面向组合逻辑的 DNA 计算

张川^{1,2,3*}, 钟志伟^{1,2,3}, 庄雨辰^{1,2,3}, 方崇舟^{1,2,3}, 陆煜翔^{1,2,3}, 金洁琚^{1,2,3},
戈璐璐^{1,2,3}, 沈梓原^{1,2,3}, 张在琛^{2,3}, 尤肖虎^{2,3}

1. 东南大学数字通信与信号处理高效架构实验室 (LEADS), 南京 210096

2. 东南大学移动通信国家重点实验室, 南京 210096

3. 紫金山实验室, 南京 211100

* 通信作者. E-mail: chzhang@seu.edu.cn

收稿日期: 2018-04-05; 修回日期: 2018-07-04; 接受日期: 2018-07-23; 网络出版日期: 2019-07-16

国家自然科学基金 (批准号: 61871115, 61501116) 和江苏省自然科学基金 (批准号: BK20180059) 资助项目

摘要 随着半导体器件特征尺寸的快速减小, 人们开始关注深度摩尔 (more Moore) 以及超越摩尔 (more than Moore) 的发展. 为了实现取代传统硅基电路的技术, 人们正在尝试将硅基计算转化到分子计算中. 这种转化依赖于, 以生物材料为基础的、具有类似于计算机逻辑的模块化编程, 其目的是实现图灵机. 为了达到这个目的, 以 DNA 为基础的组合逻辑是我们首先需要考虑的. 本文分别从模拟计算和数字计算两方面介绍了, 基于 DNA 的组合逻辑实现. 总结了最新的研究成果, 为感兴趣的读者提供了快速理解 DNA 计算的渠道. 同时, 我们也希望启发读者对现有技术进行讨论, 进而提出创新的解决方案. 我们希望这篇文章能够为未来的 DNA 计算的发展铺平道路.

关键词 合成生物学, DNA 计算, DNA 链置换反应, 化学反应网络, 组合逻辑

1 引言

随着研究者对深度摩尔 (more Moore) 以及超越摩尔 (more than Moore) 的追求^[1,2], 新型的计算方式已经涌现, 且旨在满足人们对更快的计算速度与更小的硬件面积的需求. 在众多的候选技术中, 分子计算, 特别是 DNA 计算, 因其优异的大规模并行计算能力与计算速度而备受瞩目. 由于 DNA 计算的最终目标是实现图 1 所示图灵机的功能, 用 DNA 计算实现组合逻辑功能便是不可或缺的第一步^[3,4]. 根据 DNA 计算的蓝图, 在合成生物学领域^[5~7], 细胞被用作人体内的活体 DNA 计算装置以实施疾病诊断与医疗药物释放等任务^[8]. 然而, 现有技术的限制, 使得研究人员达成共识: 用类似计算机的逻辑对生物模块进行编程, 以实现生物装置的自动化与智能化.

引用格式: 张川, 钟志伟, 庄雨辰, 等. 面向组合逻辑的 DNA 计算. 中国科学: 信息科学, 2019, 49: 819–837, doi: 10.1360/N112019-00007
Zhang C, Zhong Z W, Zhuang Y C, et al. DNA computing for combinational logic (in Chinese). Sci Sin Inform, 2019, 49: 819–837, doi: 10.1360/N112019-00007

图 1 (网络版彩图) 自动机理论^[4]

Figure 1 (Color online) Automata theory

考虑到 DNA 计算的重要性, 学术界与工业界已经开始并注重基于 DNA 计算的组合逻辑研究. 本文介绍了基于 DNA 计算的组合逻辑的相关合成技术, 并进行了总结与讨论. 本文旨在帮助读者, 从模拟与数字的角度了解关于 DNA 计算的前沿技术与进展. 在此基础上, 我们希望更多的创新技术涌现, 为 DNA 计算的实现与应用打下基础.

本文的组成如下: 第 2 节回顾了 DNA 计算的历史、性质以及应用, 同时也介绍了基因表达等预备知识. 第 3 节给出了基于 DNA 计算的模拟电路设计. 第 4 节从数字电路的角度回顾了 DNA 组合逻辑, 同时指出了数字电路与模拟电路混合的趋势. 第 5 节总结了本文并且指出了基于 DNA 计算的组合逻辑电路未来可能的发展情况.

2 DNA 计算

早在 20 世纪 50 年代, 纳米技术的奠基人之一 Feynman^[9] 就提出了在小尺度上操控物质的设想. 然而, 直到 1994 年, Adleman^[10] 才真正实现了分子尺度的计算. 由于 Adleman 的开创性工作, DNA 计算逐渐发展. 面向这一有趣又充满未知的领域, 大量理论和实验研究就此展开.

2.1 DNA vs. 硅

DNA 计算的基本思想是从硅到碳^[11]. 随着数字交换原件被 DNA 分子替代, 计算介质, 即“计算架构所基于的物理实体”, 发生了从硅向 DNA 的转变^[12]. 对于传统冯·诺依曼 (von Neumann) 架构^[13] 的硅计算机, 两个主要问题阻碍了它的小型化发展. (1) 机器的结构导致了冯·诺依曼瓶颈^[14]. 这个瓶颈指的是中央处理单元 (CPU) 和存储器之间传输数据的渠道. 大量数据在渠道中前向后向的传输不可避免地导致了交通阻塞, 这严重限制了 CPU 的有效处理速度. 随着数据规模的增加, 这一问题更加严峻, 并将导致计算机运行速度受限. (2) 计算介质硅带来了天然限制. 由于 7 nm 后的晶体管将出现量子隧穿效应^[1], 专家一度认为 5 nm 工艺是摩尔定律的极限. 也就是说, 小尺度硅介质所引起的干扰将严重影响计算机的整体性能.

为了克服传统硅计算机的上述缺点, 人们试图寻找新的计算模式. 这些尝试主要从两个方面展开. (1) 摒弃一次一字的冯·诺依曼瓶颈式思维模式, 寻找打破冯·诺依曼原理的新型计算架构. (2) 证明新架构的优越性, 吸引投资为进一步发展奠定经济基础. 目前的备选对象包括量子、光学和 DNA 等, 鉴于 DNA 计算拥有高存储密度和高并行度的优点, 本文将主要介绍 DNA 计算的有关内容.

2.2 优势与局限性

2.2.1 DNA 计算的优势

下面列举 DNA 计算的主要优点:

- 并行度高. DNA 计算最显著的特点就是可以同时并行处理成千上万的数据^[15]. 如果进行串行运算, DNA 计算将失去优势^[16].
- 存储规模大. 例如, 将信息仿照大肠杆菌的基因密集存储, 一公斤的 DNA 就可以满足全球需要. 凭借可保留一百多年的数据的能力, 细菌 DNA 中的数据密度可达到每立方厘米约 10^{19} 比特^[17].
- 计算能力强. Adleman 在 DNA 计算领域的开创性工作解决了令传统计算机望而却步的复杂计算问题, 揭示了 DNA 计算的强大本领^[18].
- 获取方便. DNA, 作为一种无毒材料, 很容易从大自然的细胞生物中提取. 充足的供应使得 DNA 成为一种经济实惠的资源^[19, 20].

