

文章编号: 1671-4229(2023)05-0052-11

# 基于 DNA 折纸的可编程纳米计算

王 方<sup>1</sup>, 肖溢锐<sup>1</sup>, 吕姝颖<sup>2</sup>, 强小利<sup>1\*</sup>, 石晓龙<sup>1\*\*</sup>

(1. 广州大学 计算机科技研究院/计算机学院, 广东 广州 510006;

2. 北京理工大学 宇航学院, 北京 102400)

**摘要:** 在过去的半个世纪中,随着基于半导体集成电路的电子计算机发展遇到了硬件瓶颈,新型计算机理论与技术的探索成为了研究的焦点。DNA 作为携带遗传信息的载体,其高密度的数据存储和并行运行能力使得 DNA 计算成为新型计算的研究热点之一。DNA 计算理论与实验技术的研究促进了 DNA 纳米制造技术的快速发展,同时 DNA 纳米技术为 DNA 计算搭载了可靠的分子实验技术平台。文章首先简单介绍了 DNA 计算与 DNA 纳米技术的发展和成果,重点关注 DNA 折纸这一完全可寻址、可编程的纳米结构,从基于 DNA 折纸的逻辑电路、可编程自组装、计算结构等方面对 DNA 计算的发展进行综述和展望。

**关键词:** DNA 计算; DNA 折纸; DNA 逻辑门; 算法自组装

中图分类号: TP384 文献标志码: A

## DNA origami-based programmable nano-computing

WANG Fang<sup>1</sup>, XIAO Yi-rui<sup>2</sup>, LYU Shu-ying<sup>2</sup>, QIANG Xiao-li<sup>1\*</sup>, SHI Xiao-long<sup>1\*\*</sup>

(1. Institute of Computer Science and Technology/ School of Computer Science, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China;

2. School of Aerospace Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 102400, China)

**Abstract:** In the past half-century, development of information science and technology, the development of electronic computer integrated circuits has been hampered by hardware bottlenecks, and the exploration of new information processing technologies has become a focus of research. DNA as a carrier of genetic information, its data storage capacity and parallel operation capability make DNA computing a hot discipline. Together with the rapid development of DNA nanofabrication technology during the same period, a reliable molecular platform has been equipped for DNA computing. This paper first briefly introduces the development and achievements of DNA computing and DNA nanotechnology, focusing on DNA origami, a highly addressable and programmable DNA nanostructure, and discusses the development of DNA computing in terms of DNA origami-based logic circuits, programmable self-assembly, and computable structures.

**Key words:** DNA computing; DNA origami; DNA logic gates; algorithmic self-assembly

计算工具一直是人类生活中必不可少的一部分。古往今来,人们都在尝试用各种介质与算法进行数据的

存储和运算。作为 20 世纪最伟大的发明之一,电子计算机已经深入影响了人类社会的各个领域,无疑是信息

收稿日期: 2022-05-15; 修回日期: 2022-07-15

基金项目: 国家重点研发计划课题资助项目(国家级重点)(2019YFA0706402); 国家自然科学基金资助项目(62172114, 62072129); 广东省自然科学基金资助项目(2022A1515011468); 广州市基础研究计划市校联合资助项目(202201020237, 202201020179, SL2022A03J01035)

作者简介: 王 方(1996—),女,博士研究生. E-mail: 2112006037@e.gzhu.edu.cn

\* 通信作者. E-mail: qiangxl@gzhu.edu.cn

\*\* 通信作者. E-mail: xlshi@gzhu.cn

引文格式: 王 方, 肖溢锐, 吕姝颖, 等. 基于 DNA 折纸的可编程纳米计算[J]. 广州大学学报(自然科学版), 2023, 22(5): 52-62.

时代不可或缺的重要工具。当今,互联网更是进入了大数据时代,庞大的数据量需要计算机的处理功能及其自身复杂性都成指数级爆炸式增长,这使得科学家们在努力突破“摩尔定律”<sup>[1]</sup>的同时,不断探寻着新的信息处理模式。另一方面,计算科学家将问题分为简单、困难与不可计算3类,电子计算机由于其顺序计算的图灵机模型,容易处理简单问题,但面对现实生活中存在的许多复杂系统问题,尤其是非确定性多项式(Nondeterministic Polynomially, NP)问题,其处理方式会使问题规模成指数增长,因此,科学家们从未停止探索新一代计算系统的脚步,量子计算机、生物计算机、光计算机等新型计算机也在这样的环境下应运而生<sup>[2-4]</sup>。

