

# 基于DNA和限制性核酸内切酶的基本逻辑门设计

柳娟<sup>\*①③</sup> 谢文彬<sup>①</sup> 汪改英<sup>②</sup> 汤敏丽<sup>②</sup>

<sup>①</sup>(厦门大学航空航天学院 厦门 361102)

<sup>②</sup>(厦门大学信息学院 厦门 361005)

<sup>③</sup>(厦门大学深圳研究院 深圳 518057)

**摘要:** 由于DNA分子具有特异性、高并行性、微小性等天然特性,在信息处理过程中展现出了强大的并行计算能力和数据存储能力。该文研究将具有特异性识别功能的限制性核酸内切酶引入DNA链置换反应中,作为DNA电路的输入,通过控制立足点的生成和移除设计了是门、非门和与门3种基本逻辑门。采用Visual DSD对逻辑模型进行模拟仿真,并通过凝胶电泳实验验证设计。与以往的分子逻辑门比较,该设计反应迅速,操作简便,具有良好的扩展性,为大规模电路的设计提供了可能性。

**关键词:** 分子逻辑计算; DNA链置换; 限制性核酸内切酶; 基本逻辑门

中图分类号: TP301

文献标识码: A

文章编号: 1009-5896(2020)06-1332-08

DOI: 10.11999/JEIT190846

## Basic Logic Gates Design Based on DNA and Restriction Endonuclease

LIU Juan<sup>①③</sup> XIE Wenbin<sup>①</sup> WANG Gaiying<sup>②</sup> TANG Minli<sup>②</sup>

<sup>①</sup>(School of Aerospace Engineering, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

<sup>②</sup>(School of Informatics, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

<sup>③</sup>(Shenzhen Research Institute, Xiamen University, Shenzhen 518057, China)

**Abstract:** Due to the natural characteristics of specificity, high parallelism and miniaturization of DNA molecules, it exhibits strong parallel computing power and data storage capability in information processing. In this study, restriction endonuclease with specific recognition function are introduced into DNA strand displacement as the input of the DNA circuit. The YES gate, NOT gate and AND gate are designed by controlling the generation and removal of the toehold. The logic model is simulated by Visual DSD, and the design is verified by Polyacrylamide Gel Electrophoresis(PAGE) experiments. Compared with previous molecular logic gates, this design has a quick response, simple operation, and good scalability, which provides the possibility for the design of large-scale circuits.

**Key words:** Molecular logic computation; DNA strand displacement; Restriction endonuclease; Basic logic gates

## 1 引言

2016年2月, Waldrop<sup>[1]</sup>在Nature杂志上指出摩尔定律即将失效。为了解决海量信息处理所带来的计算压力,新型计算领域受到越来越多的关注。其中,鉴于DNA分子具有高效性<sup>[2]</sup>、物理尺度小以及特异性<sup>[3]</sup>等优点,不少研究人员致力于DNA计算机的探索。

Bonnet等人<sup>[4]</sup>通过噬菌体控制质粒的方法,利用丝氨酸重组酶设计了6种基本逻辑门及遗传放大电路,实现了逻辑门信号状态的转换及放大。Chatterjee等人<sup>[5]</sup>使用DNA折纸术设计DNA发卡的空结构排布,构建DNA分子逻辑门和传输线路,在信号传输时具有较好的稳定性。Weinberg等人<sup>[6]</sup>研发了“BLADE”平台,利用DNA重组酶切割并粘贴DNA序列片段,在人类胚胎肾脏和Jurkat T细胞中构建和测试了113个功能不同的电路,达到了96.5%的成功率。Garg等人<sup>[7]</sup>为了解决DNA电路一次性使用的问题,提出了可再生DNA电路,通过添加DNA链将其恢复为原始状态,并能运用于时间响应性DNA电路。

随着DNA分子逻辑计算领域的研究深入,荧

收稿日期: 2019-11-01; 改回日期: 2020-04-24; 网络出版: 2020-05-13

\*通信作者: 柳娟 cecyliu@xmu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(61772441, 61872309), 国家重点研发计划政府间专项(2017YFE0130600)

Foundation Items: The National Natural Science Foundation of China (61772441, 61872309), The National Key R&D Program of China (2017YFE0130600)

光标记<sup>[8]</sup>、聚合酶链式反应、DNA链置换<sup>[9]</sup>等技术不断发展。基于立足点介导的DNA链置换概念在被Yurke等人<sup>[10]</sup>首次引入之后,研究人员做了很多相关工作以确保链置换的快速响应及可拓展性,从而实现DNA链置换原理对复杂DNA电路<sup>[11]</sup>的支持。Zhang等人<sup>[12]</sup>在DNA链置换系统中引入了不同的极性有机溶剂,对比水性缓冲液中的速率常数,极性有机溶剂对链置换的加速作用非常明显,这将有利于扩展DNA纳米技术的应用。Yang等人<sup>[13]</sup>提出了一种名为“A-toehold”的变构DNA立足点设计,将输入链拆分两部分:A-toehold和分支迁移域,实现了DNA链置换反应的灵活调节。