2.2.2 DNA 计算的局限性

目前, DNA 计算存在的缺点如下:

- 仅一次“一例”. 目前的 DNA 计算机擅长解决某一个特定问题或实例, 并且通常一个 DNA 装置只能执行一次计算^[16].
- 耗时长. 由于 DNA 链规模大、结构复杂, 涉及的反应耗时较长, 一般需要数小时甚至数天才能得出最终计算结果.
- 合成工具受限. DNA 计算需要首先进行 DNA 合成和测序, 而现有的合成工具只能保证合成实际长度不超过 150 ~ 200 个碱基的高质量寡核苷酸序列^[21~23], 这严重阻碍了 DNA 计算机处理大规模问题的能力.
- 出错率高. DNA 合成环节的出错率高^[15]. 有时, 即使是最简单的混合操作也会导致错误发生.
- 资源消耗大. 采用 Adleman 开发的计算模型, 即使是最简单的问题也要求提供不受限的空间和内存, 这在实际环境中无法满足^[12].
- 无可可视化输出. 自从文献 [11] 提出设想以来, DNA 计算机的设计就主要围绕液体管展开. 然而液体计算机的结果很难被肉眼直接观测, 因此, 设计可用来深入分析和直观显示计算结果的机制显得尤为重要.

2.3 什么是 DNA 计算机?

一滴水中生物分子数多达上万亿个, 尽管没有任何机械装置, 从肉眼的角度, 试管中清澈的水溶液就可以看作 DNA 计算机. 通过特定技术, 科学家可以看到而不是从电脑屏幕读出 DNA 分子链的长度^[16], 从而获知结果.

2.4 应用: DNA 计算机可以做什么?

毫无疑问, DNA 计算机几乎可以完成硅计算机的全部操作. 然而, 由于硅计算机以线性方式运行, 而 DNA 计算机擅长并行操作, 如果 DNA 计算机被迫进行类似于硅计算机的串行处理, 可能需要等上数天甚至数年才能获得结果, 这显然是不现实的. 因此, 为了充分发挥各自的优势, DNA 计算机可主要应用于并行算法适用的问题, 而与串行算法相关的情景可交由硅计算机解决.

疾病治疗. DNA 计算机可以帮助实现疾病的诊治. 早在 2004 年, 科研人员就设计出了一种分子尺度的简易 DNA 计算机^[24]. 这一装置包含输入输出模块, 在理论上可以进行癌症的诊断和抗癌药物的释放.

DNA 到 DNA 的应用. 在 DNA 到 DNA 计算这一点上, 传统计算机无法与 DNA 计算机相比拟^[25]. 它的核心思想是通过 DNA 计算利用某些已知 DNA 链来操控未知的 DNA 片段. 在对未知的 DNA 片段进行重新编码后, 可以对它们进行合理的运算以解决许多有趣的问题. 不同于“传统”的 DNA 计算, 这些 DNA 到 DNA 计算不要求精确结果, 因而容错性更强.

DNA 加密. 由于一次性密码本的容量有限, 基于一次性密码本的加密系统在实际应用中受到限制. 考虑到自然界的 DNA 与人工合成的 DNA 编码二进制数据的加密性, DNA 计算可被应用于加密领域^[26, 27].

2.5 一些类别

基于生物分子的布尔逻辑门分为两类^[28]: 细胞内的系统与无细胞参与的系统. 它们也可以根据不同的载体分为两类: 基于核酸的计算与基于蛋白质的计算. 根据是否存在酶, 基于核酸的计算可分为基于酶的计算与无酶参与的计算. 图 2 显示了细胞内的系统与无细胞参与的系统内的逻辑器件激活时间的尺度.

2.6 化学反应网络

化学反应网络 (chemical reaction networks, CRNs), 包含一系列反应物、生成物和化学反应, 可被用作一种编程语言, 给分子系统建模. 更为关键的是, CRNs 除了用于分析已有的化学系统, 还可以让我们无需考虑物理载体从而很方便地设计新的化学系统. 通过 CRNs, 研究者们设计出很多能实现电子设备功能的新的分子设备, 比如组合逻辑、时序逻辑、离散时间信号处理以及算术单元^[29~50]. 常微分方程 (ordinary differential equations, ODEs) 分析证明^[51~54], CRNs 总是可以用质量动力学表示^[55, 56], 因此基于 ODE 的仿真常被用于验证基于 CRN 的设计. 当仿真验证成功, 就要用合适的载体在物理层面上实现分子设备. DNA 就是一种很好的载体, 原因有三: (1) DNA 是中心法则的关键部分^[57], 也是大多数生物的遗传物质, 因此 DNA 可以与活体接触而不引起硅基设备可能导致的排斥反应. (2) 通过简单的 DNA 序列设计可以很容易地实现不同的反应机制, 因为 DNA 严格符合 Watson-Crick 互补原理. 这表明用 DNA 实现 CRN 具有便利性和灵活性. (3) 文献^[58]理论上证明, 只包含单分子和双分子反应的 CRN 总是可以被映射到 DNA 链置换反应, 这使得基于 CRN 的设计能够可靠地应用于生物医学.

2.7 DNA 链置换反应

DNA 链置换反应 (基于支点调节的分支迁移和链置换反应的简写), 可被视为一种物理上实现复杂计算或行为的方式. 这类反应不用酶作为催化剂, 因而与由酶催化的反应相比, 只能获得很少的催化加速, 也就导致最终结果的获得需要经过长时间的反应. 只受自由能驱动时, DNA 链置换反应受限于反应物的初始浓度, 这意味着当反应体系达到平衡态后就不能处理更多的信息了^[59]. DNA 链置换反应的一个很重要的特点是其可级联性, 因而一级反应的输出可以作为下一级反应的输入. 该特性使我们能够扩大 DNA 链置换反应的规模, 从而实现更加复杂的功能. 除了有限的反应物寿命和极长的反应时间, 核酸杂交和链置换动力学层面的预测实现了对 DNA 链置换反应设计的控制. 根据实验观

图 2 (网络版彩图) 基于生物分子反应的逻辑设备激活时间的代表性时间尺度^[28]

Figure 2 (Color online) Representative time-scale for the activation time of biomolecule-based logic devices

测^[59,60], 链置换反应的速率可通过调节支点片段的长度与序列从而在 10^6 这一量级上进行控制. 因此, DNA 序列设计的重要性促使了相关自动化软件的开发, 比如软件 DNA strand displacement (DSD)^[61]. 经验上来说, 为了在最大化序列设计空间的同时减小不符合期望的碱基序列结合, 可以使用 $\{A, T, C\}$ 3 种碱基设计输入链与输出链^[59,62]. 碱基 G 因其强配对性容易产生错误的碱基配对, 故不适用于 DNA 序列设计. 更重要的是, 化学反应网络 (CRNs) 可以作为一种编程语言用于设计 DNA 链置换反应^[58,63], 这大大加速了具有复杂功能的 DNA 装置的设计.

