

基于氧化石墨烯与金属离子的逻辑模型设计与可控性验证

王璐慧^① 王越^② 钱梦瑶^② 董亚非^{*①②}

^①(陕西师范大学生命科学学院 西安 710119)

^②(陕西师范大学计算机科学学院 西安 710119)

摘要: 作为20世纪末诞生的新型学科,生物计算现已成为前沿科学研究的热点。与电子计算机相似,生物计算机的构建需要多种分子逻辑门,而将氧化石墨烯(GO)、重金属离子等具有生化特性的物质引入分子逻辑门的设计中,有望为研究提出新思路。此外,分子逻辑门最终应在生物实验层面上实现,这就需要对生物实验各个条件的可控性及可控范围进行研究。基于这样的想法,该文以氧化石墨烯和金属离子为基础设计了多个逻辑门,通过仿真实验、电泳实验、正交实验、荧光实验等验证可行性的同时,对实验的可控性及可控范围有进一步研究,一方面证明了所设计逻辑门可行性,另一方面也发现其有运用于实际样品检测的能力。

关键词: 生物计算; 逻辑门; 可控性; 氧化石墨烯; 金属离子

中图分类号: TP301

文献标识码: A

文章编号: 1009-5896(2020)06-1410-10

DOI: [10.11999/JEIT190872](https://doi.org/10.11999/JEIT190872)

Logical Model Design and Controllability Verification Based on Graphene Oxide and Metal Ions

WANG Luhui^① WANG Yue^② QIAN Mengyao^② DONG Yafei^{*①②}

^①(School of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

^②(School of Computing Technology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: As a new subject born at the end of the 20th century, biological computing has become a hot spot of frontier scientific research. Similar to the electronic computer, the construction of biological computer needs a variety of molecular logic gates, and the introduction of Graphene Oxide(GO), heavy metal ion heavy metal particles and other substances with biochemical characteristics into the design of molecular logic gates is expected to put forward new ideas for research. In addition, molecular logic gates should be realized at the level of biological experiments, which requires the study of controllability and controllable range of various conditions of biological experiments. Based on this idea, several logic gates are designed based on graphene oxide and metal ions. The feasibility is verified by simulation experiment, electrophoresis experiment, orthogonal experiment, fluorescence experiment, etc. At the same time, the controllability and controllable range of the experiment are further researched. On the one hand, the feasibility of the designed logic gate is proved, on the other hand, it be found that can be applied to actual samples.

Key words: Biological computing; Logic gate; Controllability; Graphene Oxide (GO); Metal ions

收稿日期: 2019-11-04; 改回日期: 2020-04-16; 网络出版: 2020-05-12

*通信作者: 董亚非 dongyf@snnu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(61572302), 陕西省自然科学基金(2020JM-298), 陕西师范大学博士研究生自由探索项目(2019TS075)

Foundation Items: The National Natural Science Foundation of China (61572302), The Basic Research Plan of Natural Science of Shaanxi Province(2020JM-298), The Free Exploration Project for Doctoral Students of Shaanxi Normal University (2019TS075)

1 引言

随着科学的发展及对各学科研究的进一步深入,很多难题仅靠单学科并不能完美解决,因此交叉学科的概念及研究方式应运而生^[1,2]。作为交叉学科的典型代表,生物计算特别是DNA计算具有并行处理速度快、分子并行、具有强大信息存储能力和低损耗等优点,已成为前沿科学研究的热点并得到迅猛发展^[3,4]。传统电子计算机主要依赖于成千上万的逻辑门组件将输入的电子信号转换为二进制信号^[5,6],相似地,构建DNA计算机也需要构建简单的分子逻辑门,并将这些逻辑门相互联系成更为复杂的逻辑回路。现今许多科学家还致力于将DNA链的部分特性一方面应用于逻辑门的构建^[7],另一方面应用于环境监测^[8]、疾病治疗^[9]、医学诊断^[10]等领域,这样不仅可弥补现有检测方法的漏洞,也能满足构建各种逻辑门的目的。

石墨烯作为一种新型的纳米材料,已由于其优良性能广泛应用于能量储存、电子器件、传感材料和催化剂载体等领域^[11]。目前,对石墨烯复合材料的深入研究已日趋成熟,但其在DNA计算中的应用虽有研究,但却并不广泛。石墨烯可通过 π - π 堆积而选择性吸附DNA单链,通过荧光共振能量转移淬灭单链所标记的荧光^[12],通过吸附单链起到保护DNA链防止酶切^[13]。通过将诸如此类的特殊性质与逻辑门的设计相结合,有望提出更多方便快捷、便于观察的基于石墨烯的新型逻辑模型。

重金属离子往往可以通过食物链转移到人体内,存在多种危害,所以有关金属离子特性的研究也逐渐进入人们视线^[14]。值得一提的是,自Miyake等人^[15]证实汞离子能与胸腺嘧啶结合形成T-Hg(II)-T形式错配以来,研究者们陆续发现银离子可以与胞嘧啶结合形成C-Ag(I)-C错配^[16],铅离子可辅助G-四链体的形成^[17]等众多特性;同时Li等人^[18]设计了银离子与氧化石墨烯联用的无酶平台实现算法功能。在此基础上,很多研究者提出了基于金属离子的特殊性能设计多种新型分子逻辑门的构想,而这样的特性也适用于通用性分子逻辑门及生物传感器的构建,在设计逻辑模型的同时也可用于解决实际问题(如水样监测等)。

2 基于氧化石墨烯的逻辑模型

2.1 基于氧化石墨烯的逻辑模型设计

本文首先设计了基于氧化石墨烯(Graphene Oxide, GO)的两个简单逻辑门——YES逻辑门和AND逻辑门。

在YES逻辑门中,首先设计了一条待测DNA

链Target,及与其完全互补、5'端标记TAMRA荧光基团的链H1。以Target的有无作为输入,以体系中荧光强度作为输出。当没有目标检测物Target存在时,输入为0,H1链为单链结构,被氧化石墨烯吸附在其表面,荧光基团靠近氧化石墨烯表面被淬灭,荧光值低,输出为0;而当加入Target时输入为1,Target与H1链互补成为双链结构,游离在体系中,荧光基团远离氧化石墨烯表面,体系中荧光强度高,输出为1。图1(a)为YES门模型原理,图1(b)为其真值表。

