

基于 DNA 链置换反应的编码器逻辑运算模型研究

王子成^{1,2}, 豆根生³, 叶盟盟¹

(1. 郑州轻工业学院 电气信息工程学院, 郑州 450002; 2. 河南省信息化电器重点实验室, 郑州 450002;
3. 河南农业大学 理学院, 郑州 450002)

摘 要:作为自组装 DNA 计算领域中一门新技术, DNA 链置换反应在分子计算领域得到了广泛的应用. 基于自组装 DNA 计算原理, 设计了对应不同逻辑门的 DNA 分子电路. 基于 DNA 链置换反应机理构建了编码器逻辑电路的分子计算模型. 当输入 DNA 分子信号链时, 将不同分子浓度比的 DNA 分子逻辑门电路混合, 借助分子间的特异性杂交反应及分子间链置换反应, 最终可输出信号链分子. Visual DSD 仿真结果表明了本文设计的编码器逻辑计算模型的可行性与准确性. 为拓展分子逻辑电路的应用做出有益的探索.

关键词: DNA 自组装; DNA 链置换反应; 编码器; 逻辑电路

中图分类号: TP384

文献标志码: A

现代科技水平的快速发展对计算工具功能的拓展及计算模式的更新起到了前所未有的影响. 至今, 电子计算机在人们工作及日常生活中已经并将继续扮演着非常重要的角色. 但在许多工程及科学计算领域, 其计算能力已经无法满足需求. 于是, 科学家们试图在计算工具的能力上进行深度挖掘, 或者在计算模式的更新方面进行努力. 在此背景下, 诸如量子计算和 DNA 计算等新颖的计算模式便脱颖而出.

Adleman 基于生物实验的开创性研究成果, 将 DNA 计算从理论变为现实, 开创了生物计算的新纪元^[1]. DNA 计算是以 DNA 分子为材质, 以分子生物学理论及生物技术手段为基础而执行计算任务的新颖计算模式. 因其特殊的信息载体及信息存储形式, 突出的信息处理能力等优点, 已收到广泛关注, 经过全球科学家们的不懈努力, 目前已经取得了诸多标志性与阶段性的研究成果. DNA 计算模式的诸多优势使其在某些领域能够发挥特殊作用, 有望弥补甚至克服传统电子计算机的不足之处.

Seeman 首次提出并利用 DNA 分子构成自组装 Tile 结构, 建立了多种结构形式的模型^[2]. Mao 等人借助实验实现了利用自组装 DNA 计算求解累积异或运算^[3-4]. Rothmund 等人通过实验利用 DX Tile 结构实现了一维元胞自动机, 并分析和证明了实现任何元胞自动机的可行性, 实现了元胞自动机的 XOR 运算^[5]. Brun 基于 Tile 自组装加法及乘法运算模型展示了 DNA Tile 自组装的运算能力^[6].

近几年, 采用 DNA 链置换反应实现计算任务受到了广泛关注. Seeling 设计了各种数字逻辑电路^[7]. Zhang 等人提出的放大电路元件具有简单、快速、模块化、性能稳定等特点^[8]. 为 DNA 链置换技术实现大规模的级联电路奠定了坚实的基础^[9-10]. 钱璐璐使用 72 种、130 条 DNA 链组成数字电路, 计算四位二进制的平方根, 使用 112 种不同的 DNA 链组成四个相互联系的人工神经元. 通过猜心术游戏, 证明了用 DNA 分子构成的神经网络具有一定逻辑推理能力^[11-12]. Matthew 等人基于概率检测模型开展了 DNA 链置换研究^[13-14].

基于 DNA 链置换反应基本原理, 本文构建了不同 DNA 分子逻辑门. 在此基础上, 通过将一定分子浓度比的不同分子逻辑门溶液相混合, 构建了编码器电路的逻辑计算模型. 输入特定的 DNA 分子信号链, 通过

收稿日期: 2015-04-02; 修回日期: 2015-05-29.

基金项目: 国家自然科学基金(U1304620); 河南省教育厅科学技术研究重点项目(13A413371).

作者简介: 王子成(1976-), 男, 河南永城人, 博士, 研究方向为系统建模与仿真、纳米电子学等.

