

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 23020101153054

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

基于 DNA 链置换反应的组合逻辑电路  
设计与仿真研究

Research on Combinational Logic Circuits Design and Simulation  
Base on DNA Strand Displacement Reaction

於 猛

指导教师姓名: 刘向荣 副教授

专 业 名 称: 计算机系统结构

论文提交日期: 2013 年 4 月

论文答辩时间: 2013 年 5 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2013 年 5 月

基于 DNA 链置换反应的组合逻辑电路设计与仿真研究

於 猛

指导教师

刘向荣 副教授

厦门大学

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

高性能科学计算的需求不断增加,而传统电子计算机的元器件制作工艺已近极限,科学界正在寻找全新的计算模型,来突破现有计算体系的限制。生物计算以其并行性高、能耗低、信息存储量大等特点广受关注。DNA 分子的双螺旋结构,以及 Watson-Crick 碱基互补配对原则,让其在电路设计中更加具有可操作性,基于 DNA 的分子计算模型的研究方兴未艾。其中, Winfree 及其研究团队提出一种简单的 seesaw 模块,用以构建大规模逻辑电路。但由于化学反应的不完全性和动态性等特点,以 DNA 分子作为材料的电路还面临很多的问题。

本文首先对 seesaw 门模块进行了详细介绍,并进行仿真分析,发现随着 seesaw 门输出的增加,输出分子的浓度产生一些变化,处在高浓度的分子浓度会降低,而处在低浓度的分子浓度又会偏高;同时,基于 DNA 链置换反应和自组装技术,设计并通过实验验证了一个“OR”逻辑功能模块;随后在 seesaw 门模块的架构设计原则和方法之上,设计了一些常用的逻辑电路,如加法器、比较器、乘法器等,接着将这些不同规模的分子电路放到 Mathematica 平台下进行化学反应级的仿真,对仿真结果进行读取和验证;在研究分析仿真结果的同时,发现随着分子电路规模的扩大,输出结果逐渐出现偏差,以至于无法正常读出,这主要是由于当电路达到一定规模时,输入的扇出增多,造成表示低浓度的分子浓度超过预设的阈值;在分析调试的过程中,本文还提出了一种电路调试监测方法,可以监测分子电路中任一点的中间结果,对电路的调试起到了关键的作用。本文的研究工作,对利用 DNA 分子构建大规模分子电路具有一定的意义。

**关键字:** DNA 分子计算; 组合逻辑电路; seesaw 模块; 链置换反应; 加法器

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## Abstract

Though the demand of high-performance scientific computing is increasing, traditional craft for computer components production has almost closed to the limitation. The scientific community now is looking for a new computing model, to break through the limitations of the existing computing system. The biological computing draws prevalent attention with its advanced characteristics like high parallelism, low energy consumption and the large amount storage of information. The double helix structure of the DNA molecule, as well as Watson-Crick base pairing principle, provides effective operation in circuit designs. The calculation model of DNA-based molecules is in the ascendant. Winfree and his research team gained great achievement in researching how to build large-scale circuit by displacement reaction of DNA molecular strand. However, due to the incompleteness and dynamic characteristics in chemical reaction, the DNA molecule material circuit is still facing a lot of problems.

This thesis is on the basis of the work of Winfree. Firstly, we introduced Winfree's circuit design infrastructure in detail and analysis the seesaw gate module. We found that as the increase of the seesaw gate output, the concentration of the output molecules changed. Molecule in the high concentration decreased, while molecule in low concentration increased. At the same time, based on the DNA strand displacement reaction and self-assembly techniques, we designed and demonstrated an "OR" logic function module by experiments. Subsequently, we designed some common logic circuits such as adders, comparators, multipliers, based on the seesaw gate module architecture design principles and methods, and then place the different sizes of molecular circuits on the Mathematica platform-level for chemical reaction simulation, then read out and verify the simulation results; While analyzing the results of simulations, we found that with the expansion of the scale of molecular circuit, the output is so deviated that they cannot be read properly. It is because when the circuit reaches a certain size, with the input-fan increased, resulting in a low concentration of molecular concentration exceeding a preset threshold; During analyzing and

debugging process, a circuit debugging and monitoring methods is putting forward in this thesis, which can monitor the results of molecular circuit at any place in a circuit, and play a key role in the debugging of the circuit. The research work of this thesis, has a certain significance for constructing molecular circuit by DNA.

