

基于DNA链置换的两位格雷码减法器分子电路设计

王延峰 张桢桢 王盼如 孙军伟*

(郑州轻工业大学电气信息工程学院 郑州 450002)

摘要: DNA链置换技术具有自发性、并行性、可编程性、动态级联性的特点,在DNA计算中占据重要的地位。DNA链置换技术被广泛的应用于解决数学问题,该文采用格雷码编码方式结合DNA链置换技术设计了两位减法器,扩展DNA减法运算。最后利用Visual DSD软件模拟两位减法器,该电路达到预期的功能,且具有并行性和可扩展性,可与其他生化电路结合使用。

关键词: 分子电路; DNA链置换; 格雷码; 减法器

中图分类号: TP 301

文献标识码: A

文章编号: 1009-5896(2020)10-2557-09

DOI: 10.11999/JEIT190880

Molecular Circuit Design of Two-bit Gray Code Subtractor Based on DNA Strand Displacement

WANG Yanfeng ZHANG Zhenzhen WANG Panru SUN Junwei

(School of Electrical and Information Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: DNA strand displacement technology has the characteristics of spontaneity, parallelism, programmability and dynamic cascade, which is widely used to solve mathematical problems. In this paper, a two-bit subtracter is designed by using Gray code encoding and DNA strand displacement technology to extend the operation of DNA subtraction. Finally, Visual DSD software is used to simulate the two-bit subtracter. The circuit, with the strong parallelism and expansibility, achieves the expected function. It can be used in combination with other biochemical circuits.

Key words: Molecular circuit; DNA strand displacement; Gray code; Subtractor

1 引言

由于摩尔定律的制约,众多的研究学者致力于研究DNA计算^[1-3]。DNA计算主要是通过分子生物学的运算操作去解决复杂的数学难题^[4]。DNA链置换技术是DNA计算的一种主要研究方法^[5-7]。DNA

链置换反应的动力来源于碱基互补配对产生的分子间作用力,对外界环境要求不高可在室温下自发地进行,且具有并行性、可编程性、动态级联的特性。DNA链置换技术通常与自组装、荧光信号标记等结合应用于传感器^[8]、分子检测^[9]、DNA纳米机器人^[10]、智能载药^[11]、疾病诊断及治疗^[12,13]等方面。

2010年,文献^[14]利用DNA酶构造了逻辑运算门,并演示了半加半减多级门级联结构和并行逻辑门结构。2011年,文献^[15]提出了双轨的思想,把与、或、非、与非、或非、异或均使用一对与门及或门表示,并构造了大规模逻辑电路进行验证分析。同年,文献^[16]利用DNA链置换技术组建了一个由4个相互连接的人造神经元构成的微小神经网络,该神经网络即使在数据不完整的情况下也可识别猜测出完整的数据。2013年,文献^[17]首次尝试了将DNA链置换反应与荧光标记反应结合在一起,设计了DNA计算模型实现了运筹学中的0-1问

收稿日期: 2019-11-04; 改回日期: 2020-06-07; 网络出版: 2020-07-11

*通信作者: 孙军伟 junweisun@yeah.net

基金项目: 国家重点研发计划中美政府间合作项目(2017YFE0103900), 国家自然科学基金河南联合基金(U1804262), 国家自然科学基金重点项目(61632002), 中原千人计划(204200510003), 食管癌防治国家重点实验室开放基金(K2020-0010, K2020-0011)

Foundation Items: The National Key R and D Program of China for International S and T Cooperation Projects (2017YFE0103900), The Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China (U1804262), The State Key Program of National Natural Science of China (61632002), The Central Plains Thousand Talents Program (204200510003), The Open Fund of State Key Laboratory of Esophageal Cancer Prevention and Treatment (K2020-0010, K2020-0011)

题。2014年,文献[18]设计仿真了半加、全加、编码器分子电路,证明了DNA链置换技术在DNA计算方面的潜能。2017年,文献[19]基于DNA链置换反应原理的4位模拟计算,实现了加法、减法、乘法以及除法的基本运算。2018年,文献[20]采用分子计算的策略分析复杂基因的表达特征,设计了一种DNA链置换探针用于检测特定的RNA转录物。该分类器可用于早期癌症诊断及病毒和细菌呼吸道感染。2019年,文献[4]构建了DNA反应网络,求解1元2次方程及2元1次方程组,证明了利用DNA链置换反应求解方程的根的可行性和有效性。

本文采用格雷码的编码方式,结合DNA链置换技术来列写两位减法器分子逻辑电路的真值表,再利用双轨的思想构建seesaw门及两位格雷码减法器seesaw分子电路,最后利用Visual DSD软件模拟两位减法器,达到预期的功能,扩展了DNA减法运算。该电路具有并行性和可扩展性,可与其他生化电路结合使用。本文研究的多输入多级联DNA分子电路,均可扩展为更多输入的复杂DNA分子电路或与其它分子电路级联构建更复杂的分子电路,为DNA计算提供了更多的解决方案,有望促进DNA计算机的发展。