图 3 给出了一种基础的 DNA 链置换反应的全过程. 其中图 3(a) 显示了 DNA 双螺旋的结构. 有向线段用于表示 DNA 分子, 1, 2, 3 则代表了特定 DNA 序列上不同的片段. 图 3(b) 展示了一个 DNA 链置换反应的具体过程: A 和 B 是 DNA 单链, X 和 Y 是 DNA 双链, 当支点片段 (toehold domain) 3 和 3^* 结合 (bind) 到了一起, 链置换反应就被触发; 当片段 2 的分支迁移 (branch migration) 进行完毕, 链置换反应就结束 (strand displacement completes). 文献^[59,60,64] 提供了更多细节.

2.8 基因表达

基因表达^[57,65] 是一个将隐藏在 DNA 序列中的基因信息转移到功能性蛋白质的过程, 这包含两步: 转录和翻译. 图 4 完整地展示了一个基本的基因表达过程, 真核生物和原核生物均适用此图. 具体

图 3 (网络版彩图) DNA 链置换反应概述^[59]
Figure 3 (Color online) DNA strand displacement overview

而言, 转录 (transcription) 率先发生. 在这一步中, 特定的 DNA 序列被 RNA 聚合酶 (RNA polymerase, 图中绿线表示促进) 复制到信使 RNA (messenger RNA) 上. 需要注意的是, 转录通常由一个启动子 (promoter, DNA 链上一个特定的区域) 和转录因子 (transcription factors, 蛋白质) 推动. 此后, 翻译 (translation) 被触发, 核糖体根据信使 RNA 生成多肽, 然后多肽折叠成功能性蛋白质 (proteins). 在基因表达的过程中, 最终输出信号是生成的蛋白质, 输入信号是可以影响基因表达的分子. 例如, RNA 聚合酶和转录因子可以推动基因表达, 而阻遏子 (repressor) 可以抑制转录和翻译 (灰线代表抑制), 诱导物 (inducer) 又可以通过使阻遏子失效或是激活转录因子来加速转录. 不同的基因表达就像不同的功能模块.

事实上, 我们把基因电路分为两类: 模拟电路和数字电路. 模拟基因电路用上述分子的浓度来表示输入输出信号的值, 关键在于输入输出之间的函数关系; 数字基因电路则用分子的存在与否表示逻辑 “1” 和 “0”, 重点在于输入输出之间的布尔逻辑. 这两类基因电路的共同点则在于两者都可以级联使用, 因为一个基因表达产生的蛋白质可调节其他基因的表达, 如起到转录因子、阻遏子或其他相关分子的作用.

3 模拟逻辑

模拟 DNA 计算与数字 DNA 计算的一个显著区别是模拟 DNA 计算的输入输出信号的值由分子的浓度值表征. 也就是说基于模拟计算的 DNA 装置可以用于检测环境中特定分子的浓度, 并通过模拟计算产生一定浓度的分子作为输出信号^[24]. 虽然数字电路在传统电子领域占主导地位并且已经取得了巨大的成就, 但模拟电路比数字电路更加适用于 DNA 计算领域, 原因如下: (1) 在给定计算精度的约束下, 为了实现同样的数值计算功能, 模拟电路硬件复杂度要远小于数字电路^[66]. 模拟电路节省资源的性质适用于资源有限的活体细胞. (2) 由于细胞的生命活动在本质上是模拟计算, 模拟电路在生

图 4 (网络版彩图) 基本的分子遗传过程

Figure 4 (Color online) Basic molecular genetic processes

命体内的运行比数字电路更加高效. 且由于细胞内的信号是连续的而不是数字化的^[67], 数字电路中的数据“0”与“1”的表示形式太过于简单, 难以高效表示细胞内的信号.

为了构建基于 DNA 的模拟电路, 一种直接的方法是将传统的模拟电路映射为 DNA 电路. 因为在将传统的数字电路映射为 DNA 数字电路的过程中, 众多的 DNA 逻辑门被综合以组成更加复杂的 DNA 数字电路, 所以在传统模拟电路到 DNA 模拟电路的映射过程中应将重点放在 DNA 晶体管的实现上. 然而, 考虑到晶体管的行为与性质比逻辑门更加复杂和难以预测, 且在基于支点调节的 DNA 链置换反应中 DNA 链只有结合与分离两种操作, 所以用 DNA 构建晶体管并不实际. 因此, 目前为止通过生成 DNA 晶体管来实现任意模拟电路的方案并不可用. 一种可用的替代方案是在行为层面将传统的模拟电路映射为 DNA 模拟电路, 也就是说通过设计 DNA 模拟电路实现传统的模拟电路所具有的功能, 但是不要求其内部原理机制一致, 这将对 DNA 电路设计提出更高的要求. 接下来的两个段落将分别讨论只涉及 DNA 链的模拟电路与涉及基因表达的模拟电路.

通常情况下, 模拟 DNA 电路中 DNA 单链的浓度用于表征输入信号与输出信号的值, DNA 双链用于处理输入信号并且生成对应的输出信号. DNA 模拟电路的驱动力来源于基于支点调节的 DNA 链置换反应. DNA 模拟电路已实现了多种功能, 如: 文献 [68] 实现的 DNA 装置可以进行包括加法、减法以及乘法在内的模拟计算. 通过组合这些基本的计算模块, 文献 [68] 还介绍了如何用 DNA 反应实现多项式函数. 文献 [69] 使用 DNA 反应实现了模拟电路中常见的反馈控制电路. 文献 [70] 使用 3 种 DNA 反应构建了一种决策器, 该决策器的功能是比较两种 DNA 分子浓度的大小并将浓度低的分子转化为浓度高的分子. 鉴于上述 DNA 装置拥有同样的理论基础——基于支点调节的 DNA 链置换反应, 理论上这些 DNA 装置可以通过组合从而实现更加复杂的功能. 但是考虑到不同 DNA 装置中的输入输出信号很有可能具有不同的结构 (支点片段以及识别片段在 DNA 链中的位置不同), 需要用额外的接口模块 (原理同样为 DNA 链置换反应) 在不改变该信号唯一性的同时, 将一个 DNA 装置输出的信号转化为另一个 DNA 装置所能识别的输入信号, 如图 5 所示. 由于基于支点调节的 DNA 链置换反应不需要酶作为催化剂, DNA 模拟电路被认为可以很好地运用在试管等无酶的环境中.

