



引用格式:崔光照,王茜,张俊亚,等.基于DNA链置换反应的圆环形逻辑门设计[J].轻工学报,2016,31(1):55-60.

中图分类号:TP331;Q811.4 文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.2096-1553.2016.1.010

文章编号:2096-1553(2016)01-0055-06

基于DNA链置换反应的圆环形逻辑门设计

Design of circular logic gate based on DNA strand displacement reaction

崔光照,王茜,张俊亚,张勋才,王子成,王延峰

CUI Guang-zhao, WANG Xi, ZHANG Jun-ya, ZHANG Xun-cai, WANG Zi-cheng, WANG Yan-feng

郑州轻工业学院 电气信息工程学院,河南 郑州 450002

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

关键词:

DNA链置换反应;圆环形DNA;逻辑门

Key words:

DNA strand displacement reaction; circular DNA; logic gate

摘要:利用DNA链置换技术反应进程的可编程性和DNA链动力学特征的可预测性,基于DNA链置换反应,以圆环形DNA为基本单元,构造出与非门和或非门逻辑计算模型.该模型以单链DNA分子为输入信号,利用圆环形DNA分子包含的多个DNA识别区域和小支点区域,通过探测荧光信号精确识别其输出信号,来确保DNA分子逻辑门输出结果的正确性与广泛适用性.

收稿日期:2015-11-19

基金项目:国家自然科学基金项目(61472371,61472372,61572446);河南省基础与前沿技术研究计划项目(142300413214);河南省高等学校青年骨干教师资助计划项目(2013GGJS-106);河南省高校科技创新人才支持计划资助项目(15HASTIT019)

作者简介:崔光照(1957—),男,河南省洛宁县人,郑州轻工业学院教授,博士,主要研究方向为生物计算与信息安全.

Abstract: Using the DNA strand displacement technology that the reaction progress was programmable and the DNA strand dynamics was predictable, two logic computational models (logic NAND gate and NOR gate) with circular DNA as a basic work unit were designed based on DNA strand displacement reaction. In these models, single-stranded DNA was regarded as the system input. Using many DNA recognition domains and toehold domains which were contained in circular DNA molecule, the output signal was accurately identified by detecting specific fluorescent signal to ensure the correctness and extensive applicability of these DNA logic gate models.

0 引言

电子技术的快速发展要求计算机的电子器件和整个电路系统朝着更小、更冷、更快的方向发展。然而,随着科学技术的发展,集成电路技术愈来愈趋近所能容许的极限:电子通道的布线过密就会使得电路的线宽过小,当电路的线宽远小于光刻技术中所用光谱的波长时,光刻技术将无法使用;密实的电路布设在更小的硅芯片上,会使电路产生过多的热量从而损坏芯片,进而引发一系列问题,致使系统瘫痪;此外,它还受到来自功率耗损、制造成本等诸多方面的限制。鉴于此,人们开始探索新的计算模式,以适应科技发展的需要。

到目前为止,研究人员已经开发出了诸如生物计算、量子计算等新一代的计算方法^[1-12]。生物分子具有纳米级的尺度优势与强大的识别能力和信号传导能力,加之,现代技术赋予生物分子的可操作性,多方面的优势造就了生物分子元件组装成生物计算机的可能性。作为生物信息的载体,DNA分子根据碱基互补配对原则形成双螺旋结构,使分子行为的可预测成为可能。而分子计算是以DNA分子作为基本材料,并结合现代分子生物技术来求解复杂计算问题和构建新的计算装置。因此,分子计算又被称为“DNA计算”。

DNA作为一种生物材料,精确的识别特性和良好的分子特性赋予其用于分子结构构建的可能性,且已被广泛应用于分子逻辑计算。早在2000年,C. MAO等^[1]首次利用刚性三交叉

DNA Tile通过自组装实现了累积异或(XOR)运算操作。笔者所在课题组利用改进的刚性三交叉DNA Tile实现了累积布尔逻辑门和逻辑电路操作^[2-5]。B. M. FREZZA等^[6]设计出基于DNA链置换的逻辑门——与门、或门和与非门,并组合这些逻辑门应用于XOR电路。DNA链置换反应是在适当环境下,引入单链DNA分子,通过分子间的匹配与替代,改变DNA双链分子结构,从而释放目标DNA单链过程的^[7]。目前已被应用于DNA纳米装置的构建,例如分子镊子、DNA步行者和分子蜘蛛等^[8-10]。然而这些纳米设备大多采用短的线性DNA作为基本材料,结构比较单一,阻碍了复杂的分层DNA模型的构建。近期,研究人员利用圆环形DNA分子来构建计算模型^[11-12],为DNA在未来的研究和应用开辟了新的视角。