**Key words:** DNA Molecule Computing; Combinational Logic Circuit; Seesaw Modules; Strand Displacement Reaction; Adder

厦门大学博硕士论文摘要库



## 目录

<b>第一章 绪论</b> .....	<b>1</b>
1.1 课题的背景和意义 .....	1
1.2 生物分子逻辑电路的国内外研究现状 .....	2
1.2.1 体内分子逻辑电路.....	2
1.2.2 体外分子逻辑电路.....	4
1.3 本文的主要工作及创新之处 .....	5
1.3.1 本文的研究内容 .....	5
1.3.2 本文的创新之处 .....	5
1.4 本文的组织结构 .....	6
1.5 本章小结 .....	6
<b>第二章 DNA 分子组合逻辑电路设计基础</b> .....	<b>7</b>
2.1 分子生物学基础 .....	7
2.1.1 DNA 分子结构 .....	7
2.1.2 DNA 操作技术 .....	8
2.2 化学反应动力学 .....	11
2.3 数理逻辑基础 .....	11
2.3.1 与运算.....	12
2.3.2 或运算.....	12
2.3.3 非运算.....	13
2.3.4 扇出系数.....	13
2.3.5 线性阈值门和双轨电路.....	13
2.4 本章小结.....	14
<b>第三章 基于 DNA 链置换反应的基本逻辑门分析与设计</b> .....	<b>15</b>
3.1 DNA 链置换反应 .....	15
3.2 seesaw 门 .....	16
3.2.1 seesaw 门的原理 .....	16
3.2.2 seesaw 电路的化学反应模型 .....	19
3.2.3 seesaw 门的仿真研究 .....	21
3.3 与门和或门的实现 .....	25
3.4 seesaw 电路组件表示形式和图形 .....	27
3.5 一种新型 DNA 分子“OR”逻辑设计与实验验证 .....	28
3.5.1 分子“OR”逻辑电路的设计.....	28
3.5.2 生物实验试剂及配置.....	30
3.5.3 实验操作步骤.....	30
3.5.4 实验结果分析.....	31
3.6 本章小结.....	33
<b>第四章 加法器电路的设计、仿真与研究</b> .....	<b>35</b>

4.1 半加器的设计仿真 .....	35
4.1.1 半加器的设计 .....	35
4.1.2 seesaw 分子电路在 Mathematica 中的仿真 .....	36
4.2 全加器的设计仿真 .....	38
4.2.1 全加器的设计 .....	38
4.2.2 Mathematica 仿真 .....	39
4.3 两位加法器的设计仿真 .....	41
4.3.1 串行两位加法器的设计仿真 .....	41
4.3.2 先行进位两位加法器的设计仿真 .....	43
4.4 基于两位串行加法器的分析 .....	43
4.4.1 电路中间结果监测方法 .....	43
4.4.2 两位串行加法器电路分析 .....	47
4.5 本章小结 .....	50
<b>第五章 比较器和乘法器的设计与分析.....</b>	<b>51</b>
5.1 比较器的设计仿真 .....	51
5.1.1 一位二进制数的比较器 .....	51
5.1.2 一位二进制比较器仿真结果 .....	52
5.1.3 两位判断是否相等的比较器设计仿真 .....	53
5.2 乘法器的设计仿真 .....	55
5.3 本章小结 .....	56
<b>第六章 总结与展望.....</b>	<b>58</b>
6.1 总结 .....	58
6.2 展望 .....	59
<b>参考文献.....</b>	<b>60</b>
<b>攻读硕士学位期间发表论文及科研情况.....</b>	<b>64</b>
<b>致谢.....</b>	<b>65</b>
<b>附录 1 电路图及电路描述 .....</b>	<b>66</b>
<b>附录 2 数据表.....</b>	<b>84</b>