在以往的工作中,DNA分子逻辑门设计主要是以DNA链置换技术为理论基础。本文研究在此基础上,利用了酶识别能力强、高效催化的特点,在模型中引入了限制性核酸内切酶,作为DNA逻辑电路的输入信号。本研究巧妙设计了多种DNA序列,配合限制性核酸内切酶的特异性识别,实现了立足点的动态生成与移除,构建了具备是、非、与功能的基本逻辑门,并且通过仿真实验和生物实验对该设计进行了验证。这些工作为今后DNA逻辑电路的大规模化设计提供了良好的思路。

## 2 逻辑计算模型设计

### 2.1 原理分析

DNA链置换技术作为DNA计算领域的重要技术之一,主要有两个理论基础:(1)分子杂交系统的自由能趋于稳定的动力学原理;(2)DNA分子单链之间碱基互补配对的原理。在链置换反应过程中,下游链置换反应是通过控制输入链的长度和序列排布来实现的<sup>[14]</sup>。DNA链置换的基本过程如图1所示,两条互补的DNA单链相互连接,且链C的长度小于链B的长度,链B暴露的单链区间称为立足点。然后,将与B完全互补的链A添加到系统中,立足点区域与链A中的特定识别区域结合并进行分支迁移,直至完全替换和释放链C,达到能级更稳定的状态。

限制性核酸内切酶能动态控制立足点的状态,这对于电路信号的控制是非常有优势的<sup>[15]</sup>。在本研究中,引入限制性核酸内切酶作为电路的输入,构建如图2的两个立足点调节机制:

(1) 立足点生成机制:如图2(a)所示,起始的双链DNA底物完全互补,无法自发进行DNA链置换反应。当将限制酶添加到系统中时,限制酶将在识别位点形成切口。由于切割区域的结合能力弱,不易维持原本的连接状态,因此棕色长链中切割生成的短链部分倾向于从双链结构上解离,从而形成单链立足点,为下游链置换反应提供了必要条件。

(2) 立足点移除机制:如图2(b)所示,起始的双链DNA底物并非完全互补,将较长链暴露的部分单链设定为立足点区域,此时容易发生下游链置换反应。将限制酶的识别位点放置在立足点上,当将相应的限制酶添加到系统中时,会在立足点处形成切口,实现下游链置换反应的关闭。

本研究中所用到的两种限制性核酸内切酶为Nt.BbvCI和Nt.BsmAI,能够特异性识别的具体序列如图3所示,图中虚线处为限制酶的切割位点,“N”表示该处可以为A, T, C, G碱基中的任意一种。这两种限制酶识别双链DNA序列,但仅在其中一条DNA链上产生切口<sup>[16]</sup>。在本文设计中,切割位点位于识别双链的末端,因此可以从双链结构上解离出单链。