在YES门的基础上,另外设计了两条茎环结构HH1及HH2。HH1环状部分序列与Target互补,茎状部分可由Target打开;HH2的5'端标记TAMRA荧光基团,环状部分序列与HH1的茎状部分互补。以Target和HH1作为两个输入,当体系中只有HH1或只有Target存在时,HH2的茎环结构都无法打开,氧化石墨烯吸附环状部分并淬灭标记的荧光,体系中荧光值低输出为0;而当Target和HH1都存在时,Target先和HH1环状部分结合,并以此部分作为立足点打开HH1的茎状部分,之后HH1可与HH2的环状部分结合,进而打开HH2的茎状部分形成双链,所标记的荧光基团远离氧化石墨烯表面,体系中荧光强度高,输出为1。图1(c)为AND门模型原理,图1(d)为其真值表。

2.2 基于氧化石墨烯逻辑模型的可行性验证

(1) 仿真实验

对模型所需的链序列进行初步设计,序列如表1所示。为了节省时间和实验室资源,在生物实验之前,有必要对所设计的逻辑模型进行仿真模拟。对设计的链进行NUPACK仿真,初步验证其结合能力。由图2看出,在YES门中,H1与Target可完美结合;在AND门中,两种输入均存在的情况下HH1与HH2形成双链,而Target游离在溶液中,与预期结果相同。

(2) 电泳实验

为了进一步验证所设计的逻辑模型在生物实验中的可行性,对YES门中两条链不同浓度及组合进行了聚丙烯酰胺凝胶电泳(图3),对AND门中3条链的不同组合进行琼脂糖凝胶电泳(图4),结果如下:

在YES门电泳验证实验中,采用了不同组合不同浓度的DNA链进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,由图3可看出,1,7条带为H1带,2,8条带为Target带,由于浓度不同条带颜色深浅不同;3,5为浓度不同的H1与Target结合带;4,6带为H1,Target与氧化石墨烯同时加入的条带,与3,5带对比看出电泳实验中并不能体现氧化石墨烯是否加入;9,10带与5,

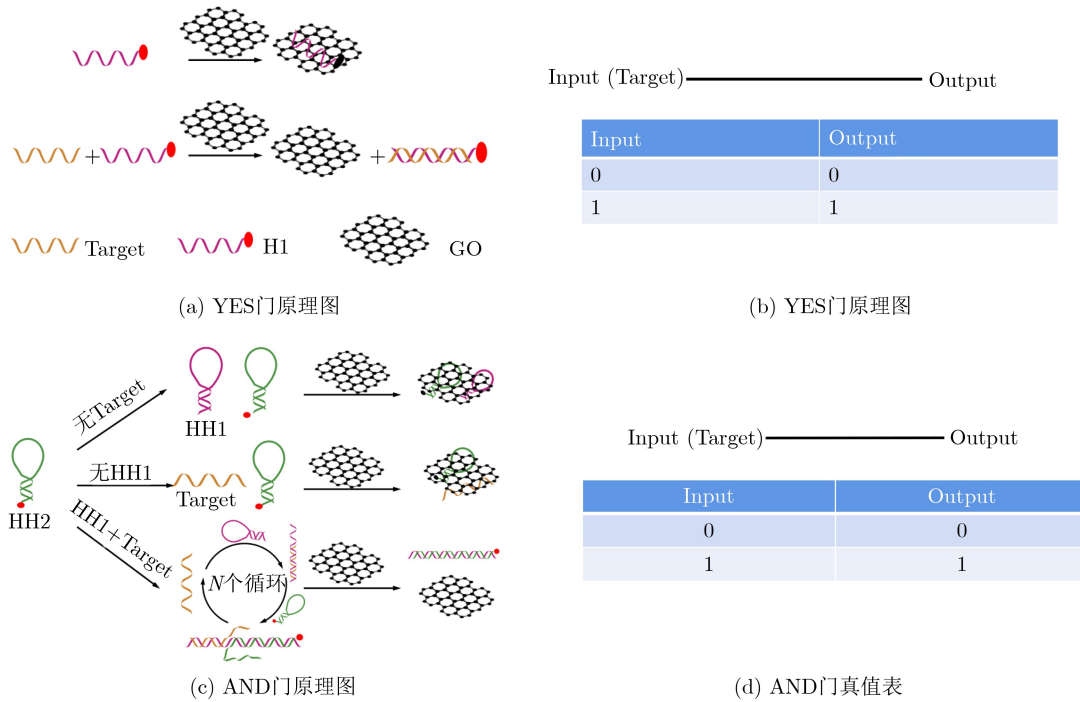


图1 YES门与AND门原理及真值表

表1 DNA链序列

链名称	链序列(5'-3')
Target	GACATTCATCACGCTCAATCACTACTT
H1	TAMRA - AAGTAGTGATTGAGCGTGATGAATGTC
HH1	AAGTAGTGATTGAGCGTGATGAATGTCACTACTTCAACTCGCATTATCACGCTCAATC
HH2	TAMRA - TGATGAATGCGAGTTGAAGTAGTGACATTCATCACGCTCAATCACTACTTCAACTCGCA

