



引用格式:孙军伟,李幸,黄春. 基于 DNA 链置换的多位全减器逻辑运算[J]. 轻工学报, 2016,31(6):54-61.

中图分类号:TP309;TP18 文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.2096-1553.2016.6.008

文章编号:2096-1553(2016)06-0054-08

基于 DNA 链置换的多位全减器逻辑运算

Multi-digit full subtractor logic operation based on DNA strand displacement

孙军伟,李幸,黄春

SUN Jun-wei, LI Xing, HUANG Chun

关键词:

DNA 链置换; 多位全减器; DSD 软件; 逻辑双轨电路; 生化电路

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

Key words:

DNA strand displacement; multi-digit full subtractor; DSD software; logic double-rails circuit; biochemical circuit

摘要:基于 DNA 链置换反应机理,通过级联反应,实现输入信号与输出信号的动态链接,进而构建多位全减器逻辑电路,将多位全减器的数字逻辑电路转化为相应的逻辑双轨电路和生化电路,用 DSD 软件对其进行仿真.结果表明,多位全减器正确地表达了逻辑“0”和逻辑“1”的状态,DNA 链置换作为生化逻辑电路的研究方法是有效的.

收稿日期:2016-06-16

基金项目:国家自然科学基金项目(61472372,61572446)

作者简介:孙军伟(1984—),男,河南省驻马店市人,郑州轻工业学院讲师,博士,主要研究方向为生物信息处理.

Abstract: Based on the reaction mechanism of DNA strand displacement, by cascade reaction, the dynamic link between input signal and output signal was realized and logic circuit of multi-digit full subtractor was constructed. Then digital logic circuit of multi-digit full subtractor is transformed into the corresponding logic double-rails circuit and biochemical circuit. Finally, the circuit was simulated in the visual DSD. The results further demonstrated that multi-digit full subtractor correctly expressed the state of logic "0" and logic "1". DNA strand displacement was an effective research method for the biological logic circuit.

0 引言

生物信息计算是一种应用生物材料构建具有强大运算功能计算设备的新方法. 到目前为止,在科研领域已经设计出基于多种理论研究的生物计算模型,包括分子计算模型、膜计算模型和神经计算模型等. 沃森-克里克碱基的精确性,使得 DNA 纳米技术成为构建生物计算模型的一种可靠方法^[1-3]. DNA 作为一种理想的纳米级工程材料广泛应用于分子器件、逻辑电路、纳米网络、纳米医学等^[4-9],DNA 链置换则作为一种新的自组装方法显示出明显的优势.

2006 年, G. Seelig 等^[10]利用单链核酸作为输入输出信号设计了“与”门、“或”门和“非”门,并演示了信号显示功能. H. Lederman 等^[11]基于脱氧核酶研制出了三输入逻辑门,并构建了包含 7 个逻辑门阵列的分子全加器. 2008 年, D. Lubrich 等^[12]利用链置换技术实现了一维 DNA 聚合体长度的可控改变. 同年, R. P. Goodman 等^[13]设计了一个自组装 DNA 四面体结构,在效应链的作用下,四面体的每个边缘都能够可控地采用两种不同的长度. 此外, DNA 链置换技术还可用于其他材料宏观效应下的可控重构,如控制可逆金纳米颗粒聚集体的结构变化^[14]、控制 DNA 功能作用下聚丙烯酰胺凝胶硬度的动态调整^[15]. 2009 年,黄玉芳等^[16]利用已有的三交叉 DNA tile 模型对待求解问题进行编码处理,最终求解出由 4 个变元、4 个语句的合取范式组成的布尔逻辑运算问题的解. 其独特之处在于采用了一个三级子系统,使每个

子系统对应相应语句,再将不同级别的子系统联系起来,实现了复杂逻辑问题的运算. 2011 年, L. Qian 等^[17-18]设计了一种简单通用的 Seesaw 逻辑门,模拟了 94LS85 标准的 4 位数值比较器并检测了 4 位二进制数平方根的逻辑电路. 随后, D. Y. Zhang 等^[19]通过链置换的两级反应实现了逻辑“与”门. 2013 年, C. Zhang 等^[20]提出并通过实验验证了逻辑“与”门和“或”门. 2014 年, Y. F. Wang 等^[21-22]运用链置换技术实现了半加全加器和多位加法器的设计.