图 5 (网络版彩图) 不同模拟 DNA 电路的组合

Figure 5 (Color online) Combination of different analog DNA circuits

基于基因表达的 DNA 模拟电路与基于 DNA 链置换反应的 DNA 模拟电路不同之处在于基因电路的输入与输出信号不再是 DNA 链. 基因表达中 (DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ 蛋白质), RNA 聚合酶、转录因子、诱导物以及阻遏子可作为输入信号; 基因表达产物蛋白质可作为输出信号. 基因电路可以简单且直接地在活体细胞内生成. 比如说, 通过使两种启动子促进同一种蛋白质的表达, 将产生的蛋白质的量看作和, 即可得到一个简单的加法器功能^[71]. 在一些情况中, 生成的蛋白质同时可作为其他基因表达的转录因子或者阻遏子, 使得不同基因电路间具有了可级联性. 比如说, 通过组合不同的基因表达, 文献 [72] 在活体细胞内合成了对数域的模拟电路, 实现了图 6 所示的功能 $y = \ln(1 + x)$. 其中 x 是诱导物 (Arab) 的浓度, y 是蛋白质 (*mCherry*) 的浓度. 具体而言, 在第 1 个基因表达 a 中, 诱导物 (Arab) 促进转录因子 (*araC*) 与启动子 (P_{BAD}) 结合, 导致蛋白质 *araC* 的产生, 注意到 *araC* 同时是输出蛋白质与转录因子. 显然, *araC* 的浓度增加会促进目标蛋白 (也就是自身) 的产生, 这可以看作是正反馈循环. 在第 2 个基因表达 b 中, 蛋白质 *araC* 同样是作为转录因子以促进目标蛋白 *mCherry* 的生成. 值得注意的是, 在第 2 个基因表达 b 中, 蛋白质 *araC* 的浓度在扩散过程中会被稀释. 文献 [72] 中的实验表明, 上述两个基因表达中, Arab 与 *mCherry* 的浓度曲线满足 $y = \ln(1 + x)$ 的关系. 文献 [66] 已证明在电子电路领域中资源利用最有效的计算方式是模拟电路计算与数字电路计算的混合. 因此可以假设这一结论在 DNA 电路中同样成立, 那么分子层面的数模转换模块与模数转换模块^[73] 在未来也将得到一定的应用.

4 数字逻辑

在数字逻辑电路的设计中, 布尔值应该以一个准确的方式被定义, 并且整个二进制计算系统中的比特位也应该纳入考量的范围. 接下来的这个部分即将从多个不同的角度来揭示如何利用 DNA 计算来解决这些问题, 从而达到将数字逻辑引入生化层面的目的.

基于 DNA 链置换反应的实验研究^[74] 主要阐述了实验者在进行实验过程中的步骤和相关细节设定. 实验中实现了很多数字逻辑门的功能, 像与门 (如图 7 和 8 所示)、或门、与非门和异或门. 为了得到一个更大规模的数字逻辑电路, 这些级联的逻辑门的输入和输出都必须分别独立出来, 直到它们不再被牵扯进入计算系统中. 从结论上来看, 实验者监控了某些 DNA 链中荧光物质的相对浓度, 并且定义了一个阈值来将所测得的实验值转换为布尔值. 如果得到的实验值高于这个阈值, 那么这个实验值

图 6 (网络版彩图) 使用基因电路实现功能 $y = \ln(1 + x)$ [72]Figure 6 (Color online) Implementation of function $y = \ln(1 + x)$ with gene circuits

图 7 (网络版彩图) 逻辑门的实验方法 [74]

Figure 7 (Color online) Experiment method of AND logic

图 8 (网络版彩图) 逻辑门的实验结果 [74]

Figure 8 (Color online) Experiment result of AND logic

将被认为代表的是布尔值 1, 而如果得到的实验值低于这个阈值, 那么这个实验值也会相反地被认为代表的是布尔值 0. 然而, 实验中的这个方法的缺点同样非常明显. 因为在实验中, 所有的设计涉及到的输入输出都是将数字电路得到的模拟波形进行近似或者是模糊化, 并且没有非常完美的 DNA 链置换反应, 所以这些不完美的 DNA 链置换反应使得输入和输出信号中出现了一些细小的损失. 当这些设计的电路不断扩大规模, 这个现象会出现在逻辑门级联的各个层次, 并且最终形成一个较大的误差, 而这毫无疑问限制了这个方法所设计的生物电路的规模大小.

与单轨逻辑的表示方法类似, 双轨表示形式同样能发挥作用. 在文献 [75] 中表示的二进制系统就是以这样一个不同的方式定义的. 双轨值在这个系统中同样被用来表示布尔值 0 和 1. 给定一个反应物 w , 如果 0_w 在计算系统中存在那说明现在表示的是布尔值 0, 反之如果 1_w 存在那说明现在表示的是布尔值 1. 所有设计的化学反应都遵循这个定义. 这项研究中使用了这个方法在化学反应网络中设计数字逻辑电路中的其他模块, 例如与非门、扇出门和信号复位门. 同样地, 这些新设计的模块之间组合成的更为复杂的架构也被设计出来. 为了方便实验实现, 文中还着重介绍了反应列表背后的反应环境和生物原理. 在本文最后, 这种方法的缺点也被点明, 双轨的表示方法使得整个反应计算系统中对于存在与否的监测大大增多了. 除此之外, 这个方法必须要花费非常多的精力来改进和处理非理想输入输出, 像 0.99 和 0.01, 然而这些非理想输入输出在很多研究中是非常常见的并且占据了很大一部

图 9 (网络版彩图) “跷跷板”门图示 [76]

Figure 9 (Color online) A seesaw gate

图 10 (网络版彩图) 级联的两个“跷跷板”门与报告反应 [76]

Figure 10 (Color online) Two cascaded seesaw gates with a reporter

分. 这使得这种设计方式设计出来的架构无法更新, 并且设计方法中设定的阈值对于大多数算法来说显得太过于理想化.

相似地, Jiang 等 [29] 的研究则主要讨论利用化学反应来实现数字电路模块. 整个设计都是基于 DNA 链置换反应的. 数字电路中的值 0 和 1 被两个不同的反应物 X_0 和 X_1 来表示. X_0 表示 0, X_1 表示 1. 和文献 [75] 中的方法类似, 这两种反应物无法同时与彼此共存. 在这个方法中, 逻辑门中计算每一位值的原理很容易被归纳出来. 根据归纳的原理, 基础的数字电路模块就被移植到了与之相对应的化学反应网络中去. 除了最基本的数字逻辑门, D 触发器和 D 锁存器也被以相同的方式设计出来. 为了保证这个设计的可行性与正确性, 列举了相对应的常微分方程 (ordinary differential equations, ODEs). 有了这些基础的模块, 更多更复杂的模块能够利用这些基础模块的组合来实现像全加法器、半加法器和线性反馈移位寄存器. 因此, 更为复杂的逻辑电路设计方法可以以这种方式得到.

