

DNA计算与DNA纳米技术

王君珂 印珏 牛人杰 任少康 晁洁*

(南京邮电大学材料科学与工程学院 南京 210003)

摘要: 随着后摩尔时代的到来,传统硅基计算机的发展已经濒临极限,人们迫切需要发展新的计算技术满足科技与生活的需要。由于具有超强的并行运算能力和杰出的数据存储能力,DNA计算成为新型计算机技术的一个重要分支和热门研究对象。蓬勃发展的DNA纳米技术为DNA计算提供了新的发展平台。该文首先对DNA纳米技术进行简要介绍,然后按照DNA逻辑门、DNA级联逻辑回路、智能DNA分子机器的顺序对DNA计算的发展进行论述和展望。

关键词: DNA计算; DNA纳米技术; DNA折纸; DNA逻辑门

中图分类号: TP301

文献标识码: A

文章编号: 1009-5896(2020)06-1313-13

DOI: [10.11999/JEIT190826](https://doi.org/10.11999/JEIT190826)

DNA Computing and DNA Nanotechnology

WANG Junke YIN Jue NIU Renjie REN Shaokang CHAO Jie

(College of Materials Science and Engineering, Nanjing University of Posts and
Telecommunications, Nanjing 210003, China)

Abstract: With the arrival of the post-moore era, the development of traditional silicon-based computers has been on the verge of the limit, which pushes people to develop new computing technology to meet the needs of science and technology and life. Due to its superior parallel computing capability and outstanding data storage capability, DNA computing becomes an important branch of new computer technologies and a hot research field. The booming DNA nanotechnology has provided a new development platform for DNA computing. In this review, a brief introduction to DNA nanotechnology is given firstly, and then the development of DNA computing which is based on DNA logic gate, DNA cascade circuit and intelligent DNA molecular machine is discussed and prospected.

Key words: DNA computing; DNA nanotechnology; DNA origami; DNA logic gate

1 引言

计算机技术被誉为20世纪最先进的科学技术发明之一,其应用已扩展到社会的各个领域,成为信息社会中必不可少的工具。但随着社会科技的不断进步,电子计算机传统的顺序计算模式难以处理现实生活中的许多难题和复杂系统,尤其是非确定性多项式(Nondeterministic Polynomially, NP)问题,暴露了这种计算模式的短板,科学家们开始着眼于发展新一代计算技术。

DNA计算是以DNA和相关生物酶为基本材

料,利用某些生化反应对DNA链进行计算操作的一种新型的分子生物计算方法。1994年,Adleman^[1]首次提出利用DNA分子解决具有7个顶点的有向哈密顿路径问题,并在溶液中成功进行了实验操作,开创了DNA计算的先河,展示了DNA计算的强大能力。和传统的电子计算机相比,DNA计算机具有并行性高、运算速度快、信息储存量大、耗能低等突出优势,同时DNA计算的突出优点是可以直接通过分子相互作用,在化学和生物体系中提供嵌入与控制,其精确的纳米尺度扩展了在单分子水平上的计算手段。

蓬勃发展的DNA纳米技术为DNA计算领域创造了新的发展平台,DNA纳米技术将DNA分子从其生物学背景中分离出来,利用序列编码信息的特点指导结构以自下而上的方式自组装,目前已经报道的组装策略包括Tile自组装、DNA折纸术、砖块自组装和线框组装等。DNA折纸具有结构稳定、

收稿日期: 2019-10-28; 改回日期: 2020-02-25; 网络出版: 2020-04-07

*通信作者: 晁洁 iamjchao@njupt.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(21922408, 61771253), 江苏省自然科学基金(BK20190038)

Foundation Items: The National Natural Science Foundation of China (21922408, 61771253), The Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20190038)

刚性强、尺寸可控等显著优点,并且DNA折纸中的所有的DNA序列都是可寻址的,可以在任何位点操作任意序列,因此,DNA折纸结构是完美的纳米级、全编程的信息工具。在DNA计算领域中,DNA折纸是生化逻辑回路的绝佳模板,其作用相当于硅基计算机中的电路板。

尽管科学家的早期工作致力于利用DNA计算理论解决复杂问题和NP-完全问题^[2,3],近年来,DNA计算的研究热点逐渐转移到利用生物酶、适配体和链置换反应等原理构建DNA逻辑门进行逻辑运算,并进一步级联逻辑门构建复杂的组合反应回路,最终实现初步智能的DNA折纸机器。本文首先从DNA Tile自组装和DNA折纸自组装两部分简要介绍DNA纳米技术的发展,然后按照分子晶体管(DNA逻辑门)-分子电路(DNA级联逻辑回路)-分子计算机(智能DNA分子机器)的顺序对过去几十年间DNA计算技术的发展进行论述和展望。

2 DNA纳米技术

1982年,Seeman等人^[4]首次提出十字叉状的Holiday结构(DNA分子同源重组时形成的过渡态结构)可以作为一种结构单元,组装成更为复杂、尺寸更大的2维结构。Seeman等人通过合理设计4条DNA单链

的序列,得到了固定的、十字叉状的Holiday类似结构,称为“四臂结”,一个四臂结为一个瓦片结构单元(称为Tile),多个Tile可以通过粘性末端杂交组装成2维结构,这种组装方式称为Tile组装。普通多臂结Tile稳定性较差,组装灵活度高,存在产物难以准确预测的问题,文献^[5,6]在四臂结的基础上进行改进,提出更稳定的Tile结构即“双交叉”(Double Crossover, DX)(图1(a)),并以此为基础首次组装带有条纹的2维平面网格结构。Yan等人^[7]对四臂结Tile和DX进行改进,开发出一种十字Tile,并成功组装出2维的纳米网格图形,产物通过原子力显微镜(AFM)表征(图1(b))。除了经典多臂结Tile组装外,还有许多其他的Tile组装策略。文献^[8]提出一种名为“单链瓦片”(Single-Stranded Tile, SST)的自组装策略,每条单链Tile包含4个模块域,多个Tile之间通过碱基特异性识别,连接成交错的双链结构,进而组装出大面积的2维平面。这个平面可以看作一块“分子画布”,有目的性的增添或删除特定的SST组件,可以实现任意2维形状的自组装。Shi等人^[9]提出一种新型的“微型瓦片”(sub-tile)分层组装策略,他们构造了3,4和6臂结Tile结构单元,并随后分层组装成2D晶格和3D纳米管。该策略的Tile是可编程的,通过设

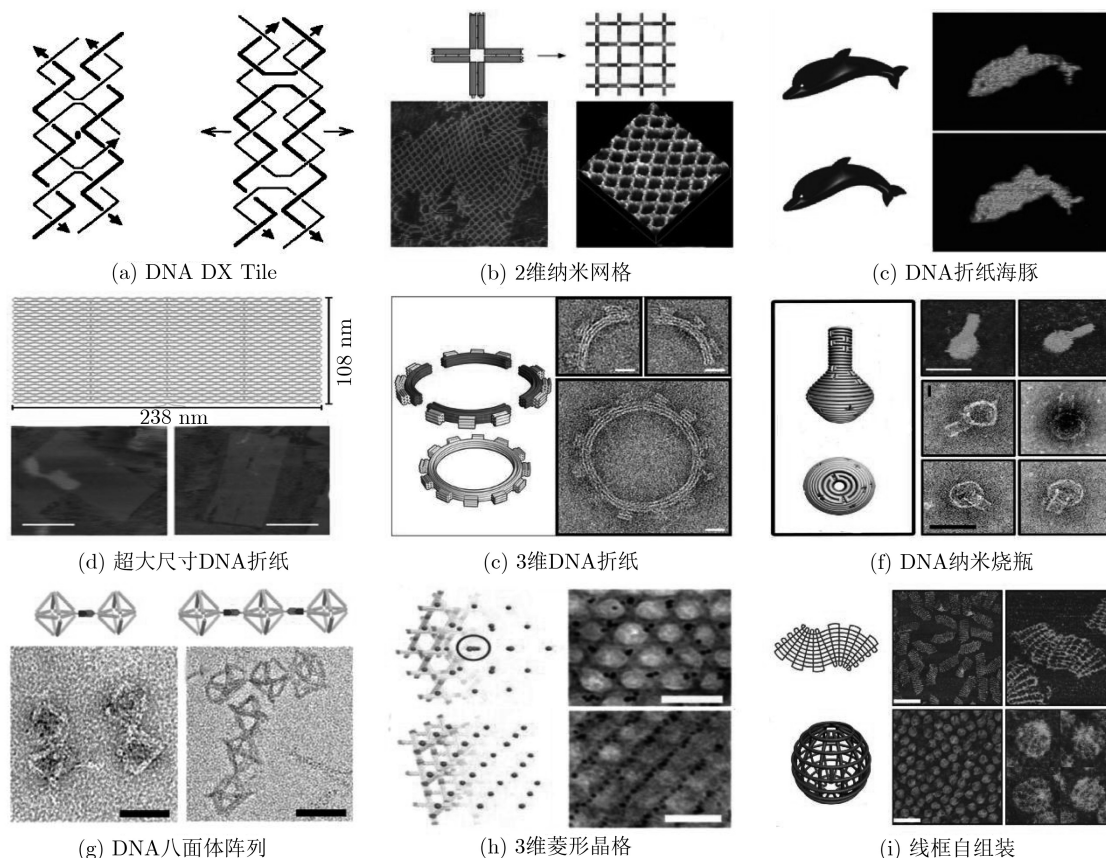


图1 DNA纳米结构

计不同的大小和形状的sub-tile, 或者改变相邻Tile之间粘性末端的识别模式, 易组装成多种Tile结构, 大大提高最终自组装系统的复杂度。DNA Tile自组装提供了一种自下而上的方法来构造所需的纳米结构和组织各种纳米材料, sub-tile组装策略为这种技术增加了新的应用层面。