本文拟基于 DNA 链置换设计分子逻辑门,研究执行二进制数多位全减器的逻辑电路,并在 DSD 软件中仿真,以验证 DNA 链置换作为一种生化逻辑电路研究方法的有效性.

1 DNA 链置换原理和基本逻辑门

DNA 链置换级联反应可实现输入信号与输出信号的动态链接,是构建逻辑门和逻辑电路的一种新方法. DNA 链置换反应是指输入的单链 DNA 分子能够和与其互补的部分双链 DNA 结构发生生化反应,最终生成新的双链,并释放出原有双链结构中单链 DNA 分子的过程. DNA 链置换分支迁移过程如图 1 所示. S4L-S4-S4R-T-S5L-S5-S5R 和 S5L-S5-S5R-T-S6L-S6-S6R 分别代表输入和输出信号, S5L-S5-S5R 代表识别区域. T 代表一个短的小支点区域. T* 与 T 特异性互补配对,小支点是较短的碱基序列,通常包含 4—6 个碱基序列^[23-24]. 反应初始化小支点 T,然后分支迁移释放出输出

链. 小支点 T 先与部分双链复合物中暴露于外部的 T* 结合, 然后置换双链复合物上同一区域的碱基, 直至全部替代完成. 最终, 仅以小支点悬挂于部分双链复合物右侧的原绑定 DNA 链会逐渐脱落, 成为输出信号. 当输入链与输出链有相同小支点的时候, 上一逻辑门的输出可以作为下一逻辑门的输入, 这为构建级联反应电路提供了有利条件.

我们通常用数字“0”和“1”的关系来反映或表示布尔逻辑方法, “0”和“1”分别表示事件的“假”和“真”, 基本的逻辑运算分别为逻辑“与”、逻辑“或”和逻辑“非”.

数字逻辑门通常要将一定的对应逻辑门转化为相应的生物门, 从而进行生物计算的研究. Seesaw 生化反应应用到的逻辑门主要包括放大门、集成门、阈值门和报告表达门 4 种. 放大门中包含阈值和燃料(即反应过程中添加的使反应得以持续进行的 DNA 链), 当且仅当输入信号的总浓度大于阈值的初始浓度时, 才会生成输出信号, 否则, 输出浓度的逻辑值为 0. 放大门的作用是获得多个输出信号, 这些输出信号具有以下特点: 当以小支点为分界点时, 输出信号包含相同的左侧识别区域和不同的右侧识别区域. 其原因是输出信号是在同一个门极复合物的阈值选择作用下产生的, 而需要作用于不同的下一级门极复合物. 为了促进输出信号的充分释放, 燃料的初始浓度一般设置为给定输

出信号总浓度值的 2 倍. 集成门的作用与放大门的作用相反, 它可以接收多个输入信号, 经反应后整合为一个输出信号. 这些输入信号具有以下特点: 当以小支点为分界点时, 输入信号包含相同的右侧识别区域和不同的左侧识别区域. 其原因是输入信号是在不同门极复合物的阈值作用下产生的, 而需要作用于相同的下一级门极复合物. 阈值门的作用是通过浓度的大小对输入信号进行筛选, 如果总浓度大于阈值浓度, 则产生输出信号, 反之, 无输出结果. 本设计中, 依照经验值将“或”门的阈值取为 0.6, “与”门的阈值取为 1.2. 分子电路中的部分逻辑门如图 2 所示.

2 二进制多位全减器与双轨电路

本文以二进制多位全减器为例构建逻辑电路, 其真值表见表 1.

在表 1 中, 全减器共有 16 种输入和输出组合. 根据多位全减器的运算法则, 相应的逻辑电路设计如图 3 所示. 在图 3 中, 将两个 2 位二进制数作为输入, 生成 3 位二进制数. 2 位二进制数 x_2x_1 和 y_2y_1 分别位于电路的左边, 作为输入信号链, 2 位二进制数 s_2s_1 和 b_2 在电路的右边, 作为输出信号链, 二进制数 s_2s_1 和 b_2 分别代表差位值和借位值. 其中, $x_1, x_2, y_1, y_2, s_1, s_2$ 和 b_2 都代表生化电路中信号 DNA 链的一种标记.

