

DNA 链置换技术的研究现状与展望

姚莉娜, 田桂花, 叶盟盟, 赵涛涛, 崔光照, 王延峰

(郑州轻工业学院 电气信息工程学院, 河南 郑州 450002)

摘要:综述了利用 DNA 分子元件构造人工逻辑生化电路的新技术——DNA 链置换技术在构造逻辑门运算模型、生化逻辑电路与神经网络、DNA 纳米机器人、DNA 反应网络等领域的研究进展,并通过
对半加器/全加器逻辑运算模型和编码器逻辑运算模型的设计及仿真,对 DNA 链置换技术的相关应用进行了实验验证.在此基础上提出:构建运动及功能型 DNA 纳米机器,整合 DNA 逻辑门、自底向上地构建 DNA 计算机体系结构,将是 DNA 链置换技术应用的发展方向.

关键词:DNA 链置换;逻辑门运算模型;生化逻辑电路;DNA 纳米机器人;DNA 反应网络

中图分类号:TM711 **文献标志码:**A **DOI:**10.3969/j.issn.2095-476X.2014.01.003

Current situation and prospect of DNA strand displacement technology

YAO Li-na, TIAN Gui-hua, YE Meng-meng, ZHAO Tao-tao, CUI Guang-zhao, WANG Yan-feng

(College of Electric and Information Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: DNA strand displacement as a new kind of technology has been used in the construction of artificial biochemical logic circuit depending on the DNA molecular component. The research progress of DNA strand displacement technology in many fields was reviewed, including logic gate operation model, biochemical logic circuit and neural network, DNA nanorobotics, DNA reaction network and so on. The related applications of DNA strand displacement technology obtained experimental verification through the design and the simulation of half adder/full adder and encoder logic operation models. Based on these, it was put forward that constructing dynamic and functional nanomachines, integrating DNA logic gates and building DNA computer system structure were to be the development direction of application of DNA strand displacement technology.

Key words: DNA strand displacement; logic gate operation model; biochemical logic circuit; DNA nanorobotics; DNA reaction network

收稿日期:2013-11-15

基金项目:国家自然科学基金项目(61070238, 61272022, U1304620);河南省基础与前沿技术研究计划项目(122300413211, 132300410183);河南省创新型科技人才队伍建设工程支持项目(124200510017);郑州市科技人才队伍设计划(科技领军人才)项目(131PLJRC648),河南省教育厅科学技术研究重点项目(13A413371)

作者简介:姚莉娜(1979—),女,河南省息县人,郑州轻工业学院讲师,硕士,主要研究方向为电子电路信息技术.

通信作者:王延峰(1973—),男,河南省南阳市人,郑州轻工业学院教授,博士,主要研究方向为生物信息与智能优化计算.

0 引言

20世纪下半叶,传统计算机的蓬勃发展主要是基于硅基材料的微电子器件的不断更新换代。目前,在以硅基材料为基础、CMOS器件为主流的半导体集成电路技术中,主流产品的特征尺寸已缩小至 $0.1\ \mu\text{m}$ 级。据国际权威机构预测,到2016年,微电子器件的最小特征尺寸将缩小到 $10\ \text{nm}$ 级。然而,同任何事物一样,硅基CMOS的发展也有其产生、发展、成熟和衰亡的过程,不可能按照摩尔定律所揭示的规律长期发展下去。随着特征尺寸的缩小,最终将达到器件结构的诸多物理限制。与此相对应,受运算速度和存储容量的限制,传统计算机目前尚无法对难解问题进行有效求解。但同时,随着社会发展和科技进步,工程领域内也在不断地涌现出许多新的复杂或巨复杂系统,在对这些复杂系统的研究中,各种棘手的问题又随处可见,如大数分解问题、椭圆曲线上的离散对数问题等。这些问题不仅存在范围广泛,而且在计算机理论科学的研究中也具有十分重要的地位。