由于DNA Tile自组装策略涉及大量DNA短链之间的相互作用, 完整结构的产率对DNA链的相对浓度比例要求很高。因此, 复杂结构的组装需要多个反应和纯化步骤, 而DNA纳米结构的复杂度必然受到低产量的限制。为了解决这一问题, Rothemund^[10]提出“DNA折纸术”自组装策略, 其基本思想是将一条长单链DNA(通常为M13噬菌体中的环状DNA分子, 长度约7000个碱基)作为骨架链(scaffold), 折叠成预设的形状, 再设计几百条与骨架链对应位置互补的短链, 称为订书钉链(staple), 用来固定骨架链的形状。Rothemund的策略成功组装出方形、矩形、五角星、笑脸和三角形等2维形状, 并且所有形状的产率都超过了60%。以Rothemund的思路为基础, Qian等人^[11]折叠出了不对称的中国地图的形状, Andersen等人^[12]组装出纳米尺度的海豚形状, 且海豚有一条可以运动的尾巴(图1(c))。由于M13噬菌体DNA骨架链长度的限制, 传统DNA折纸结构的尺寸在纳米级别, 限制在其他领域的进一步应用。Zhang等人^[13]利用聚合酶链式反应(PCR)技术得到长度超过2万个碱基的超长单链DNA作为骨架链, 折叠出了超大尺寸的矩形DNA折纸(图1(d)), 使用的订书钉链数量是Rothemund经典矩形DNA折纸的3.6倍。DNA折纸结构的复杂度也在不断增加。2009年Douglas等人^[14-16]构建了基于DNA折纸的蜂窝状的实心3维DNA纳米结构, 他们开发了一个电脑软件作为设计平台caDNAo, 大大简化了DNA折纸结构的设计过程。同年, 他们提出在3D构建块(紧密交联的螺旋束)选定的段中有针对性地插入和删除碱基对来诱导DNA束发生弯曲和扭曲的策略, 成功组装出不同曲率的3维DNA折纸结构(图1(e))。近期Kim等人^[17]进一步改进该策略, 他们不仅考虑了插入的碱基对的数量, 还考虑了它们在结构中的排列位置对结构扭曲程度的影响, 成功地构建了扭曲程度不同的六螺旋束(6HB)。Han等人^[18]提出一种可以任意控制表面曲率的方法, 理论上可以为任何3维形状建模, 他们成功组装出3维的纳米烧瓶(图1(f))。小尺寸的3维DNA纳米结构同样可以作为构建单元组装成尺寸更大的3维阵列或晶格。Lin等人^[19]使用八面体DNA折纸框架, 通过特定的化学反应

控制组装方向, 成功组装出DNA八面体多聚体1维阵列(图1(g))。Zhang等人^[20]提出了一种使用DNA折纸积木构建3维菱形晶格的方法, 这些晶体的空腔尺寸足够大, 可有效容纳直径20 nm的颗粒(图1(h))。一些其他组装策略如线框组装^[21](图1(i)), DNA砖块组装^[22]等, 大大丰富了DNA纳米结构的多样性^[23]。

3 DNA逻辑门

逻辑门(logic gate)是一种可以将一组输入通过逻辑操作转换为可检测输出的设备。基本逻辑门包括YES(是门)、AND(与门)、OR(或门)、NOT(非门)、NAND(与非门)、NOR(或非门)、XOR(异或门)、XNOR(同或门)等。计算机的主要组成部分包括算术逻辑单元、控制单元、存储器以及输入和输出设备, 布尔逻辑门是这些部件运行机制的核心。因此, 在实现DNA计算机之前, 必须先构建DNA逻辑门, 这些逻辑门是实现分子计算和生物传感的重要模块。

3.1 溶液中的DNA逻辑门

3.1.1 基于DNA酶的逻辑门

2002年, Stojanovic等人^[24]首次报道了一种基于DNA核酶的逻辑门的设计。他们定义两条DNA单链IA和IB作为逻辑门的输入模块, 存在表示输入为1, 否则输入为0, DNA核酶作为逻辑运算模块, 底物S的裂解为输出模块, 裂解表示输出为1, 否则输出为0(图2(a))。为了便于在溶液中检测输出, 将底物S是否裂解转换成荧光信号F是否增强, 荧光信号F增强则表示输出为1, 否则输出为0, 这证明了各种计算模块之间相互通信的可能性。这种策略成功实现了基础的NOT和AND逻辑门, 甚至是更复杂的XOR门。基于类似的思路, Stojanovic等人^[25]构建了更为复杂的逻辑门, 并且完成了半加法器(half-adder)的设计。Penchovsky等人^[26]首次利用适配体(aptamer)调节RNA酶活性的策略, 构建出一系列逻辑门, 为这一领域的发展做出了开创性的探索。尽管利用核酶进行DNA逻辑门设计具有非常大的优势, 但是Stojanovic等使用的核酶需要将含有RNA的杂合DNA作为底物, 而RNA核苷的化学稳定性差, 容易自我降解, 而且杂合DNA合成成本非常高, 种种原因限制了这种逻辑门的推广。文献^[27]利用铜离子依赖的DNA核酶设计了一种完全由DNA构成的逻辑门(图2(b)), 其主要原理是通过别构效应物存在时核酶结构变化, 调控水解酶活性, 使之产生或不产生底物水解切割反应, 然后用电泳检验水解反应是否发生。这种方法还可以实现逻辑门之间的连接, 组合成复杂的3输入逻辑门。

基于核酸酶的逻辑门的潜力和通用性已被许多研究小组所开发，然而这种逻辑门能否成为未来DNA计算机的基础还存在很多关键性问题。例如水解作用需要较长的时间(几分钟到几小时)，逻辑门之间的连接仍然存在一些问题等。

3.1.2 基于链置换反应的DNA逻辑门

Seelig等人^[28]发现，在基于酶的DNA逻辑门中，输出信号经过酶促反应，其分子构成和输入信号不同，因此很难进行进一步的级联。他们提出了一种无酶参与的基于链置换反应(strand-displacement reaction)的DNA逻辑回路，成功构建AND, OR和NOT逻辑门；以及信号恢复、放大、反馈和级联等逻辑结构。在DNA链置换反应中，一条DNA单链(称为输入)在溶液中自由存在时可作为信号，但与互补链绑定后信号则会被抑制。输入信号首先与一条部分互补的链杂交(称为门)，形成带有一段单链粘性末端(toehold)的部分双链复合物(输出：门)，链置换反应发生后，起初绑定的输出信号被释放出来，通过这种方式，输入不断产生输出，并且反应速率可以通过toehold序列的长度来控制(图3)。以该原理为基础，Qian等人^[29]创建了一种新型逻辑门“跷跷板门”(seesaw gate)，该策略用DNA信号浓度的精确变化判断输入和输出的数值，不需要为每个逻辑门单独设计特定的序列。由于这些设备的输入和输出是相同的生物分子，即DNA链，因此很容易集成逻辑门模块来制作更复杂的电路。简单的DNA逻辑门通常只包含两个输入接口，Li等人^[30]设计并实现了一个3输入的逻辑门，他们的策略以一种环形DNA单链为基础，这条环形DNA链的序