当输入信号为逻辑“0”时, 即表示无输入,

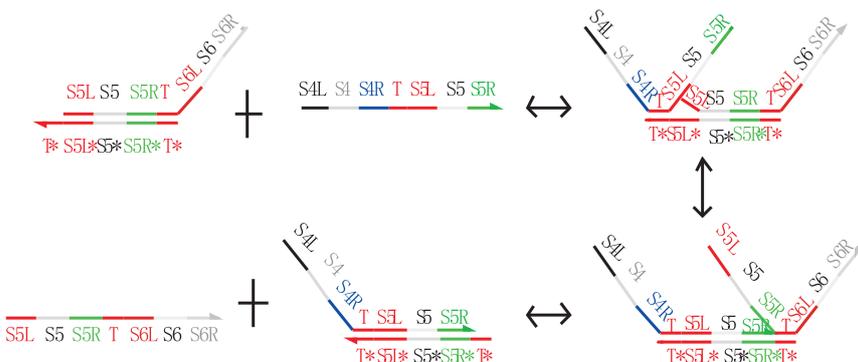


图 1 DNA 链置换分支迁移过程

Fig. 1 The branch migration process of DNA strand displacement

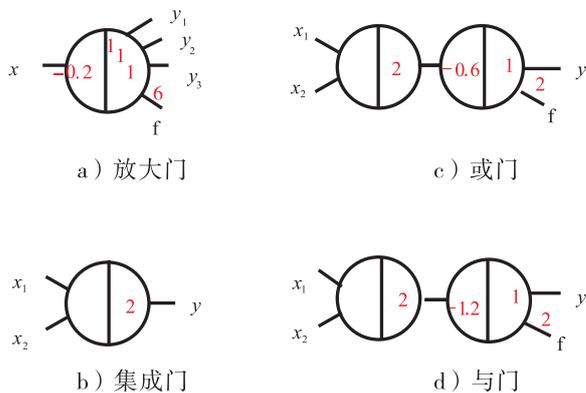


图2 基本逻辑门的 Seesaw 图形

Fig. 2 The Seesaw motif of basic logic gates

表1 多位全减器真值表

Table 1 The true table of multi-digit full subtractor

组合	输入		输出	
	x_2x_1	y_2y_1	s_2s_1	b_2
1	00	00	00	0
2	00	01	11	1
3	00	10	10	1
4	00	11	01	1
5	01	00	01	0
6	01	01	00	0
7	01	10	11	1
8	01	11	10	1
9	10	00	10	0
10	10	01	01	0
11	10	10	00	0
12	10	11	11	1
13	11	00	11	0
14	11	01	10	0
15	11	10	01	0
16	11	11	00	0

但在这种情况下,输出信号并不是绝对的逻辑“0”或逻辑“1”,有时会导致虚假错误输出信号的生成.为了避免这种情况的发生,采用双轨逻辑的表达方法,即对输入信号 x ,将其代表“真”“假”的两种情形都表示出来,记为“ x_0 ”和“ x_1 ”.以 x_1 为例,当信号 x_1 没有参加反应的时候, x_1^0 在双轨逻辑中代表逻辑“ON”,同时 x_1^1 代表逻辑“OFF”.在双轨电路中,“与”“或”“非”逻辑是通过一对“与”和“或”逻辑门组合

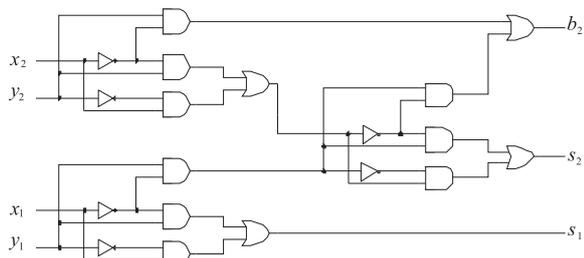


图3 多位全减器的逻辑电路图

Fig. 3 The logic circuit of multi-digit full subtractor

生成的.双轨逻辑已经广泛地应用到 DNA Seesaw电路的构建中.“与”门、“或”门、“与非”门、“或非”门的对应双逻辑转换示意图见图 4a)~d).根据基本逻辑门的转化和多位全减器的数字逻辑电路可以得到多位全减器对应的双轨逻辑电路,如图 4e)所示.