## Content

<b>Chapter 1 Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Background and Significance of Project.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Research status .....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Logic circuit in vivo .....	2
1.2.2 Logic circuit in vitro .....	4
<b>1.3 Research and Innovation.....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Research.....	5
1.3.2 Innovation .....	5
<b>1.4 Structure of Thesis .....</b>	<b>6</b>
<b>1.5 Conclusion .....</b>	<b>6</b>
<b>Chapter 2 Basis of DNA molecule combinational logic circuit .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Basis of biomolecule .....</b>	<b>7</b>
2.1.1 DNA molecule structure.....	7
2.1.2 DNA operation technology .....	8
<b>2.2 Chemical kinetics .....</b>	<b>111</b>
<b>2.3 Basis of mathematical logic .....</b>	<b>111</b>
2.3.1 AND .....	122
2.3.2 OR.....	122
2.3.3 NOT .....	133
2.3.4 Fan-out .....	133
2.3.5 Linear threshold gate and durail-logic .....	133
<b>2.4 Conclusion .....</b>	<b>144</b>
<b>Chapter 3 Research and design basic logic gate base on DNA strand displament reaction.....</b>	<b>155</b>
<b>3.1 DNA strand displacement reaction.....</b>	<b>155</b>
<b>3.2 Seesaw gate .....</b>	<b>166</b>
3.2.1 Theory of seesaw gate .....	166
3.2.2 Chemical reaction module of seesaw circuit.....	199
3.2.3 Simulatin of seesaw gate.....	221
<b>3.3 Implementation of AND and OR gate .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Formalation and diagrams of seesawcircuit component.....</b>	<b>27</b>
<b>3.5 Design and experimental verification of a new DNA molecule OR logic.</b>	<b>28</b>
3.5.1 Design of molecule OR logic.....	28
3.5.2 Reagent allocation of bioexperiment .....	30
3.5.3 Experimental procedure .....	30
3.5.4 Analysis of experimental result.....	31

3.6 Conclusion .....	33
<b>Chapter 4 Disgn, simulation and research on adder .....</b>	<b>35</b>
4.1 Design and simulation of half adder.....	35
4.1.1 Design of half adder .....	35
4.1.2 Seesaw circuit simulates in Mathematica .....	36
4.2 Design and simulation of full adder .....	38
4.2.1 Design of full adder.....	38
4.2.2 Simulation .....	39
4.3 Design and simulation of two bits adder.....	41
4.3.1 Design and simulation of serial adder.....	41
4.3.2 Design and simulation of parallel adder .....	42
4.4 Analysis of two bit serial adder.....	43
4.4.1 Intermediate results monitoring methods.....	43
4.4.2 Analysis of two bit serial adder.....	47
4.5 Conclusion .....	50
<b>Chapter 5 Design and simulation of comparer and multiplying unit</b> .....	<b>551</b>
5.1 Design and simulation of comparer.....	51
5.1.1 Design of one bit comparer .....	51
5.1.2 Simulation of one bit comparer.....	52
5.1.3 Design and simulation of two bit comparer .....	53
5.2 Design and simulation of multiplying unit.....	55
5.3 Conclusion .....	56
<b>Chapter 6 Conclusion.....</b>	<b>58</b>
6.1 Conclusion .....	58
6.2 Prospect.....	59
<b>References .....</b>	<b>60</b>
<b>Achievements .....</b>	<b>64</b>
<b>Acknowledgements.....</b>	<b>65</b>
<b>Appendix1 Circuit diagrams and description .....</b>	<b>66</b>
<b>Appendix2 Data tables .....</b>	<b>84</b>

## 第一章 绪论

### 1.1 课题的背景和意义

高性能计算在密码安全、航空航天、国民经济、生物信息处理等领域有着广泛的应用,对国民经济和社会生活的影响深远。然而高性能计算正面临两个重大的问题:一,需要科学计算解决的问题日趋复杂,新的高性能计算模型、计算方法、技术和设备需求与日俱增;二,摩尔定律开始走向终结,电子计算机器件工艺技术的瓶颈、经济投入的巨幅增长等方面的限制将成为难以克服的障碍。要突破传统的基于硅材料的微电子技术即将到达的极限,需要革命性的创新思维和技术手段,生物计算这种新的计算模式,受到的关注越来越多。

分子计算的思想最先由 Feynman 于 20 世纪 60 年代提出[1]。他的分子计算机的构想,受限于当时的理论水平和生物分子操作技术。1994 年, Adleman 教授在 Science 杂志上发表了一篇论文,他利用 DNA 分子作为计算载体,通过生物化学反应的实验实现了分子计算的构想[2]。这篇文章中他求解了一个具有 7 个顶点的有向哈密尔顿路径问题。Adleman 教授的研究工作在学术界引起了巨大反响,大量计算机、分子生物学、数学等方面的专家学者投入到这个领域的研究。这种模型拥有的很多“天然的”优点是电子计算机无法比拟,比如高度并行性,运算速度快,信息贮存量巨大,能耗低,计算材料资源丰富等。