### 2.2 是门设计

是门是基于立足点生成机制进行设计的。如图4

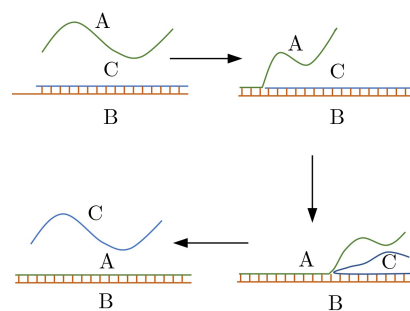


图1 DNA链置换反应过程

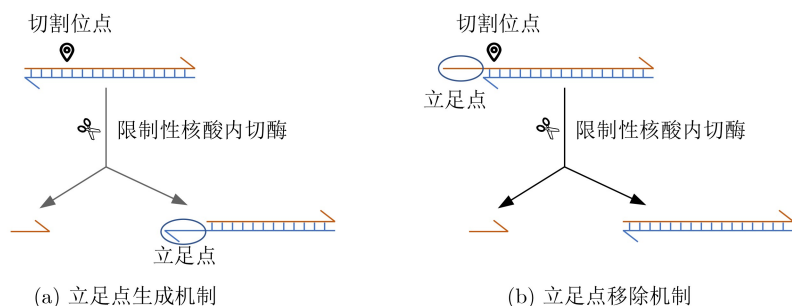


图2 立足点生成及移除机制

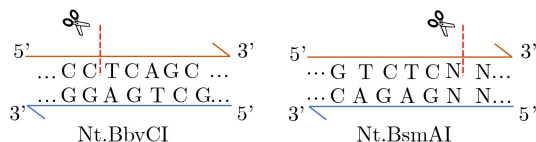


图3 本研究中所用的限制性核酸内切酶识别位点示意图

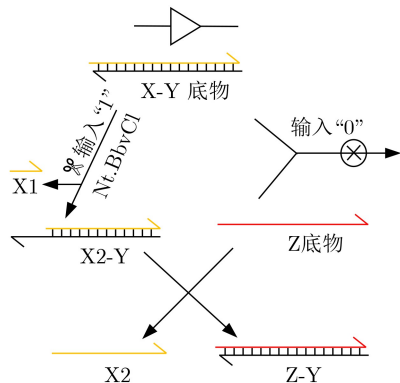


图4 是门原理图设计

所示, 将限制性核酸内切酶Nt.BbvCI作为电路的输入信号, 双链X-Y和单链Z作为电路的基本构件, 将链置换产物双链Z-Y作为电路的输出信号, 由于X单链加入了poly-T结构, 所以X-Y和Z-Y能够明显区分。当Nt.BbvCI加入反应体系时, 对应输入信号为1, 反之为0; 链置换产物Z-Y的生成视为输出信号为1, 反之为0。

从图4中可以看出, 当系统中不添加Nt.BbvCI, 即输入为0时, 双链X-Y与单链Z无法发生链置换反应, 输出为0。当将Nt.BbvCI添加到系统中, 即输入为1时, 限制酶会切割链X上预先设计的识别位

点, X1由于长度短不稳定而解离, X2-Y与Z发生链置换反应, 生成双链Z-Y, 输出为1。

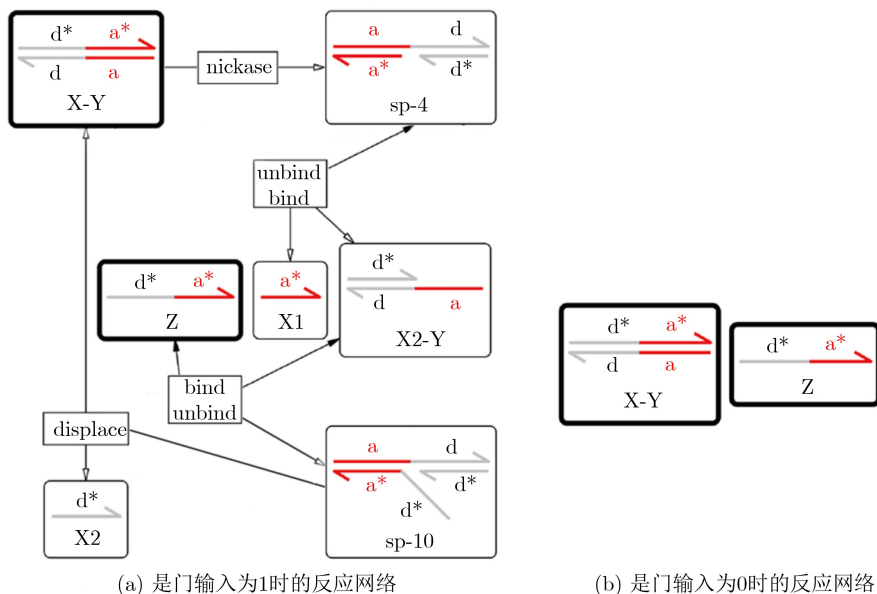
Visual DSD是Lakin等人<sup>[17]</sup>设计的对DNA链置换进行原型设计和仿真分析的工具, 用户可以在编译过程中选择合适的抽象级别, 实现设计的可视化<sup>[18]</sup>。本研究使用Visual DSD对逻辑计算模型进行仿真, 得到的是门反应网络如图5。

其中加粗黑框内的序列表示初始状态时的DNA底物。图5(a)中, 当输入为1时, 限制酶会作用于初始反应物链X-Y, 产生切口, X1发生解离, 生成链X2-Y, 另一初始反应物链Z会与之发生下流的链置换反应; 图5(b)中, 当输入为0时, 系统中没有限制酶, 两种底物不发生任何后续反应。

### 2.3 非门设计

非门是基于立足点移除机制进行设计的。如图6所示, 将限制性核酸内切酶Nt.BbvCI作为电路的输入信号, 双链B-C和单链A作为电路的基本构件, 将链置换产物双链B-A作为电路的输出信号。当Nt.BbvCI加入反应体系时, 对应输入信号为1, 反之为0; 链置换产物B-A的生成视为输出信号为1, 反之为0。

从图6中可以看出, 当系统中不添加Nt.BbvCI时, 即输入为0时, 双链B-C会自发地与单链A发生链置换反应, 得到链置换产物B-A和C, 此时输出为1。当将Nt.BbvCI添加到系统中时, 即输入为1时, 限制酶会作用于链B上预先设计的识别位点, 将双链B-C上原本存在的立足点区域移除, 生成完全互补、结构稳定的双链B2-C, 因而不会发生后续的链置换反应, 此时输出为0。