3 Seesaw 电路及其在 DSD 中的仿真

由多位全减器的双轨逻辑电路可知,必须通过一定的规则才能将其转化为相应的生化电路,进而仿真.根据基本逻辑门和多位全减器的双轨电路,设计相应的 Seesaw 电路如图 5 所示.在软件 DSD 中,随着多位全减器 16 种组合的输入,会有 16 种仿真结果图输出,并且所有的仿真图均对应正确的计算结果.多位全减器输入从 00-00 到 11-11 的仿真结果如图 6 所示.

在图 6 中,浅蓝色曲线与紫色曲线分别代表输出信号 s_1^0 与 s_1^1 的浓度随时间变化情况,红色曲线与绿色曲线分别代表输出信号 s_2^0 与 s_2^1 的浓度随时间变化情况,蓝色曲线与黄色曲线分别代表输出信号 b_2^0 与 b_2^1 的浓度随时间变化情况.反应的总浓度为 1000×10^{-9} mol,当输出浓度小于 100×10^{-9} mol 时表示输出为逻辑“0”,当输出浓度在 $900 \times 10^{-9} \sim 1000 \times 10^{-9}$ mol 范围内表示输出为逻辑“1”.

在图 6 中,a)图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 00-00时,输出信号 s_2^0, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑

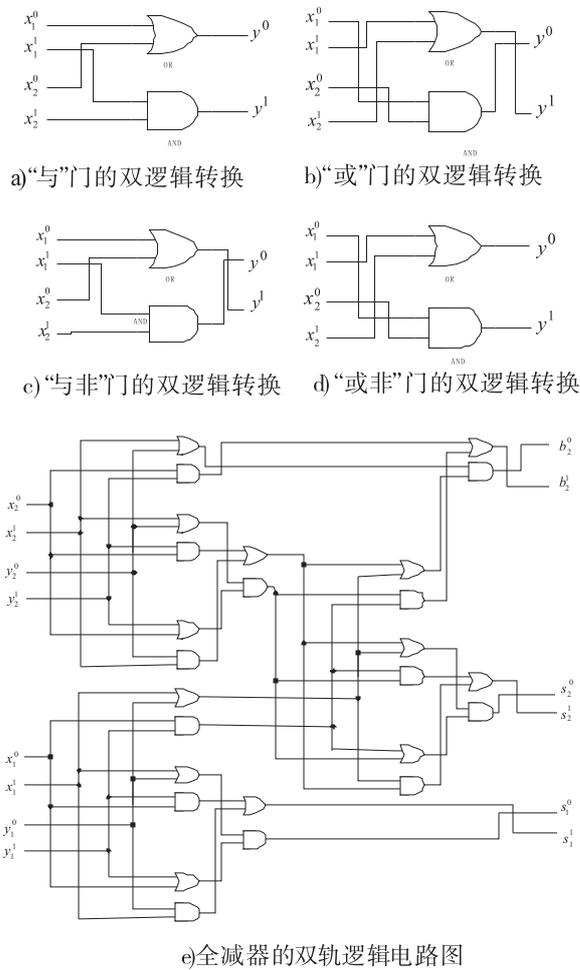


图4 基本逻辑门的双逻辑转化和多位全减器的双逻辑电路图

Fig.4 The dual-rail logic circuit of basic logic gates and the dual-rail logic circuit of multi-digit full subtractor

“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 00 与 0；b) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 00-01 时，输出 s_2^1, s_1^1 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 11 与 1；c) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 00-10 时，输出 s_2^1, s_1^0 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 10 与 1；d) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 00-11 时，输出 s_2^0, s_1^1 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 01 与 1；e) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 01-00 时，输出 s_2^0, s_1^1 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1

与 b_2 的逻辑值为 01 与 0；f) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 01-01 时，输出 s_2^0, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 00 与 0；g) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 01-10 时，输出 s_2^1, s_1^1 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 11 与 1；h) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 01-11 时，输出 s_2^1, s_1^0 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 10 与 1；i) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 10-00 时，输出 s_2^1, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 10 与 0；j) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 10-01 时，输出 s_2^0, s_1^1 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 01 与 0；k) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 10-10 时，输出 s_2^0, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 00 与 0；l) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 10-11 时，输出 s_2^1, s_1^1 与 b_2^1 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 11 与 1；m) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 11-00 时，输出 s_2^1, s_1^1 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 11 与 0；n) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 11-01 时，输出 s_2^1, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 10 与 0；o) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 11-10 时，输出 s_2^0, s_1^1 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 01 与 0；p) 图表示当输入 $x_2x_1-y_2y_1$ 为 11-11 时，输出 s_2^0, s_1^0 与 b_2^0 的值为逻辑“1”，即输出 s_2s_1 与 b_2 的逻辑值为 00 与 0。