2 DNA链置换反应原理

DNA链置换反应是一个自发的动态的反应过程,其反应过程机理图如图1所示。在图1中,红色域“ T ”和“ T^* ”分别表示互补的DNA片段,黑色域“ S_i ”和“ S_i^* ”(其中, i 等于1,2)分别表示互补的DNA片段,DNA片段由5'端指向3'端,实线箭头代表DNA链的3'末端。图中红色域“ T ”为小支点域通常由4-6个碱基组成,图中黑色域“ S_i ”为分支迁移域,其分支迁移速率为 $8000/x^2 \text{ s}^{-1}$,其中 x 为分支迁移域的碱基个数。如图1所示,由于红色小支点域“ T ”与DNA双链体暴露的互补小支点结构域“ T^* ”碱基互补配对,单链 $\langle T \ S_1 \rangle$ 与DNA双链体 $\{T^* \ S_1 \ T^*\}$ 配对杂交。产生中间体复合物,最终产生并释放出输出链 $\langle S_1 \ T^* \rangle$ 和

DNA双链 $\{T^* \ S_1 \ T^*\}$ 。如图所示,输出链 $\langle S_1 \ T^* \rangle$ 可以作为下游DNA链置换反应的输入链。单链 $\langle S_1 \ T^* \rangle$ 与DNA双链体 $\{T^* \ S_2 \ S_1 \ T^*\}$ 互补结合,产生中间体复合物,产生并释放最终的输出链 $\langle T^* \ S_2 \ S_1 \rangle$ 和DNA双链体 $\{T^* \ S_2^* \ S_1 \ T^*\}$,因此DNA链置换反应具有动态级联性,其上游的输出链可作为下游反应的输入链,DNA双链 $\{T^* \ S_1 \ T^*\}$ 和DNA双链 $\{T^* \ S_2^* \ S_1 \ T^*\}$ 都具有暴露的短前端小支点结构域,因此DNA链置换反应可同时进行正反应及逆反应,并最终达到动态平衡的状态。

Seesaw门也叫跷跷板逻辑门。本文使用seesaw逻辑与门以及seesaw逻辑或门构建所需要的分子逻辑电路,使用seesaw compiler (<http://www.qianlab.caltech.edu/SeesawCompiler/>)及Visual DSD软件 (<https://dsd.azurewebsites.net/beta/>)对电路进行编译及仿真分析。

3 电路设计

3.1 两位格雷码减法器的逻辑运算

格雷码,又叫循环二进制码或反射二进制码,其基本特点是任意两个相邻的代码只有1位二进制数不同。由于这种编码相邻的2个码组之间只有1位不同,因而可能引起数字量发生变化时,格雷码仅改变1位,这样与其它编码同时改变2位或多位的情况相比更为可靠,可减少出错的可能性。本研究采用格雷码的编码方式,2位减法器的格雷码(Gray code)真值表如表1所示,可以实现2个2位二进制数之间的减法算术运算。从真值表中可以得知,存在16种不同的逻辑运算。

如式(1)所示, $X_2 X_1$ 和 $U_2 U_1$ 分别表示减数和被减数, $S_2 S_1$ 表示2个2位二进制数之间的差值, B_2 表示来自高位的借位。在表1中,减数、被减数和差值都通过格雷码来表示,格雷码可以转换成二进制码(8421码),即从左边的第2位开始,在每个位和左边的解码值之间获得异或操作的值作为该位的解码值,最左边的值保持不变。

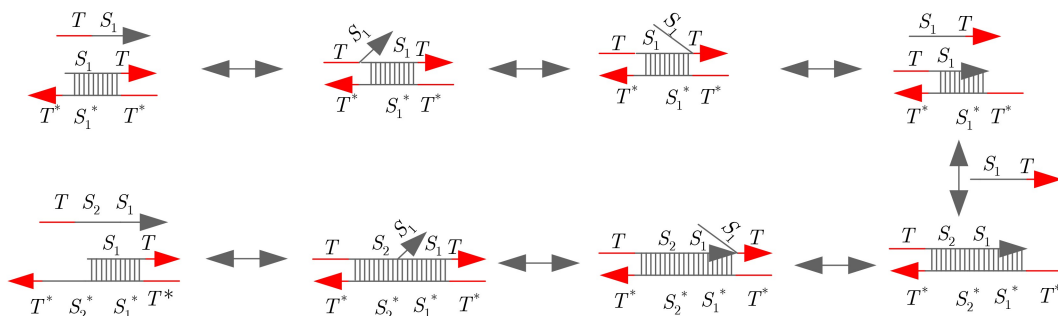


图1 DNA链置换反应的过程机理

表 1 两位减法器操作运算的真值表

| X_2X_1 /减数 | U_2U_1 /被减数 | S_2S_1 /差值 | B_2 /高位借位 | X_2X_1 /减数 | U_2U_1 /被减数 | S_2S_1 /差值 | B_2 /高位借位 |
|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| 00 | 00 | 00 | 0 | 11 | 00 | 11 | 0 |
| 00 | 01 | 10 | 1 | 11 | 01 | 01 | 0 |
| 00 | 11 | 11 | 1 | 11 | 11 | 00 | 0 |
| 00 | 10 | 01 | 1 | 11 | 10 | 10 | 1 |
| 01 | 00 | 01 | 0 | 10 | 00 | 10 | 0 |
| 01 | 01 | 00 | 0 | 10 | 01 | 11 | 0 |
| 01 | 11 | 10 | 1 | 10 | 11 | 01 | 0 |
| 01 | 10 | 11 | 1 | 10 | 10 | 00 | 0 |

$$\left. \begin{aligned}
 S_2 &= \overline{X_2} \cdot \overline{X_1} \cdot U_1 + \overline{X_2} \cdot X_1 \cdot U_2 \\
 &\quad + X_2 \cdot X_1 \cdot \overline{U_1} + X_2 \cdot \overline{X_1} \cdot \overline{U_2} \\
 S_1 &= \overline{X_2} \cdot \overline{X_1} \cdot U_1 + \overline{X_2} \cdot X_1 \cdot U_2 \\
 &\quad + (X_2 \cdot X_1 + X_2 \cdot \overline{X_1}) \cdot U_2 \cdot \overline{U_1} \\
 B_2 &= \overline{X_2} \cdot \overline{X_1} \cdot U_2 + \overline{X_2} \cdot X_1 \cdot \overline{U_1} \\
 &\quad + X_2 \cdot \overline{X_1} \cdot U_1 + X_2 \cdot X_1 \cdot \overline{U_2}
 \end{aligned} \right\} (1)$$