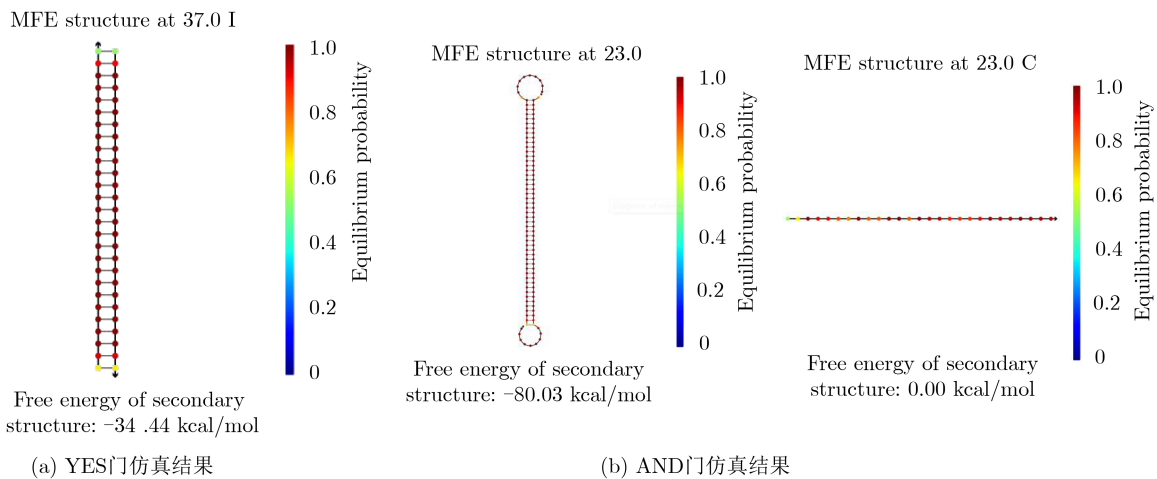


图2 YES门及AND门仿真结果

6组相同，但经过充分时间反应，电泳结果表明由于电泳前是否留有充分反应时间对结果影响不大。总体来说，证明了H1与Target的结合能力，但单链是否吸附在氧化石墨烯表面，氧化石墨烯是否淬灭荧光则需要荧光实验证明。

AND门电泳实验以琼脂糖电泳实现。由琼脂

糖电泳结果图4观察，带1为Target，由于其本身较短，通过NUPACK预测结构表明其没有自身形成部分双链的能力，荧光染料无法插入到链中，导致在琼脂糖电泳中第1条带并无显示；HH1和HH2链本身具有茎环结构，所以2, 3带有条带产生；4, 5带为Target分别与HH1, HH2结合，由于Target带

较短，与HH1结合并未明显增大其电荷量，与HH2又不会直接产生反应，所以条带位置与2, 3带差别较小；6带为HH1与HH2的复合体系，从图中可看出6带具有两条明显带，靠上一条为部分HH1与HH2结合的大分子双链结构(由于电泳时间较长，此过程中HH1与HH2的茎环结构会有部分打开)，靠下一条为HH1, HH2条带重合产生；7带为Target, HH1与HH2的复合体系，Target会先打开HH1，而HH1又会打开HH2，最终有HH1与HH2的双链结构产生，从图中看出结果与预期相似，7带下侧条带较6带更浅，说明HH1, HH2的反应程度比没有加Target的6带更充分。

2.3 基于氧化石墨烯逻辑模型的可控性验证

以氧化石墨烯浓度、反应温度、反应时间、H1浓度为因素验证所设计模型的可控性并研究最优选择，结果如图5。可以看出如果氧化石墨烯浓

度太低可能导致淬灭单链荧光的效果不佳，而氧化石墨烯浓度过高时可能会将双链荧光也部分淬灭，所以最优氧化石墨烯浓度为30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；反应温度优化明显看出由于当温度过低时可能导致链之间结合速率和链与氧化石墨烯的结合速率降低，而温度过高时则可能造成链结合不稳定使荧光易被淬灭，在35 $^{\circ}\text{C}$ 时反应效果最佳；反应时间对实验结果影响较小，但反应时间较短时会导致双链结合不彻底从而荧光恢复值低，反应时间过长会增加荧光基团与氧化石墨烯的接触机会导致荧光部分淬灭，故而最优反应时间为60 min；H1浓度最优值为125 nM, H1标记有荧光基团，其浓度过低时假定到达理想状态荧光全部恢复荧光值也较低，故而一般状态下荧光值恢复不明显，而H1浓度过高又会增加H1与氧化石墨烯的接触机会从而荧光部分淬灭。本文中的误差线均为标准差(Standard Deviation, SD)。

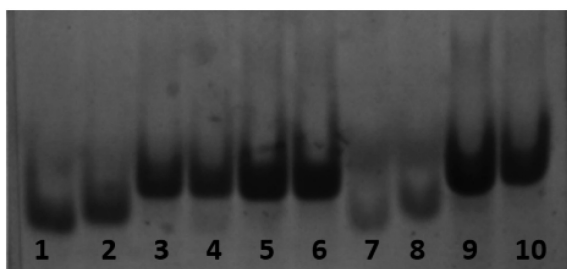


图3 YES1PAGE电泳结果

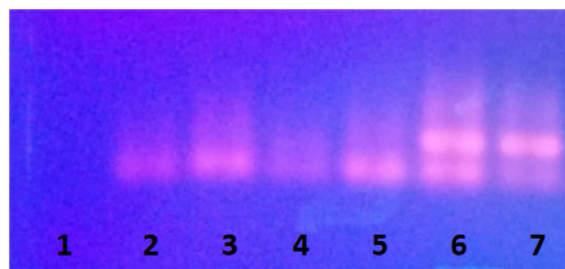
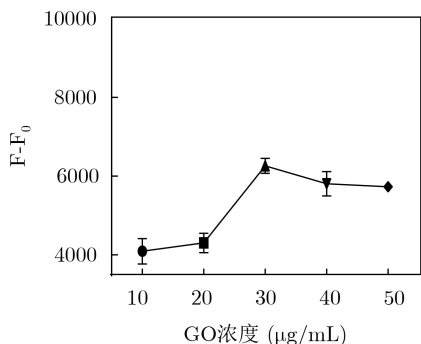
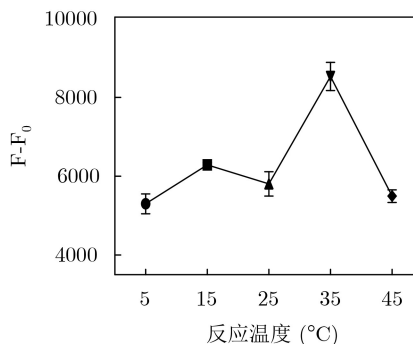