根据图 6 可知：1) 输出信号 s_1, b_2 和 s_2 在同一反应时刻的浓度是依次减小的. 因为在逻辑电路中，输出链经过的逻辑门越少，就会越快地趋向稳定状态. 在多位全减器电路中，发现输出信号 s_1, b_2 和 s_2 经过的逻辑门是依次增加的，所以输出 s_1 进入稳定状态较快，其次是输出 b_2 进入稳定状态，最后是输出 s_2 进入稳定状态. 2) 在图 6 中，图 c), e), h), g), o) 中表示

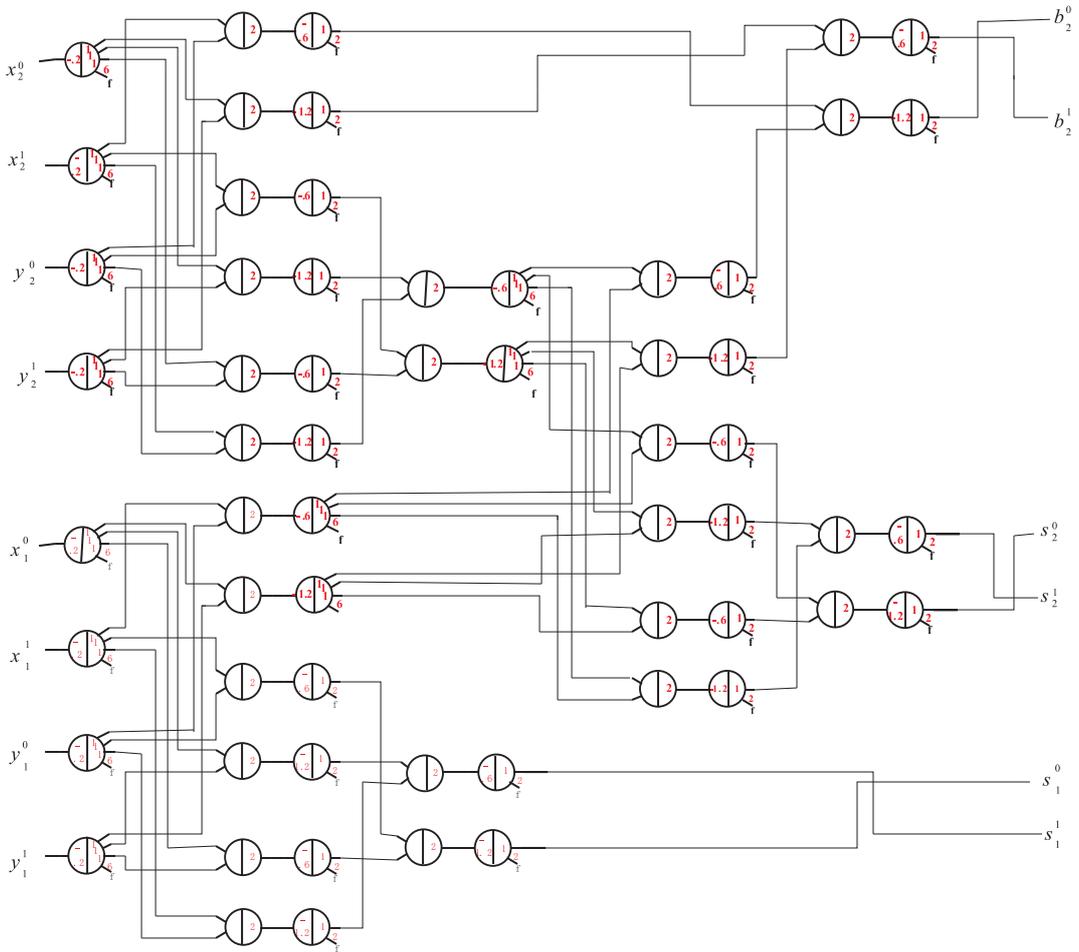


图5 多位全减器运算的 Seesaw 电路图

Fig. 5 The Seesaw circuit of multi-digit full subtractor

“ON”的两条曲线发生了重合,说明两者的反应速率是一样的. 3) 反应在 5000 s 时,表示“ON”的曲线已经进入稳定区域且处于饱和状态,正确地表达了逻辑“1”的状态. 4) 接近时间轴的曲线都在一定的“OFF”范围内表达了逻辑“0”的状态.