本文拟基于DNA链置换反应构建圆环形DNA与非门和或非门。在该逻辑系统中,圆环形DNA模型被用作基本单元,线性单链DNA分子作为输入输出信号,在圆环形DNA结构中具有DNA识别区域和小支点区域,使得DNA链置换反应能够顺利进行,再结合荧光标记技术实现对输入、输出信号精确检测。

1 DNA链置换技术与圆环形DNA模型

1.1 DNA链置换技术

DNA链置换技术因其反应进程的可编程性和DNA链动力学特征的可预测性等优点,在生物计算领域受到越来越多的关注。目前已在DNA逻辑门、生化逻辑电路、纳米机器等的构

建中得到广泛应用.

DNA 链置换技术是指 DNA 单链与部分互补双链发生结构反应,替代并释放出原有结构中受约束的单链,从而生成新双链结构的过程.当互补链的长度变化时,形成双螺旋结构的结合力也有所不同.当 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,从而实现结合力较强的输入链替换结合力较弱的被约束的单链,最后,被替代的单链作为输出信号,实现分子逻辑运算功能.

DNA 链置换反应(见图 1)根据反应过程的可逆性分为不可逆反应和可逆反应.不可逆反应的基本过程如图 1a)所示.作为输入信号的单链 ab 与部分双链结构发生链置换反应,首先区域 a 与区域 a* 通过一定的结合力形成互补双链,输入单链的识别区域 b 会逐渐替代原绑定链 b,直到完全替代并释放链 b,即输出信号产生,系统达到稳定,完成链置换反应.

通过 DNA 分子结构的巧妙设计可以实现 DNA 链置换反应的可逆反应,如图 1b)所示.作为输入信号的单链 ab 可以与部分双链结构发生链置换反应,置换出单链 bc,之后,由于小支点区域由 a* 转变为 c*,被置换出的单链 bc 又可以与新生成的部分双链结构发生反应,重新置换出单链 ab.直到反应溶液中各分子浓度达到一定比例,反应处于动态平衡状态.

1.2 圆环形 DNA 模型

2006 年,周康等^[12]提出了圆环形 DNA 模型.该模型的圆环 DNA 分子的结构灵活性,丰富了可供选择的生化实验,也保证了对 DNA 分子长度的控制,这为 DNA 计算的深入应用创造了条件.2010 年,C. ZHANG 等^[13]基于 DNA 链置换反应构建出圆环形 DNA 逻辑门模型.在该逻辑系统中,圆环形 DNA 模型被用作基本的单元,线性单链 DNA 分子作为输入输出信号,在圆环形 DNA 结构中具有 DNA 识别区域和小支点区域,使得 DNA 链置换反应能够顺利进行,分子逻辑门能够产生正确的输出信号.

图 2 为圆环形 DNA 模型构建“YES”门示意图,它有 1 个输入信号和 1 个输出信号,是最简单的逻辑门模型.当输入信号为逻辑值 1 时,输出信号为逻辑值 1;当输入信号为逻辑值 0 时,输出信号为逻辑值 0.在分子 YES 门计算模型中,当向溶液中加入输入信号 A₁ 链后,A₁ 链与圆环形 DNA 链中的 A 链结合,并向两个方向同时进行分支迁移活动,直到链 B 和链 C 从原来的圆环形模型中脱落下来,链 B 和链 C 分离开来,有荧光信号产生,即输出结果为逻辑值 1.