列包括3个不同的域，分别与3种输入信号互补，构成3输入的计算模型(图4(a))。在此基础上，他们还设计并实现了一个复杂的5输入逻辑门。大部分DNA逻辑门的输入和输出都是DNA分子，限制了其生物学应用，因此扩展DNA逻辑门输入输出信号的形式多样性是非常重要的。Prokup等人^[31]通过在DNA序列中包埋几个胸腺嘧啶核苷酸，构造了一种基于链置换反应光化学控制的AND逻辑门(图4(b))，光化学输入缩小了DNA逻辑器件和硅基电路之间的差距，光波可以直接转换为输出信号，使生物系统能够与电路连接，这种连接对于进一步发展DNA逻辑门和电子设备之间的接口具有重大意义。随后Hemphill等人^[32]进一步扩展了这种光控逻辑门的应用，他们以哺乳动物细胞中特定的miRNA(一类长度约为20~24个核苷酸的单链小RNA分子)作为逻辑门的输入，合成了基于miRNA的单路或双路计算和传感设置，可用于内源性miR-21和miR-122的细胞特异性检测。DNA逻辑门可以在细胞环境中识别输入信号并执行计算，展示了DNA计算在检测、成像和响应细胞特异性标记方面的应用潜力。DNA逻辑门的输出形式也是多样性的，Morihira等人^[33]设计了一个以miRNA为输入，小分子的释放为输出的逻辑器件(图4(c))，同时将基础逻辑门进行级联，可以响应3种miRNA输入的组合分别释放对应的小分子输出。为了完成复杂的计算功能，DNA逻辑门本身的结构复杂度也在逐渐增加。Peng等人^[34]构建了一个基于适配体的3维DNA逻辑机器，在癌细胞膜表面进行AND逻辑计算，以双特异性识别过表达的癌细胞标志物

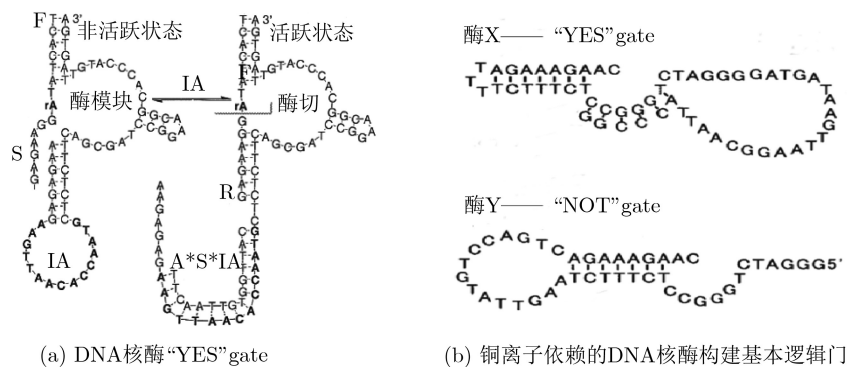


图2 基于DNA酶的DNA逻辑门

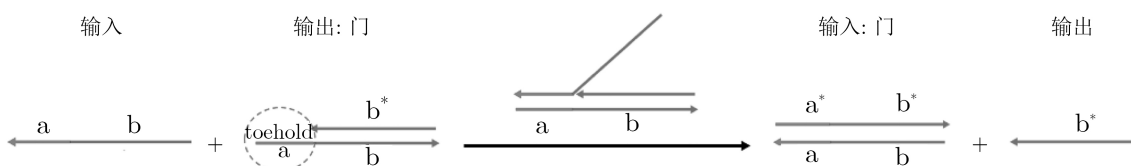


图3 DNA链置换反应原理

(图4(d))。特殊的3维结构将识别模块和计算模块整合在一起，大大提高了整个系统的效率和准确度。

除了单纯由DNA分子构成的逻辑门，金纳米颗粒(AuNPs)也是DNA计算系统组件的潜在构建模块。Song等人^[35]证明AuNPs上修饰的DNA可编程作为分子机器驱动DNA-AuNPs组装，并利用该策略成功组装出基于DNA-AuNPs的AND和OR两种逻辑门(图4(e))。Yang等人^[36]利用DNA-AuNPs对荧光基团有淬灭作用的性质，建立了以DNA-AuNPs偶联物为基本工作单元，利用荧光信标探针检测输出信号，构建逻辑系统的机制，实现了逻辑门的级联(图4(f))，并通过荧光信号、凝胶电泳和透射电镜(TEM)对计算结果进行了检测。Nikitin等人^[37]将基于AuNPs的DNA逻辑门推向了一个新的复杂度，他们提出的策略将AuNP作为一种屏蔽粒子，只有正确的输入组合诱导屏蔽粒子开启，整个系统才能进行进一步级联，该策略可作为一种逻辑门控系统。

Toehold介导的DNA链置换反应提供了一种不需要酶就能接收和传递DNA输入信息的优良工具，被认为是一种正式的计算语言^[38]。Lakin等人^[39]开发了一个用于设计和分析这种反应的计算工具Microsoft Visual DSD，在此基础上构造了各种基于DNA链置换反应的DNA逻辑门^[40]、电路^[41]、信号放大器甚至人工神经网络^[42]，在目前DNA计算技术领域是重点研究方向。将参与计算的DNA链锚定到DNA折纸模板上，进一步提高反应速度、灵敏度和准确度。

3.2 基于DNA折纸模板的逻辑门

在硅基电子电路中，其计算过程由精确排列的

电路组件决定。受到这一启发，在分子计算中，使用DNA折纸结构作为“分子面包板”，对其中特定的订书钉链定位并功能化为计算元件，大大提高计算的精确度。Andersen等人^[43]报道了一个3维的DNA折纸盒子，它的盖子可以通过外部的DNA“钥匙”实现可控可监测的开关。这个盒子的空腔足够大，足以容纳核糖体或一些病毒，如果利用DNA折纸的可寻址性和可编程性在其结构中整合一些计算元件，就可以实现逻辑可控的纳米负载释放。受到这个工作的启发，Douglas等人^[44]设计并组装了一个六角形的桶状纳米机器，桶的两半用单链骨架铰链和两个基于DNA适配体的锁连接，这个锁可以实现AND逻辑门计算(图5(a))，当两个适配体都能识别两个细胞表面标记物时，纳米桶的锁解离，其中包裹的有效载荷被释放。实验验证，这种纳米机器能够选择性地与细胞连接，将信号分子传递到细胞表面，这种逻辑门控药物传递系统可能会产生新的靶向治疗策略。后续研究表明，在溶液中形成一个由多个DNA折纸机器人组成的网络，可以提高基于适配体的逻辑门控纳米机器人的计算能力。在这个策略中有两种纳米机器人，分别激活和抑制效应纳米机器人的逻辑门打开。这个多个纳米机器人的互动组合网络可以实现多种基础逻辑门和半加法器逻辑功能^[45]。Wang等人^[46]将一个YES和AND逻辑计算模块集成到矩形DNA折纸上，同时逻辑门的计算结果可直接通过AFM进行表征(图5(b))，将两种心脏疾病的指标miR-21和miR-195设计为逻辑门的输入，该设备可进一步用于疾病诊断。Zhang等人^[47]将DNA逻辑门应用到DNA结构自组装中，