除了这些传统的设计, 通过将前面这些设计的逻辑门组合起来还能够构成一个特别的“跷跷板”门 [76]. 使用双轨逻辑来表示二进制的值 (如图 9 所示), 这个“跷跷板”门有 4 种基本的组成部分, 其中包括输入、阈值、燃料和输出. 一旦串联起来, 一对“跷跷板”门, 本质上可以实现“与”操作或者“或”操作 (如图 10 所示). 为了能够实现相关的操作, 阈值反应物的初始浓度设定非常重要. 与双轨逻辑表示相结合, “非”操作也能够在这个设计方法中实现. 这意味着任何与 – 或 – 非电路都能够使用“跷跷板”门和双轨逻辑设计出来, 并且翻译进入 DNA 实现层面. 以这个方法为基础, 设计者们可以很简单地通过使用下面的 5 个基本元素来获得目标 DNA 电路: 一个给定的与 – 或 – 非逻辑电路、双轨逻辑、“跷跷板”门、DNA 片段和 DNA 序列. 此外, 由于定义的集成门和放大门, 这些设计的逻辑电路能够支持多输入和多输出. 尽管是一次性的, 这个系统设计的数字电路仍然可以保持较大的规模.

图 11 (网络版彩图) 逻辑门库 [77]

Figure 11 (Color online) The gate library

图 12 (网络版彩图) 利用 Cello 制作完成的与门 [77]

Figure 12 (Color online) Implementation of AND gate by Cello

图 13 (网络版彩图) 异或逻辑门示例 [78]

Figure 13 (Color online) An example of NOR digital logic gate synthesized

与前面的化学反应网络不同, 为了对活细胞编程, 文献 [77] 根据硬件描述语言 Verilog 背后隐藏的逻辑信息, 提供了一个新的平台 Cello¹⁾来自动设计基因电路. 这其中的机制可以被如下描述. 为了实现最后的目标, 首先必须解析 Verilog 文本. 根据解析的结果, 这个电路的示意图可以被制作出来. 由于 Cello 通过绘制布尔逻辑门库来设计基因电路 (如图 11 所示), 下一步骤便是对逻辑门进行布局以完成电路设计. 然后我们就可以实现从传统逻辑门到基因电路 DNA 序列的转换. 在图 12 中, 凸起的箭头代表启动子, 茎上的圆圈表示核酶绝缘子, 半球是核糖体结合位点 (ribosome binding sites, RBS), 蛋白质编码序列用大箭头表示, 终止子用 “T” 表示. 部件颜色与物理门相符. 对逻辑门进行合理的组合与隔离, 最终得到的结果是非常正确的. 与其他一些研究相似, 应用荧光蛋白来呈现最终结果. 如果荧光高于阈值, 我们可以将结果定义为布尔值 1, 否则定义为 0.

文献 [78] 还回顾了生物水平上合成数字和模拟电路的不同对应方法. 在本文中, 研究人员主要表现出他们对数字存储器、计算器和多输入逻辑门的兴趣. 在所提及的基于生物学的电路中, 化学浓度可用于表示数字信号. 基于 DNA 设计的存储器由于其高并行性而在稳定性和可扩展性方面也具有巨大潜力, 尽管它没有维持状态的有效手段. 本文实现了能够检测输入, 生物环境和内源细胞的电路. 与文献 [74] 类似, 本文还倾向于使用适当的阈值将原始模拟信号传输到数字信号. 多输入逻辑门集成了所有输入信号, 以完成仅与当前输入相关并且无需依赖存储器的数字计算, 图 13 给出了一个或非门的例子.

文献 [79] 提出了建立基因电路的更具生物学基础的方法. 该文旨在创建合成基因网络, 使人们能够像目前控制计算机和机器人一样轻松地设计细胞. 通常, 设计的规模也在逐渐增加. 这项研究描述

1) <http://www.cellocad.org/>.

图 14 (网络版彩图) 异或门示例 [79]

Figure 14 (Color online) An example of NOR digital logic gate

了从现有原型电路到信号处理电路的基因电路构建模块. 后面的电路与前面的小规模电路相结合. 主要的细胞模块包括那些细胞内计算组建和外部通信设备. 对于本文的一般研究 (如图 14 所示), 可以以生化逆变器为例. 转录和翻译细胞过程都用于生化反转. 更具体地说, 输入 mRNA 被核糖体 RNA 翻译成链, 然后折叠成 3 维度的蛋白质结构. 一旦蛋白质结合基因启动子的操纵者, RNA 聚合酶 (RNA polymerase, RNAP) 就会组织基因的转录. 如果阻遏蛋白不存在, RNAP 将基因转录成输出 mRNA. 其余部分如与非门 (NAND) 可以采用相同的细胞转录和翻译的方法, 然后可以基于这些基本基因电路建立更大规模的电路.

文献 [30] 提出了一种基于卡诺图的、用双分子反应合成组合数字逻辑的合成组合数字逻辑的系统性方法. 其中布尔值的表示与文献 [29] 中的相同. 但是, 在实现组合逻辑时, 这项工作更侧重于功能需求和设计过程之间的紧密联系. 通过建立卡诺图与反应网络的直接联系, 减小了电路的复杂性. 这种精心设计通过发现并利用数字逻辑层面生化系统的自然可编程性, 给出了更容易的映射程序. 此外, ODE 仿真确保了其准确性和稳健性. 图 15 列出了由文献 [30] 合成的所有 2 输入逻辑门. 它的扩展版本 [31] 从数学角度为所提出的方法提供了更有效的证明. 使用文献 [31] 中的方法可以高效地合成多输入门. 图 16 部分显示了带有 CRN 的 3 输入门实现. 相应的仿真结果如图 17 所示.

此外, 文献 [80] 还提出了一种设计方法, 适用于所有的布尔逻辑门 (与门的例子如图 18 所示) 以及它们的反向门. 除此之外, 模糊逻辑门系统作为概念验证, 已用 DNA 折纸技术成功实现. 这些基本的布尔 DNA 逻辑门都具有通用结构, 即两种类型的 DNA 复合物, 并且可以容易地被构建为更大规模的系统. 在该研究中, 输入信号通常是 DNA 链, 而输出由荧光团共振能量转移信号 (fluorophores resonance energy transfer, FRET) 表示. 这种基于 DNA 的逻辑门可以用于在传感器中执行那些简单的判断操作, 并且能够在分子水平上进行癌症诊断中的计算.