目前,关于 DNA 计算机的研究方向主要包括 DNA 计算机系统结构和功能模块的模拟和实现,如运算系统、控制系统、监测系统和存储系统的具体实现,和应用型 DNA 计算机模型的实现研究,如图密码破译的 DNA 计算机模型等。总而言之,生物分子计算还无法、也不一定要取代传统的计算模式,它可以作为各种新的应用领域的实现平台。生物分子计算的发展依赖于创新性的计算概念和全新的实验原料。其目标是寻找契合分子特性的计算模式,而不是要求分子遵守特定的形式化表示。通过 DNA 分子构建基本逻辑门[3-6]和分子电路[6-8]有大量的研究成果,利用 DNA 链置换反应在常温、无酶的条件下就可以进行的特点,Winfree 研究团队的在这个方向上做了大量工作[8-13],他们构建了一个简单的 seesaw 门模块[9],以此为基础构建大规模 DNA 分子电路[10]。

本文通过研究基于 DNA 链置换反应的分子逻辑电路，一方面，可以更加深入学习理解、研究探索生物分子系统的信息处理机制；另一方面，将有可能在生物分子系统与解决问题、处理信息的算法之间架设桥梁，开启一个通往生物体底层空间的接口。通过设计具有运算能力的分子逻辑电路，乃至构建纳米尺度的分子计算装置，并且可以参与到以核酸系统为中心的信息处理、调控，实现对分子精确而程序化的控制。这在纳米尺度加工、嵌入式智能、阵列传感器和效应器、模型生物材料加工、改善药物合成，以及程序疗法等方面有着广泛的潜在应用，这些将可能对人类带来深远的影响。

## 1.2 生物分子逻辑电路的国内外研究现状

分子计算是从生物系统及其进化过程中获得灵感，探索解决复杂问题的计算思想或模型，利用生物的信息处理能力解决一些计算问题，是一种全新的计算模式。1973年，Bennett 也曾设想制造一种用酶来催化的图灵机[14]，但限于当时技术发展水平，这些思想并没有引起人们的重视。随着生物技术的进步，人们已经能对核酸序列进行精确高效的操纵，融合了多种分子操作技术：PCR 技术、荧光标记、链置换、纳米颗粒和自组装技术等，科学家已经利用这些技术构建了多种分子计算模型。

### 1.2.1 体内分子逻辑电路

Becskei 等在大肠杆菌中设计和构建了一个简单的基因电路，包含一个调节基因和转录抑制因子的模块，获得了负反馈调节的增益稳定特性[15]。Gardner 等从简单的数学模型出发，从理论设计了一个双稳态基因网络，并在大肠杆菌构建了一个由两个阻遏物和两个启动子组成的基因网络实现了所谓的 TOGGLE 开关，每一个启动子被另一个启动子所转录的阻遏物所抑制[16]。Elowitz 等用 3 个转录阻遏系统设计了一个振荡网络[17]。第一个阻遏蛋白 LacI 抑制第二个阻遏基因 tetR，而 tetR 所产生的蛋白抑制第三个基 cI 的表达。最后，cI 回头抑制 lacI 的表达，形成了一个环路。这样的负反馈环形成一个时间振荡电路。上述研究分别由 1-3 个阻遏系统构建了数字电路中最简单的逻辑电路。随着电路的级联增加，基因网络的复杂性随之增加，其构建过程也面临许多困难。根本原因是这

些分子电路是在活体细胞中进行,许多参数尚不完全清楚。反应的方程通常是非线性的,这使细胞的内部行为趋于复杂。另外,基因电路在体内进行,必然对宿主细胞的正常生理行为造成影响。因此,相对于电子逻辑电路,分子逻辑电路也需要全新的设计原则和技术。

Weiss 等提出了一种新的基因电路设计方法,即定向进化法。该方法借助自然进化论的思想,通过指导细胞自身的突变,让自然选择来完成筛选工作,最终获得预期的基因电路[18]。他们在前面负反馈基因电路研究的基础上,引入多种随机突变,然后将这些突变的基因电路导入细胞,检测它们的工作性能,选出功能最佳的负反馈电路[19]。他们也致力于构建一个基因电路元件库,将生物学上研究的比较清楚的基因网络制成生物标准元件。

