, mRNA의 번역을 조절하거나 특정 소분자를 감지하는 역할을 한다. 시험관진화의 적용 예로 Ellington 교수의 연구진은 특정 작동인자(effector)에 따라 2차 구조가 변하는 RNA 연결효소(ligase)를 시험관 진화를 통해 발굴한 바 있다.²⁵ 이 RNA 연결효소는 프라이머 결합 자리에 결합하는 핵산 작동인자에 의해 2차 구조가 바뀌면서 약 10,000배의 촉매 활성을 띠게 된다. 또한, ATP 압타머 도메인을 RNA 연결효소 서열에 삽입하여 ATP가 존재할 때만 촉매 작용이 활성화된 2차 구조를 갖는 리보자임을 설계하는데 성공하였다. 이외에도 tetracycline이나 theophylline과 같은 소분자들에 의해 mRNA의 번역이 조절되는 시스템을 비롯하여 구조 변화와 핵산 효소의 촉매 작용을 결합시킨 다양한 리보스위치가 현재 활발히 연구되고 있다.²⁶

2.4 환경 변화에 의한 기계적 거동

환경 변화(pH, 온도, 빛, 특정 이온 등)에 따라 특정한 거동을 보이는 분자기계는 센서, 약물 전달, 특정 세포 감지 등에 응용될 수 있을 것으로 기대한다. 핵산은 pH나 온도 등 주변 환경 변화에 따라 길이, 표면 전하, 상보적인 DNA의 상호작용 등이 변하기 때문에 이를 이용한 분자기계로 설계되기 적합하다. 대표적인 예로, Y모양의 DNA 뼈대구조와 DNA 연결체를 이용해 만든 DNA 하이드로젤은 온도 변화

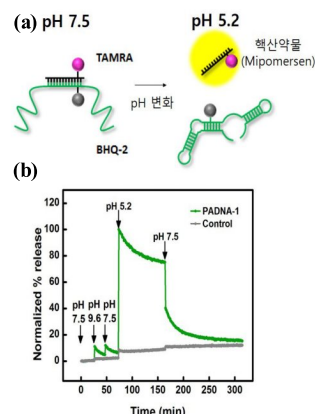


그림 4. pH 변화에 핵산약물을 선택적 방출하는 DNA 나노구조; (a) 시험관진화로 발굴된 DNA 나노구조는 생리학적 pH에서 세포 내 엔도솜 pH로 변화 시 핵산약물을 효율적으로 방출한다. (b) 핵산약물은 pH 감소에 의해서만 DNA 나노구조(PADNA)로부터 효과적으로 빠르게 방출됨이 확인된다.²⁹

에 따라 졸-겔 전이(sol-gel transition)를 일으킬 수 있다.²⁷ 또한, 단일 가닥의 DNA가 수은 이온에 의해 이중 가닥을 형성하게 하는 T-Hg-T 결합을 이용하여 특정 이온을 탐지하는 센서로도 활용이 가능하다.²⁸

시험관진화 기술을 이용하여 우리는 환경 변화에 의해 새로운 거동을 보이는 핵산 분자기계를 발굴해낼 수 있다. 본 연구진은 2016년, pH에 따라 2차 구조가 바뀌는 DNA 분자기계를 최초로 선별하여 이를 발표한 바 있다.²⁹ 이 DNA 나노기계(PADNA)는 pH에 따라 Mipomersen을 방출/결합할 수 있는 획기적인 능력을 갖추었다. 여기서 Mipomersen은 콜레스테롤 수치를 낮춰주는 미국식약청의 승인을 최근에 획득한 핵산 약물이다. 중성 환경(pH 7.5)에서 PADNA는 DNA 혼성화를 통해 Mipomersen과 결합하고 있다가 산성 조건(pH 5.2)이 되면 C-AH+ mispairing³⁰에 의해 안정화된 2차 구조를 형성하면서 Mipomersen을 방출한다(그림 4). PADNA는 산성조건에서 완전히 새로운 2차 구조를 만듦으로써 약물 방출량 차이가 약 700배에 달할 정도로 매우 높은 pH 민감도를 보이고, 이는 세포 내의 엔도솜(endosome)에 선택적으로 유전자 치료 물질을 전달할 수 있는 중요한 능력이라 하겠다. 이처럼 시험관진화를 통해 다양한 외부 환경 자극에 따라 선택적 거동을 수행하는 핵산 분자기계를 발굴할 수 있고, 이를 활용할 수 있는 분야는 매우 다채롭기에 앞으로 무한한 가능성을 내포하고 있다 하겠다.