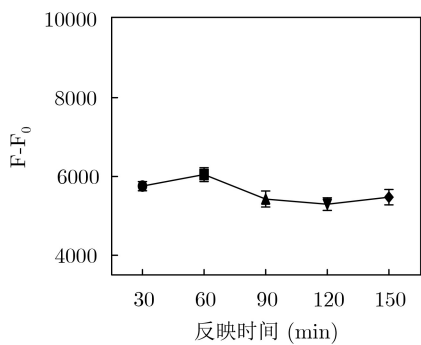
图4 AND门琼脂糖电泳结果



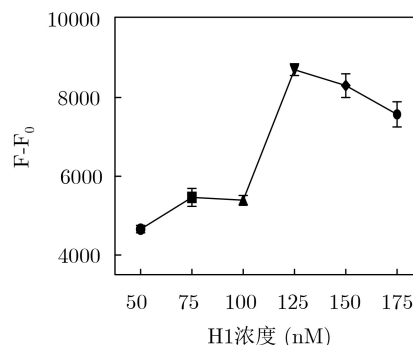
(a) GO浓度可控性及优化



(b) 反应温度可控性及优化



(c) 反应时间可控性及优化



(d) 底物浓度可控性及优化

图5 实验条件可控性验证及优化

在最佳条件下,评价逻辑模型对不同浓度Target的响应范围和灵敏度(图6)。可以看出,目标浓度在0~250 nM间,目标浓度和荧光值之间呈现良好相关性,线性回归方程为 $y = 5165.8x + 137.76$ ($R^2 = 0.9909$),基于 $3\sigma/S$ 计算得出的检测限为0.69 pM。表明所设计的逻辑模型在输入为0.69 pM~250 nM浓度时均有输出产生,且本设计除作为逻辑门外还可进行实际样品的检测,解决实际问题。

3 基于汞、银离子的逻辑模型

3.1 基于汞、银离子的逻辑模型设计

如图7所示,设计了一条3'端有BHQ淬灭基团标记、5'端有FAM荧光基团标记的探针DNA,命名为A。将汞离子作为输入1,银离子作为输入2,体系中荧光强度作为输出量(荧光强度高时输出为“0”,荧光强度低时输出为“1”)。当没有汞离子或银离子存在时,A链处于分散解旋状态,3'端的淬灭基团BHQ与5'端的荧光基团FAM远离,体

系中荧光强度高。当有汞离子或银离子中至少一种存在时,会介导A链形成T-Hg(II)-T或C-Ag(I)-C形式的错配,从而形成A1或A2形式的发夹结构,A链3'端的淬灭基团BHQ与5'端的荧光基团FAM靠近,并通过荧光共振能量转移使荧光淬灭,体系中荧光强度大幅降低。通过体系中A链构象及荧光强度的变化,可构建OR逻辑门,同时也能有效检测待测物中是否含有汞离子或银离子。

3.2 基于汞、银离子逻辑模型的可行性验证

(1) 仿真实验

对模型所需的链A序列进行初步设计,序列如表2所示。以NUPACK对设计的链进行仿真,初步验证其结合能力。由图8看出,A链在没有汞、银离子的辅助下,可以互补的碱基仅有不连续的5对,虽可形成的发夹结构但极不稳定;只有在汞离子或银离子存在时,A链才能稳定形成所需结构,淬灭荧光。

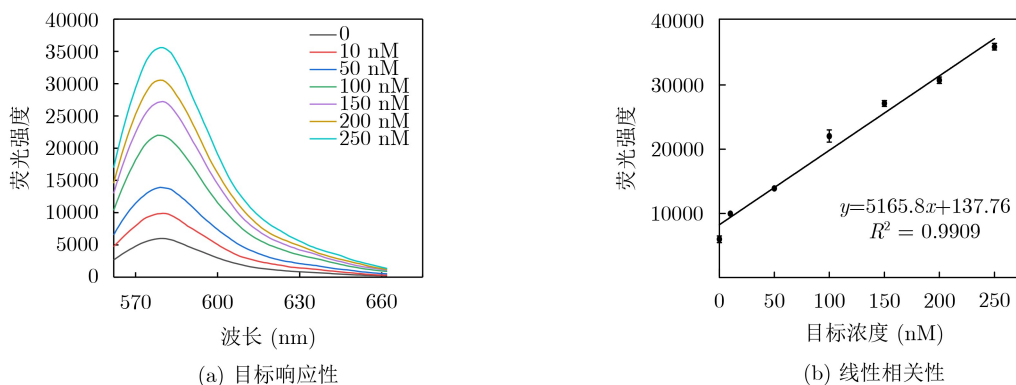
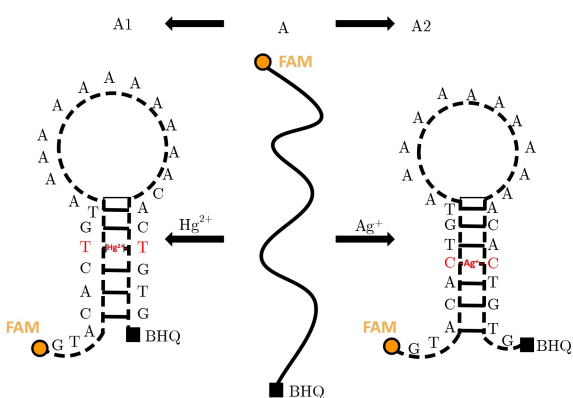
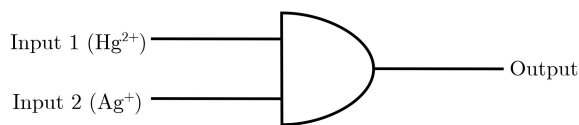


图6 目标响应范围及线性相关性



(a) 基于金属离子的模型原理



Input 1 (Hg ²⁺)	Input 2 (Ag ⁺)	Output
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	1