为了满足日益增长的大规模和超大规模计算需求,发展高性能计算和提高计算性能迫在眉睫。目前发展高性能计算有2条途径:一是基于现有的半导体集成电路技术,该途径可以通过提高并行处理能力来实现。事实上,随着超级计算机体系结构和算法研究的日臻成熟,利用超级计算机所提供的并行计算资源,通过资源或空间重叠的方式来求解困难类问题已经取得了重大进展,但利用并行处理技术来求解复杂问题的能力仍然不够。二是突破硅半导体器件框架,发展非传统的新技术,如超导计算、量子计算、生物计算与光计算等。提高计算性能可以从2方面着手,即自顶向下规划(top-down planning)和自底向上设计(bottom-up design),前者致力于硬件方面的研制,而后者则致力于计算模型和算法设计,从根本上突破传统计算机与电子技术的局限。量子计算和DNA计算都为求解复杂问题开辟了崭新的思路。

DNA自组装计算是以DNA分子作为材料,以现代分子生物技术为工具,用来求解复杂计算问题和构建可计算装置的一种新的计算模式。近年来,随着DNA自组装计算的发展,越来越多的分子生物技术被应用其中。DNA链置换技术是近年来生物计算领域出现的一种新方法,因其操作简单而成为

DNA自组装计算中的常用方法。

DNA链置换是一种动态DNA纳米技术,是在DNA自组装技术的基础上发展出来的。它利用DNA分子单链间的粘贴,通过与引发链反应,释放出DNA单链产物。这项技术具有自引发性、灵敏性和准确性等特点。近几年,链置换技术发展迅速,链置换级联反应实现了相邻逻辑模块间的动态连接,使研究人员在构建纳米级大规模复杂逻辑电路方面具有了可能性,在此基础上,借助生物分子器件的信息存储大容量、高速并行计算、可编程仿真等优点,现已成为研究者关注的重点方向,并在分子计算、纳米机器以及疾病的诊断和治疗等领域都得到深入的研究。本文将在分析链置换反应机理的基础上,综述DNA链置换技术在构建逻辑门运算模型、生化逻辑电路与神经网络、DNA纳米机器人、DNA反映网络等领域的研究进展,并对该领域现阶段存在的问题及努力方向进行探讨。

1 DNA链置换反应机理

DNA作为生物遗传信息的载体,由4种碱基即腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)组成,通过碱基互补配对原则(A与T配对,G与C配对)形成双螺旋结构。DNA链置换是指1条单链DNA置换出部分复合物中原绑定链的反应过程。当互补链的长度变化时,形成双螺旋结构的结合力也有所差异。链置换反应即巧妙利用这一特点,使得DNA分子在杂交系统中逐渐过渡到熵不断增加、自由能趋于稳定的状态,从而实现长互补链置换出短互补链的过程。链置换反应的关键技术在于小支点的巧妙设计,小支点区域通常由4—6个碱基序列组成^[1-3],其反应速率可通过调节碱基的个数而得到控制,并随着碱基个数的增加呈指数比例增长。在DNA链置换反应过程中,采用DNA单链形式作为输入和输出信号,并为相邻2个生化逻辑门间的级联做前期准备。

DNA链置换反应经历了3个阶段,如图1所示:第1阶段是反应初始化过程^[4],该过程始于小支点区域 3^* ,区域 3^* 与区域3通过一定的结合力形成互补双链;第2阶段是分支迁移过程,初始化完成后,输入单链的识别区域2会逐渐替代原绑定链的区域2,即实现了分支迁移;第3阶段是输出信号产生过程,当区域2被完全替代后,原绑定链就会从部分双链复合物上脱落下来,形成输出,如红色链1-2。