通信作者: 豆根生(1979-), 男, 河南濮阳人, 研究方向为电子与通信工程, E-mail: 39470993@qq.com.

一系列DNA分子间的特异性杂交或链置换反应,最终能够输出正确的DNA分子信号链.借助Visual DSD仿真平台,文中对4线-2线编码器电路的逻辑计算模型进行了仿真.该模型由DNA双链结构的门组成,在加入输入DNA分子信号链前,模型结构保持稳定不变.加入输入信号链,发生一系列链置换反应,最后输出正确的DNA分子信号链.该输出信号链可通过荧光标记或电泳条带进行检测,还可与纳米颗粒及蛋白质等结合,用于并行计算、密码集成、纳米电子学、疾病检测和生物医疗等研究领域.

1 研究基础及仿真环境

1.1 DNA链置换

DNA分子间链置换反应是指DNA单链与部分互补双链结构之间产生替代反应,能够释放出原有双链分子结构中的单链,从而形成新的双链分子结构的过程.该反应为一种自发反应,其驱动力源自于分子间的作用力.在DNA分子杂交系统中,不同单链分子间的结合力不同,通过输入较长单链而替代部分互补结构中结合力较弱的DNA单链,降低了系统自由能,使系统处于更加稳定的状态.通过控制输入信号链碱基组成及序列长度便可控制反应的趋势.简单理解,就是用较长DNA链取代较短DNA链.将被替代链作为输出信号,实现分子逻辑运算.DNA链置换反应根据黏性末端的个数可以分为:单极链置换反应和双极链置换反应,根据反应的方向性可分为:可逆置换和不可逆置换.基本的DNA链置换反应为单极不可逆置换,其基本过程如图1所示.

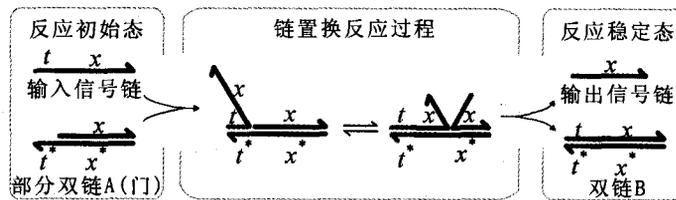


图1 DNA链置换反应的基本过程

第1步,单链 t^*x^* 和单链 x 通过自组装结合成具有黏性末端的双链DNA分子,以下称之为门.该结构中存储有效信息.

第2步,引入单链输入信号链 tx ,之前生成的门结构中黏性末端 t^* 先与该输入信号链的 t 区域通过碱基互补匹配进行结合;称区域 t 为小支点区域,区域 x 被称作识别区.通过分支迁移,单链 tx 可完全替代出单链 x 从而完成链置换反应.被替代出的单链 x 即为输出信号链.该反应不需要添加酶和与转录有关物质,仅需要一些简单的实验设备即可实现.因此,随着DNA纳米技术的深入发展,在计算中,DNA链置换反应将在DNA计算研究中发挥越来越大的作用.

1.2 Visual DSD

Visual DSD软件能够快速合成,并用于DNA链置换反应技术实施计算和分析^[14-15].该软件由编码区、设置区和显示区三个工作区域组成.在编码区通过编程设计DNA结构,并可设定DNA分子的物质的量及结合与分离的时间等.还可定义DNA分子结构中不同区域的序列.在设置区可选择计算模型的语法模式,有无限、默认、有限及详细几种情况.也可选择模拟模式,如随机模式、确定模式、适时模式等.该区域可以找到软件的使用手册,手册中正式定义了编码系统的语法.显示区可以看到计算系统的仿真结果,比如系统中的全部反应,反映过程图解,仿真的初始态和终止态,以及仿真数据图等.

1.3 编码器逻辑电路

逻辑电路是一种以二进制数制为原理进行离散信号的传输和处理,并能够进行数字信号的逻辑运算和操作的电路.有“与门”、“或门”、“非门”等三种基本形式,其输出结果由输入条件决定.逻辑电路只分高低电平,用二进制计数可将其分别表征为1,0信号.