5 未来的研究

作为非冯·诺依曼架构的计算机, DNA 计算机促使人们重新思考“计算”的概念. 通过并行工作, 它从 $\{A, T, G, C\}$ 编码的信息开始所有的生物操作. 正如硅基计算机在基础的算术与逻辑运算基础上进行复杂运算, DNA 同样具有剪切、复制等基本操作. 最初是为了解决七点哈密顿路径问题而诞生, DNA 在解决困难问题, 尤其是那些传统计算机无法解决的问题的时候, 展现出了巨大的优势. 它似乎是最小的计算机: 只要信息被打包得足够紧凑, 大约一千克的 DNA 计算模板就可以解决世界上所有的存储需求. 然而由于一些限制, 目前的共识是 DNA 计算机仍无法与硅基计算机相匹敌. 但这并不意

图 15 (网络版彩图) 文献 [30] 中所有 2 输入逻辑门的仿真结果

Figure 15 (Color online) Simulation of all 2-input gates [30].

图 16 (网络版彩图) 一种实现 3 输入门的方法^[31]
Figure 16 (Color online) An approach for a 3-input gate

图 17 (网络版彩图) 3 输入门的仿真^[31]
Figure 17 (Color online) Simulation of the 3-input gate

图 18 (网络版彩图) 基于 DNA 链的与门设计原理^[80]
Figure 18 (Color online) Design principles of the AND gate based on DNA strands

味着 DNA 计算没有价值. 更加可能的情况是, DNA 计算的潜能将在细胞内计算或者在与现有机器结合形成 DNA/硅杂交结构的实践中得以展现. 在未来, 将有无数 DNA 计算机在人体中巡逻以检查健康状况并确保释放正确的药物修复不健康的组织. 自动化操作也是可能的, 这可以使生物操作从手工试管操作中解放出来. 由于被认为适合于处理 DNA 相关的任务, DNA 计算可能被用于信息存储、加密、医学诊断、药物运输等方面. 为了充分发挥 DNA 计算的潜能, 人们还有很长的路要走, 而这路上既有希望又有挑战.

作为数字电路的核心部件, 组合逻辑门可以用 DNA 链综合以进行可编程的逻辑操作. 它们也可以进行级联以形成更加复杂的逻辑电路 — 包括时序逻辑电路 — 甚至是更大的可以实现复杂任务或者进行生物感知的系统. 在数字领域引入组合逻辑门是非常重要的方法; 但在自然界中, 模拟信号是更为常见的, 因此一个需要更加高效的 DNA 计算实现方法的新趋势是将模拟计算和数字计算结合在一起. 为此, 在基于 DNA 的模拟与数字混合计算领域中, 分子数 - 模转换器与模 - 数转换器将会是非常热门的研究方向. 此外, 除了基本的组合逻辑之外, 还有一些其他大胆的构想或应用: 利用 DNA 实现模糊逻辑、概率逻辑系统甚至图灵机, 它们操作的是输入与输出值介于“0”和“1”之间或者拥有部分真陈述的模拟逻辑^[80]. 更进一步地说, 与我们熟悉的具有真值表的确定解释不同, 这里的值被解释为命题为真的概率. 模拟逻辑的重要性在学术界与工业界都有所体现, 包含了医学诊断、图像理解^[81]、药物运输^[82,83]、人工神经网络^[84~86]、RNA 二级结构预测^[87]、人工智能处理^[88]与模糊电子学^[80,89,90]. 因此, 理解模糊逻辑并将其应用于人工合成生物学可以帮助我们更好地理解自然系统, 并提供一种新的用于实现软计算的工具.

参考文献

- 1 Kish L B. End of Moore's law: thermal (noise) death of integration in micro and nano electronics. *Phys Lett A*, 2002, 305: 144–149
- 2 Desai S B, Madhvapathy S R, Sachid A B, et al. MoS₂ transistors with 1-nanometer gate lengths. *Science*, 2016, 354: 99–102
- 3 Yahiro W, Hagiya M. Implementation of Turing machine using DNA strand displacement. In: *Proceedings of International Conference on Theory and Practice of Natural Computing*, 2016. 161–172
- 4 Wikipedia. Combinational logic. 2018. https://en.wikipedia.org/wiki/Combinational_logic
- 5 Khalil A S, Collins J J. Synthetic biology: applications come of age. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 367–379
- 6 Siuti P, Yazbek J, Lu T K. Synthetic circuits integrating logic and memory in living cells. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 448–452
- 7 Andrianantoandro E, Basu S, Karig D K, et al. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol Syst Biol*, 2006, 2: 2006.0028
- 8 Green A A, Kim J, Ma D, et al. Complex cellular logic computation using ribocomputing devices. *Nature*, 2017, 548: 117–121
- 9 Feynman R P. There's plenty of room at the bottom. *Eng Sci*, 1960, 23: 22–36
- 10 Adleman L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. *Science*, 1994, 266: 1021–1024
- 11 Paun G, Rozenberg G, Salomaa A. *DNA Computing: New Computing Paradigms*. Berlin: Springer, 2005
- 12 Amos M. Theoretical and experimental DNA computation. *Bull European Assoc Theor Comput Sci*, 1999, 67: 125–138
- 13 von Neumann J. First draft of a report on the EDVAC. *IEEE Ann Hist Comput*, 1993, 15: 27–75
- 14 Backus J. Can programming be liberated from the von Neumann style?: a functional style and its algebra of programs. *Commun ACM*, 1978, 21: 613–641
- 15 Deaton R, Murphy R C, Rose J A, et al. A DNA based implementation of an evolutionary search for good encodings for DNA computation. In: *Proceedings of IEEE International Conference on Evolutionary Computation*, 1997. 267–271
- 16 Tagore S, Bhattacharya S, Islam M, et al. DNA computation: application and perspectives. *J Proteomics Bioinform*, 2010, 3: 234–343
- 17 Extance A. How DNA could store all the world's data. *Nature*, 2016, 537: 22–24
- 18 Hameed K. DNA computation based approach for enhanced computing power. *Int J Emerging Sci*, 2011, 1: 23–30
- 19 Saxena S. Introduction to DNA Computing. *Int Acadmcy Eng Medical Res*, 2016, 1: 1–3
- 20 Kumar S N. A proper approach on DNA based computer. *Am J Nanomater*, 2015, 3: 1–14
- 21 Ma S, Tang N, Tian J. DNA synthesis, assembly and applications in synthetic biology. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16: 260–267
- 22 Bornholt J, Lopez R, Carmean D M, et al. A DNA-based archival storage system. *SIGOPS Oper Syst Rev*, 2016, 50: 637–649
- 23 Hughes R A, Ellington A D. Synthetic DNA synthesis and assembly: putting the synthetic in synthetic biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9: a023812
- 24 Benenson Y, Gil B, Ben-Dor U, et al. An autonomous molecular computer for logical control of gene expression. *Nature*, 2004, 429: 423–429
- 25 Landweber L F, Lipton R J, Rabin M O. DNA²DNA computations: a potential “killer app?”. In: *Proceedings of a DIMACS Workshop on DNA Based Computers*, Philadelphia, 1997. 161–172
- 26 Watada J, binti abu Bakar R. DNA computing and its applications. In: *Proceedings of the 8th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications*, 2008. 288–294
- 27 Gehani A, LaBean T, Reif J. DNA-based cryptography. *Lecture Notes Comput Sci*, 2003, 2950: 167–188
- 28 Miyamoto T, Razavi S, DeRose R, et al. Synthesizing biomolecule-based Boolean logic gates. *ACS Synth Biol*, 2012, 2: 72–82
- 29 Jiang H, Riedel M D, Parhi K K. Digital logic with molecular reactions. In: *Proceedings of International Conference on Computer-Aided Design (ICCAD)*, 2013. 721–727