3.2 两位格雷码减法器双轨分子电路设计

基于两位格雷码减法器的双轨电路以及seesaw门原理，构建用于减法器seesaw电路的seesaw逻辑门，如图2所示，展示了1输入5输出、1输入10输出两种形式的扇出门，1输入1输出的放大门，2输入1输出、3输入1输出、4输入1输出3种形式的整合门，放大门和整合门组合分别构成了2输入1输出、3输入1输出、3输入2输出、4输入1输出的与门和或门。由于或门的阈值与输入个数无关，恒为0.6。与门的阈值与输入个数有关，即 $th = n - 1 + 0.2$ ，所以与门的阈值分别为1.2, 2.2, 3.2。

使用图2中的seesaw与门及seesaw或门构建两位格雷码减法器双轨seesaw分子逻辑电路，如图3所示。

3.3 两位格雷码减法器实验仿真及分析

本次实验模拟两位格雷码减法器双轨分子电路

在10 h内的反应过程，在DSD编码中设置标准浓度为100 nM/L。当信号浓度为0-10 nM/L时，其为低浓度表示逻辑“OFF”即逻辑“0”，当信号浓度为90-100 nM/L时，其为高浓度表示逻辑“ON”即逻辑“1”。由于双轨的思想，输入信号 X_2, X_1, U_2, U_1 被分为一对相反的输入信号 $X_2^0, X_1^0, U_2^0, U_1^0$ 和 $X_2^1, X_1^1, U_2^1, U_1^1$ ，通过改变双轨输入信号来改变原始输入信号的二进制数。输出信号 S_2, S_1, B_2 被分为一对相反的输出信号 S_2^0, S_1^0, B_2^0 和 S_2^1, S_1^1, B_2^1 。原始输入信号 X_2, X_1, U_2, U_1 和输出信号 S_2, S_1, B_2 分别由输入信号 $X_2^1, X_1^1, U_2^1, U_1^1$ 和输出信号 S_2^1, S_1^1, B_2^1 的值决定。

DNA链置换反应是一个自发的动态的反应过程，其反应过程机理如图4所示，“▲”指向反应物，“△”指向生成物。DNA分子 $\langle S4L^{\wedge} S4 S4R^{\wedge} T^{\wedge} S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge} \rangle$ 与DNA分子 $\{S4R^{\wedge} T^{\wedge} S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge}\} [S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge}]$ 发生链置换反应生成DNA分子 $\langle S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge} \rangle$ 和DNA分子 $\langle S4L^{\wedge} S4 \rangle [S4R^{\wedge} T^{\wedge} S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge}]$ ，DNA分子 $\langle S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge} T^{\wedge} fL^{\wedge} f fR^{\wedge} \rangle$ 与DNA分子 $\langle S4L^{\wedge} S4 S4R^{\wedge} \rangle [T^{\wedge} S5L^{\wedge} S5 S5R^{\wedge}] \{T^{\wedge} \}$ 发生链置换反应生成DNA分子 $\langle S4L^{\wedge} S4 S4R^{\wedge} T^{\wedge} S5L^{\wedge} S5$