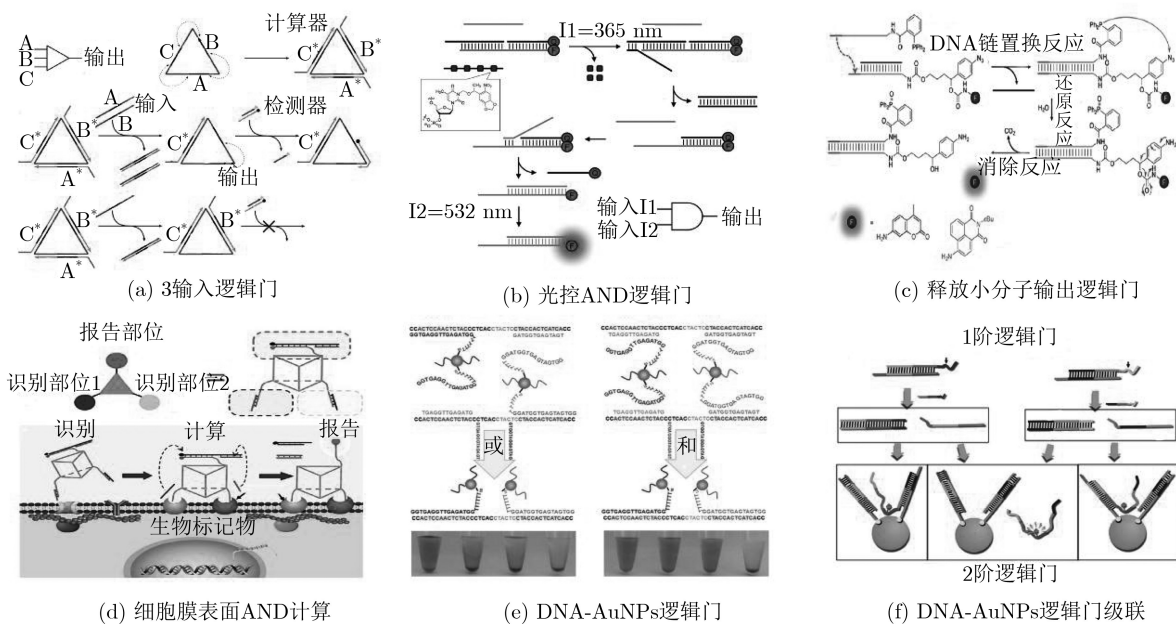


图 4 基于链置换反应的DNA逻辑门

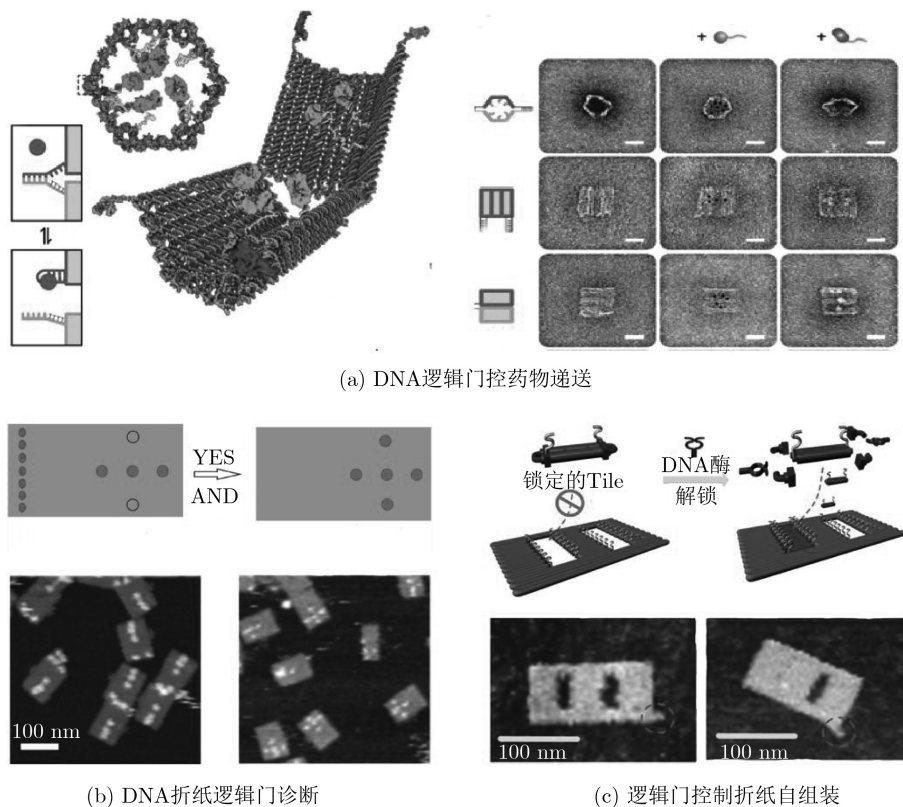


图5 以DNA折纸为模板的DNA逻辑门

在DNA折纸模板上集成基于DNA酶的逻辑门，具备YES, OR和AND逻辑功能，实现DNA折纸模板上DNA Tile的可控组装，并用原子力显微镜对DNA折纸模板的构象变化进行了表征(图5(c))，这一工作为构建具备动态响应功能的自组装系统提供了新的思路。

尽管科学家已经在溶液或DNA折纸模板上构建了一系列基于酶和DNA链置换反应的逻辑门系统，其输入可以是DNA, RNA或其他小分子，或者是适配体或光信号，在疾病检测、靶向载药、分子诊断等领域有广阔的应用前景，但单个逻辑门结构简单，功能单一，计算功能有限。利用DNA链置换反应将多个逻辑组件级联成DNA回路，大大提高了DNA计算系统的复杂度。

4 DNA级联逻辑回路

4.1 溶液中的DNA计算机

对于在溶液中的DNA计算，DNA和试管作为构建的物理基础，就相当于硅基计算机中的硅和晶体管。2003年，Stefanovic等人^[48]利用E6酶构建了基本的YES和AND逻辑门，通过几十个这种逻辑门阵列组合设计出了可以和人类玩家互动玩“井字棋”游戏的分子自动机，名为MAYA。溶液中整个DNA回路包含23个分子逻辑门和1个脱氧核酶，

人类玩家与MAYA交替出手，并通过荧光信号指示每一步落下的位置，直到出现平局或分出胜负为止。研究者对游戏树的19种可能性逐个进行实验验证，结果表明MAYA实现了一个完美的策略，每次都能获胜。2006年，他们报道了第2代分子自动机MAYA II(图6(a))^[49]，MAYA II由超过100个逻辑门组成，其复杂度是MAYA的4倍多，游戏可能产生的结果达到76种。2010年，该课题组又报道了MAYA III^[50]，MAYA III的策略与前两代不同，它是一个“原始”自动机，在MAYAIll与人类玩家对抗之前，实验者首先需要对其进行某种特定游戏策略的训练(编程)。这个游戏证明了在溶液中的分子自动机可以作为一个可传递的白板，然后被训练来执行特定的功能。

针对基于DNA酶的分子计算机的输出DNA分子经过酶切，与输入DNA分子的构成不同，因此很难级联的问题，Seelig等人^[28]提出一种无酶的基于DNA链置换反应的DNA机器计算策略(图6(b))。该策略中逻辑门组件的输入和输出都是单链DNA，且输出链可以作为下游逻辑门的输入信号继续参与反应，实现相邻逻辑单元的级联，为逻辑结构的模块化和复杂的组合回路的构建提供了理论基础，一系列基于DNA链置换反应的DNA回路相继报道^[51]。由于DNA逻辑门的反应需要产生大量的多链杂交

产物，DNA回路的规模受到了很大的限制。Qian等人^[52]基于跷跷板门(图6(c))和阈值门两种逻辑组件构造了一个规模显著扩大的DNA回路。跷跷板门的模块性策略允许多个独立的上下级联，利用该策略构建了许多规模比以前之前报道的要大得多的DNA回路，其中最复杂的回路由8个DNA分子编码输入信号，4个DNA分子编码输出信号，中间级联12个逻辑门，可以计算一个4位二进制数平方根的整数部分(图6(d))。近期，Song等人^[53]报道了另一种策略实现DNA回路进行开根号运算，其中DNA逻辑门由单链DNA构成，逻辑功能的实现基于DNA聚合酶介导的链置换反应，作者成功构建了AND门和OR门，2层和3层的级联回路，扇入和扇出等DNA回路，最复杂的一个DNA回路同样可以得到任意4位二进制数字开根号的最大整数。与Qian等人的策略相比，Song等人的策略着重于加快计算速度和减少序列复杂度，开根号的逻辑运算只需要37条DNA链就可以实现，运算响应时间大约为25 min，而Qian等人的策略需要大约100条DNA链经过几小时的运算。

Qian等人^[54]还以DNA链置换级联为基础，创造性地利用112种不同的DNA链设计组成4个相互

联系的人工神经元以构造具有人工智能的神经网络。这个分子系统可以自主的表现类似人脑的行为，Qian等用霍帕菲尔德联想记忆实验进行测试，这些神经元在经过电子计算机的模拟训练后，能记住4个单链DNA模式，并在面对不完整模式时回忆起与之最相似的模式。虽然这一研究大大推动了DNA计算理论的发展，但这种DNA回路仍然只能识别少量的模式。Cherry等人^[42]为了提高这项技术的识别能力，将其应用于手写“分子数字”的识别。他们开发一种称为“赢者通吃”的竞争策略——DNA神经网络通过合成“歼灭者”来识别数字。歼灭者与错误的竞争者反应会生成惰性物质，无法产生化学反应。歼灭者迅速吞噬所有竞争者的分子，直到剩下1个竞争者，然后，获胜的竞争者恢复到高浓度并产生荧光信号，表明神经网络的决策。这个DNA人工神经网络能够识别的模式达到9种，每种模式由20个不同的DNA分子组成，用来追踪手写数字“1”到“9”，获胜者表达的荧光信号用于区分DNA试管中1到9的单个数字。