利用二进制数字1,0将其按一定的规律排列,且使每组二进制代码都具有一定的特殊含义的过程称为编码.编码器是将信号或数据进行编制、转换后可用于通讯、传输和存储的信号形式的设备.具有编码功能的

逻辑电路称为编码器。

本文设计的分子编码器实现将 4 输入信号编码为自然二进制数. 该编码器有 4 个输入通道, 分别为 I_0 、 I_1 、 I_2 、 I_3 , 每次只有一个通道输入信号为逻辑 1, 输出由 2 位二进制数表示, 分别对 4 个通道的编码. 根据该编码器的功能列出其功能表, 如表 1 所示.

每次输入 $I_0 \sim I_3$ 中只有一个为逻辑 1, Y_1 和 Y_0 分别表示两位二进制数输出的高位和低位. 如: 当 I_0 为逻辑 1 时, $Y_1 = 0, Y_0 = 0$; 当 I_1 为逻辑 1 时, $Y_1 Y_0$ 为 01. 由编码器功能表 1 可得到如下逻辑表达式:

$$Y_1 = \bar{I}_0 \bar{I}_1 I_2 \bar{I}_3 + \bar{I}_0 \bar{I}_1 I_2 I_3, \tag{1}$$

$$Y_0 = \bar{I}_0 I_1 \bar{I}_2 \bar{I}_3 + \bar{I}_0 \bar{I}_1 \bar{I}_2 I_3. \tag{2}$$

因本文中设计的分子逻辑门均含有两个输入信号, 所以对应两输入逻辑表达式可变形为如下:

$$Y_1 = \bar{I}_0 \bar{I}_1 (I_2 \bar{I}_3 + \bar{I}_2 I_3), \tag{3}$$

$$Y_0 = \bar{I}_0 \bar{I}_2 (I_1 \bar{I}_3 + \bar{I}_1 I_3). \tag{4}$$

根据(3)式和(4)式设计了 4 输入—2 输出编码器的逻辑电路, 如图 2 所示.

表 1 4 线—2 线编码器功能表

输入				输出	
I_0	I_1	I_2	I_3	Y_1	Y_0
1	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	1
0	0	1	0	1	0
0	0	0	1	1	1

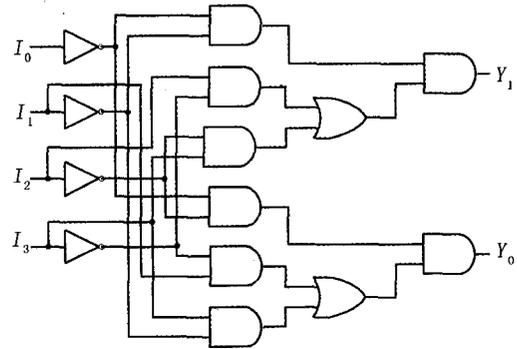


图 2 编码器逻辑电路

图 2 中的逻辑电路由 8 个与门、2 个或门以及 4 个非门组成. $I_0 \sim I_3$ 分别表示 4 位输入信号, Y_1 和 Y_0 表示输出信号. 将设计的分子逻辑门替代编码器逻辑电路图中的逻辑门即可得到分子逻辑电路.

2 编码器逻辑运算模型及仿真实验

2.1 逻辑门设计

最基本的逻辑电路为门电路, 有“与”门、“或”门及“非”门三种基本形式. 门电路科认为一种条件开关, 在一定条件下打开, 在其他条件下关闭. 门电路处于打开状态时允许某些信号通过, 处于关闭状态时则阻止通过. 基于 DNA 连置换反应原理, 本文设计了分别对应“与”门、“或”门及“非”门等三种逻辑门电路的分子结构, 见图 3 所示.

图 3(a)有黏性末端的双链 DNA 分子为基本结构, 该分子结构连同两条输入信号链 ta 与 tb 一起构成“与”门分子结构. 根据与门逻辑电路的特点及 DNA 链置换反应的机理可知, 只有当输入信号链 ta 与 tb 同时参与反应时, 才能从基本结构中置换出单链 DNA 分子 bc , 从而形成输出信号链, 最终实现“与”运算. 具体详细运算过程见图 3(a)所示. 在级联反应形式的 DNA 链置换反应中, 输出信号链 bc 又可作为输入信号链参与下一级 DNA 连置换反应. 本文的与门分子结构中, 子序列 t 中由 6 个碱基组成, 而子序列 a, b, c 分别含有 20 个碱基. 如果想增加与门分子结构中的分子信号链, 可通过增加门结构中的识别域即可实现.