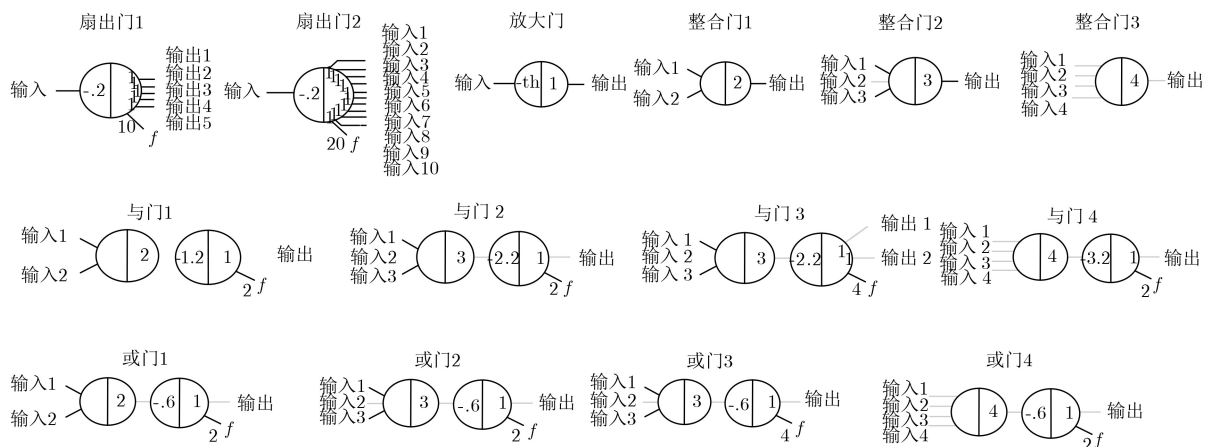


图 2 两位格雷码减法器seesaw门

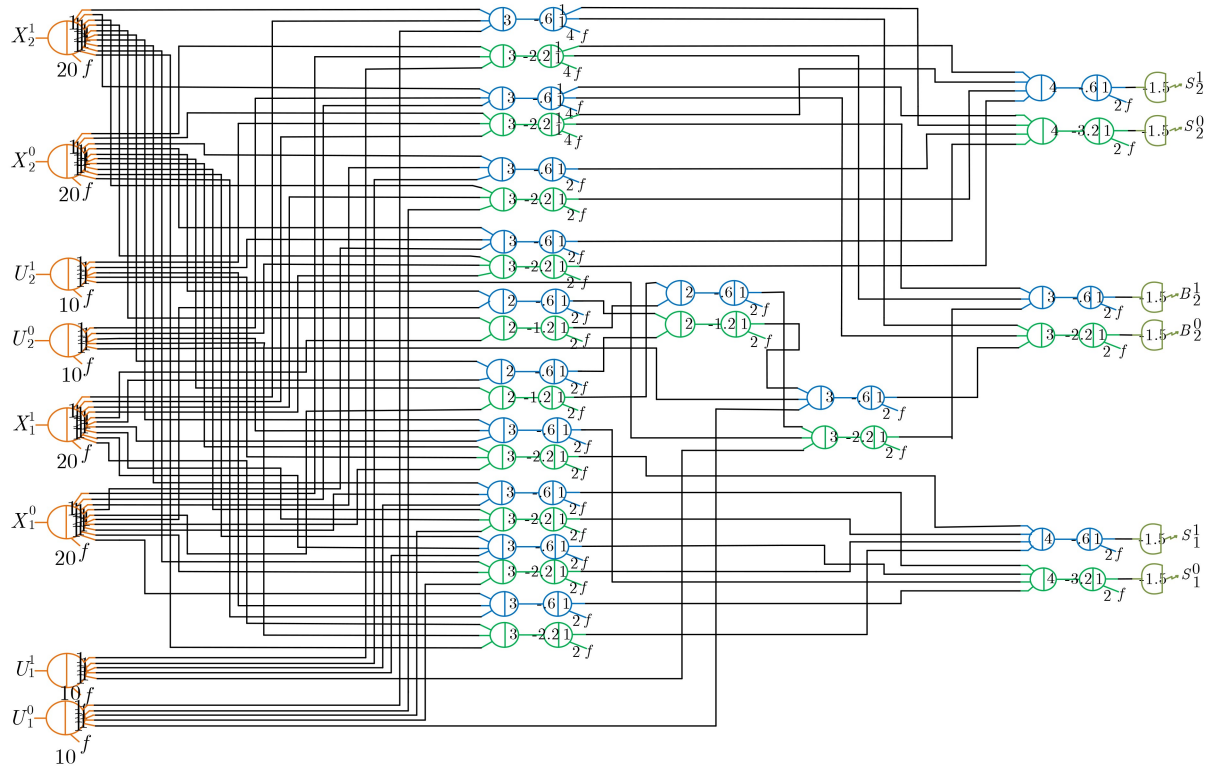


图3 两位减法器scesaw双轨分子电路

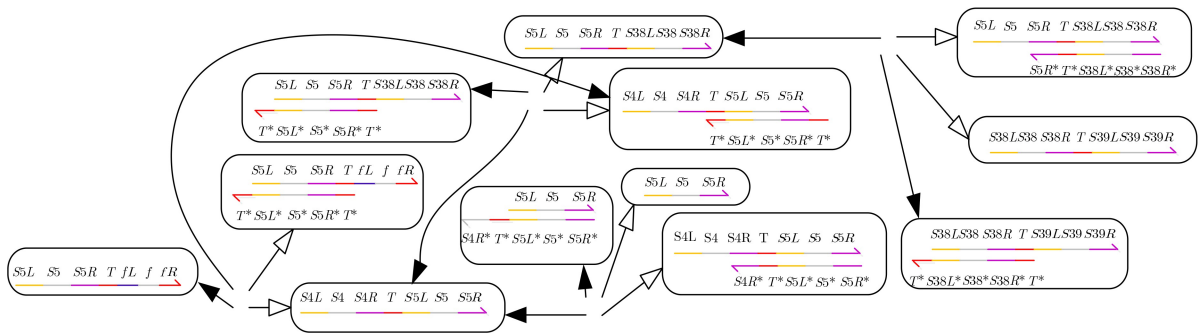


图4 DNA链置换的反应过程机理示意图

$S5R^>$ 和DNA分子 $\{T^*\}[S5L^ S5 S5R^ T^<fL^ f fR^>$, DNA分子 $\langle S4L^ S4 S4R^ T^ S5L^ S5 S5R^ \rangle$ 与DNA分子 $\{T^*\}[S5L^ S5 S5R^ T^<S38L^ S38 S38R^ \rangle$ 发生链置换反应生成DNA分子 $\langle S5L^ S5 S5R^ T^ S38L^ S38 S38R^ \rangle$ 和DNA分子 $\langle S4L^ S4 S4R^ \rangle[T^ S5L^ S5 S5R^]$, DNA分子 $\langle S5L^ S5 S5R^ T^ S38L^ S38 S38R^ \rangle$ 与DNA分子 $\{T^*\}[S38L^ S38 S38R^ T^>$ 发生链置换反应生成DNA分子 $\langle S38L^ S38 S38R^ \rangle$ 和DNA分子 $\langle S5L^ S5 S5R^ \rangle[T^ S38L^ S38 S38R^]$ 。