真核细胞所接收的细胞内外环境的信号更加复杂,通常要整合各种信息产生应答。Buchler 等从理论上分析了顺式调控的处理信息能力和局限性[20],他们认为高等真核生物细胞中出现的复杂转录调控功能已经在简单细菌的转录系统中出现了原形,这种转录调控机制看上去就像一个可编程的分子机器,形式上属于伯茨曼自动机。Benenson 等构建了可用于逻辑调控基因表达的分子自动机模型,并在体外进行了相关的模拟实验[21]。该自动机主要由三个可编程模块组成,分别为计算模块,输入模块和输出模块,其基本功能是自动按照设定的逻辑规则检测试管中特定的 mRNA 浓度,并根据检测结果自动产生抑制基因表达的分子,该模型有希望用于反义治疗[22]。Kramer 等利用四环素、链阳性菌素等 4 个相容的转录调控系统,在哺乳细胞内首先实现了多种生物分子逻辑门[23]。

2007 年, Keller 等利用 RNA 干扰技术,在人类胚胎肾细胞内构建了一个分子计算机,根据内源性分子输入来执行一般的布尔逻辑运算。这些内源性分子输入由小干扰 RNA (siRNA) 来编码,与干扰目标分子及细胞内自身的一些分子组成一个人为构建的基因网络[24]。利用这个网络,他们在细胞内实现了若干逻辑运算。

2009 年,以色列科学家 Shapiro 等人用分子计算实现了简单的逻辑编程[25]。Eckdahl 等人通过构建基因电路编程大肠杆菌,解决了一个 Hamilton 路的问题[26]。Smolke 提出一个简单的基因电路可以计数分子事件,可以发展至编程复杂的细胞行为[27]。James 等人在大肠杆菌里面合成了两个基因计数器可以用于计

数 3 个诱导的事件[28]。2010 年, J. Craig Venter 等人发布最新的研究成果, 他们的研究小组用化学合成基因组, 然后导入一个空壳细胞, 人工合成了一个具有生命行为的细胞[29]。这项成果在生物上极具意义, 同时也证明了我们有可能会合成构建具有计算能力的细胞乃至生命体。

### 1.2.2 体外分子逻辑电路

基于 DNA 分子的严格的碱基互补配对原则, 核酸类酶可以设计出针对不同输入产生逻辑响应的不同的结构, 因此这些可用来构建 DNA 逻辑门。Stojanovic 研究组曾用核酸类酶分别构建了纳米机器[30-31] 和逻辑门[32]。Seelig 等人利用脱氧核酶, 构建了与、或、非 3 种基础逻辑门, 由于使用寡核苷酸作为输入和输出信号, 这样可保证设计的逻辑门能够级联放大形成多层逻辑回路[33]。2004 年, Shin 等人利用可控的 DNA 纳米模式, 构建了可写的存储单元[34]。

Willner 研究组[35]利用基于 pH 诱导的 DNA 镊子结构设计了可重置的逻辑门。清华大学刘冬生研究组[36]利用光控和 pH 变化, 基于富 C 结构的核苷酸链构建了一种简单的逻辑器件, 实现了 AND 逻辑功能。2011 年 Science 和 Nature 报道了加州理工学院计算机系的 Winfree 教授研究组利用 DNA 链置换技术实现简单的开平方运算和神经网络计算, 引起了信息计算领域的极大关注[8-9]。北京大学许进研究组将 DNA 自组装与链置换技术相结合, 构建了与门和或门[37]。中科院上海应用物理研究所樊春海研究组提出基于三维 DNA 纳米结构的新型“DNA 逻辑门” [38], 使用立体结构编码更多信息, 这些逻辑门不仅实现复杂的分子运算, 而且可以进入活细胞内实现分子成像, 这提供了分子逻辑电路与其他分子系统之间的接口可能, 并分析讨论总结了近些年使用核酸系统研制分子逻辑电路的进展及其在生物、化学上进行多重检测的应用[39]。

通过上面的叙述我们可以看到, 无论生物体内利用模式生物的基因调控网络, 还是体外利用核酸系统的特异性杂交反应, 结合目前最新的分子生物操作、检测技术, 在构建分子逻辑电路方面的研究已取得了许多吸引人的成果, 并陆续发表在世界顶级期刊上。但这一研究领域, 还有一些基础性的问题没有解决: 如何在核酸分子逻辑电路与其他生物分子系统构建接口, 在核酸计算装置和其他化



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库