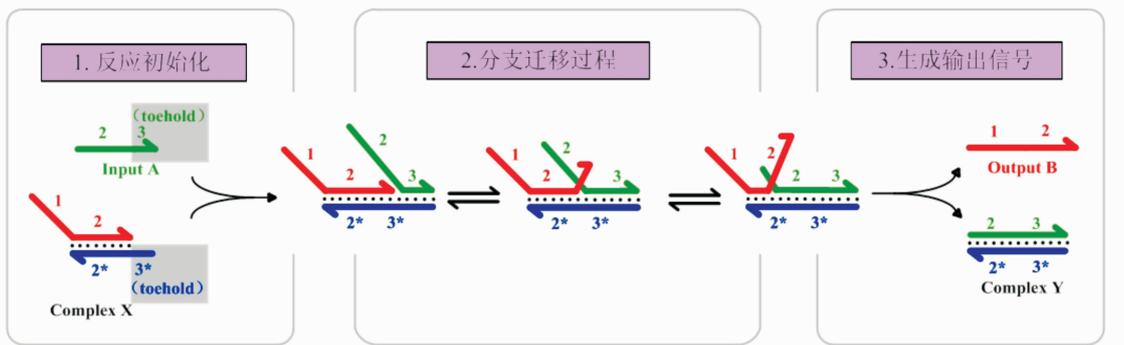


图1 链置换反应过程

2 DNA链置换技术的应用

由于DNA链置换方法突破了以往结构DNA纳米技术的静态思维限制,可以实现2个生化反应的级联以及纳米尺度的运动或能量转换,所以已广泛应用于逻辑门运算模型、生化逻辑电路与神经网络、DNA纳米机器人、DNA反映网络等领域。

2.1 逻辑门运算模型

生物分子器件凭借着信息存储容量大、可高速并行计算、具有可编程性等优点,得到了广泛应用。随着纳米技术的不断进步,从最先构建的DNA Tile到现在的链置换技术,由此实现的逻辑门种类繁多、方法各异。2000年,C. Mao等^[5]应用三交叉DNA Tile构建了异或(XOR)逻辑门,开创了纳米逻辑电路研究的先河。随后,Y. F. Wang等^[6-7]利用改进的三交叉DNA Tile构建了一系列逻辑门模型,并进一步实现了半/全加器、半/全减器的逻辑运算。

2001年,Y. Benenson等^[8]提出了基于酶催化而执行算术计算的DNA分子自动机,这为应用生物分子来解决逻辑计算问题开辟了新道路。2002年,M. N. Stojanovic等^[9]研制出基于脱氧核酶的逻辑门,但其受限于环境因素的影响,不适用于体内。此后,研究者在此基础上做出了一系列的改进工作,如通过增加茎-环结构来提高其性能。2005年,R. Penchovsky等^[10]首次利用aptamer调节RNA酶的活性方法,构建出一系列逻辑门,为这一领域的发展做出了开创性的探索。2006年,G. Seelig等^[11]提出以DNA寡核苷酸作为输入输出信号构建布尔逻辑门(AND,OR,NOT)的设想,并对此进行了实验验证,为逻辑电路的搭建提供了更大的可能性。与电子电路中设置阈值的方法相似,在生化电路中同样设有阈值,用来抑制微弱信号的泄漏,使最终结果达

到理想的“关”状态;通过外加燃料信号,使衰减信号放大/恢复,从而使最终结果达到理想的“开”状态。因此,生化电路具有同电子电路等效的逻辑表达效果。

2012年,C. Zhang等^[12]基于链置换机理首次构建了逻辑“与”和“或”的分子计算模型。此设计将DNA自组装与链置换技术相结合,采用DNA单链作为输入信号,经过特异性识别及链置换反应,使自组装初始结构发生了变化,最终释放出特定的分子信号作为逻辑门的输出。此计算模型具备以下优点:1)可依据DNA自组装结构电泳迁移率的不同输出计算结果;2)计算系统可在室温下自动触发;3)可混合输入信号,进行并行置换。2013年,W. Li等^[13]提出了以链置换技术为反应原理的三输入逻辑门的构建方法,这为多输入逻辑电路的构建提供了新思路。