(a) 是门输入为1时的反应网络

(b) 是门输入为0时的反应网络

图5 是门反应网络仿真

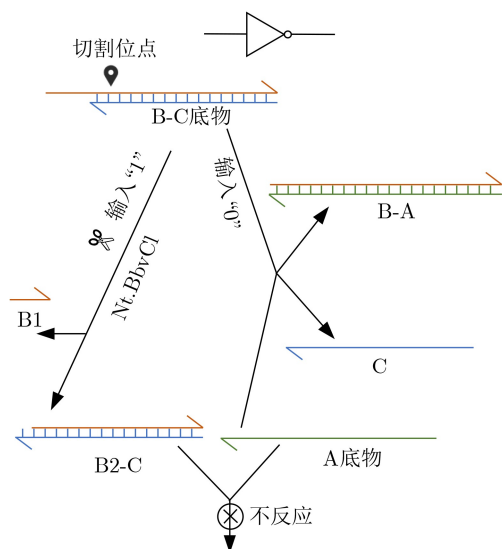


图6 非门原理图设计

非门利用Visual DSD仿真得到的反应网络如图7。

图7(a)对应输入为1的情况，限制酶会移除位于链B-C上的立足点，生成链B1和完全互补的链B2-C，无法与链A发生后续链置换，这部分符合预期。但反应网络中还生成了许多不符合预期的中间产物，原因在于仿真系统没法对初始序列的添加顺序进行调整，因此所有反应同时进行。但在实际实验中，可先加入内切酶发生酶切反应之后，再加入DNA链，反应的先后顺序是可控的。图7(b)对应输入为0的情况，两种反应物直接发生链置换反应，输出为1。

## 2.4 与门设计

与门的设计原理是立足点生成机制，它是双输入逻辑门。与门的原理如图8所示，其中发卡结构P上的互补配对区域将对立足点进行“保护”，避免提前暴露<sup>[19]</sup>。Nt.BbvCI和Nt.BsmAI分别作为电路的输入信号，双链X-Y和发卡结构P作为电路的基本构件。Nt.BbvCI的识别位点位于双链X-Y上，可以特异性识别和切割，使X1短链解离形成立足点；Nt.BsmAI的识别位点位于发卡结构P上，切割后生成单链P1和另一个发卡结构P2。经过精心设计，链P1与链Y完全互补。由于链X2便于电泳实验中观察，因此将X2的生成视为输出信号为1，反之为0。

从图8可以看出，系统中不添加任何限制酶，即输入为00时，此时X-Y完全互补结构稳定，发卡P在没有限制酶的条件下也相对稳定，无法发生链置换反应，输出为0；系统中只添加Nt.BbvCI，即输入为10时，生成的X2-Y与发卡结构P无法发生链置换，输出为0；系统中只添加Nt.BsmAI，即输入为01时，双链X-Y与生成的P1无法发生链置换，输出为0；系统中同时添加Nt.BbvCI和Nt.BsmAI，即输入为11时，此时X-Y会在Nt.BbvCI作用下形成切口，形成X2-Y，Nt.BsmAI作用于发卡P，生成单链P1，因此P1与X2-Y发生链置换反应，生成产物P1-Y和解离的链X2，输出为1。