(b) 基于金属离子的模型真值表

图7 基于金属离子的多功能模型原理及真值表

表2 DNA链序列

链名称	链序列 (5'-3')
A	FAM-GTACACTGTAAAAAAAAAAAAAAAAACACTGTG-BHQ

(2) 正交实验

为了以生物实验的方式验证可行性并得出大致的反应条件, 本实验查阅了众多相关文献中的大致反应要素, 在其他条件相同的情况下, 设计了 $L_9(3^3)$ 正交实验, 以A链浓度、离子浓度及反应时间为3个因素, A链浓度分为 $0.5 \mu\text{M}$, $1.0 \mu\text{M}$ 和 $1.5 \mu\text{M}$ 3个水平(A_1, A_2, A_3), 离子浓度分为 100 nM , 200 nM 和 500 nM 3个水平(B_1, B_2, B_3), 反应时间则有 30 min , 60 min 和 90 min 3个水平(C_1, C_2, C_3)。反应结果如表3, 为了便于区分, 以正体字表示对汞离子实验结果, 斜体字表示对银离子实验结果。

从表3看出, 所设计的逻辑模型在有无输入时荧光变化明显, 即有稳定输出。从汞离子、银离子实验结果综合观察, 6号实验组 $A_2B_3C_1$, 8号实验组 $A_3B_2C_1$, 9号实验组 $A_3B_3C_3$ 效果均佳, 但出于实验效果及节约实验成本与实验时间的考虑, 选择6号实验组为后续实验的条件。

3.3 基于汞、银离子逻辑模型的可控性验证

以pH值、反应温度、底物浓度、反应时间为

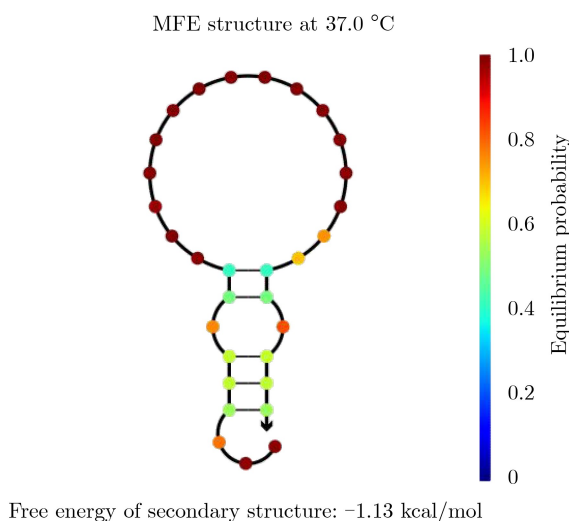


图8 基于金属离子的多功能模型仿真结果

表3 汞、银离子正交结果

实验号	A链浓度 (A)	离子浓度 (B)	反应时间 (C)	F_0	F
1	A_1	B_1	C_1	1239.4	1042.8
2	A_1	B_2	C_3	1572.9	1806.4
3	A_1	B_3	C_2	1535.1	2010.4
4	A_2	B_1	C_3	3243.2	1090.8
5	A_2	B_2	C_2	6569.5	4773.2
6	A_2	B_3	C_1	7675.0	7103.0
7	A_3	B_1	C_2	3723.7	1201.6
8	A_3	B_2	C_1	8459.9	9090.4
9	A_3	B_3	C_3	11151.3	10298.2

因素验证所设计模型在汞离子与银离子分别存在时的可控性并研究最优选择。从图9(a)、图9(b)看出, 由于荧光素在酸性条件下时可能形成螺旋环结构, 共轭度低, 发光不在可见区^[19]导致逻辑模型在酸性条件下荧光强度整体较弱, 而在碱性条件下相反, 但总的来说所设计的逻辑模型在自然界水体的大致pH范围5~9内可正常工作。反应温度方面, 图9(c)、图9(d)表明温度在 $5 \text{ }^\circ\text{C}$ ~ $45 \text{ }^\circ\text{C}$ 范围内时结果没有显著变化; 在后续实验中, 参考环境温度及可控性, 选择 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 作为最佳反应温度。反应时间方面, 图9(e)表明基于汞离子的实验结果在 $15 \sim 75 \text{ min}$ 时相近, 而从图9(f)看出基于银离子的结果中, 荧光强度在 45 min 后会有略微下降, 为了减少耗时、缩短实验周期, 选择 15 min 为最佳反应时间。由图9(g)、图9(h)得出最优A链浓度为 $1.5 \mu\text{M}$, A链浓度过低时体系中初始荧光值 F_0 也较低, 导致实验中荧光变化效果不明显; 而A链浓度过高时, 会有部分A链没有足够离子结合而处于单链结构, 且体系中链浓度高后会增加荧光基团与淬灭基团的接触机会, 导致荧光变化降低。

在最佳条件下, 评价了逻辑模型对不同浓度的目标离子的灵敏度和可控范围。分别对离子目标浓度进行了实验, 从图10可以看出, 汞离子和银离子浓度范围在 $0 \sim 1600 \text{ nM}$ 间时, 目标浓度和荧光值呈现良好相关性。汞离子目标选择性的线性回归方程为 $y = -905.79x + 8190$ ($R^2 = 0.9915$), 基于 $3\sigma/S$ 算出的检测限(Limit Of Detection, LOD)为 3.9 pM 。相似地, 银离子目标选择性的线性回归方程为 $y = -914.86x + 8455$ ($R^2 = 0.9903$), 检测限为 3.9 pM 。说明所设计的模型在目标输入浓度 3.9 pM 至 1600 nM 范围中时均有输出产生, 另一方面本设计已经过实验证明可用于实际水样检测且具有强特异性。

4 基于氧化石墨烯与汞、银离子的3输入逻辑模型

在上述基于氧化石墨烯与金属离子的逻辑模型基础上, 初步设计了更为复杂的三输入逻辑门。

体系中引入了氧化石墨烯, 以A链去掉其淬灭基团的产物AA为基础, 汞离子为输入1, 银离子为输入2, 与A链环状部分互补的链T(11个T碱基构成)为输入3, 体系中荧光强度低输出为0, 荧光强度高输出为1。汞离子与银离子(输入1、输入2)均能使AA链折叠为发夹结构, 但由于石墨烯的存在, 当没有输入3辅助时AA的环状部分吸附在氧化石墨烯上, 体系中荧光强度低输出为0; 当只有输入3而没有输入1, 2时, AA链部分与T结合, 但大