图 3(b)中带有黏性末端的双链 DNA 分子为基本结构, 该分子结构与两条输入信号链 dif 与 etf 中的任意一条信号链一起均可构成“或”门分子结构. 由“或”门逻辑电路的特点可知, 当输入信号链 dif 与 etf 至少二者之一参与反应时, 即可从基本结构中置换出单链 DNA 分子 f , 此为输出信号链, 从而实现“或”逻辑运算. 具体详细运算过程见图 3(b)所示.

图 3(c)中为“非”门的双链 DNA 分子基本结构. 在“非”门形式的 DNA 分子结构中, 单链 DNA 分子 tg 与 gh 仅能存在其一. 其中一条单链 DNA 分子是另外一条单链的非逻辑运算结果. 当输入信号单链为 tg 时, 通过与带有黏性末端的 DNA 分子间的连置换反应, 可置换出作为输出信号链的单链 DNA 分子 gh . 具体详细运算过程见图 3(c)所示.

2.2 编码器分子逻辑模型

本节构建的 4 输入—2 输出编码器分子逻辑运算模型,具体如图 4 所示。

在图 3 中的分子模型中,分子与门和分子或门分别替代逻辑电路中的逻辑门,分子非门则采用两种不同的 DNA 链表示逻辑 1 和逻辑 0,故 4 个非门对应 8 种 DNA 链作为输入信号,分别表示为 $I_{00}, I_{10}, \dots, I_{03}, I_{13}$,通过对应的 8 个分子放大器将输入信号放大。在逻辑电路中,输入信号 $I_0=1$ 对电路输出结果无影响,但为了保留逻辑电路的完整性,确保分子逻辑电路的鲁棒性,分子逻辑电路中仍然保留这个信号。图中链 Y_1 和链 Y_0 作为输出信号,分别对应逻辑电路中的输出信号 Y_1 和 Y_0 ,同样分别加入对应的分子放大器,确保输出信号链的浓度。图中标注数字表示各 DNA 分子的物质的量浓度。在分子逻辑电路中,当输出信号链 Y_1 或链 Y_0 的浓度增加时,输出信号 Y_1 或 Y_0 为逻辑 1;无信号链 Y_1 或链 Y_0 产生时,输出信号 Y_1 或 Y_0 为逻辑 0。

2.3 仿真实验

在 Visual DSD 软件环境下,选择默认的计算反应模型和随机反应模式,对本文的分子运算模型进行仿真。也可以通过编程设置参数。程序如下:

```
directive duration 1000.0 points 1000
directive plot <t ->; <y0>; <y1>
directive scale 100.0
def bind=0.0003 (* /nM/s *)
def unbind=0.1126 (* /s *)
```

上述的仿真实验中,DNA 分子间的连置换反应时间设定为 1000 s,数据采集频率为 1000 次。因此,每 50 s 便可获取一次数据。仿真实验中的第 2 行执行的结果表示画出输入链($ta \sim th$)及输出链(y_1, y_0)的浓度曲线命令。因此,通过该实验能够实时观测到输入信号链与输出信号链的量。仿真实验中的第三行设定了 DNA 模块数量的规模。设定模块的量是 x ,但是实际在计算模型中的量是 $100x$ 。仿真实验中的最后两行定义了绑定的时间和没有绑定的小支点。