- 30 Zhang C, Ge L, Zhong Z, et al. Karnaugh map-aided combinational logic design approach with bistable molecular reactions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Digital Signal Processing (DSP), 2015. 1288–1292
- 31 Ge L, Zhong Z, Wen D, et al. A formal combinational logic synthesis with chemical reaction networks. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun*, 2017, 3: 33–47
- 32 Wen D, Ge L, Lu Y, et al. A DNA strand displacement reaction implementation-friendly clock design. In: Proceedings of IEEE International Conference on Communications (ICC), 2017. 1–6
- 33 Zhang X, Ge L, You X, et al. Synthesizing LDPC belief propagation decoding with molecular reactions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Communications (ICC), 2018. 1–6
- 34 Zhong Z, Li Z, Ge L, et al. Implementation of Mealy machine with molecular reactions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Communications (ICC), 2018. 1–6
- 35 Lu X, Ge L, You X, et al. Implementation of sinusoids and pulse width modulation with chemical reactions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Communications (ICC), 2018. 1–6
- 36 Li M, Ge L, You X, et al. Basic arithmetics based on analog signal with molecular reactions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Communications (ICC), 2018. 1–6
- 37 Salehi S A, Riedel M D, Parhi K K. Molecular computation of complex Markov chains with self-loop state transitions. In: Proceedings of IEEE International Conference on Digital Signal Processing (DSP), 2015. 689–693
- 38 Salehi S A, Riedel M D, Parhi K K. Molecular computation of complex Markov chains with self-loop state transitions. In: Proceedings of the 51st Asilomar Conference on Signals, Systems, and Computers, 2017. 478–483
- 39 Shen Z, Ge L, Wei W, et al. Molecular synthesis for probability theory and stochastic process. *J Sign Process Syst*, 2018, 90: 1479–1494
- 40 Fang C, Shen Z, Zhang Z, et al. Synthesizing a neuron using chemical reactions. In: Proceedings of IEEE International Workshop on Signal Processing Systems (SiPS), 2018. 1–6
- 41 Salehi S A, Liu X, Riedel M D, et al. Computing mathematical functions using DNA via fractional coding. 2018, 1: 8321
- 42 Zhuang Y, Zhang Z, You X, et al. Arithmetic computations based on chemical reaction networks. In: Proceedings of IEEE International Workshop on Signal Processing Systems (SiPS), 2018. 1–6
- 43 Zhong Z, Ge L, Shen Z, et al. CRN-based design methodology for synchronous sequential logic. In: Proceedings of IEEE International Workshop on Signal Processing Systems (SiPS), 2017. 1–6
- 44 Shen Z, Ge L, Wei W, et al. Synthesizing Markov chain with reversible unimolecular reactions. In: Proceedings of International Conference on Wireless Communications and Signal Processing (WCSP), 2017. 1–6
- 45 Zhuang Y, Ge L, Shen Z, et al. A synthesis flow for fast convolution unit based on molecular reactions. In: Proceedings of International Conference on Wireless Communications and Signal Processing (WCSP), 2017. 1–6
- 46 Shen Z, Zhang C, Ge L, et al. Synthesis of probability theory based on molecular computation. In: Proceedings of IEEE International Workshop on Signal Processing Systems (SiPS), 2016. 1–6
- 47 Ge L, Zhang C, Zhong Z, et al. A formal design methodology for synthesizing a clock signal with an arbitrary duty cycle of M/N. In: Proceedings of IEEE International Workshop on Signal Processing Systems (SiPS), 2015. 1–6
- 48 Jiang H, Riedel M D, Parhi K K. Synchronous sequential computation with molecular reactions. In: Proceedings of the 48th Design Automation Conference (DAC), 2011. 836–841
- 49 Salehi S A, Riedel M D, Parhi K K. Asynchronous discrete-time signal processing with molecular reactions. In: Proceedings of the 48th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers, 2014
- 50 Senum P, Riedel M D. Rate-independent constructs for chemical computation. *PLoS ONE*, 2011, 6: e21414
- 51 Howard P. Analysis of ODE models. 2009. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.441.4759&rep=rep1&type=pdf>
- 52 Strogatz S H. *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Boulder: Westview Press, 2014
- 53 Zauderer E. *Partial Differential Equations of Applied Mathematics*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011
- 54 Hale J K, Lunel S M V. *Introduction to Functional Differential Equations*. Berlin: Springer, 2013