4.2 基于DNA折纸模板DNA回路

DNA计算系统对DNA链杂交反应发生的顺序要求很高。为了避免计算出错，在溶液中运行的

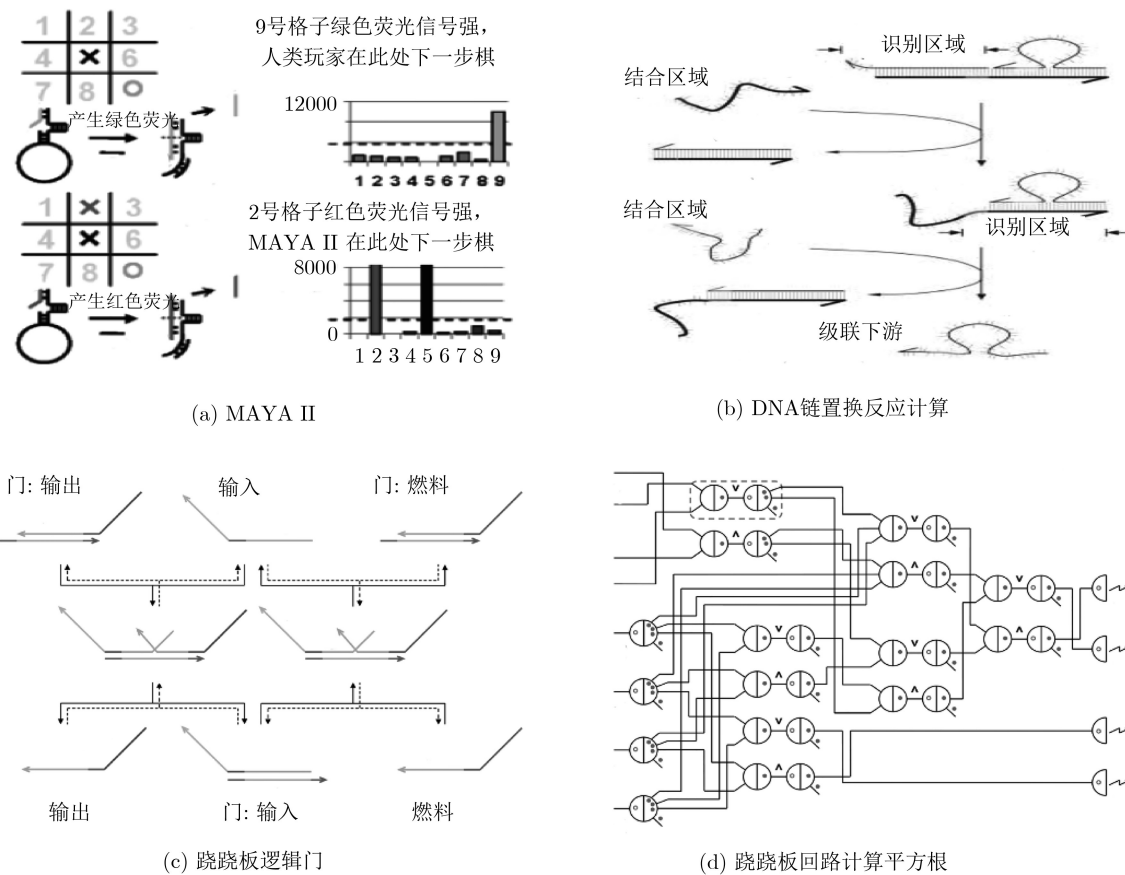


图6 溶液中的DNA计算机

DNA计算系统依赖于复杂的序列设计,限制了此类系统的通用性和复杂度。DNA纳米技术为分子电路设计提供了一种理想的框架,可以将DNA分子固定在有限区域内,控制分子电路元件的排列,为其进行逻辑运算打下坚实的基础^[55]。

Liu等人^[56]将DNA折纸作为分子“计算器”,该系统接受两个输入数字,进行乘法计算,并展现计算结果。DNA计算机首先接收两条DNA链输入,这两条链分别代表一个数字,作为被计算的物体。当输入与溶液中的结果库混合,DNA计算机自动在库中搜索匹配的答案,并在DNA折纸上以阿拉伯数字的形式将计算结果显示出来(图7(a))。本实验进行了15次不同的乘法,起始数在1~5之间,结果在1~15之间。在另一个例子中,Chatterjee等人^[57]开发“DNA多米诺骨牌(DNA domino)”结构,折纸表面的DNA发夹沿着指定的信号传输线路被激活。在domino体系结构中,DNA发夹优先与邻近组件交互,其排列模式决定了信号的传播,相同的DNA发夹可以作为局部组件再利用。实验证明基本逻辑门和多输入逻辑电路可以在几分钟内实现,并且比在溶液中运行的系统更加健壮和快速。Boemo等人^[58]巧妙地提出DNA折纸上的“步行者”(DNA Walker)系统可用于布尔计算(图7(b))。他们设计了一种以DNA酶促反应为动力的DNA Walker,并且开创了一种用DNA Walker描述布尔逻辑门的图表,每个Walker保持在自己的轨道上,并且所有的Walker同时开始行走。图表中X和Y表示Walkers,他们只有在值为1时才会开始行走。为了实现各种逻辑门,设计了一些阻塞Walkers(block Walker)可以在用红色十字标记的路口阻塞另一条轨道。如果一个walker行走到路径的终点结束,那么该门的计算值为1。结合Microsoft DSD和

NUPACK辅助设计,这一理论机制可用于创建自动设计DNA电路的软件,将抽象的命题公式能够与DNA计算系统连接起来。

以DNA折纸为基底的DNA计算系统具有许多优势。DNA折纸的纳米级可寻址性可用于在预先安排好的轨道或电路上安排计算基板,以便信息以1维、成对的方式传播。在纳米结构表面引入空间排列的生物分子电路具有以下特点:首先,计算基板的划分减少了分子电路设计的限制,因为通过紧密地排列元件可以促进有利的相互作用,并且在空间上隔离不需要的相互作用;其次,通过改变两个反应DNA链之间的距离,可以对DNA折纸表面有缺陷的反应动力学进行微调。

5 智能DNA分子机器

DNA计算的一个目标在于实现类似硅基计算机的自动化执行系统,根据输入的指令得到输出或者执行一个任务。在DNA分子机器中集成计算模块,用DNA序列编程指导分子机器的行为,有望实现这一目标。自20世纪80年代以来,DNA分子机器已经从非自主性^[59]发展到自主的^[60],从行走方向不可控^[61]发展到行走方向可控^[62]、甚至可以选择分路行走^[63]、拾取货物^[64]和在微粒表面行走^[65],具备信息处理功能智能纳米机器人领域存在巨大发展潜力。

模块化和算法简单化仍是分子机器设计和实现中存在的两个重大挑战。模块化允许机器人使用同一组构建块执行不同的功能,而算法简单化有助于用简单的构建块实现更复杂的功能。Thubagere等人^[66]设计并报道了一种可以在纳米尺度上执行货物分拣任务的DNA分子机器人(图8(a)),这个DNA机器人由几个简单的构建块组成,1个胳膊和1只手用来捡起货物,1条腿和2只脚用来行走,并集成了一