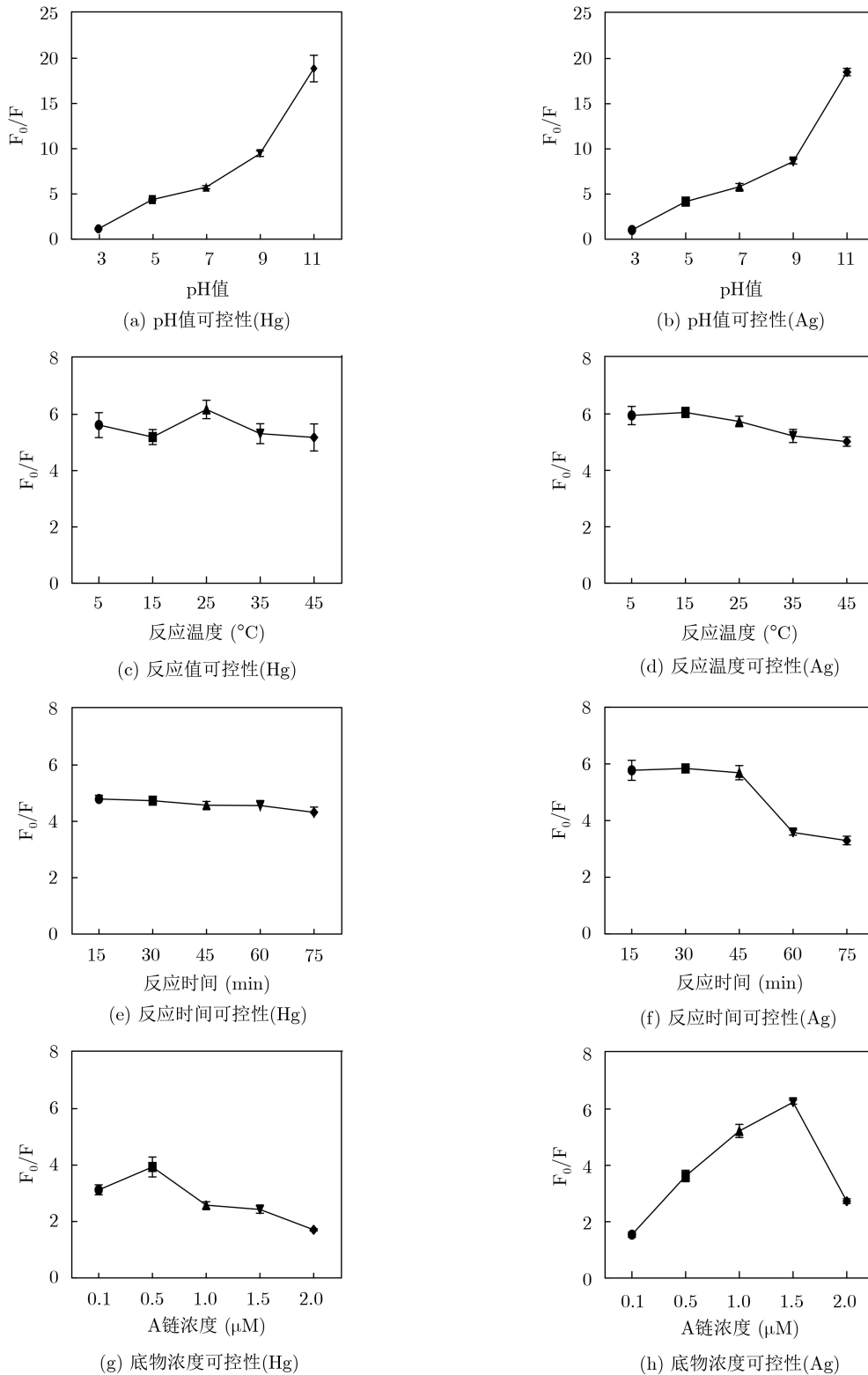


图9 实验条件可控性验证

部分还处于单链状态，同样吸附在氧化石墨烯上，荧光强度低；只有输入1, 2中至少一种存在，且输入3也存在时，T链可与AA的环状部分结合，使AA-Hg/Ag-T复合链远离在氧化石墨烯表面，体系中荧光强度高输出为1。

由于设计的逻辑门涉及重金属离子与氧化石墨

烯这些NUPACK无法仿真的物质，故而进行聚丙烯酰胺凝胶电泳实验证明可行性。由结果看出，条带2, 3为AA链与T链的混合，明显比仅有AA链的条带1滞后，说明T链可与AA链结合为分子质量更大的复合链。由于基于金属离子的逻辑模型部分实验已证明汞、银离子可与A链结合形成发夹结构，