仿真结果如图5(a)–图5(p)所示,横轴表示时间,单位为“s”,纵轴表示浓度,单位为“nM/L”。图中“*”和“+”分别表示输出曲线 S_2^0 和 S_2^1 ,

“△”和“☆”分别表示输出信号 S_1^0 和 S_1^1 ,“●”和“○”分别表示输出信号 B_2^0 和 B_2^1 。

具体仿真实验分析如下:

(1) 当输入信号 $X_2^1 X_1^0$ 和 $X_2^0 X_1^1$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”,减数输入信号为“00”。输入信号 $U_2^1 U_1^1$ 和 $U_2^0 U_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”时,被减数输入信号 $U_2 U_1$ 为“00”。其仿真结果如图5(a)所示,差值双轨输出信号 $S_2^1 S_1^1$ 和 $S_2^0 S_1^0$ 分别“00”和“11”,输出信号 $S_2 S_1$ 为“00”,高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”,输出信号 B_2 为“0”,理论上可知完成了十进制“0-0=0”的算术运算,无高位借位。

(2) 当输入信号 $X_2^1 X_1^1$ 和 $X_2^0 X_1^0$ 分别为“OFF,

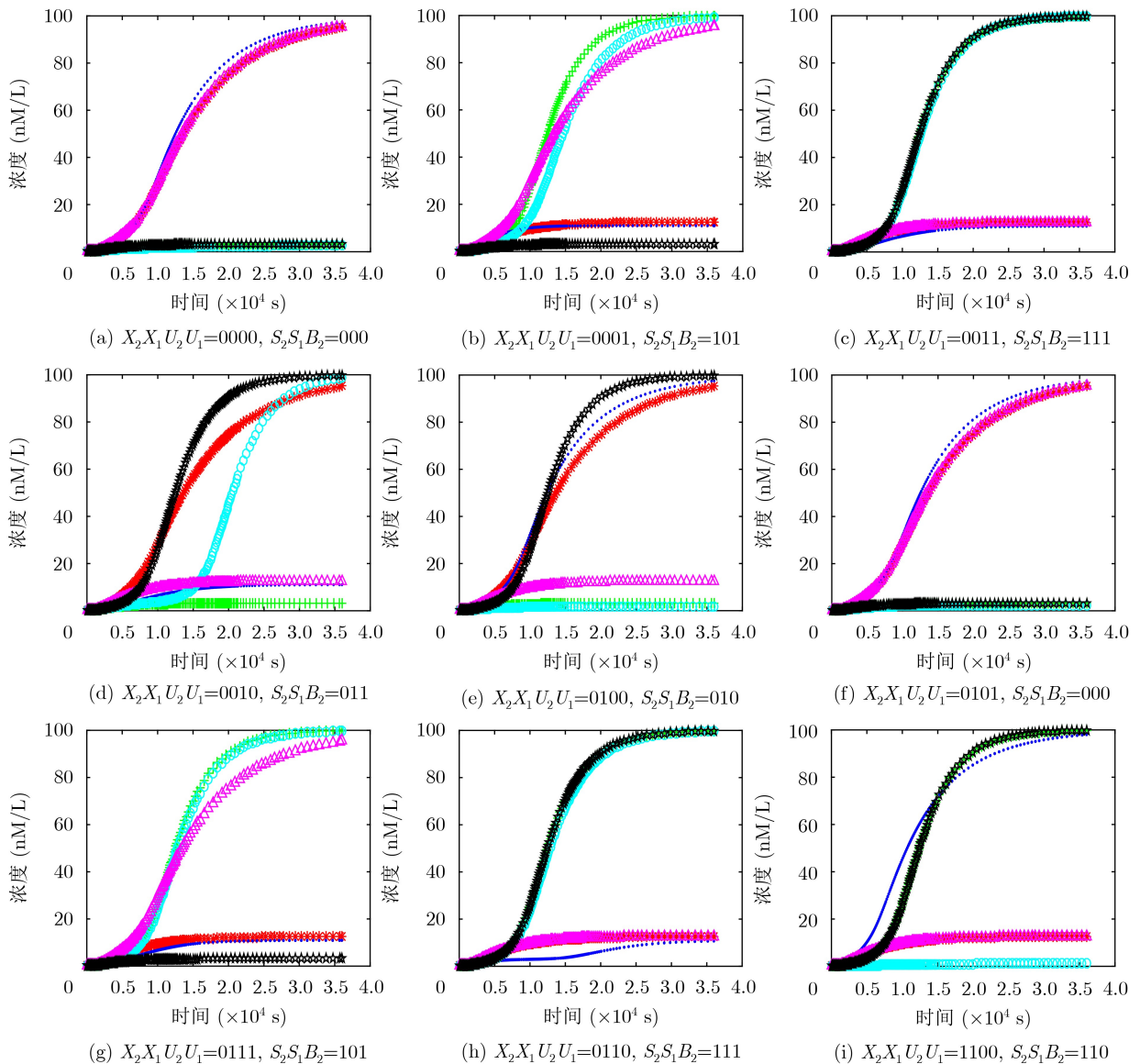
OFF”和“ON, ON”，减数信号为“00”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”，原始被减数输入信号 U_2U_1 为“01”。其仿真结果如图5(b)所示，差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“10”和“01”，输出信号 S_2S_1 为“10”，高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“1”和“0”，输出信号 B_2 为“1”，存在高位借位信号，理论上可知完成了十进制“4-1=3”的算术运算。