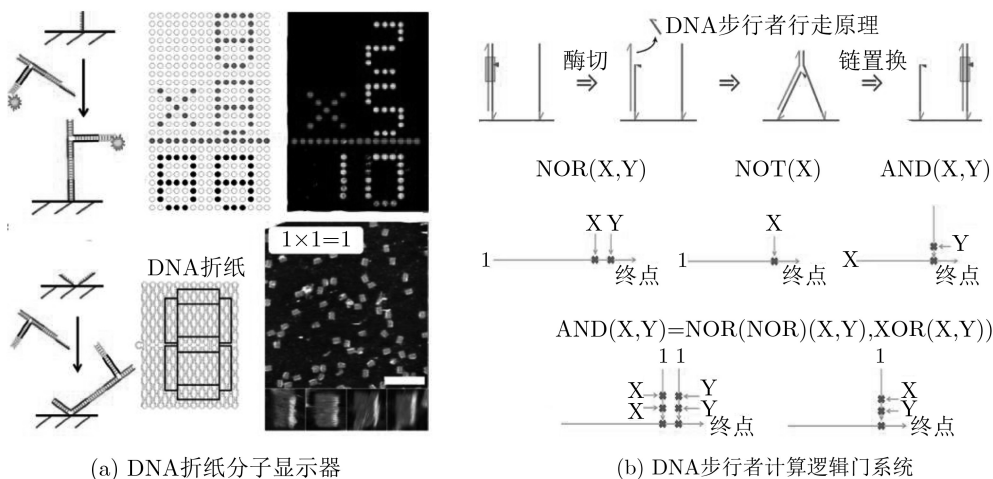


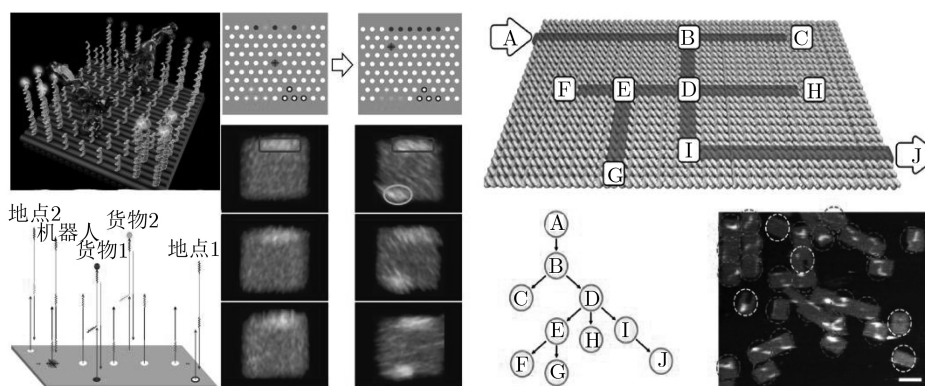
图7 以DNA折纸为模板的DNA计算

个简单的算法,使其能够在没有任何能量供应的情况下,由链置换反应驱动在2维的DNA折纸试验场上自主的行走,捡起起初无序分布的多种类型的货物,并进行货物分拣工作,将不同类型的货物运送到不同目的地。Thubagere等人以荧光分子作为货物对DNA机器人货物分拣能力进行了测试,在24 h内,机器人成功将散布在不同地方的6个荧光分子分类运输到指定地点。原则上,采用完全相同的机器人设计,该系统可以推广到以下方面:首先,该算法不需要机器人识别货物的类型,而是将识别嵌入目标内,因此该系统可以识别两种以上的货物。其次,该算法允许机器人自由探索整个2维试验场,因此货物的初始位置可以是任意的。第三,由于机器人的设计是在没有任何能源供应的情况下进行随机行走,因此应该可以对更多种货物进行分类。最后,由于分拣任务是在单个折纸表面进行的,因此可以利用并行性来扩展系统,同时执行多个不同的任务,每个任务可以根据难度分配不同数量的机器人。

Chao等人^[67]对在DNA折纸平台上开发智能分子机器做出了更进一步的探索。他们在DNA折纸上定义了一个单通路迷宫,并设计了一种DNA单分子导航系统,可以在2维折纸平台上执行深度平行优先搜索操作找出迷宫的正确解(图8(b))。迷宫有唯一的入口(A)和唯一的出口(J),以及4个非出口的终点(C, F, G, H),它等价于一个有3个结点的十顶点根树,迷宫的入口作为“根”,其中某一个叶子为它的出口。在迷宫的搜索过程中,每个DNA折纸结构上的DNA分子巡航器会从起点开始走向一个终点,可能到达出口或走向死胡同。迷宫的探索由基于HCR方案^[68]的近端链交换级联(PSEC)提供,根据设计,信息仅在存在引发链I的情况下通过网络传播,两种类型的DNA发夹T1和

T2以自由能杂交作为燃料来驱动树形图上的PSEC。PSEC的结果通过AFM和DNA-PAINT技术进行了表征,折纸上的PSEC非常具体,没有折纸内或折纸间串扰。为了筛选出正确路径得到迷宫的解,他们设计了一种基于链霉亲和素蛋白-生物素的标签,以选择性地消除不准确的路径导航,此时溶液中留下的DNA巡航器都执行了正确的操作,通过AFM可视化表征发现此时DNA折纸上仅存在唯一的路径,得到迷宫的唯一正确解。与传统的电子计算相比,生物分子计算方案的主要优点是它们可以直接与生物相关的过程相连接。Chao等人设计的DNA巡航器系统,图形中的路径可以被分子识别元素选择性地阻断,从而激活特定的输出。这可以简单地用作传感器输出或耦合到分子执行器,触发下游生物分子过程。

在DNA纳米技术中,除了DNA折纸技术,DNA Tile也是一种重要的构建块,可用于可编程的纳米结构自组装。由于DNA序列的高可编程性,通过编程DNA序列决定它们邻域间的识别,即使少量几种DNA Tile也足以编写大型(微米级)晶体结构的自组装程序。这种算法的自组装可以从种子结构中编码的信息生成任意复杂的模式和结构^[69],到目前为止开发的Tile自组装计算系统的Tile集规模都很小,而且是针对特定的算法硬编码的。近期,Woods等人^[70]报道一种可重新编程的通用自组装计算系统,其中使用的Single-Strand Tiles(SSTs)组件达到几百个,且同一套系统可以重编码来解决不同问题。这个系统通过自组装的方式工作:一开始的“种子”序列仅有代表6 bit输入 DNA链,然后试管中的SSTs按照其序列编码的程序来特异性的自组装,逐行增加分子,逐步地运行算法。一个试管可容纳数十亿个完整的算法,每个算法就像一条DNA“织巾”,成功自组装的“织巾”上的图案



(a) 货物分拣DNA机器人

(b) 单分子DNA巡航器解迷宫

图8 智能DNA分子机器

即为计算的答案。通过从组成系统的近700条链中选择不同的子集,这个系统能够被重新编程来运行不同的算法。Woods等设计并运行了总共21个算法,可以实现包括复制、排序,识别回文和3的倍数,随机行走,模拟细胞自动机,生成确定性和随机模式等算法,整体来说每个SST的错误率小于1/3000。

与Thubagere和Chao在DNA折纸模板上提出的智能分子机器人相比,Woods的这项工作展示了更高层次编程的分子系统,从自组装的层面展示了DNA计算是如何处理信息和执行算法的。建立了一个可以像一个结构分子画布一样容易操作的算法分子画布,表明分子工程和分子科学正在进入算法时代。

6 总结与展望

尽管DNA计算已经在计算模型研究、生物计算机研制等方面取得了丰厚的成果,但是,DNA计算还处于探索的过程中,还存在一些不足:(1)规模性问题:随着计算任务复杂化,算法中所需的DNA分子数量呈指数倍增加,计算错误率也大幅度增加,且DNA链过长容易断裂,限制了DNA计算规模;(2)普遍性问题:大部分DNA计算模型只能针对某一类特定的问题,缺乏普遍通用的计算系统,阻碍DNA计算的大范围推广;(3)精确性问题:DNA生化反应容易受到反应条件的约束,提高反应效率是DNA计算模型中急需解决的问题;(4)环境敏感问题:DNA计算的独特优势在于与各种生理环境的对接,实现与生理环境的直接交互,从而对细胞内/活体内的生物信号做出响应,实现活体的智能诊疗等应用。然而DNA计算系统能否在复杂的生理环境(温度、酶、PH值)中正常运行面临重大挑战。(5)平台简单问题:DNA纳米技术已经发展到任意复杂3维形状自组装,但大部分基于DNA纳米技术的DNA计算系统局限于以2维DNA折纸结构作为平台,限制了系统的复杂度。

根据DNA计算的局限性,未来DNA计算系统需要着重研究更大规模的DNA回路的通用构建策略,开发环境适应性更强的多功能智能DNA计算系统,和3维DNA纳米结构计算系统。相信随着生物技术、纳米技术等不断的发展进步,不仅能够解决现有的问题,DNA计算也会得到长足的发展。如当前CRISPR/Cas9基因编辑技术具有易用、高效、准确、特异、多功能等巨大优势,可实现任意序列切割^[71]。Currin等人^[72]在利用DNA计算实现非确定性通用图灵机(Non-deterministic Universal

Turing Machine, NUTM)时指出,基于CRISPR的基因标记技术、基于CRISPR/Cas9的核酸内切酶的使用有助于解决DNA计算中的噪声问题。相信在DNA计算过程中引入CRISPR/Cas9技术能够有效地减少DNA计算中核酸内切酶种类,提高核酸内切酶效率,排除DNA计算过程中的伪解,方便快捷地检测DNA计算结果。相信DNA计算技术今后会进一步发展,实现分子尺度智能控制,在生物医学、计算机科学、密码学等领域带来新的突破。