笔者所在课题组在逻辑门运算模型方面也做了相关研究与探讨。2012年,在深入研究链置换原理的基础上,利用链置换技术设计了半加器/全加器运算模型。由链置换级联反应实现的半加器/全加器,与先前由改进的三交叉分子所构建的半加器/全加器^[7-8]相比,其逻辑门的设计更加标准化、模块化,在处理不同的逻辑问题时,具有更加广泛的通用性。其逻辑算法包括“与”、“或”和“非”3种基本的逻辑操作,半加器电路图如图2所示。

其逻辑运算实现方法为:“和位”值通过2位加数的XOR运算获得,“进位”值通过2位加数的AND运算获得,由此便得到一位半加器的数字逻辑电路模型。向生化反应电路转换的过程中,为了避免假输出的错误影响,引入了双逻辑的概念,即将一个数的真假值都表示出来的方法。依照等效转换关系,可将半加器的数字逻辑电路转换为双逻辑电

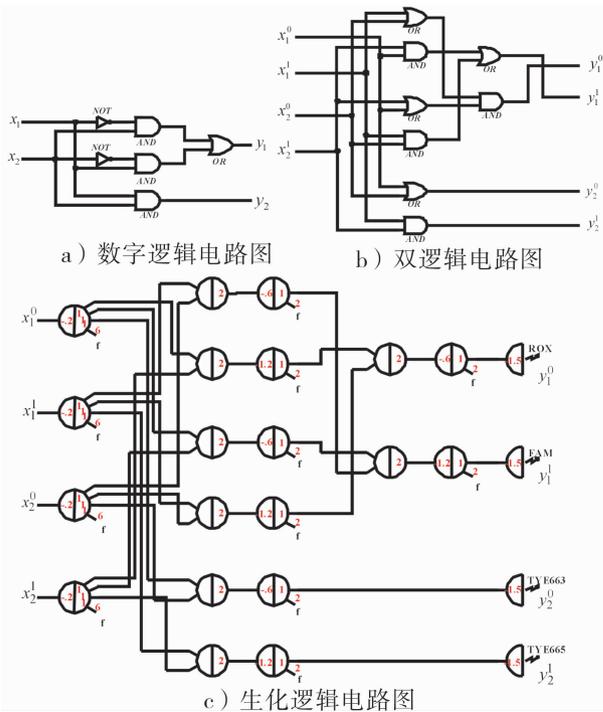


图 2 半加器的电路图

路. 对于双逻辑电路, 可等效转换为用一定浓度的 DNA 链来表达特定逻辑状态值的生化逻辑电路, 通过输入输出链和门极复合物的设计, 以及适宜浓度的设定, 实现特定功能的生化逻辑反应. 随后, 在 DSD 软件中对生化电路进行编程, 完成对输入输出链、门极复合物、阈值浓度、链置换反应速率的设定, 以及前后反应关系的设计, 从而实现半加器逻辑运算的仿真.

依照相同原理, 笔者所在课题组进一步设计一

表 1 “与”、“或”、“非”3 种分子逻辑门模型

	Initial state	Last state
“与”门	Input1: $\xrightarrow{t} a$ Input2: $\xrightarrow{t} b$ Gate: $\xleftarrow{t^*} a^* \xrightarrow{t^*} b^*$	Waste1: $\xrightarrow{a} t$ Waste2: $\xleftarrow{t^*} a^* \xrightarrow{t^*} b^*$ Output: $\xrightarrow{b} c$
“或”门	Input1: $\xrightarrow{d} t \xrightarrow{f}$ Gate: $\xleftarrow{t^*} f^*$	Waste: $\xleftarrow{d} t \xrightarrow{f} f^*$ Output: \xrightarrow{f}
“非”门	Input2: $\xrightarrow{e} t \xrightarrow{f}$ Gate: $\xleftarrow{t^*} f^*$	Waste: $\xleftarrow{e} t \xrightarrow{f} f^*$ Output: \xrightarrow{f}
“非”门	Input: $\xrightarrow{t} g$ Gate: $\xleftarrow{t^*} g^*$	Waste: $\xleftarrow{t} g \xrightarrow{t^*} g^*$ Output: $\xrightarrow{g} h$

位二进制数的全加器, 对其生化逻辑电路同样实施了 DSD 仿真测试, 获得了正确的仿真实验结果.