4 结论

本文通过 DNA 链置换反应设计了多位全减器,将全减器的数字逻辑电路按照一定的对应关系转化为相应的双轨逻辑电路和生化逻辑电路,并对多位全减器的生化逻辑电路进行 DSD 软件仿真. 仿真结果验证了 DNA 链置换技术在生化电路研究中是一种可行的方法. 由于

受目前科研平台及技术的限制,生化实验的验证尚不完善,还需要继续探索和实践,这将是下一步的重点研究方向.

参考文献:

- [1] BEAVER D. A universal molecular computer[J]. Journal of Computational Biology, 1996(3):254.
- [2] XU J, QIANG X, YANG Y, et al. An unenumerative DNA computing model for vertex coloring problem [J]. IEEE Transactions on Nanobiotechnology, 2011, 10(2):94.
- [3] CHEN Y J, DALCHAY N, SRINIVAS N, et al. Programmable chemical controllers made from DNA[J]. Nature Nanotechnology, 2013(8):755.
- [4] YURKE B, TURBERFIELD A J, MILLS A P,

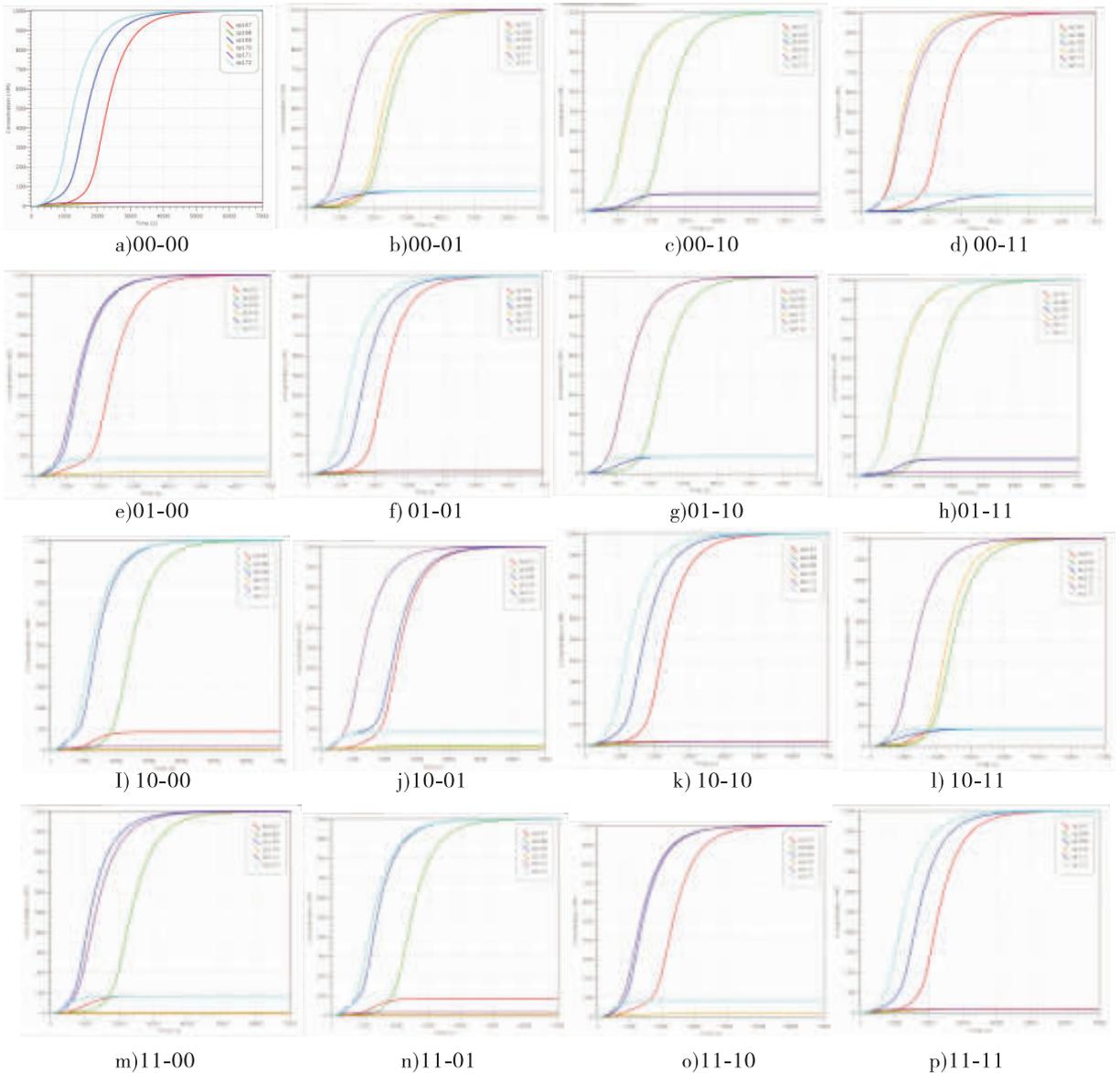


图6 多位数全减器在DSD中的仿真结果图

Fig. 6 The simulation of multi-digit full subtractor in visual DSD

et al. A DNA-fuelled molecular machine made of DNA[J]. Nature,2000,406:605.

[5] MAO C, LABEAN T H, REIF J H, et al. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-crossover molecules [J]. Nature, 2000,407:493.

[6] 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):5125.

[7] SHIN J C S, PIERCE N A. A synthetic DNA

walker for molecular transport[J]. J Am Chem Soc,2004,126:10834.

[8] LUND K, MANZO A J, DABBY N, et al. Molecular robots guided by prescriptive landscapes [J]. Nature,2010,465:206.

[9] RAHUL C, JASWINDER S, YAN L, et al. DNA self-assembly for Nanomedicine [J]. Adv Drug Deliver Rev,2010,62:617.

[10] SEELIG G, SOLOVEICHIK D, ZHANG D Y, et al. Enzyme-free nucleic acid logic circuits

- [J]. *Science*,2006,314:1585.
- [11] LEDERMAN H, MACDONALD J, STEPHANOVIC D, et al. Deoxyribozyme-based three-input logic gates and construction of a molecular full adder[J]. *Biochemistry*,2006,45:1194.