3. 결론

지금까지 본 특집을 통해 핵산 분자기계를 만들 수 있는 새롭고 획기적인 방법으로써 시험관진화를 제시하였고, 관련된 예제들을 간략하게 소개하였다. 핵산은 합성고분자의 공중합체나 생체고분자인 단백질에 비하여 구조가 단순하고 고려해야 하는 상호작용의 종류가 적기 때문에, 원하는 기능을 나노구조 속에서 설계 및 구현하는데 상당히 용이하다. 따라서 서열 프로그래밍이 가능한 합성생체고분자인 핵산은 분자기계를 제작하는 재료로써 높은 가능성을 지니고 있다고 하겠다. 또한 핵산은 시험관진화라는 독특하고 효율적인 방법을 통해 특정한 거동을 보이는 분자기계로 발굴될 수 있다. 그 예로, 피분석물에 따라 기계적 거동이 바뀌는 압타머, 선택적 거동에 따라 촉매 활성이 바뀌는 핵산 효소, 환경 변화에 따라 구조가 변하는 핵산 기계를 본문에서 제시한 바 있다. 이와 같은 기능들은 서로 간의 체계적 결합을 통하여 더욱더 복잡한 기능들로 승화될 수 있을 것으로 판단되고, 미시세계뿐만 아니라 거시세계로의 확장 또한 가능할 것으로 기대된다. 이를 위해서는 분자기계의 다양한 응용 분야 개척과 함께 시험관진화와 같은 영리한 전략들을 적극 활용하는 것이 필요하다. 그러한 노력들이 뒷받침된다면 복잡한 운동

들을 원하는 시간, 장소, 순서에 맞춰 수행해 낼 수 있는 분자기계의 제작은 그다지 먼 미래의 일이 아닐 것이다.

참고문헌

1. A. Harada, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 456 (2001).
2. C. Cheng and J. F. Stoddart, *ChemPhysChem*, **17**, 1780 (2016).
3. V. Richards, *Nat. Chem.*, **8**, 1090 (2016).
4. W. R. Browne and B. L. Feringa, *Nat. Nanotech.*, **1**, 25 (2006).
5. G. Du, E. Moulin, N. Jouault, E. Buhler, and N. Giuseppone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12504 (2000).
6. U. Rauwald and O. A. Scheman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 3950 (2008).
7. W. Shu, D. Liu, M. Watari, C. K. Riener, T. Strunz, M. E. Welland, S. Balasubramanian, and R. A. McKendry, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17054 (2005).
8. D. H. J. Bunka and P. G. Stockley, *Nat. Rev. Microbiol.*, **4**, 588 (2006).
9. A. Serganov and D. J. Patel, *Nat. Rev. Genet.*, **8**, 776 (2007).
10. C. Tuerk and L. Gold, *Science*, **249**, 505 (1990).
11. S. S. Oh, K. M. Ahmad, M. Cho, S. Kim, Y. Xiao, and H. T. Soh, *Anal. Chem.*, **83**, 6883 (2011).
12. Y. C. Dong, Z. Q. Yang, and D. S. Liu, *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1853 (2014).
13. T. S. Shim, Z. G. Estephan, Z. X. Qian, J. H. Prosser, S. Y. Lee, D. M. Chenoweth, D. Lee, S. J. Park, and J. C. Crocker, *Nat. Nanotech.*, **12**, 41 (2016).
14. R. Nutiu and Y. F. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1061 (2005).
15. A. Vallee-Belisle and K. W. Plaxco, *Curr. Opin. Struc. Biol.*, **20**, 518 (2010).
16. B. S. Ferguson, D. A. Hoggarth, D. Maliniak, K. Ploense, R. J. White, N. Woodward, K. Hsieh, A. J. Bonham, M. Eisenstein, T. Kippin, K. W. Plaxco, and H. T. Soh, *Sci. Transl. Med.*, **5**, 213ra165 (2013).
17. S. S. Oh, K. Plakos, X. Lou, Y. Xiao, and H. T. Soh, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**, 14053 (2010).
18. S. S. Oh, K. Plakos, Y. Xiao, M. Eisenstein, and H. T. Soh, *ACS Nano*, **7**, 9675 (2013).
19. H. Qu, A. T. Csordas, J. P. Wang, S. S. Oh, M. Eisenstein, and H. T. Soh, *ACS Nano*, **10**, 7558 (2016).
20. K. Kruger, P. J. Grabowski, A. J. Zaug, J. Sands, D. E. Gottshling, and T. R. Cech, *Cell*, **31**, 147 (1982).
21. D. L. Robertson and G. F. Joyce, *Nature*, **344**, 467 (1990).
22. P. R. Breaker and G. F. Joyce, *Chem. Biol.*, **1**, 223 (1994).
23. S. K. Silverman, *Encyclopedia of Chemical Biology*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2008.
24. J. Liu and Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6642 (2003).
25. M. P. Robertson and A. Ellington, *Nat. Biotechnol.*, **17**, 62 (1999).
26. M. Famulok, J. S. Hartig, and G. Mayer, *Chem. Rev.*, **107**, 3715 (2007).
27. Y. Xing, E. Cheng, Y. Yang, P. Chen, T. Zhang, Y. Sun, Z. Yang, and D. Liu, *Adv. Mater.*, **23**, 1117 (2011).
28. A. Ono and H. Togashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4300 (2004).
29. F. Y. Fong, S. S. Oh, C. J. Hawker, and H. T. Soh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **128**, 1 (2016).
30. A. K. Jissy and A. Datta, *J. Phys. Chem. B*, **114**, 15311 (2010).