2013 年, 基于 DNA 链置换技术, 本课题组又相继构建了编码器模型. 将二进制码按照一定规律编排, 使每组代码具有某一特定含义 (代表某个数或控制信号) 的方法称为编码. 具有编码功能的逻辑电路称为编码器. 4 线—2 线编码器逻辑表达式为

$$Y_1 = \bar{I}_0 \bar{I}_1 I_2 \bar{I}_3 + \bar{I}_0 \bar{I}_1 \bar{I}_2 I_3$$

$$Y_0 = \bar{I}_0 I_1 \bar{I}_2 \bar{I}_3 + \bar{I}_0 \bar{I}_1 I_2 I_3$$

根据逻辑表达式可画出编码器的逻辑图, 如图 3 所示. 最基本的逻辑门电路包括“与”门、“或”门和“非”门. 这些门电路在一定逻辑条件下打开或关闭. 打开时, 允许某些信号通过; 关闭时, 禁止某些信号通过. 表 1 为课题组所设计的“与”、“或”、“非”3 种分子逻辑门模型.

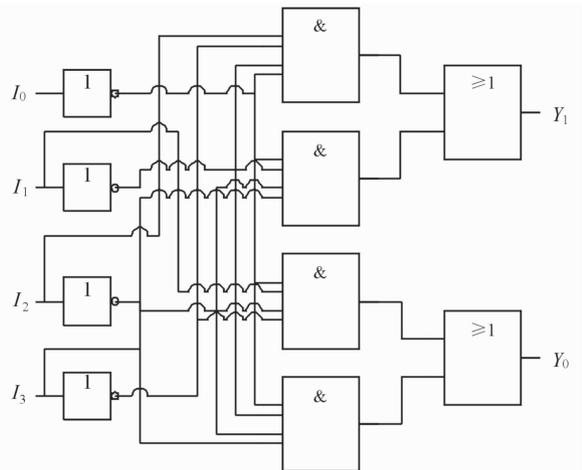


图 3 4 线—2 线编码器的逻辑电路图

由表1可知,当输入信号 $t-a$ 和 $t-b$ 同时存在时,才有输出 $b-c$ 生成,实现了逻辑“与”门的功能;当输入 $d-t-f$ 或 $e-t-f$ 信号时,都会产生输出信号 f ,实现了逻辑“或”门的功能;当输入 $t-g$ 信号时,有 $g-h$ 信号输出,实现了逻辑“非”门的功能.编码器逻辑电路就是基于这3种分子逻辑门搭建起来的.在链置换仿真软件Visual DSD中对该编码器进行仿真调试,结果表明:1)当且仅当输入 I_0 为1时,输出结果 Y_1Y_0 为00;2)当且仅当输入 I_1 为1时,输出结果 Y_1Y_0 为01;3)当且仅当输入 I_2 为1时,输出结果 Y_1Y_0 为10;4)当且仅当输入 I_3 为1时,输出结果 Y_1Y_0 为11.这与逻辑表达式的结果一致,仿真结果进一步证明了编码器设计的正确性.