- [12] LUBRICH D, LIN J, YAN J. A contractile DNA machine[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2008,47(37):7026.
- [13] GOODMAN R P, HEILEMANN M, DOOSE S, et al. Reconfigurable, braced, three-dimensional DNA nanostructures[J]. *Nature Nanotechnology*,2008,3(2):93.
- [14] HAZARIKA P, CEYHAN B, NIEMEYER C M. Reversible switching of DNA-gold nanoparticle aggregation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*,2004,116(47):6631.
- [15] LIN D C, YURKE B, LANGRANA N A. Mechanical properties of a reversible, DNA-crosslinked polyacrylamide hydrogel[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*,2004,126(1):104.
- [16] 黄玉芳,程珍,周康,等. 基于 DNA Tiles 自组装的布尔逻辑运算[J]. *计算机学报*,2009,32(12):2347.
- [17] QIAN L, WINFREE E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits[J]. *J R Soc Interface*,2011(8):1281.
- [18] QIAN L, WINFREE E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Science*,2011,332:1196.
- [19] ZHANG D Y, SEELIG G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions[J]. *Nat Chem*,2011(3):103.
- [20] ZHANG C, MA L N, DONG Y F, et al. Molecular logic computing model based on DNA self-assembly strand branch migration[J]. *Chinese Sci Bull*,2013,58:32.
- [21] WANG Y F, TIAN G H, HOU H W, et al. Simple logic computation based on the DNA strand displacement[J]. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*,2014(11):1975.
- [22] WANG Z C, TIAN G H, WANG Y, et al. Multi-digit logic operation using DNA strand[J]. *Communications in Computer and Information Science*,2014,472:463.
- [23] ZHANG D Y, WINFREE E. Control of DNA strand displacement kinetics using toehold exchange[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131:17303.
- [24] YURKE B, MILLS A P. Using DNA to power nanostructures[J]. *Genet Program Evol Mach*, 2003(4):111.