又通过电泳表明T链可与AA环状部分结合，故而初步说明所设计的3输入逻辑门的可行性。

图11为所设计模型的原理、真值表及聚丙烯酰胺凝胶电泳结果图。

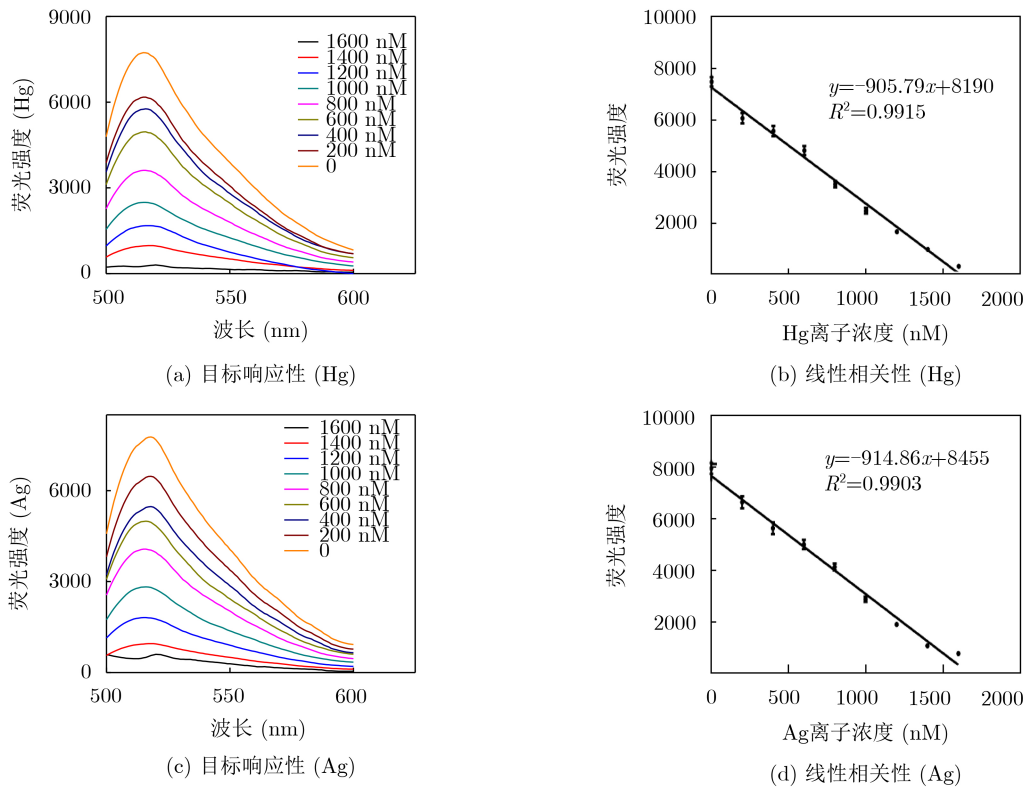
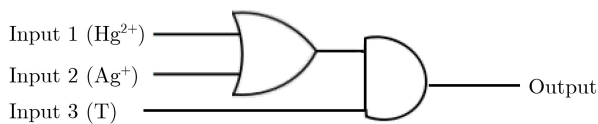
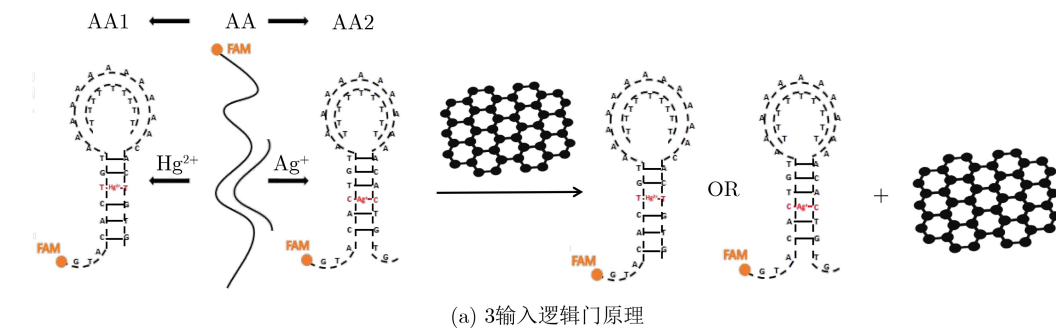


图 10 汞离子与银离子分别存在时目标响应范围及线性相关性



Input 1 (Hg^{2+})	Input 2 (Ag^+)	Input 3 (T)	Output
0	0	0	0
1	0	0	0
0	1	0	0
1	1	0	0
0	0	1	0
1	0	1	1
0	1	1	1
1	1	1	1

(b) 3输入逻辑门真值表

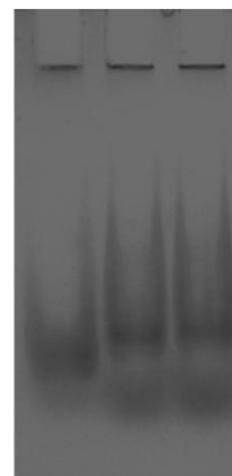


图 11 基于氧化石墨烯与金属离子的3输入逻辑门原理、真值表及电泳结果

5 结束语

本文基于氧化石墨烯及金属离子分别设计了YES门、AND门、OR门及一个3输入的逻辑门,并通过仿真实验、电泳实验及荧光实验等充分验证了所设计逻辑模型的可行性及可实现性。结果表明本文设计除可用作逻辑模型外,根据做出的波长扫描图及得出的线性方程也有实际样品检测的潜力。总的来说,本文基于新型纳米材料氧化石墨烯及金属离子的特性设计的单/多输入逻辑门基本可行,后期将会设计更为复杂的逻辑模型并有更丰富的手段证明可行性,有望为生物逻辑门的设计提出些许新思路。