参考文献

- [1] ADLEMAN L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems[J]. *Science*, 1994, 266(5187): 1021–1024. doi: 10.1126/science.7973651.
- [2] 王雷, 林亚平. DNA计算在整数规划问题中的应用[J]. *电子与信息学报*, 2005, 27(5): 814–818.
WANG Lei and LIN Yaping. DNA computation for a category of special integer planning problem[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2005, 27(5): 814–818.
- [3] 吴雪, 赵艺. 最大加权独立集问题的DNA算法[J]. *电子与信息学报*, 2007, 29(11): 2693–2697.
WU Xue and ZHAO Yi. DNA solution of the maximum weighted independent set[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2007, 29(11): 2693–2697.
- [4] KALLENBACH N R, MA R I, and SEEMAN N C. An immobile nucleic acid junction constructed from oligonucleotides[J]. *Nature*, 1983, 305(5937): 829–831. doi: 10.1038/305829a0.
- [5] FU T J and SEEMAN N C. DNA double-crossover molecules[J]. *Biochemistry*, 1992, 32(13): 3211–3220. doi: 10.1021/bi00064a003.
- [6] WINFREE E, LIU Furong, WENZLER L A, et al. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals[J]. *Nature*, 1998, 394(6693): 539–544. doi: 10.1038/28998.
- [7] YAN Hao, PARK S H, FINKELSTEIN G, et al. DNA-templated self-assembly of protein arrays and highly conductive nanowires[J]. *Science*, 2003, 301(5641): 1882–1884. doi: 10.1126/science.1089389.
- [8] WEI B, DAI Mingjie, and YIN Peng. Complex shapes self-assembled from single-stranded DNA tiles[J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 623–626. doi: 10.1038/nature11075.
- [9] SHI Xiaolong, LU Wei, WANG Zhiyu, et al. Programmable DNA tile self-assembly using a hierarchical sub-tile strategy[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(7): 075602. doi: 10.1088/0957-4484/25/7/075602.
- [10] ROTHMUND P W K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns[J]. *Nature*, 2006, 440(7082): 297–302.

- doi: [10.1038/nature04586](https://doi.org/10.1038/nature04586).
- [11] QIAN Lulu, WANG Ying, ZHANG Zhao, *et al.* Analogic China map constructed by DNA[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2006, 51(24): 2973–2976. doi: [10.1007/s11434-006-2223-9](https://doi.org/10.1007/s11434-006-2223-9).
- [12] ANDERSEN E S, DONG Mingdong, NIELSEN M M, *et al.* DNA origami design of dolphin-shaped structures with flexible tails[J]. *ACS Nano*, 2008, 2(6): 1213–1218. doi: [10.1021/nm800215j](https://doi.org/10.1021/nm800215j).
- [13] ZHANG Honglu, CHAO Jie, PAN Dun, *et al.* Folding super-sized DNA origami with scaffold strands from long-range PCR[J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(51): 6405–6407. doi: [10.1039/c2cc32204h](https://doi.org/10.1039/c2cc32204h).
- [14] DOUGLAS S M, DIETZ H, LIEDL T, *et al.* Self-assembly of DNA into nanoscale three-dimensional shapes[J]. *Nature*, 2009, 459(7245): 414–418. doi: [10.1038/nature08016](https://doi.org/10.1038/nature08016).
- [15] DOUGLAS S M, MARBLESTONE A H, TEERAPITTAYANON S, *et al.* Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAo[J]. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37(15): 5001–5006. doi: [10.1093/nar/gkp436](https://doi.org/10.1093/nar/gkp436).
- [16] DIETZ H, DOUGLAS S M, and SHIH W M. Folding DNA into twisted and curved nanoscale shapes[J]. *Science*, 2009, 325(5941): 725–730. doi: [10.1126/science.1174251](https://doi.org/10.1126/science.1174251).
- [17] KIM Y J, LEE C, LEE J G, *et al.* Configurational design of mechanical perturbation for fine control of twisted dna origami structures[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6348–6355. doi: [10.1021/acsnano.9b01561](https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01561).
- [18] HAN Dongran, PAL S, NANGREAVE J, *et al.* DNA origami with complex curvatures in three-dimensional space[J]. *Science*, 2011, 332(6027): 342–346. doi: [10.1126/science.1202998](https://doi.org/10.1126/science.1202998).
- [19] LIN Zhiwei, XIONG Yan, XIANG Shuting, *et al.* Controllable covalent-bound nanoarchitectures from DNA frames[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(17): 6797–6801. doi: [10.1021/jacs.9b01510](https://doi.org/10.1021/jacs.9b01510).
- [20] ZHANG Tao, HARTL C, FRANK K, *et al.* 3D DNA origami crystals[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(28): 1800273. doi: [10.1002/adma.201800273](https://doi.org/10.1002/adma.201800273).
- [21] HAN Dongran, PAL S, YANG Yang, *et al.* DNA gridiron nanostructures based on four-arm junctions[J]. *Science*, 2013, 339(6126): 1412–1415. doi: [10.1126/science.1232252](https://doi.org/10.1126/science.1232252).
- [22] KE Yonggang, ONG L L, SUN Wei, *et al.* DNA brick crystals with prescribed depths[J]. *Nature Chemistry*, 2014, 6(11): 994–1002. doi: [10.1038/nchem.2083](https://doi.org/10.1038/nchem.2083).
- [23] WANG Wen, CHEN Silian, AN B, *et al.* Complex wireframe DNA nanostructures from simple building blocks[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1067. doi: [10.1038/s41467-019-08647-7](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08647-7).
- [24] STOJANOVIC M N, MITCHELL T E, and STEFANOVIC D. Deoxyribozyme-based logic gates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(14): 3555–3561. doi: [10.1021/ja016756v](https://doi.org/10.1021/ja016756v).
- [25] STOJANOVIC M N and STEFANOVIC D. Deoxyribozyme-based half-adder[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(22): 6673–6676. doi: [10.1021/ja0296632](https://doi.org/10.1021/ja0296632).
- [26] PENCHOVSKY R and BREAKER R R. Computational design and experimental validation of oligonucleotide-sensing allosteric ribozymes[J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(11): 1424–1433. doi: [10.1038/nbt1155](https://doi.org/10.1038/nbt1155).
- [27] CHEN Xi, WANG Yifei, LIU Qiang, *et al.* Construction of molecular logic gates with a DNA-cleaving deoxyribozyme[J]. *Angewandte Chemie*, 2006, 118(11): 1791–1794. doi: [10.1002/ange.200502511](https://doi.org/10.1002/ange.200502511).
- [28] SEELIG G, SOLOVEICHIK D, ZHANG D Y, *et al.* Enzyme-free nucleic acid logic circuits[J]. *Science*, 2006, 314(5805): 1585–1588. doi: [10.1126/science.1132493](https://doi.org/10.1126/science.1132493).
- [29] 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).
- [30] LI Wei, YANG Yang, YAN Hao, *et al.* Three-input majority logic gate and multiple input logic circuit based on DNA strand displacement[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(6): 2980–2988. doi: [10.1021/nl4016107](https://doi.org/10.1021/nl4016107).
- [31] PROKUP A, HEMPHILL J, and DEITERS A. DNA computation: A photochemically controlled and gate[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(8): 3810–3815. doi: [10.1021/ja210050s](https://doi.org/10.1021/ja210050s).
- [32] HEMPHILL J and DEITERS A. DNA computation in mammalian cells: MicroRNA logic operations[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(28): 10512–10518. doi: [10.1021/ja404350s](https://doi.org/10.1021/ja404350s).
- [33] MORIHIRO K, ANKENBRUCK N, LUKASAK B, *et al.* Small molecule release and activation through DNA computing[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(39): 13909–13915. doi: [10.1021/jacs.7b07831](https://doi.org/10.1021/jacs.7b07831).
- [34] PENG Ruizi, ZHENG Xiaofang, LYU Yifan, *et al.* Engineering a 3D DNA-logic gate nanomachine for bispecific recognition and computing on target cell surfaces[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(31): 9793–9796. doi: [10.1021/jacs.8b04319](https://doi.org/10.1021/jacs.8b04319).
- [35] SONG Tingjie and LIANG Haojun. Synchronized assembly of gold nanoparticles driven by a dynamic DNA-fueled molecular machine[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(26): 10803–10806. doi: [10.1021/ja304746k](https://doi.org/10.1021/ja304746k).