与门利用Visual DSD仿真得到的反应网络如图9。

图9(a)对应系统输入为00时的情况，两种反应物不发生任何反应，输出为0；图9(b)对应系统输

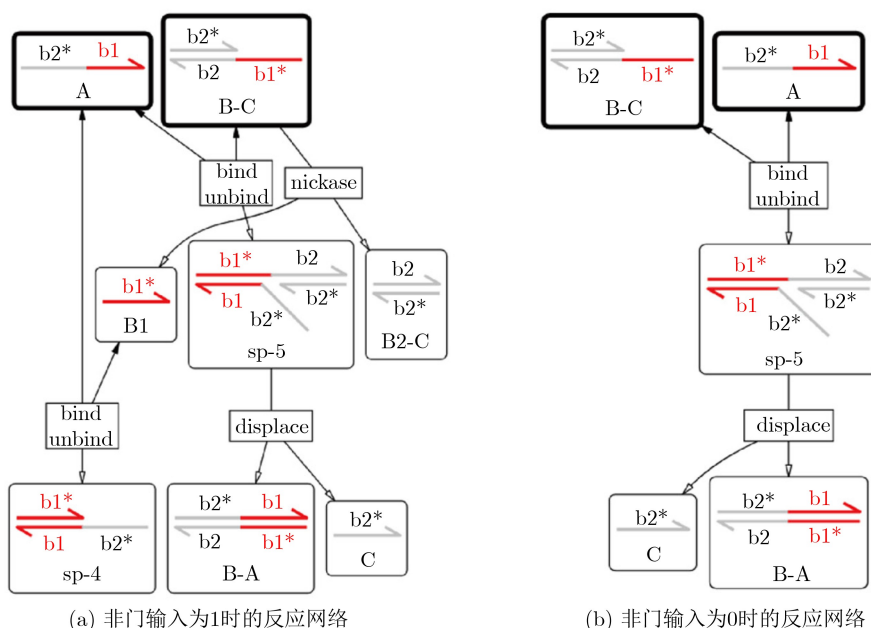


图7 非门反应网络仿真

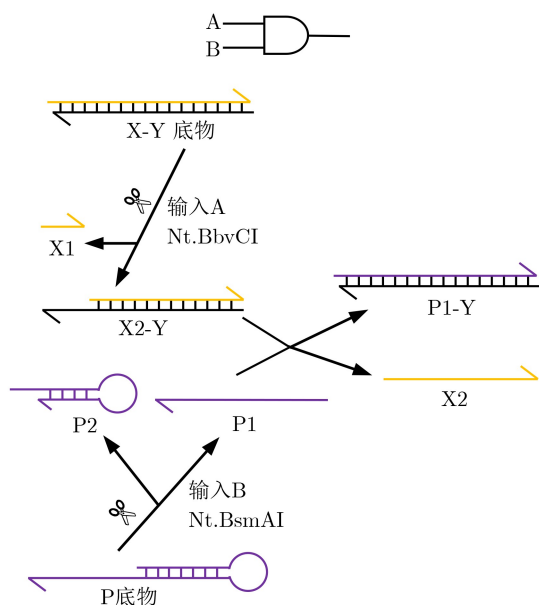


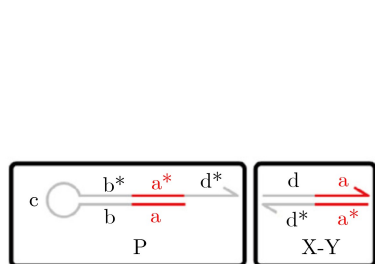
图8 与门原理图设计

入为10的情况, 反应物发卡P保持不变, 无法发生DNA链置换反应, 输出为0; 图9(c)对应系统输入为01的情况, 反应物双链X-Y保持不变, 无法发生DNA链置换反应, 输出为0; 图9(d)对应系统输入为11的情况, Nt.BsmAI作用于发卡结构发卡P, 生成链P1, Nt.BbvCI作用于双链X-Y, 生成链X2-Y, 之后链P1和链X2-Y发生下游的链置换反应, 链X2解离, 输出为1。因此仿真结果符合与门的原理设计。

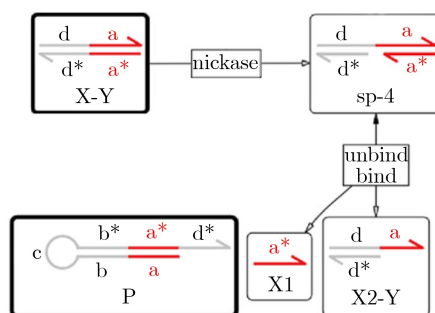
### 3 生物实验验证

#### 3.1 分子材料设计

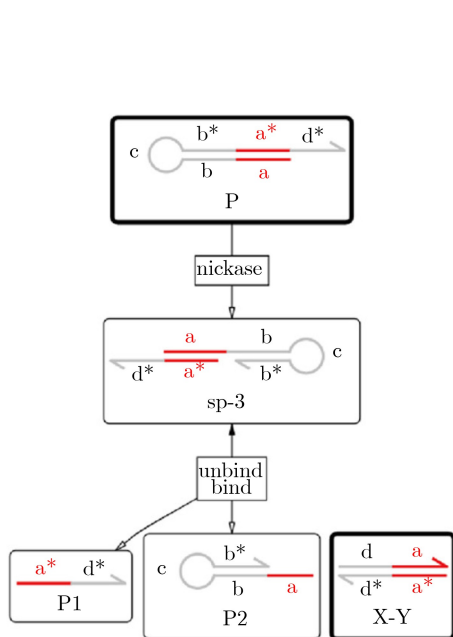
实验中使用的DNA序列均通过NUPACK软件仿真设计得到。设计时以碱基互补配对为基本原则, 根据限制性核酸内切酶的特异性识别功能, 将待识别序列加入到DNA链中的指定位置。DNA序列如表1, 其中用粗体字标记出内限制酶的识别