- 55 Érdi P, Tóth J. *Mathematical Models of Chemical Reactions: Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester: Manchester University Press, 1989
- 56 Horn F, Jackson R. General mass action kinetics. *Arch Rational Mech Anal*, 1972, 47: 81–116
- 57 Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*, 1970, 227: 561–563
- 58 Soloveichik D, Seelig G, Winfree E. DNA as a universal substrate for chemical kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 5393–5398
- 59 Zhang D Y, Seelig G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions. *Nat Chem*, 2011, 3: 103–113
- 60 Zhang D Y, Winfree E. Control of DNA strand displacement kinetics using toehold exchange. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 303–314
- 61 Phillips A, Cardelli L. A programming language for composable DNA circuits. *J Royal Soc Inter*, 2009, 6: 419–436
- 62 Jr SantaLucia J, Hicks D. The thermodynamics of DNA structural motifs. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2004, 33: 415–440
- 63 Shapiro E, Ran T. DNA computing: molecules reach consensus. *Nat Nanotech*, 2013, 8: 703–705
- 64 Zhang D Y. *Dynamic DNA strand displacement circuits*. Dissertation for Ph.D. Degree. Los Angeles: California Institute of Technology, 2010
- 65 Leavitt S. Deciphering the genetic code: marshall Nirenberg. Office of NIH History, 2004
- 66 Sarpeshkar R. Analog versus digital: extrapolating from electronics to neurobiology. *Neural Comput*, 1998, 10: 1601–1638
- 67 Sauro H M, Kim K. Synthetic biology: it's an analog world. *Nature*, 2013, 497: 572–573
- 68 Song T, Garg S, Mokhtar R, et al. Analog computation by DNA strand displacement circuits. *ACS Synth Biol*, 2016, 5: 898–912
- 69 Yordanov B, Kim J, Petersen R L, et al. Computational design of nucleic acid feedback control circuits. *ACS Synth Biol*, 2014, 3: 600–616
- 70 Chen Y J, Dalchau N, Srinivas N, et al. Programmable chemical controllers made from DNA. *Nat Nanotech*, 2013, 8: 755–762
- 71 Sarpeshkar R. Analog synthetic biology. *Philos Trans R Soc A-Math Phys Eng Sci*, 2014, 372: 20130110
- 72 Daniel R, Rubens J R, Sarpeshkar R, et al. Synthetic analog computation in living cells. *Nature*, 2013, 497: 619–623
- 73 Salehi S A, Jiang H, Riedel M D, et al. Molecular sensing and computing systems. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun*, 2015, 1: 249–264
- 74 Frezza B M, Cockroft S L, Ghadiri M R. Modular multi-level circuits from immobilized DNA-based logic gates. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 875–879
- 75 Chiniforooshan E, Doty D, Kari L, et al. Scalable, time-responsive, digital, energy-efficient molecular circuits using DNA strand displacement. *DNA*, 2010, 16: 25–36
- 76 Qian L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*, 2011, 332: 1196–1201
- 77 Nielsen A A K, Der B S, Shin J, et al. Genetic circuit design automation. *Science*, 2016, 352: aac7341
- 78 Roquet N, Lu T K. Digital and analog gene circuits for biotechnology. *Biotech J*, 2014, 9: 597–608
- 79 Weiss R, Basu S, Hooshangi S, et al. Genetic circuit building blocks for cellular computation, communications, and signal processing. *Nat Comput*, 2003, 2: 47–84
- 80 Zadegan R M, Jepsen M D E, Hildebrandt L L, et al. Construction of a fuzzy and Boolean logic gates based on DNA. *Small*, 2015, 11: 1811–1817
- 81 Zhang Y, Wirkert S J, Iszatt J, et al. Tissue classification for laparoscopic image understanding based on multispectral texture analysis. *J Med Imag*, 2017, 4: 015001
- 82 Lu C H, Willner B, Willner I. DNA nanotechnology: from sensing and DNA machines to drug-delivery systems. *ACS Nano*, 2013, 7: 8320–8332
- 83 Li J, Pei H, Zhu B, et al. Self-assembled multivalent DNA nanostructures for noninvasive intracellular delivery of immunostimulatory CpG oligonucleotides. *ACS Nano*, 2011, 5: 8783–8789

- 84 Qian L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades. *Nature*, 2011, 475: 368–372
- 85 Schneider G, Wrede P. Artificial neural networks for computer-based molecular design. *Prog Biophys Mol Biol*, 1998, 70: 175–222
- 86 Noordewier M O, Towell G G, Shavlik J W. Training knowledge-based neural networks to recognize genes in DNA sequences. In: *Proceedings of the 1990 Conference on Advances in Neural Information Processing Systems*, 1990. 530–536
- 87 Zuber J, Sun H, Zhang X, et al. A sensitivity analysis of RNA folding nearest neighbor parameters identifies a subset of free energy parameters with the greatest impact on RNA secondary structure prediction. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 6168–6176
- 88 Brady M. Artificial intelligence and robotics. *Artif Intell*, 1985, 26: 79–121
- 89 Ray K S, Mondal M. Similarity-based fuzzy reasoning by DNA computing. *Int J Bio-Inspired Comput*, 2011, 3: 112–122
- 90 Jeng D J, Watada J, Wu B, et al. Fuzzy forecasting with DNA computing. In: *Proceedings of International Workshop on DNA-Based Computers*. Berlin: Springer, 2006. 324–336

DNA computing for combinational logic

Chuan ZHANG^{1,2,3*}, Zhiwei ZHONG^{1,2,3}, Yuchen ZHUANG^{1,2,3}, Chongzhou FANG^{1,2,3},
Yuxiang LU^{1,2,3}, Jiejun JIN^{1,2,3}, Lulu GE^{1,2,3}, Ziyuan SHEN^{1,2,3},
Zaichen ZHANG^{2,3} & Xiaohu YOU^{2,3}

1. *Lab of Efficient Architectures for Digital-communication and Signal-processing (LEADS), Nanjing 210096, China;*

2. *National Mobile Communications Research Laboratory, Southeast University, Nanjing 210096, China;*

3. *Purple Mountain Laboratories, Nanjing 211100, China*

* Corresponding author. E-mail: chzhang@seu.edu.cn

Abstract With the progressive scale-down of semiconductor feature size, people are looking forward to More Moore and More than Moore. Thus, people are trying to devise a feasible transfer from silicon to molecular computing to offer a possible alternative implementation process. Such a transfer is based on bio-based module programming with computer-like logic, aimed at realizing the Turing machine. DNA-based combinational logic is inevitably the first step that we have taken to accomplish this. This timely overview paper introduces combinational logic separately synthesized in DNA computing from both analog and digital perspectives. State-of-the-art research progress is summarized herein for interested readers to quickly understand DNA computing, initiate discussion on existing techniques, and inspire innovative solutions. We hope this review paves the way for future DNA computing synthesis.

Keywords synthetic biology, DNA computing, DNA strand displacement reactions, chemical reaction networks, combinational logic

Chuan ZHANG is currently an associate professor at the National Mobile Communications Research Laboratory, School of Information Science and Engineering, Southeast University, Nanjing, China. He received his B.E. degree in microelectronics and M.E. degree in very-large-scale integration (VLSI) design from Nanjing University, Nanjing, China, in 2006 and 2009, respectively. He received his M.S. and Ph.D. degrees

in the Department of Electrical and Computer Engineering, University of Minnesota, Twin Cities (UMN), USA, in 2012. His current research interests include low-power high-speed VLSI design for digital signal processing and digital communication, bio-chemical computation and neuromorphic engineering, and quantum communication.

Zhiwei ZHONG received his B.S. degree from the School of Information Science and Engineering, Southeast University (SEU), Nanjing, China, in 2018. He is currently pursuing his M.S. degree at the School of Information Science and Engineering, SEU, Nanjing, China. His main research interest is molecular computation.

Zaichen ZHANG was born in Nanjing, China, in 1975. He received his B.S. and M.S. degrees in electrical and information engineering from Southeast University, Nanjing, China, in 1996 and 1999, respectively, and his Ph.D. degree in electrical and electronic engineering from the University of Hong Kong, Hong Kong, China, in 2002. He joined the School of Information Science and Engineering, Southeast University,

China, in 2004 and is currently a professor there. His current research interests include beyond 5G intelligent wireless systems, optical wireless communications, and quantum information technologies.

Xiaohu YOU received his B.S., M.S., and Ph.D. degrees in electrical engineering from Nanjing Institute of Technology, Nanjing, China, in 1982, 1985, and 1989, respectively. From 1987 to 1989, he was a lecturer at the Nanjing Institute of Technology. In 1990, he joined the Southeast University as an associate professor, and is currently working there as a professor. His research interests include mobile communications,

adaptive signal processing, and artificial neural networks with applications in communication and biomedical engineering.