(3) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”，减数输入信号 X_2X_1 为“00”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”，被减数输入信号 U_2U_1 为“11”。其仿真结果如图5(c)所示，差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“11”和“00”，输出信号 S_2S_1 为“11”，高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“1”和“0”，输出信号 B_2 为“1”，存在高位

借位信号，理论上可知完成了十进制“4-2=2”的算术运算。

(4) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”，减数输入信号 X_2X_1 为“00”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”，被减数输入信号 U_2U_1 为“10”。其仿真结果如图5(d)所示，差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“01”和“10”，输出信号 S_2S_1 为“01”，高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“1”和“0”，输出信号 B_2 为“1”，存在高位借位信号，理论上可知完成了十进制“4-3=1”的算术运算。

(5) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”，原始减数输入信号 X_2X_1 为“01”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”，被减数输入信号



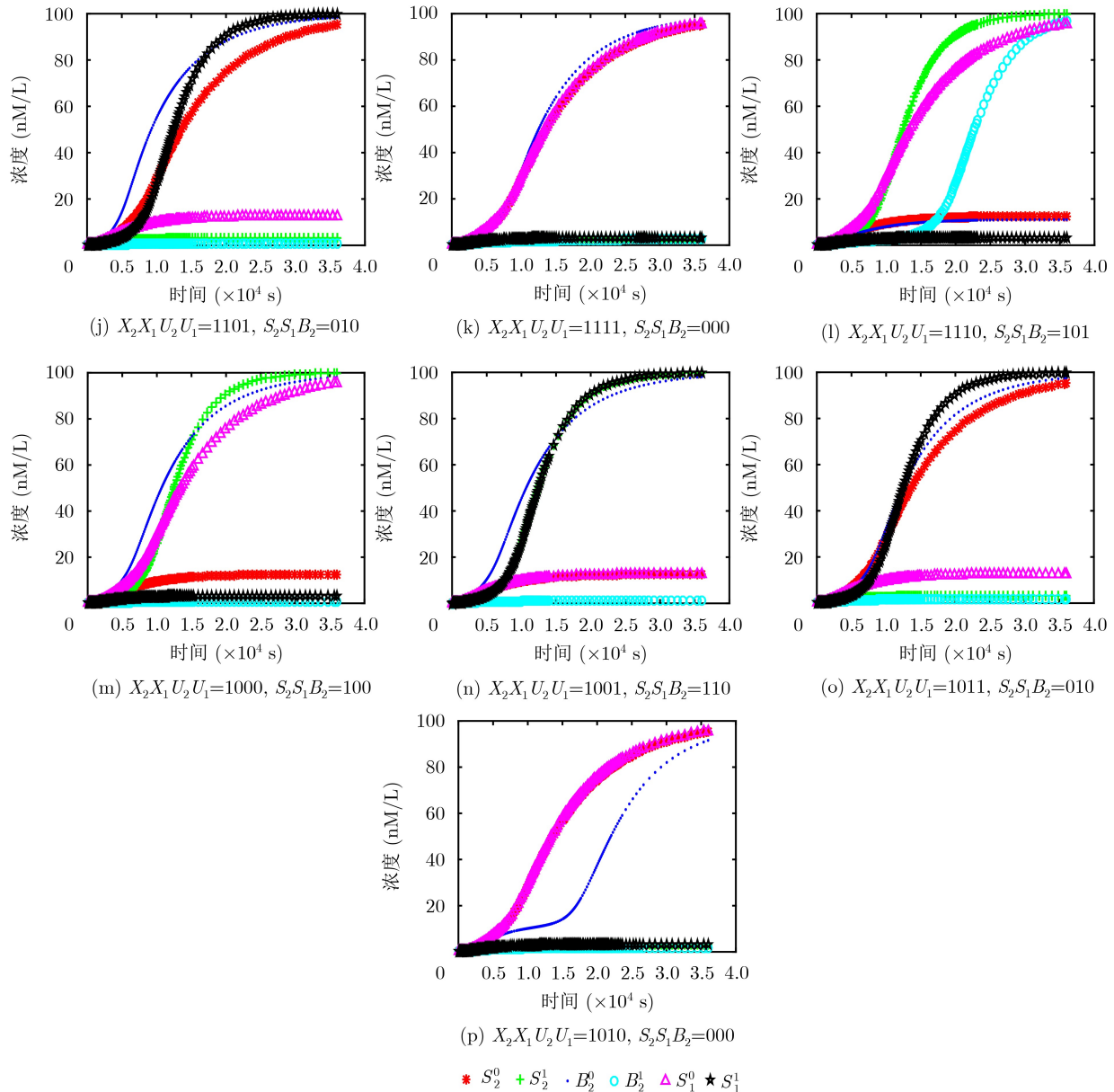


图5 两位格雷码减法器仿真图

U_2U_1 为“00”。其仿真结果如图5(e)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“01”和“10”, 输出信号 S_2S_1 为“01”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“1-0=1”的算术运算。

(6) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 减数输入信号 X_2X_1 为“01”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“01”。其仿真结果如图5(f)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“00”和“11”, 输出信号 S_2S_1 为“00”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借