2.2 生化逻辑电路与神经网络

2011年,L. L. Qian等^[14]提出了基于DNA链置换方法构建DNA分子逻辑门的通用模型,为构造纳米级生化逻辑电路奠定了坚实的理论基础.同年,L. L. Qian等^[15-16]接连在*Science*和*Nature*上发表了应用此逻辑门模块构造的世界上最复杂的生化逻辑电路和具有人工智能的神经网络的重大研究成果,所设计的生化逻辑电路共采用了74个DNA分子,可计算出任意一个不超过15的整数(即任意4位二进制数)的平方根,其计算答案可通过检测输出分子的浓度来读取;所设计的神经网络共包含了112种DNA链,通过构建4个相互联系的人工神经元,完成1个简单的“猜心术”游戏实证.该研究表明用DNA分子构造的神经网络具备根据不完整的信息推测其可能表达事物的能力,这也是人类大脑所具备的独特能力之一,这为DNA自组装技术在通往人工智能应用的道路上迈出了重要的一步.

2.3 DNA纳米机器人

分子机器是在DNA自组装的基础上发展起来的一个新兴学科,它指引着科学家向动态DNA机械装置方向进行探索.

2000年,B. Yurke等^[17]就成功地设计出能在“开”、“关”2种状态间循环变换的纳米镊子.纳米镊子由充当镊子“手臂”的单链、充当镊子“铰链区”的单链及充当镊子身体的部分双链组成.镊子的“开”、“关”状态可由2条控制链来实现:当加入第1条控制链时,由“开”状态转换为“关”状态;当加入第2条控制链时,由“关”状态转换为“开”状态.通过依次分别加入这2条控制链,此转换过程循环进行.

2002年,H. Yan等^[18]采用Yurke等给出的中

介小支链循环技术,构造了PX和JX₂旋转装置,能自由转换于2种状态间.2008年,B. Chakraborty等^[19]以相同的原理设计出了可转换于PX,JX₂和BX这3种状态间的DNA机械系统.

2004年,J. S. Shin等^[20]设计出了可沿一维轨迹行走的DNA Walker,该DNA Walker的身体由2条单链形成的部分双链组成,双链结构外伸出的2条单链相当于DNA Walker的“腿”.在其下方,线性双链结构作为DNA Walker的行走轨道,向外延伸出的4个分支结构作为DNA Walker的“立足点”.对于含有DNA Walker的溶液,当加入4个捆绑链时,DNA Walker便依附于轨道上;当加入4个解离链时,DNA Walker便释放为自由游离状态.循环往复地加入捆绑链、解离链,便可实现DNA Walker的步进运动.

2010年,K. Lund等^[21]设计出能定向行走于二维平面结构的分子蜘蛛,该设计采用链霉亲和素作分子蜘蛛的身体,DNAzyme作分子蜘蛛的三足,其三足用于在设定轨道上爬行.轨迹区域上设有起始点、控制点、结束点、转弯点、直角转弯点和参考点.研究者利用超分辨率荧光视频显微镜的粒子追踪技术,实时观测了分子蜘蛛在设定轨道上的前进、转弯及终止于结束点的全部运动过程.此类DNA机器人在未来医药领域靶目标的定向治疗方面具有广阔的应用前景.

2010年,H. Z. Gu等^[22]研究开发了纳米级可编程运载货物装置.此装置以DNA折纸术构建的平面为基底,巧妙运用链置换反应机理,实现了装载货物、运输货物、站点间转移等过程.站点存在JX₂和PX这2种构象,可控制货物的装载状态.当旋转装置由JX₂构象转换为PX构象时,表示装载货物,反之亦然.装载货物完成后,分子机器便携带货物进行转移.每转移1步,其分子机器自身旋转120°,每2个相邻站点间的转移需要2步来完成.