2 圆环形 DNA 逻辑门设计

2.1 与非门设计

逻辑与非门是一种基本逻辑电路,是与门

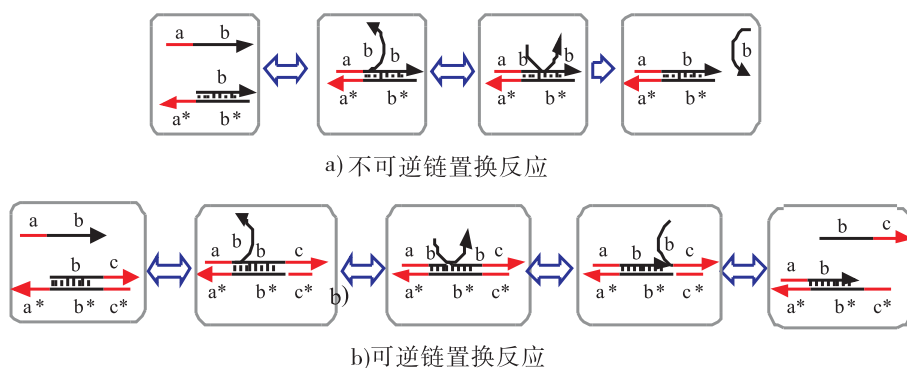


图 1 DNA 链置换反应

Fig. 1 DNA strand displacement reactions

和非门的结合,输入信号先进行与运算,再进行非运算得到输出信号. 圆环形 DNA 逻辑与非门操作机理如图 3 所示.

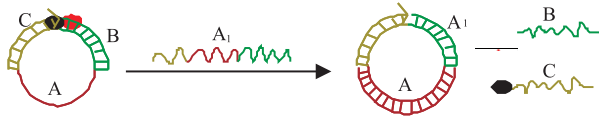


图 2 圆环形 DNA 模型构建 YES 门示意图

Fig. 2 Mechanisms of circular DNA logic gate YES operation

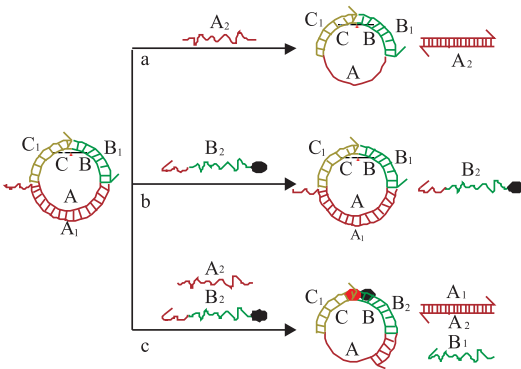


图 3 圆环形 DNA 逻辑与非门操作机理

Fig. 3 Mechanisms of circular DNA logic gate NAND operation

在分子与非门的设计中,其初始状态由圆环形 DNA 构建. 圆环链 ABC 由 63 个碱基组成,链 A 包含识别区域,可以与链 A₂ 和链 B₂ 部分互补. 链 A₁, 链 B 和链 C 分别与链 A₂, 链 B₁ 和链 C₁ 互补. 逻辑计算初始化可以通过加入输入链到溶液中实现. 在荧光试验操作阶段,链 C₁ 的 3' 端用 TAMRA 荧光基团进行修饰,链 B₂ 的 5' 端用 BHQ 荧光猝灭基团进行修饰. 在荧光基团和荧光猝灭基团结合以后,溶液中荧光的浓度会相应地减少. 在该系统中,输入信号是单链 DNA,通过对荧光信号的检测来判断输出结果,反应结束后,若能检测到荧光信号,表明输出结果为逻辑值 1, 否则输出结果为逻辑值 0.

在上述分子逻辑操作中,只有当两个输入

信号都存在时,没有荧光信号出现. 与非门的操作有 3 种方式:

1) 当链 A₂ 被单独加入到溶液中后,先与链 A₁ 的小支点区域结合,经过分支迁移过程置换出链 A₁, 链 B₁ 和链 C₁ 仍旧依附在 DNA 圆环上. 因为没有荧光猝灭基团和链 C₁ 上的荧光基团结合,因此荧光信号依然存在,逻辑输出结果为 1.

2) 当链 B₂ 被单独加入到溶液中后,因为在链 A 的另一侧没有暴露的小支点存在,因此溶液中没有生化反应发生,圆环形分子模型没有发生变化,荧光信号依然存在,逻辑输出结果为 1.

3) 当链 A₁ 和链 B₂ 同时加入到溶液中后,链 A₂ 基于 DNA 链置换反应与链 A₁ 结合,随后,圆环形 DNA 模型中的小支点区域暴露出来,链 B₂ 将链 B₁ 从圆环形结构中置换出来并导致荧光基团和荧光猝灭基团结合,荧光信号随之消失,逻辑输出结果为 0.