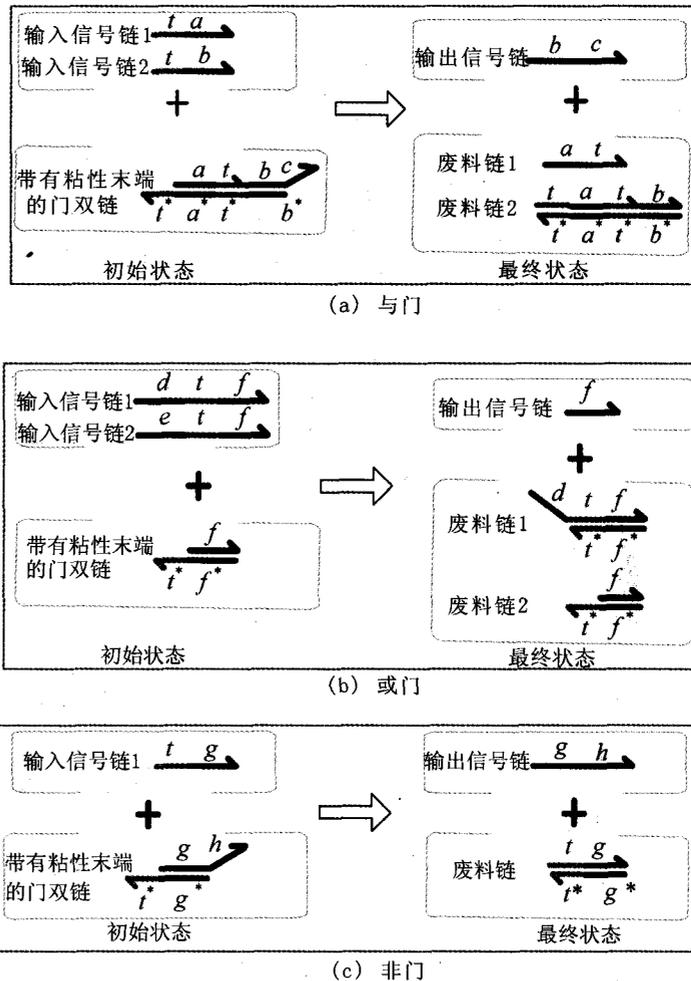


图 3 三种基本逻辑门电路的初始状态和最终状态分子结构

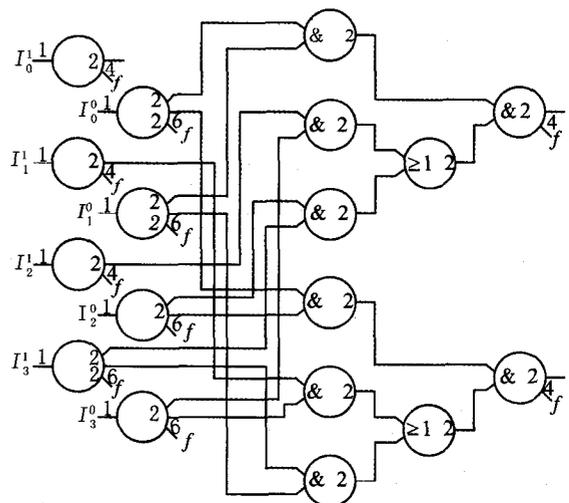
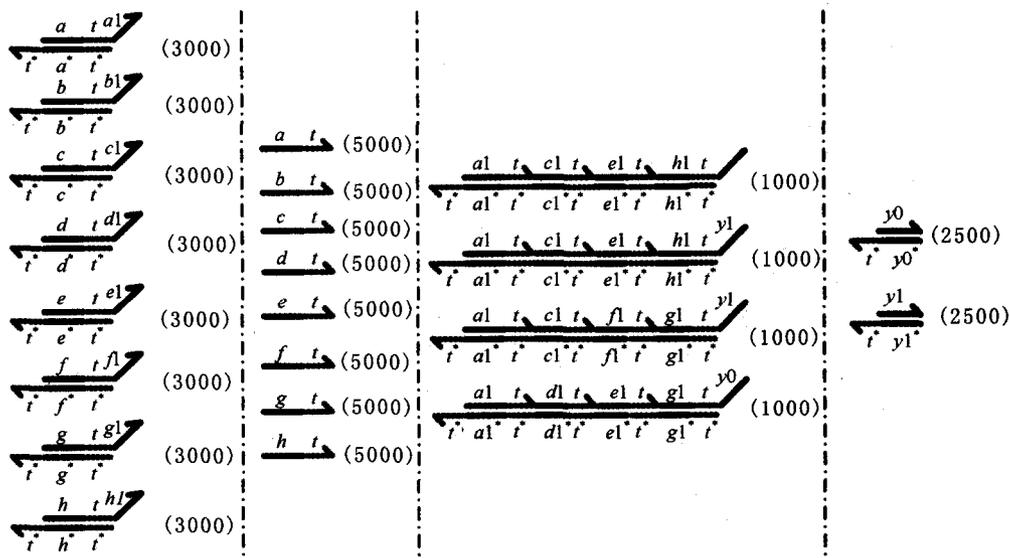