参 考 文 献

- [1] 赵湛, 卢飞, 王辰硕, 等. 基于阻抗检测微传感技术的皮肤渗透性评估方法[J]. 电子与信息学报, 2018, 40(8): 1927–1933. doi: [10.11999/JEIT171242](https://doi.org/10.11999/JEIT171242).
ZHAO Zhan, LU Fei, WANG Chenshuo, *et al.* Evaluation of skin permeability based on impedance detection by microsensor technology[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2018, 40(8): 1927–1933. doi: [10.11999/JEIT171242](https://doi.org/10.11999/JEIT171242).
- [2] 陈万忠, 王晓旭, 张涛. 基于可调Q因子小波变换的识别左右手运动想象脑电模式研究[J]. 电子与信息学报, 2019, 41(3): 530–536. doi: [10.11999/JEIT171191](https://doi.org/10.11999/JEIT171191).
CHEN Wanzhong, WANG Xiaoxu, and ZHANG Tao. Research of discrimination between left and right hand motor imagery EEG patterns based on tunable Q-factor wavelet transform[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2019, 41(3): 530–536. doi: [10.11999/JEIT171191](https://doi.org/10.11999/JEIT171191).
- [3] 万菲, 董晨, 杨静, 等. DNA计算技术的发展与应用[J]. 中国科学院院刊, 2014, 29(1): 94–105. doi: [10.3969/j.issn.1000-3045.2014.01.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3045.2014.01.011).
WAN Fei, DONG Chen, YANG Jing, *et al.* Development and application of DNA computing technology[J]. *Bulletin of the Chinese Academy of Sciences*, 2014, 29(1): 94–105. doi: [10.3969/j.issn.1000-3045.2014.01.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3045.2014.01.011).
- [4] SHI Xiaolong, WANG Zhiyu, DENG Chenyan, *et al.* A novel bio-sensor based on DNA strand displacement[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108856. doi: [10.1371/journal.pone.0108856](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108856).
- [5] 许进. 生物计算机时代即将来临——探针机[C]. 2015年中国自动化大会摘要集, 武汉, 2015.
XU Jing. The era of biological computer is coming -probe machine[C]. China Automation Society, Wuhan, China, 2015.
- [6] 赵云彬, 周士华. DNA逻辑计算模型的研究现状与展望[J]. 计算机应用研究, 2019, 36(11): 3201–3209. doi: [10.19734/j.issn.1001-3695.2018.07.0512](https://doi.org/10.19734/j.issn.1001-3695.2018.07.0512).
ZHAO Yunbin and ZHOU Shihua. Research status and prospect of DNA-based logic computing models[J]. *Application Research of Computers*, 2019, 36(11): 3201–3209. doi: [10.19734/j.issn.1001-3695.2018.07.0512](https://doi.org/10.19734/j.issn.1001-3695.2018.07.0512).
- [7] YU Sha, WANG Yingying, JIANG Liping, *et al.* Cascade amplification-mediated in situ hot-spot assembly for MicroRNA detection and molecular logic gate operations[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(7): 4544–4551. doi: [10.1021/acs.analchem.7b04930](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04930).
- [8] LI Wei, ZHANG Fei, YAN Hao, *et al.* DNA based arithmetic function: A half adder based on DNA strand displacement[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(6): 3775–3784. doi: [10.1039/C5NR08497K](https://doi.org/10.1039/C5NR08497K).
- [9] FAN Daoqing, ZHU Jinbo, LIU Yaqing, *et al.* Label-free and enzyme-free platform for the construction of advanced DNA logic devices based on the assembly of graphene oxide and DNA-templated AgNCs[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(6): 3834–3840. doi: [10.1039/C6NR00032K](https://doi.org/10.1039/C6NR00032K).
- [10] YUAN Yanglei, CHEN Xin, CHEN Qing, *et al.* New switch on fluorescent probe with AIE characteristics for selective and reversible detection of mercury ion in aqueous solution[J]. *Analytical Biochemistry*, 2019, 585: 113403. doi: [10.1016/j.ab.2019.113403](https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.113403).
- [11] ZHOU Chunyang, LIU Dali, WU Changtong, *et al.* Integration of DNA and graphene oxide for the construction of various advanced logic circuits[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(40): 17524–17531. doi: [10.1039/C6NR01213B](https://doi.org/10.1039/C6NR01213B).
- [12] WANG Lijun, TIAN Jianniao, HUANG Yan, *et al.* Homogenous fluorescence polarization assay for the DNA of HIV A T7 by exploiting exonuclease-assisted quadratic recycling amplification and the strong interaction between graphene oxide and ssDNA[J]. *Microchimica Acta*, 2016, 183(7): 2147–2153. doi: [10.1007/s00604-016-1844-1](https://doi.org/10.1007/s00604-016-1844-1).
- [13] WANG Kun, HE Mengqi, WANG Jin, *et al.* Implementation of arithmetic and nonarithmetic functions on a label-free and DNA-based platform[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 34810. doi: [10.1038/srep34810](https://doi.org/10.1038/srep34810).
- [14] 魏胤, 杨金玲, 张凯. 基于纳米石墨和单链脱氧核糖核酸混合物的荧光传感器对溶液中汞离子的检测[J]. 分析试验室, 2018, 37(1): 62–65. doi: [10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2018.0013](https://doi.org/10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2018.0013).
WEI yin, YANG Jinling, and ZHANG Kai. A nano-graphite - DNA hybrid sensor for magnified fluorescent detection of mercury(II) ions in aqueous solution[J]. *Chinese Journal of Analysis Laboratory*, 2018, 37(1): 62–65. doi: [10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2018.0013](https://doi.org/10.13595/j.cnki.issn1000-0720.2018.0013).
- [15] MIYAKE Y, TOGASHI H, TASHIRO M, *et al.* Mercury II-mediated formation of thymine-Hg II-thymine base pairs in

- DNA duplexes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(7): 2172–2173. doi: [10.1021/ja056354d](https://doi.org/10.1021/ja056354d).
- [16] ONO A, CAO Shiqi, TOGASHI H, *et al.* Specific interactions between silver(I) ions and cytosine-cytosine pairs in DNA duplexes[J]. *Chemical Communications*, 2008(39): 4825–4827. doi: [10.1039/B808686A](https://doi.org/10.1039/B808686A).
- [17] CHEN Jieli, ZHANG Yingying, CHEN Mingpan, *et al.* Highly active G-quadruplex/hemin DNzyme for sensitive colorimetric determination of lead(II)[J]. *Microchimica Acta*, 2019, 186(12): 786. doi: [10.1007/s00604-019-3950-3](https://doi.org/10.1007/s00604-019-3950-3).
- [18] LI Hailong, GUO Shaojun, LIU Qinghui, *et al.* Implementation of arithmetic functions on a simple and universal molecular beacon platform[J]. *Advanced Science*, 2015, 2(5): 1500054. doi: [10.1002/advs.201500054](https://doi.org/10.1002/advs.201500054).
- [19] 田涛. 基于荧光素衍生物在不同酸碱条件下结构转化的逻辑电路构建[D]. [硕士论文], 天津理工大学, 2014.
- TIAN Tao. Molecular logic circuits based on the structure conversions of fluorescein derivatives[D]. [Master dissertation], Tianjin University of Technology, 2014.
- 王璐慧: 女, 1993年, 博士生, 研究方向为生物信息学、DNA计算、生物传感器.
- 王越: 女, 1994年, 硕士生, 研究方向为DNA计算、合成生物学.
- 钱梦瑶: 女, 1995年, 硕士生, 研究方向为DNA计算、生物传感器.
- 董亚非: 男, 1963年, 教授, 研究方向为生物信息学、DNA计算、生物传感器、合成生物学.