2.2 或非门设计

逻辑或非门是或门和非门的结合,输入信号先进行或运算,再进行非运算得到输出信号. 或非门可以有多个输入端,但只有 1 个输出端.

在分子或非门的系统设计中,其初始状态依然由圆环形 DNA 链 ABC 和链 C₁ 自组装而成. 圆环形 DNA 逻辑或非门操作机理如图 4 所示.

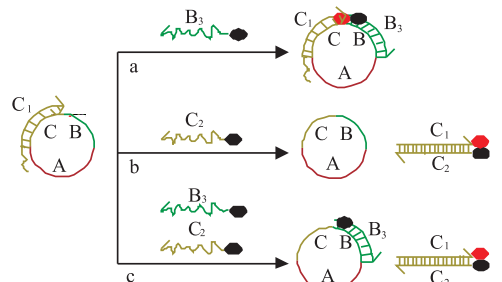


图 4 圆环形 DNA 逻辑或非门操作机理

Fig. 4 Mechanisms of circular DNA logic gate NOR operation

逻辑计算初始化可以通过加入输入链到溶液中实现. 在荧光试验操作阶段, 链 C_1 的 3' 端用 TAMRA 荧光基团进行修饰, 链 B_3 和链 C_2 的 5' 端都用 BHQ 荧光猝灭基团进行修饰.

在上述分子逻辑操作中, 若无输入信号, 逻辑值为 1; 只要有输入信号存在, 荧光信号消失, 逻辑值为 0. 与非门的操作有 3 种方式:

1) 当输入链 B_3 单独加入到溶液中时, 链 B 与链 B_3 结合形成互补双链结构, 最终导致链 C_1 上荧光基团和链 B_3 上荧光猝灭基团结合, 不再有荧光信号发出, 逻辑输出结果为 0.

2) 当输入链 C_2 单独加入到溶液中时, 链 C_2 先与链 C_1 上的小支点区域结合, 逐步通过分支迁移过程, 链 C_1 从 DNA 圆环上脱落下来, 和链 C_2 形成互补双链, 荧光基团熄灭, 逻辑输出结果为 0.

3) 当链 B_3 和链 C_2 同时加入到溶液中后, 上述两个反应会同同时发生, 无荧光信号发出, 逻辑输出结果为 0.

基于 DNA 链置换反应, 以圆环形 DNA 为基本单元的分子逻辑与非门和或非门具有很强的可行性. 分子逻辑门的实验操作以溶液作为中间媒介, 需要有标准的 DNA 序列设计, 选择合适的小支点长度和实验温度, 准确计算溶液的配比. 这些对于实验能否顺利进行都是至关重要的. 但受目前生物实验操作局限性的影响, 相关实验验证有待进一步研究. 综上所述, 圆环形 DNA 逻辑门的设计具备以下特征:

1) 圆环形 DNA 模型经过特异性识别, 进行独特的分支迁移活动, 最终实现逻辑计算功能;

2) 基于 DNA 圆环形结构的设计, 一条长的 DNA 链能够从两个方向进行链置换反应;

3) 与线性 DNA 自组装相似, 不同环形 DNA 子链的结合能为二次功能性绑定提供更好的支架^[14]. 对于这样的分层 DNA 支架, 纳米颗粒、生物分子和染料在此结构下可以得到精

确的固定和控制^[15].

3 结语

基于 DNA 链置换反应, 以圆环形 DNA 分子为基本单元, 构建了逻辑与非门和或非门, 并应用荧光标记技术对输入、输出信号进行检测分析. 圆环形 DNA 分子包含多个 DNA 识别区域和小支点区域, 且具有高精确的识别性, 确保了 DNA 分子逻辑门输出结果的正确性及广泛适用性.

进一步, 若把与非门和或非门级联构建完整的逻辑电路, 仍然具有一定的困难性, 因为并非每个反应的输出结果均是单链 DNA. 因此, 该研究还需要进一步地改进和提高. 尽管如此, 以小支点为媒介的 DNA 链置换反应的圆环形结构设计依然展示了 DNA 计算的巨大进步.