2.4 DNA反应网络

DNA分子因具有微小化、大存储容量、高度并行性等优点正在被广泛应用于生物网络的信息处理中.2012年,C. C. Santini等^[23]设计出用于信息处理的DNA反应网络,如图4所示.该网络模型由网络功能器件(Hx, Hz, Gy, Aux),输入信号(Ix, Ky),输出信号(Z^*),中间产物(X^*, Gy, Y^*, Inh),附带产物($Waste, InhZ$)5部分构成.其中,输入信号作为反应网络的触发器,开启网络的积极反应通道;当网络中加入Ky信号时,功能器件Gy发挥作用,开启消

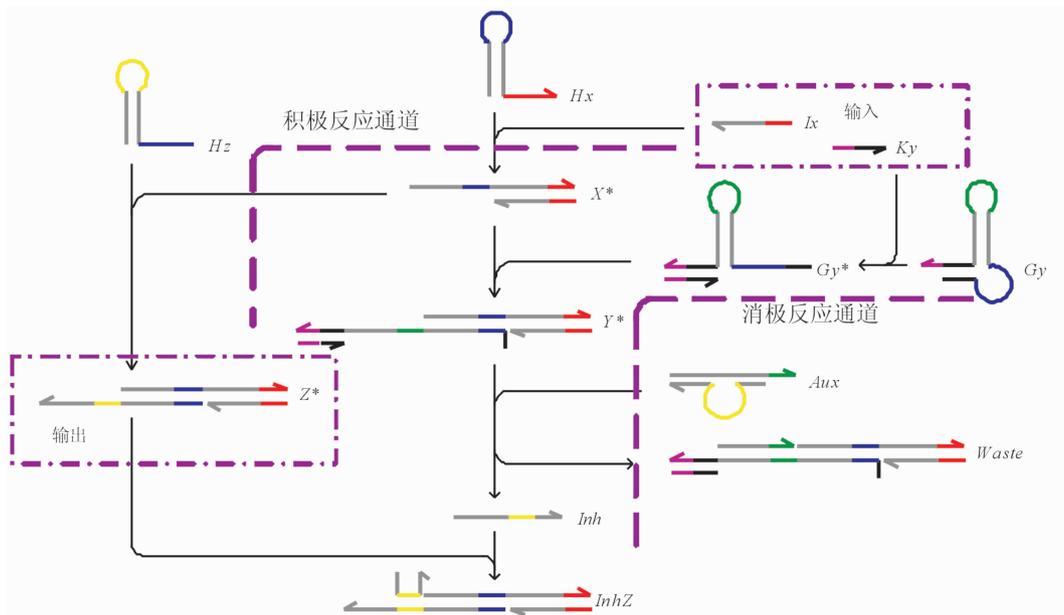


图4 DNA反应网络

极反应通道. 当仅有积极通道时, 输出 Z^* 的浓度会随 I_x 的反应不断增加. 当消极通道也打开后, Z^* 便与消极通道的中间产物 Inh 反应生成附带产物, 从而又使输出浓度降低. 由此构成了反应网络的前向反馈, 使输出信号的浓度控制在一定范围内. 该DNA反应网络可实现触发初始化、前向反馈、脉冲冲击等过程, 其实验结果也通过动力学化学仿真得到了验证.

3 总结与展望

DNA链置换技术因其具有反应进程的可编程性和DNA链动力学特征的可预测性等特点, 在创建一系列纳米功能装置方面显示出了巨大优势. 作为DNA纳米技术研究领域一个强有力的工具, 为人们实现对DNA生化反应进程的控制和DNA纳米功能体的操控提供了可行手段, 为人们实现动态DNA自组装纳米技术提供了坚实的理论基础, 在构建具有电子电路功能的分子逻辑电路和实现特定目标识别与运送能力的纳米机器方面具有巨大的应用潜能.

1) 构建运动及功能型DNA纳米机器. DNA作为一种纳米级的生物大分子, 以其精确的分子识别能力和序列的可编程性, 已经成为构造纳米装置的良好材料, 再结合DNA链置换技术, 利用分子杂交系统自由能趋向稳定的特性, 通过适当的序列设计和条件控制, 可实现人工操控DNA结构或构象变化的目的, 进而使构造预期的功能性纳米结构及实现

纳米体纳米尺度的可控运动成为可能.