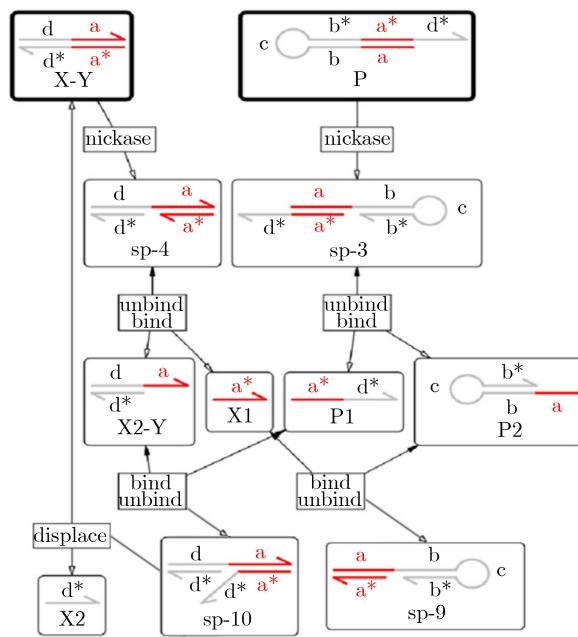
(a) 与门输入为00时的反应网络



(b) 与门输入为10时的反应网络



(c) 与门输入为01时的反应网络



(d) 与门输入为11时的反应网络

图9 与门反应网络仿真

序列，在不影响整体功能验证的情况下加入了poly-T结构以便后续实验结果更易观察。

3.2 实验步骤

(1) 将DNA链在转速为8000 r/s的高速离心机中离心3 min后，加入去离子水，在涡旋混匀器中混匀，配制成理论浓度100 μM的溶液；

(2) 利用紫外可见光分光光度计测定各种DNA链的浓度，并计算出溶液实际浓度，之后加入水和Cutsmart稀释成浓度为8 μM的60 μL溶液备用；

(3) 将单链DNA以1:1的比例进行混合之后在PCR热循环仪中进行退火，得到浓度为8 μM的双链DNA或发卡结构的DNA；

(4) 配制25 μL反应体系，包含DNA反应链、限制酶、Cutsmart和去离子水，保证体系中DNA链的浓度为0.8 μM，按照比例相应调整其他成分，于室温下反应5 h；

(5) 制备浓度为12%的聚丙烯酰胺凝胶，将样品置于凝胶上，加入1×TAE缓冲液，保持环境温度4 ℃，通入85 V电压，运行90 min，结束后使用EB染色并用凝胶扫描仪成像。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳法观察实验结果。

3.3 实验结果分析

3.3.1 是门电泳实验

是门的实验结果见图10，其中“+”号表示该泳道中添加了相应的反应物，箭头所指处表示该分子所对应的条带位置。泳道(1)，(2)的条带分别表示单链Z和双链X-Y，泳道(6)的条带为输出信号Z-Y。泳道(3)没有加入Nt.BbvCI，对应输入为0，此时没有观察到Z-Y所对应的条带，输出为0；泳道(5)加入了Nt.BbvCI，对应输入为1，此时明显观察到Z-Y所对应的条带，输出为1。实验结果验证了是门的设计是合理的。

3.3.2 非门电泳实验

非门的电泳实验结果如图11所示，泳道(1)-(5)的条带分别代表双链B-C、双链B-A、单链A、双链B2-C、单链C，泳道(2)中双链B-A的生成与否为输出信号的判断方式。泳道(6)没有添加Nt.BbvCI，对应非门输入为0的情况，可以观察到双链B-A条带，输出信号为1；泳道(7)中添加了Nt.BbvCI，对应非门输入为1的情况，没有观察到双链B-A条带，输出信号为0。实验结果验证了该设计可以实现非门的逻辑功能。

表 1 实验所需寡核苷酸序列

| DNA链 | 序列(5' to 3')                                                                | 所涉及逻辑门 | 起作用的限制酶  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|----------|
| A    | TTTTTTTTTTTGATCCGTTTCCTTGCAGTTGCTGAGGTGGCCAT                                | 非门     | /        |
| B    | TTATGGCCACCTCAGCAACTGCAAGGAACGGATCA                                         | 非门     | Nt.BbvCI |
| C    | TGATCCGTTTCCTTGCAGTTGCTGAGGT                                                | 非门     | /        |
| P    | GGCTGCGAGACTCGGTTTTCCGAGTCTCGCAGCCTCAGCAGTTGGATACATCTC<br>AAGC(其中TTTT为环形结构) | 与门     | Nt.BsmAI |
| X    | TTTTTTTCAGCCTCAGCAGTTGGATACATCTCAAGCTTTTTTTTTTTTTTTT                        | 是门、与门  | Nt.BbvCI |
| Y    | GCTTGAGATGTATCCAAGTCTGCTGAGGCTG                                             | 是门、与门  | /        |
| Z    | CAGCCTCAGCAGTTGGATACATCTCAAGC                                               | 是门     | /        |