参考文献:

- [1] MAO C, LABEAN T H, REIF J H, et al. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-cross-over molecules[J]. *Nature*, 2000, 407(6803):493.
- [2] WANG Y F, SUN J W, CUI G Z, et al. Basic logical operations using algorithmic self-assembly of DNA molecules[J]. *Journal of nanoelectronics and optoelectronics*, 2010, 5(1):30.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] WANG Y F, SUN J W, CUI G Z, et al. Logical NAND and NOR operations using algorithmic self-assembly of DNA molecules[J]. *Physics procedia*, 2012, 33:954.
- [6] FREZZA B M, COCKROFT S L, GHADIRI M R. Modular multi-level circuits from immobilized DNA-based logic gates[J]. *Journal of the american chemical society*, 2007, 129(48):14875.

- [7] ZHANG D Y, SEELIG G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions [J]. *Nature chemistry*, 2011, 3(2): 103.
- [8] MITEHDL J C, YURKE B. DNA Scissors [C] // *DNA Computing: 7th International Workshop on DNA-Based Computers*, Heidelberg: Springer, 2002: 258 - 268.
- [9] SHIN J S, PIERCE N A. A synthetic DNA walker for molecular transport [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(35): 10834.
- [10] LUND K, MANZO A J, DABBY N, et al. Molecular robots guided by prescriptive landscapes [J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 206.
- [11] LI W, YANG Y, YAN H, et al. Three-input majority logic gate and multiple input logic circuit based on DNA strand displacement [J]. *Nano letters*, 2013, 13(6): 2980.
- [12] 周康, 王延峰, 刘文斌, 等. 基于闭环 DNA 的边着色问题 DNA 算法 [J]. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 2006, 34(9): 25.
- [13] ZHANG C, YANG J, XU J. Circular DNA logic gates with strand displacement [J]. *Langmuir*, 2010, 26(3): 1416.
- [14] WANG Z G, WILNER O I, ITAMAR W. Self-assembly of aptamer-circular DNA nanostructures for controlled biocatalysis [J]. *Nano letters*, 2009, 9(12): 4098.
- [15] WEIZMANN Y, BRAUNSCHWEIG A B, WILNER O I, et al. A polycatenated DNA scaffold for the one-step assembly of hierarchical nanostructures [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(14): 5289.

(上接第 39 页)

- [9] 景延秋, 洗可法. 不同滤嘴稀释度对卷烟主流烟气中重要香味成分输送量的影响 [J]. *中国烟草学报*, 1999, 5(2): 7.
- [10] 李炎强, 宗永立, 屈展, 等. 通风稀释、加长滤嘴对卷烟主流烟气粒相挥发性、半挥发性中性成分释放量的影响 [J]. *中国烟草学报*, 2008, 14(6): 19.
- [11] DUBE M F, GREEN C R. Methods of collection of smoke for analytical purposes [J]. *Rec Adv Tob Sci*, 1982(8): 42.
- [12] ZELDES S G, HORTON A D. Trapping and determination of labile compounds in the gas phase of cigarette smoke [J]. *Anal Chem*, 1978, 50: 779.
- [13] 谢复炜, 赵阁, 夏巧玲, 等. 卷烟主流烟气中挥发性有机化合物的捕集装置: ZL200720091565.0 [P]. 2008-06-11.
- [14] 朱晓兰, 刘百战, 朱青林, 等. 卷烟烟气中挥发性组分的毛细管气相色谱分析 [J]. *分析测试学报*, 2001, 20(5): 38.
- [15] 中国国家标准化管理委员会. 卷烟 用常规分析用吸烟机测定总粒相物和焦油: YC/T 29—1996 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1996.
- [16] 韩冰, 刘惠民, 谢复炜, 等. 卷烟主流烟气中挥发和半挥发性成分分析 [J]. *烟草科技*, 2009(10): 32.
- [17] 洪华俏, 郭紫明, 易克, 等. 卷烟主流烟气的中性和碱性香气成分分析 [J]. *湖南农业科学*, 2008(3): 140.
- [18] 庞永强, 王菲, 陈再根, 等. 不同捕集方式下卷烟主流烟气成分的 GC/MS 分析 [J]. *质谱学报*, 2009, 30(2): 124.
- [19] 中国国家标准化管理委员会. 《卷烟》系列国家标准宣贯教材: GB 5606—2005 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2005.
- [20] 许宗保. 通风技术对卷烟内在质量的影响 [J]. *芜湖职业技术学院学报*, 2004, 6(2): 90.