图 4 编码器逻辑分子模型

根据上述分子逻辑门及程序代码中的参数设定. 在 Visual DSD 环境中, 对基于 DNA 连置换反应的由门电路组成的编码器逻辑电路进行了仿真实验. 通过编程, 在仿真软件中设计出了由 DNA 分子组成的编码器逻辑电路, 如图 5 所示. 该模型中每个模块后的数字即为该模块的内容. 为了增加系统敏感性, 本文中增加了用于放大输入信号链 DNA 分子的信号放大器. 图 5a 显示了信号放大器的所有组件. 在图 5b 中, “燃料”链被放大. 当输入信号链 ta 时, 它将和分子放大器通过连置换反应释放出单链 DNA 分子 $atal$, 而信号链 at 的加入又可从新生成的分子结构的逻辑门中置换出 DNA 单链 ta (当然, 该反应中, 先前释放出的单链 $atal$ 也可能置换出单链 ta . 所以, 通过加大燃料链的浓度, 相对于单链 $atal$ 而言, 将有更多的单链 at 参与了 DNA 分子间的链置换反应, 从而起到保护输出信号链 $atal$ 的目的). 通过这种循环, 便可实现用少量的输入信号链产生大量输出信号链的目的, 从而达到放大的作用. DNA 分子所组成的门($gates$, 图 5c, 5d) 分别对应逻辑电路中的门($vgate$, 图 2). 图 5c 对应“与”门, 图 5d 对应“或”门. 有 y_1 或 y_0 生成时其值表示为 1, 否则, 其值表示其为 0.



(a) 放大的输入信号. 括号中的数字代表该模块的数量; (b) 放大的燃料链及数量; (c) 计算模块中的与门及数量; (d) 计算模块中的或门数量.

图5 由DNA模块组成的编码器的逻辑模型

表 2 中给出了对应于不同输入信号的 DNA 信号链. 该逻辑运算模型中含有 4 个输入 ($I_0 \sim I_3$), 对应于每个输入仅存在有“0”和“1”两种状态. 本文中采用两条 DNA 链分别表征这两种状态. 因此共存在 8 种输入信号链. 由功能表 1 可知, 每一次添加 4 个输入信号链. 该实验中, 每种用作输入信号的 DNA 链加入量都为 100 个. 由于本文的连置换反应中引入了分子放大器, 所以, 该 DNA 分子间的置换系统对每种输入信号链都有足够的敏感性. 在后面将分析这 4 种实验的结果.

表 2 输入信号与相应的 DNA 信号链间的对应关系

输入信号	$I_0=0$	$I_0=1$	$I_1=0$	$I_1=1$	$I_2=0$	$I_2=1$	$I_3=0$	$I_3=1$
NDA 链	ta	tb	tc	td	te	tf	tg	th

3 仿真结果与分析讨论

在 Visual DSD 软件平台中构建该分子逻辑模型, 并进行仿真, 得到 4 种输入情况的仿真结果, 4 条输入链和 2 条输出链的浓度变化曲线, 如图 6 所示.

图 6 中, 用于表征纵坐标的输出信号链分子浓度比是指输出信号链的分子浓度所占整个反应体系中所有分子浓度的比值, 仿真实验中反应时间为 1000 s. 在该时间段内, 4 种输入信号链的浓度的变化情况基本