- [36] YANG Jing, SHEN Lingjing, MA Jingjing, *et al.* Fluorescent nanoparticle beacon for logic gate operation regulated by strand displacement[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(12): 5392–5396. doi: [10.1021/am401493d](https://doi.org/10.1021/am401493d).
- [37] NIKITIN M P, SHIPUNOVA V O, DEYEV S M, *et al.* Biocomputing based on particle disassembly[J]. *Nature Nanotechnology*, 2014, 9(9): 716–722. doi: [10.1038/nnano.2014.156](https://doi.org/10.1038/nnano.2014.156).
- [38] PHILLIPS A and CARDELLI L. A programming language for composable DNA circuits[J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2009, 6(Suppl 4): S419–S436. doi: [10.1098/rsif.2009.0072.focus](https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0072.focus).
- [39] LAKIN M R, YOUSSEF S, POLO F, *et al.* Visual DSD: A design and analysis tool for DNA strand displacement systems[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(22): 3211–3213. doi: [10.1093/bioinformatics/btr543](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr543).
- [40] GEORGE A K and SINGH H. DNA strand displacement-based logic inverter gate design[J]. *Micro & Nano Letters*, 2017, 12(9): 611–614. doi: [10.1049/mml.2017.0142](https://doi.org/10.1049/mml.2017.0142).
- [41] NIU YING, SHEN CHAONAN, and ZHANG XUNCAI. Design of logic circuits based on metallo-toehold strand displacement[J]. *Journal of Nanoelectronics and Optoelectronics*, 2019, 14(2): 232–237. doi: [10.1166/jno.2019.2480](https://doi.org/10.1166/jno.2019.2480).
- [42] CHERRY K M and QIAN Lulu. Scaling up molecular pattern recognition with DNA-based winner-take-all neural networks[J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 370–376. doi: [10.1038/s41586-018-0289-6](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0289-6).
- [43] ANDERSEN E S, DONG Mingdong, NIELSEN M M, *et al.* Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid[J]. *Nature*, 2009, 459(7243): 73–76. doi: [10.1038/nature07971](https://doi.org/10.1038/nature07971).
- [44] DOUGLAS S M, BACHELET I, and CHURCH G M. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads[J]. *Science*, 2012, 335(6070): 831–834. doi: [10.1126/science.1214081](https://doi.org/10.1126/science.1214081).
- [45] AMIR Y, BEN-ISHAY E, LEVNER D, *et al.* Universal computing by DNA origami robots in a living animal[J]. *Nature Nanotechnology*, 2014, 9(5): 353–357. doi: [10.1038/nnano.2014.58](https://doi.org/10.1038/nnano.2014.58).
- [46] WANG Dongfang, FU Yanming, YAN Juan, *et al.* Molecular logic gates on DNA origami nanostructures for microRNA diagnostics[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(4): 1932–1936. doi: [10.1021/ac403661z](https://doi.org/10.1021/ac403661z).
- [47] ZHANG Cheng, YANG Jing, JIANG Shuoxing, *et al.* DNzyme-based logic gate-mediated DNA self-assembly[J]. *Nano Letters*, 2016, 16(1): 736–741. doi: [10.1021/acs.nanolett.5b04608](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b04608).
- [48] STOJANOVIC M N and STEFANOVIC D. A deoxyribozyme-based molecular automaton[J]. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(9): 1069–1074. doi: [10.1038/nbt862](https://doi.org/10.1038/nbt862).
- [49] MACDONALD J, LI Yang, SUTOVIC M, *et al.* Medium scale integration of molecular logic gates in an automaton[J]. *Nano Letters*, 2006, 6(11): 2598–2603. doi: [10.1021/nl0620684](https://doi.org/10.1021/nl0620684).
- [50] PEI Renjun, MATAMOROS E, LIU Manhong, *et al.* Training a molecular automaton to play a game[J]. *Nature Nanotechnology*, 2010, 5(11): 773–777. doi: [10.1038/nnano.2010.194](https://doi.org/10.1038/nnano.2010.194).
- [51] 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).
- [52] QIAN Lulu and WINFREE E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Science*, 2011, 332(6034): 1196–1201. doi: [10.1126/science.1200520](https://doi.org/10.1126/science.1200520).
- [53] SONG Tianqi, ESHRA A, SHAH S, *et al.* Fast and compact DNA logic circuits based on single-stranded gates using strand-displacing polymerase[J]. *Nature Nanotechnology*, 2019, 14(11): 1075–1081. doi: [10.1038/s41565-019-0544-5](https://doi.org/10.1038/s41565-019-0544-5).
- [54] 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).
- [55] BUI H, SHAH S, MOKHTAR R, *et al.* Localized DNA hybridization chain reactions on DNA origami[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1146–1155. doi: [10.1021/acsnano.7b06699](https://doi.org/10.1021/acsnano.7b06699).
- [56] LIU Huajie, WANG Jianbang, SONG Shiping, *et al.* A DNA-based system for selecting and displaying the combined result of two input variables[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 10089. doi: [10.1038/ncomms10089](https://doi.org/10.1038/ncomms10089).
- [57] CHATTERJEE G, DALCHAU N, MUSCAT R A, *et al.* A spatially localized architecture for fast and modular DNA computing[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(9): 920–927. doi: [10.1038/nnano.2017.127](https://doi.org/10.1038/nnano.2017.127).
- [58] BOEMO M A, LUCAS A E, TURBERFIELD A J, *et al.* The formal language and design principles of autonomous DNA walker circuits[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2016, 5(8): 878–884. doi: [10.1021/acssynbio.5b00275](https://doi.org/10.1021/acssynbio.5b00275).
- [59] SHERMAN W B and SEEMAN N C. A precisely controlled DNA biped walking device[J]. *Nano Letters*, 2004, 4(7): 1203–1207. doi: [10.1021/nl049527q](https://doi.org/10.1021/nl049527q).
- [60] YIN Peng, YAN Hao, DANIELL X G, *et al.* A unidirectional DNA walker that moves autonomously along a track[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2004,

- 43(37): 4906–4911. doi: [10.1002/anie.200460522](https://doi.org/10.1002/anie.200460522).
- [61] BATH J, GREEN S J, and TURBERFIELD A J. A free-running DNA motor powered by a nicking enzyme[J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2005, 44(28): 4358–4361. doi: [10.1002/anie.200501262](https://doi.org/10.1002/anie.200501262).
- [62] LUND K, MANZO A J, DABBY N, *et al.* Molecular robots guided by prescriptive landscapes[J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 206–210. doi: [10.1038/nature09012](https://doi.org/10.1038/nature09012).
- [63] WICKHAM S F J, BATH J, KATSUDA Y, *et al.* A DNA-based molecular motor that can navigate a network of tracks[J]. *Nature Nanotechnology*, 2012, 7(3): 169–173. doi: [10.1038/nnano.2011.253](https://doi.org/10.1038/nnano.2011.253).
- [64] GU Hongzhou, CHAO Jie, XIAO Shoujun, *et al.* A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line[J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 202–205. doi: [10.1038/nature09026](https://doi.org/10.1038/nature09026).
- [65] JUNG C, ALLEN P B, and ELLINGTON A D. A stochastic DNA walker that traverses a microparticle surface[J]. *Nature Nanotechnology*, 2016, 11(2): 157–163. doi: [10.1038/nnano.2015.246](https://doi.org/10.1038/nnano.2015.246).
- [66] THUBAGERE A J, LI Wei, JOHNSON R F, *et al.* A cargo-sorting DNA robot[J]. *Science*, 2017, 357(6356): eaan6558. doi: [10.1126/science.aan6558](https://doi.org/10.1126/science.aan6558).
- [67] CHAO Jie, WANG Jianbang, WANG Fei, *et al.* Solving mazes with single-molecule DNA navigators[J]. *Nature Materials*, 2019, 18(3): 273–279. doi: [10.1038/s41563-018-0205-3](https://doi.org/10.1038/s41563-018-0205-3).
- [68] DIRKS R M and PIERCE N A. Triggered amplification by hybridization chain reaction[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(43): 15275–15278. doi: [10.1073/pnas.0407024101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407024101).
- [69] SCHULMAN R, YURKE B, and WINFREE E. Robust self-replication of combinatorial information via crystal growth and scission[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(17): 6405–6410. doi: [10.1073/pnas.1117813109](https://doi.org/10.1073/pnas.1117813109).
- [70] WOODS D, DOTY D, MYHRVOLD C, *et al.* Diverse and robust molecular algorithms using reprogrammable DNA self-assembly[J]. *Nature*, 2019, 572(7771): E21. doi: [10.1038/s41586-019-1378-x](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1378-x).
- [71] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, *et al.* A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816–821. doi: [10.1126/science.1225829](https://doi.org/10.1126/science.1225829).
- [72] CURRIN A, KOROVIN K, ABABI M, *et al.* Computing exponentially faster: Implementing a non-deterministic universal turing machine using DNA[J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2017, 14(128): 20160990. doi: [10.1098/rsif.2016.0990](https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0990).
- 王君珂: 女, 1996年生, 博士生, 研究方向为DNA计算.
- 印 珏: 女, 1994年生, 博士生, 研究方向为DNA计算.
- 牛人杰: 女, 1996年生, 博士生, 研究方向为DNA纳米结构组装与生物传感.
- 任少康: 男, 1993年生, 博士生, 研究方向为DNA纳米结构组装与生物计算.
- 晁 洁: 女, 1981年生, 研究员, 博士生导师, 研究方向为DNA计算与生物传感.