位信号, 理论上可知完成了十进制“1-1=0”的算术运算。

(7) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“01”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“11”。其仿真结果如图5(g)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“10”和“01”, 输出信号 S_2S_1 为“10”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“1”和“0”, 输出信号 B_2 为“1”, 存在高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“5-2=3”的算术运算。

(8) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 原始减数输入信号

X_2X_1 为“01”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“10”。其仿真结果如图5(h)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“11”和“00”, 输出信号 S_2S_1 为“11”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“1”和“0”, 输出信号 B_2 为“1”, 存在高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“5-3=2”的算术运算。

(9) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“11”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“00”。其仿真结果如图5(i)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“11”和“00”, 输出信号 S_2S_1 为“11”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“2-0=2”的算术运算。

(10) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“11”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“01”。其仿真结果如图5(j)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“01”和“10”, 输出信号 S_2S_1 为“01”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“2-1=1”的算术运算。

(11) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 减数输入信号 X_2X_1 为“11”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“11”。其仿真结果如图5(k)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“00”和“11”, 输出信号 S_2S_1 为“00”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“2-2=0”的算术运算。

(12) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“11”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“10”。其仿真结果如图5(l)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“10”和“01”, 输出信号 S_2S_1 为“10”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和

B_2^0 分别“1”和“0”, 输出信号 B_2 为“1”, 存在高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“6-3=3”的算术运算。

(13) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“10”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, OFF”和“ON, ON”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“00”。其仿真结果如图5(m)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“10”和“01”, 输出信号 S_2S_1 为“10”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“3-0=3”的算术运算。

(14) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“10”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“OFF, ON”和“ON, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“01”。其仿真结果如图5(n)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“11”和“00”, 输出信号 S_2S_1 为“11”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“3-1=2”的算术运算。

(15) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“10”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, ON”和“OFF, OFF”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“11”。其仿真结果如图5(o)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“01”和“10”, 输出信号 S_2S_1 为“01”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“3-2=1”的算术运算。

(16) 输入信号 $X_2^1X_1^1$ 和 $X_2^0X_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 原始减数输入信号 X_2X_1 为“10”。输入信号 $U_2^1U_1^1$ 和 $U_2^0U_1^0$ 分别为“ON, OFF”和“OFF, ON”, 被减数输入信号 U_2U_1 为“10”。其仿真结果如图5(p)所示, 差值双轨输出信号 $S_2^1S_1^1$ 和 $S_2^0S_1^0$ 分别“00”和“11”, 输出信号 S_2S_1 为“00”, 高位借位双轨输出信号 B_2^1 和 B_2^0 分别“0”和“1”, 输出信号 B_2 为“0”, 无高位借位信号, 理论上可知完成了十进制“3-3=0”的算术运算。

通过对图5(a)–5(p)的模拟仿真图可知, 所设计的两位减法器分子电路实现了10以内的数学减法

运算, 6个输出信号均随着时间的推移达到稳定平衡状态, 分子电路达到动态平衡, 证明了减法器分子电路的正确性与合理性。

4 结束语

本文根据2位格雷码减法器的真值表列出其布尔表达式, 结合双轨的方法设计了2位减法器的分子双轨逻辑电路。通过Visual DSD软件模拟了2位格雷码减法器逻辑电路的反应过程, 从仿真结果中, 可以看到2位格雷码减法器分子电路实现了预期的运算功能。通过仿真结果, 可以证明2位格雷码减法器分子电路的真实性, 而无需复杂的生化实验。该电路可以扩展更多的输入信号, 不仅具有更好的可扩展性而且可以与其他电路组合构建大规模逻辑电路。因此, DNA链置换技术是一种有效的生化计算技术, 自组装的生物学实验将成为下一个研究方向, 以验证生化循环的有效性, 并改善实验条件。