2) 整合DNA逻辑门, 自底向上地构建DNA计算机体系结构. DNA分子因其在自组装过程中展现出来的高度并行能力和丰富的碱基编码方式, 以及所蕴藏的海量信息存储能力等性质, 为其解决复杂的困难类数学问题提供了基本条件, 这使得利用DNA分子自底向上地构建DNA计算机体系结构成为可能. 目前, 利用DNA链置换技术构建具有输入输出功能的逻辑门是该领域国内外研究的热点. 下一步的研究将集中在DNA链置换技术的功能和用途, 深入挖掘其在纳米分子领域自发操控的潜能, 逐步实施不同逻辑运算单元的物理整合, 实现不同逻辑门之间有规律的连接, 构建多级分子回路, 达到相同信号在每个元件中都可以作为输入输出信号的效果, 使不同逻辑运算单元可协同处理数据并输出最终结果.

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Zhang D Y. Towards domain-based sequence design for DNA strand displacement reactions[C]//DNA Computing and Molecular Programming, Berlin: Springer, 2011: 162.
- [3] Yurke B, Mills A P. Using DNA to power nanostructures[J]. Genetic Programming Evolvable Machines, 2003(4): 111.

- [4] Zhang D Y, Seelig G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions[J]. *Nature Chemistry*, 2011, 3(2):103.
- [5] Mao C, LaBean T H, Reif J H, et al. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-crossover molecules[J]. *Nature*, 2000, 407(6803):493.
- [6] Wang Y F, Sun J W, Zhang X C, et al. Half adder and half subtractor operations by DNA self-assembly[J]. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 2011, 8(7):1288.
- [7] Wang Y F, Sun J W, Zhang X C, et al. Full adder and full subtractor operations by DNA self-assembly[J]. *Advanced Science Letters*, 2011, 4(2):383.
- [8] Benenson Y, Paz-Elizur T, Adar R, et al. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules[J]. *Nature*, 2001, 414(6862):430.
- [9] Stojanovic M N, Mitchell T E, Stefanovic D. Deoxyribozyme-based logic gates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(14):3555.
- [10] Penchovsky R, Breaker R R. Computational design and experimental validation of oligonucleotide-sensing allosteric ribozymes[J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(11):1424.
- [11] Seelig G, Soloveichik D, Zhang D Y, et al. Enzyme-free nucleic acid logic circuits[J]. *Science*, 2006, 314(5805):1585.
- [12] Zhang C, Ma L N, Dong Y F, et al. Molecular logic computing model based on DNA self-assembly strand branch migration[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2013, 58(1):32.
- [13] Li W, Yang Y, Yan H, et al. Three-input majority logic gate and multiple input logic circuit ased on DNA strand displacement[J]. *Nano Lett*, 2013, 13(6):2980.
- [14] Qian L L, Winfree E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits[J]. *J R Soc Interface*, 2011, 8(62):1281.
- [15] Qian L L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Science*, 2011, 332(6034):1196.
- [16] Qian L L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Nature*, 2011, 475(7356):368.
- [17] Yurke B, Turberfield A J, Mills A P, et al. A DNA-fuelled molecular machine made of DNA[J]. *Nature*, 2000, 406(6796):605.
- [18] Yan H, Zhang X P, Shen Z Y, et al. A robust DNA mechanical device controlled by hybridization topology[J]. *Nature*, 2002, 415(6867):62.
- [19] Chakraborty B, Sha R, Seeman N C. A DNA-based nanomechanical device with three robust states[J]. *Proc Natl Acad USA*, 2008, 105(45):17245.
- [20] Shin J S, Pierce N A. A synthetic DNA walker for molecular transport[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(35):10834.
- [21] Lund K, Manzo A J, Dabby N, et al. Molecular robots guided by prescriptive landscapes[J]. *Nature*, 2010, 465(7295):206.
- [22] Gu H Z, Chao J, Xiao S J, et al. A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line[J]. *Nature*, 2010, 465(7295):202.
- [23] Santini C C, Bath J, Turberfield A J, et al. A DNA network as an information processing system[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(4):5125.