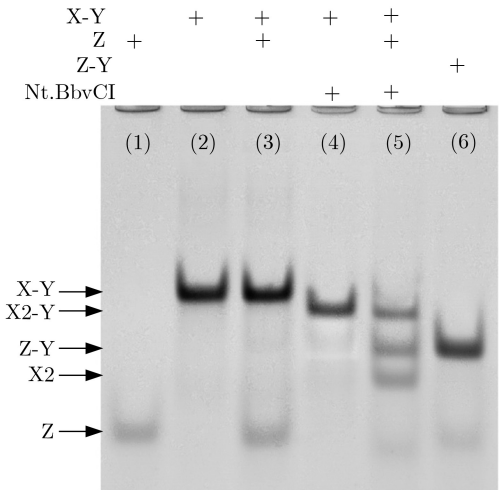


图 10 是门反应网络仿真

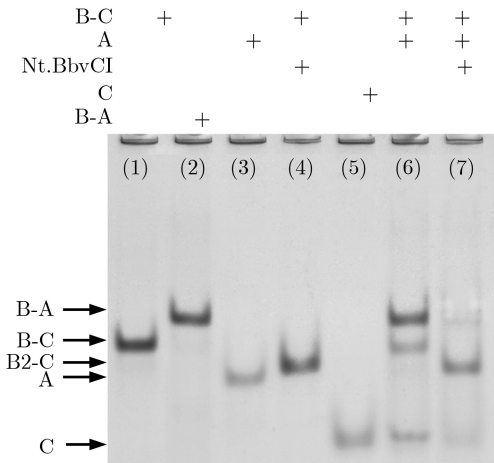


图 11 非门反应网络仿真

### 3.3.3 与门电泳实验

与门的电泳实验结果如图12所示,单链X2的生成与否为与门输出信号的判断方式。泳道(5)中同时添加了Nt.BbvCI和Nt.BsmAI两种限制酶,对应为输入11的情况,可以很清晰地观察到X2所对应的条带,输出为1。而泳道(6)~泳道(8)分别对应输入为10,01,00的情况,没有产生单链X2所对应的条带,输出为0,这或与门的逻辑功能一致,验证了该设计是正确的。

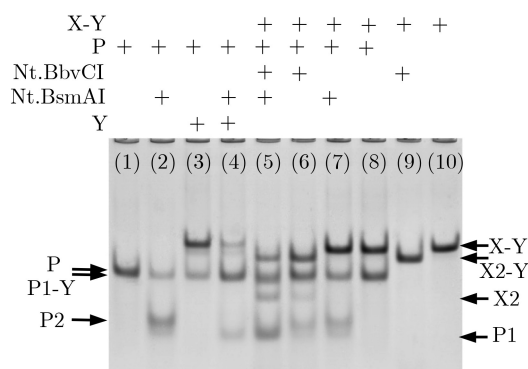


图12 与门反应网络仿真

## 4 结束语

本研究在DNA链置换技术的基础上,利用限制性核酸内切酶的特异性识别,实现立足点的动态生成和移除,从而能够按照可控的顺序进行链置换反应。为了减少用DNA分子作为输入带来的串扰问题并提高电路效率,采用限制性核酸内切酶作为DNA逻辑电路的输入信号,分别构建了是门、非门和与门的基本逻辑门。对DNA分子的结构和序列进行合理规划后,通过Visual DSD仿真和凝胶电泳生物实验两种方式验证了设计的正确性。本文的研究为DNA分子逻辑电路的设计提供了一种合理的思路,下一阶段的工作将主要集中于把基本逻辑门级联构成更加复杂且实用的电路。

尽管DNA计算的研究已经取得了许多丰硕成果,并在理论计算和仿真实验方面显示出巨大的潜力,但DNA计算在实际应用中仍面临巨大的挑战。目前,DNA计算在操作性、可靠性、灵活性等方面远远落后于电子计算机,利用DNA计算在短期内实现语音识别、文字处理、网络连接等常规功能困难重重。或许随着分子操纵技术的发展,DNA计算领域将有新的突破。无论未来DNA计算机能否实现,核酸逻辑门都将成为跨学科发展的重要桥梁。

## 参考文献

[1] WALDROP M M. The chips are down for Moore's law[J].

*Nature*, 2016, 530(7589): 144-147. doi: 10.1038/530144a.

[2] 梁静,李红菊,赵凤,等.一种构造GC常重量DNA码的方法[J].电子与信息学报,2019,41(10):2423-2427. doi: 10.11999/JEIT190070.

LIANG Jing, LI Hongju, ZHAO Feng, et al. A method for constructing GC constant weight DNA codes[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2019, 41(10): 2423-2427. doi: 10.11999/JEIT190070.

[3] 李歆昊,张旻.基于人工免疫的链路层协议帧同步字识别[J].电子与信息学报,2017,39(3):561-567. doi: 10.11999/JEIT160476.

LI Xinhao and ZHANG Min. Frame synchronization word identification of link layer protocol based on artificial immune[J]. *Journal of Electronics & Information Technology*, 2017, 39(3): 561-567. doi: 10.11999/JEIT160476.

[4] BONNET J, YIN P, ORTIZ M E, et al. Amplifying genetic logic gates[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 599-603. doi: 10.1126/science.1232758.