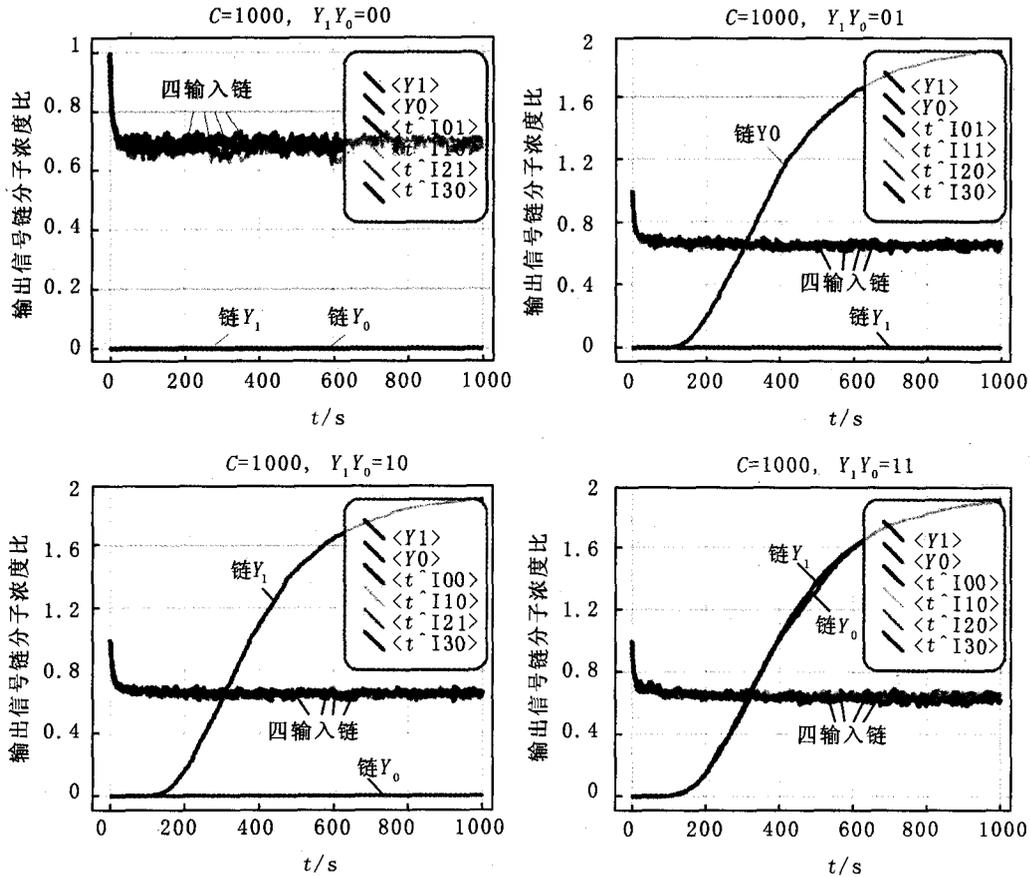


图6 编码器分子模型仿真结果

一致,且大致可划分为两个阶段:第 1 阶段,在 0~200 s 之间,输入信号链的 DNA 分子浓度急剧降低,这是因为在开始阶段,刚刚加入的高浓度输入信号链和分子放大器之间发生了高度并行性的 DNA 链置换反应,促使输入信号链浓度的快速下降;而在 200 s 后,输入信号链的浓度则呈现出波动性变化形式,该阶段中信号链的浓度基本上保持不变.当产生输出信号链时,输出信号链的浓度首先没有任何变化,因为编码器分子逻辑模型的反应为级联反应,下一级的输入信号链是由上一级的输出信号链实现,故置换反应需要一定的时间间隔.大约在 1200 s 后,有相应的反应物生成,开始输出信号链,此后, DNA 分子间的反应速度则随着反应物的浓度的增加而加快,随着反应进程的继续进行,反应物浓度逐渐减低,反应速度也随之下降.

在上述的 4 种输入情况中,当输入信号为 1000 时,则无输出链信号链生成,此时系统的输出信号为 00;当输入信号为 0100 时,有信号链链 Y_0 输出,表示此时的输出信号为 01;当输入信号为 0010 时,有信号链 Y_1 输出,表示输出信号为 10;当输入信号为 0001 时,将同时输出信号链 Y_1 和 Y_0 ,表示此时有信号 11 输出. 4 种输出信号均符合预期结果,表明该分子模型可以实现 4 线-2 线编码器功能.

4 结 论

本文基于自组装 DNA 计算机理,针对逻辑运算中的基本门电路,首先构造相应的 DNA 分子结构模型.在此基础上,结合 DNA 链置换反应原理,构建了编码器逻辑电路的分子计算模型.为了更好地获得作为输出信号的信号链,文中引入了分子放大器,通过设定不同的分子浓度,可实现相应 DNA 分子信号链间的循环反应,能够有效地促进输出信号链的生成,最终达到放大输出信号的目的.