参考文献

- [1] XU Jin, QIANG Xiaoli, CHENG Kai, *et al.* A DNA computing model for the graph vertex coloring problem based on a probe graph[J]. *Engineering*, 2018, 4(1): 61–77. doi: [10.1016/j.eng.2018.02.011](https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.02.011).
- [2] SONG Tianqi, GARG S, MOKHTAR R, *et al.* Analog computation by DNA strand displacement circuits[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2016, 5(8): 898–912. doi: [10.1021/acssynbio.6b00144](https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00144).
- [3] THUBAGERE A J, THACHUK C, BERLEANT J, *et al.* Compiler-aided systematic construction of large-scale DNA strand displacement circuits using unpurified components[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14373. doi: [10.1038/ncomms14373](https://doi.org/10.1038/ncomms14373).
- [4] ZOU Chengye, WEI Xiaopeng, ZHANG Qiang, *et al.* Solution of equations based on analog DNA strand displacement circuits[J]. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 2019, 18(2): 191–204. doi: [10.1109/TNB.2019.2897116](https://doi.org/10.1109/TNB.2019.2897116).
- [5] SONG Tianqi, GARG S, MOKHTAR R, *et al.* Design and analysis of compact DNA strand displacement circuits for analog computation using autocatalytic amplifiers[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2018, 7(1): 46–53. doi: [10.1021/acssynbio.6b00390](https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00390).
- [6] 李佩佳, 石勇, 汪华东, 等. 基于有序编码的核极限学习顺序回归模型[J]. *电子与信息学报*, 2018, 40(6): 1287–1293. doi: [10.11999/JEIT170765](https://doi.org/10.11999/JEIT170765).
LI Peijia, SHI Yong, WANG Huadong, *et al.* Ordered code-based kernel extreme learning machine for ordinal regression[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2018, 40(6): 1287–1293. doi: [10.11999/JEIT170765](https://doi.org/10.11999/JEIT170765).
- [7] 刘伟, 魏志刚, 杜薇, 等. 近阈值电压下可容错的末级缓存结构设计[J]. *电子与信息学报*, 2018, 40(7): 1759–1766. doi: [10.11999/JEIT170989](https://doi.org/10.11999/JEIT170989).
LIU Wei, WEI Zhigang, DU Wei, *et al.* Fault-tolerant last level cache architecture design at near-threshold voltage[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2018, 40(7): 1759–1766. doi: [10.11999/JEIT170989](https://doi.org/10.11999/JEIT170989).
- [8] KONG Jinglin, ZHU Jinbo, CHEN Kaikai, *et al.* Specific biosensing using DNA aptamers and nanopores[J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(3): 1807555. doi: [10.1002/adfm.201807555](https://doi.org/10.1002/adfm.201807555).
- [9] CUI Yunxi, FENG Xuenan, WANG Yaxin, *et al.* An integrated-molecular-beacon based multiple exponential strand displacement amplification strategy for ultrasensitive detection of DNA methyltransferase activity[J]. *Chemical Science*, 2019, 10(3): 2290–2297. doi: [10.1039/c8sc05102j](https://doi.org/10.1039/c8sc05102j).
- [10] LI Hua, LIU Jin, and GU Hongzhou. Targeting nucleolin to obstruct vasculature feeding with an intelligent DNA nanorobot[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(3): 2248–2250. doi: [10.1111/jcmm.14127](https://doi.org/10.1111/jcmm.14127).
- [11] KIELAR C, REDDAVIDE F V, TUBBENHAUER S, *et al.* Pharmacophore nanoarrays on DNA origami substrates as a single-molecule assay for fragment-based drug discovery[J]. *Angewandte Chemie*, 2018, 130(45): 15089–15093. doi: [10.1002/ange.201806778](https://doi.org/10.1002/ange.201806778).
- [12] TASCIOTTI E. Smart cancer therapy with DNA origami[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(3): 234–235. doi: [10.1038/nbt.4095](https://doi.org/10.1038/nbt.4095).
- [13] CORDEIRO M, OTRELO-CARDOSO A R, SVERGUN D I, *et al.* Optical and structural characterization of a chronic myeloid leukemia DNA biosensor[J]. *ACS Chemical Biology*, 2018, 13(5): 1235–1242. doi: [10.1021/acscchembio.8b00029](https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00029).
- [14] ELBAZ J, LIOUBASHEVSKI O, WANG Fuan, *et al.* DNA computing circuits using libraries of DNAzyme subunits[J]. *Nature Nanotechnology*, 2010, 5(6): 417–422. doi: [10.1038/nnano.2010.88](https://doi.org/10.1038/nnano.2010.88).
- [15] QIAN Lulu and WINFREE E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits[J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2011, 8(62): 1281–1297. doi: [10.1098/rsif.2010.0729](https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0729).
- [16] QIAN Lulu, WINFREE E, and BRUCK J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Nature*, 2011, 475(7356): 368–372. doi: [10.1038/nature10262](https://doi.org/10.1038/nature10262).
- [17] 马丽娜, 董亚非, 张成, 等. 基于DNA链置换与荧光标记的0–1规划问题的计算模型[J]. *数学的实践与认识*, 2013, 43(11): 152–159. doi: [10.3969/j.issn.1000-0984.2013.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-0984.2013.11.020).

- MA Lina, DONG Yafei, ZHANG Cheng, *et al.* A computing model based on DNA strand replacement/fluorescence labeling for 0–1 programming[J]. *Mathematics in Practice and Theory*, 2013, 43(11): 152–159. doi: [10.3969/j.issn.1000-0984.2013.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-0984.2013.11.020).
- [18] 姚莉娜, 田桂花, 叶盟盟, 等. DNA链置换技术的研究现状与展望[J]. 郑州轻工业学院学报: 自然科学版, 2014, 29(1): 15–21. doi: [10.3969/j.issn.2095-476X.2014.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-476X.2014.01.003).
- YAO Lina, TIAN Guihua, YE Mengmeng, *et al.* Current situation and prospect of DNA strand displacement technology[J]. *Journal of Zhengzhou University of Light Industry: Natural Science*, 2014, 29(1): 15–21. doi: [10.3969/j.issn.2095-476X.2014.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-476X.2014.01.003).
- [19] ZOU Chengye, WEI Xiaopeng, ZHANG Qiang, *et al.* Four-analog computation based on DNA strand displacement[J]. *ACS Omega*, 2017, 2(8): 4143–4160. doi: [10.1021/acsomega.7b00572](https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00572).
- [20] LOPEZ R, WANG Ruofan, and SEELIG G. A molecular multi-gene classifier for disease diagnostics[J]. *Nature Chemistry*, 2018, 10(7): 746–754. doi: [10.1038/s41557-018-0056-1](https://doi.org/10.1038/s41557-018-0056-1).
- 王延峰: 男, 1973年生, 教授, 研究方向为生物启发计算.
张楨楨: 女, 1994年生, 硕士生, 研究方向为生物启发计算.
王盼如: 女, 1994年生, 博士生, 研究方向为生物启发计算.
孙军伟: 男, 1984年生, 副教授, 研究方向为生物启发计算.
- 责任编辑: 余 蓉