[5] 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.

[6] WEINBERG B H, PHAM N T H, CARABALLO L D, et al. Large-scale design of robust genetic circuits with multiple inputs and outputs for mammalian cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(5): 453-462. doi: 10.1038/nbt.3805.

[7] GARG S, SHAH S, BUI H, et al. Renewable time-responsive DNA circuits[J]. *Small*, 2018, 14(33): 1801470. doi: 10.1002/sml.201801470.

[8] 张成,杨静,王淑栋. DNA计算中荧光技术的应用及其发展[J].计算机学报,2009,32(12):2300-2310. doi: 10.3724/SP.J.1016.2009.02300.

ZHANG Cheng, YANG Jing, and WANG Shudong. Development and application of fluorescence technology in DNA computing[J]. *Chinese Journal of Computers*, 2009, 32(12): 2300-2310. doi: 10.3724/SP.J.1016.2009.02300.

[9] 张川,钟志伟,庄雨辰,等.面向组合逻辑的DNA计算[J].中国科学:信息科学,2019,49(7):819-837. doi: 10.1360/N112019-00007.

ZHANG Chuan, ZHONG Zhiwei, ZHUANG Yuchen, et al. DNA computing for combinational logic[J]. *Scientia Sinica Informationis*, 2019, 49(7): 819-837. doi: 10.1360/N112019-00007.

[10] YURKE B, TURBERFIELD A J, MILLS JR A P, et al. A DNA-fuelled molecular machine made of DNA[J]. *Nature*, 2000, 406(6796): 605-608. doi: 10.1038/35020524.

[11] 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).
- [12] ZHANG Tianchi, SHANG Chunli, DUAN Ruixue, *et al.* Polar organic solvents accelerate the rate of DNA strand replacement reaction[J]. *The Analyst*, 2015, 140(6): 2023–2028. doi: [10.1039/C4AN02302A](https://doi.org/10.1039/C4AN02302A).
- [13] YANG Xiaolong, TANG Yanan, TRAYNOR S M, *et al.* Regulation of DNA strand displacement using an allosteric DNA toehold[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(42): 14076–14082. doi: [10.1021/jacs.6b08794](https://doi.org/10.1021/jacs.6b08794).
- [14] 张文逸, 殷志祥. 基于DNA链置换的分子逻辑门计算模型[J]. 安徽理工大学学报: 自然科学版, 2015, 35(1): 7–10, 34. doi: [10.3969/j.issn.1672-1098.2015.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1098.2015.01.002).  
ZHANG Wenyi and YIN Zhixiang. Calculation model of molecular logic gates based on DNA strand displacement[J]. *Journal of Anhui University of Science and Technology: Natural Science*, 2015, 35(1): 7–10, 34. doi: [10.3969/j.issn.1672-1098.2015.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1098.2015.01.002).
- [15] PAN Linqiang, WANG Zhiyu, LI Yifan, *et al.* Nicking enzyme-controlled toehold regulation for DNA logic circuits[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(46): 18223–18228. doi: [10.1039/C7NR06484E](https://doi.org/10.1039/C7NR06484E).
- [16] 苏晨, 吉那虎, 何治柯. 核酸工具酶辅助的信号放大技术在生物分子检测中的应用[J]. 分析科学学报, 2016, 32(2): 273–281. doi: [10.13526/j.issn.1006-6144.2016.02.026](https://doi.org/10.13526/j.issn.1006-6144.2016.02.026).
- SU Chen, JI Xinghu, and HE Zhike. Enzyme assisted signal amplification and its applications in biomolecule detection[J]. *Journal of Analytical Science*, 2016, 32(2): 273–281. doi: [10.13526/j.issn.1006-6144.2016.02.026](https://doi.org/10.13526/j.issn.1006-6144.2016.02.026).
- [17] 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).
- [18] SPACCASASSI C, LAKIN M R, and PHILLIPS A. A logic programming language for computational nucleic acid devices[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(7): 1530–1547. doi: [10.1021/acssynbio.8b00229](https://doi.org/10.1021/acssynbio.8b00229).
- [19] 李娜, 丁宝全, 颜颢. DNA纳米技术与生物编程[J]. 中国科学院院刊, 2014, 29(1): 55–69.  
LI Na, DING Baoquan, and YAN Hao. DNA nanotechnology and bio-programming[J]. *Bulletin of the Chinese Academy of Sciences*, 2014, 29(1): 55–69.
- 柳娟: 女, 1978年生, 副教授, 研究方向为计算智能、微纳制造.
- 谢文彬: 男, 1994年生, 硕士生, 研究方向为分子电路设计.
- 汪改英: 女, 1993年生, 硕士生, 研究方向为分子计算、实验验证.
- 汤敏丽: 女, 1982年生, 博士生, 研究方向为计算智能、文字信息处理.