采用 visual DSD 软件,对本文设计的门子逻辑门及所构建的编码器逻辑电路模型的可行性及准确性进行了验证.仿真结果表明,本文所构建的模型具有以下特点:(1)输出信号链生成率较高.表明了该模型的正

确性,为进一步的拓展研究提供了依据。(2)本文的仿真实验中试验温度设定为常温,对实验条件要求低,误差小,有利于本文计算模型进一步生化试验。(3)本文构造的模型具有很好的信息隐藏和逻辑判断能力。

上述结果表明,DNA链置换反应无论在算法理论研究还是实际操作中都有广泛的应用前景。随着生物实验技术手段的不断进步,它必将有力地推动DNA计算的发展,为密码学,计算机科学,以及医学等方面的研究提供新的思路。同时,为拓展纳米级的分子逻辑电路的研究应用做出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] Adleman L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems[J]. *Science*,1999,266(5187):1021-1024.
- [2] Seeman N C. DNA nanotechnology: novel DNA constructure[J]. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*,1998,27:225-248.
- [3] Mao C, Sun W, Seeman N C. Designed two dimensional DNA Holliday junction arrays visualized by atomic force microscopy[J]. *Journal of the American Chemical Society*,1999,121(23):5437-5443.
- [4] Mao C, LaBean T H, Reif J H. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-crossover molecules[J]. *Nature*,2000,407(6803):493-496.
- [5] Rothmund P W K, Papadakis N, Winfree E. Algorithmic self-Assembly of DNA Sierpinski triangles [J]. *PLoS Biology*,2004,2(12):2041-2053.
- [6] Brun Y. Arithmetic computation in the tile assembly model: Addition and multiplication[J]. *Theoretical Computer Science*,2006,378(1):17-31.
- [7] Seelig G, Soloveichik D, Zhang D Y. Enzyme-free nucleic acid logic circuits[J]. *Science*,2006,314(8):1582-1588.
- [8] Zhang D Y, Turbereld A J, Yurke B, et al. Engineering Entropy-driven Reactions and Networks Catalyzed by DNA[J]. *Science*,2007,318:1121-1125.
- [9] Zhang D Y, Seelig G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions[J]. *Nature chemistry*,2011,3(2):103-113.
- [10] Zhang D Y, Winfree E. Control of DNA Strand Displacement Kinetics Using Toehold Exchange[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2009,131(47):17303-17314.
- [11] Qian L L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Science*,2006,332(6034):1196-1201.
- [12] Qian L L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Nature*,2011,475:368-372.
- [13] Matthew R L. Design and Analysis of DNA Strand Displacement Devices using Probabilistic Model Checking[J]. *Journal of the Royal Society Interface*,2012,9(72):1470-1485.
- [14] Matthew R L. Visual DSD: a design and analysis tool for DNA strand displacement systems[J]. *Bioinformatics*,2011,27(22):3211-3213.
- [15] Phillips A, Cardelli L. A programming language for composable DNA circuits[J]. *Journal of the Royal Society Interface*,2009,6(4):419-436.

The Research of Encoder Logic Operation Model Based on DNA Strand Displacement Reaction

WANG Zicheng^{1,2}, DOU Gensheng³, YE Mengmeng¹

(1. School of Electrical and Electronic Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002, China;

2. Henan Key Laboratory of Information Appliances, Zhengzhou 450002, China;

3. College of Sciences, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China;)

Abstract: As a new technology and its outstanding advantages in DNA self-assembly computing, DNA strand displacement reaction has been widely used on molecular computing field in recent years. Based on the principle of DNA self-assembly computing, logic circuit models of different logic gates were constructed. And then, the encoder logic operation models were designed according to DNA strand displacement reaction theory. when the DNA signal strands are input with others DNA strands corresponding to different logic gate molecular circuits, the new DNA signals strands can be output after a series of reactions among DNA strands. The simulation results achieved in Visual DSD software show that it is feasible and accurate for the encoder logic design operation model constructed in this paper, which is helpful for the application of molecular logic circuit research.

Keywords: DNA Self-assembly; DNA strand displacement reaction; encoder; logic circuit