DNA 计算是生物计算的一个分支,以脱氧核糖核酸链作为信息载体,借助化学反应对 DNA 链进行切割或整合,行使类似硅基计算机中存储器、控制器等元件的功能。运算过程在生物容器中进行,这个生化反应过程类似电子计算机的输入/输出、计算器等电子元件的工作过程。DNA 链作为自然界多数高级生命体内的主要遗传物质,以4种碱基——腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)的组成和排列顺序,达到编码和储存遗传信息的目的。这与电子计算机基于0和1高低电平处理信息的方式极为相似,因此DNA可以作为良好的信息处理材料,且大量DNA可以在微量液体中同时反应,高度并行的处理能力使得DNA计算获得越来越多的关注。

基于自组装的DNA纳米结构制造技术与DNA计算相辅相成,指导DNA自下而上地有序组装。自组装是指大小分子、纳米材料等结构单元,在非共价键的相互作用下自发地聚集或组织成有序而紧密结构的过程,是一种普遍存在的自然现象。DNA纳米制造技术利用DNA分子的序列编码和携带信息,指导和编程基本结构单元组装而成的大规模结构,这就赋予了DNA其生物学意义以外的价值。

基于可编程自组装建造的纳米结构往往具有稳定的性质和规则的几何外观,一些基于特定序列和缜密设计规则生产的高级纳米结构,如DNA折纸,其序列具有可寻址性。这样的纳米结构可以作为一种强大的、纳米分辨率的全编程工具,容易实现自动化,为DNA计算搭载了可靠的平台。因此,DNA折纸技术的发展也掀起了国内外学者对DNA计算的一股研究热潮。本文首先对DNA计算和以DNA折纸为代表的自组装纳米技术两方面进行简要的介绍,然后针对DNA折纸在DNA计算领域的诸多研究,包括以DNA折纸为基底的DNA计算、

算法与可编程自组装、可计算折纸结构等方向的成果进行论述与展望。

## 1 DNA 计算与 DNA 纳米制造

### 1.1 DNA 计算研究现状

DNA 计算首次得到验证是在1994年,Adleman<sup>[5]</sup>提出利用DNA分子解决具有7个顶点的有向Hamilton路径问题,将顶点与边的联系转化为DNA链之间的杂交,并在溶液中成功进行了实验操作,开创了DNA计算领域的先河。DNA计算多为巧妙利用生物分子自身特性和反应过程,构建基于分子结构或生物反应机理的计算模型。随后越来越多的DNA计算模型相继被提出,由Roweis等<sup>[6]</sup>最早提出的粘贴模型主要通过单双链DNA混合、搜索的过程完成求解,已经被用于求解图顶点着色问题、可满足性问题、最大团与最大独立集问题等NP-完全问题<sup>[7-10]</sup>。Head等<sup>[11]</sup>和周康<sup>[12]</sup>则提出基于连接与切割质粒DNA分子的质粒计算模型,原理是对核酸内切酶和连接酶作用在质粒的反应进行0、1两种状态的编码,后续被用来解决了排课表问题、图的边着色问题、组合问题等。还有一些作用于其他非质粒分子的剪接模型,如基于剪接操作的可编程有穷自动机和自律式分子计算机模型<sup>[13-14]</sup>。

随着应用场景的多元化与生物计算的进步,DNA计算也不单用于解决组合优化等算法问题,而是向着逻辑计算的方向发展。早期由Stojanovic等<sup>[15]</sup>提出基于DNA酶的逻辑门,并构造了与门、异或门等简单布尔逻辑门。2006年,Seelig等<sup>[16]</sup>开发了基于DNA链置换反应的逻辑门,实现了容易扩展的与门、或门、非门等基础逻辑门。随着基于链置换DNA计算的发展,已经可以实现包含更多层级级联的大规模逻辑电路,或是分子结构更精密的复杂逻辑电路<sup>[17-19]</sup>。DNA分子更是可以与RNA、蛋白质、酶、纳米颗粒等更多材料结合,共同构建可用于生物传感和递送的多组分逻辑电路<sup>[20]</sup>。

DNA计算和传统电子计算机相比,具有高度并行性、极大的存储容量、低能耗、高计算速度等显著优势。DNA计算的独特之处在于,可以通过排除伪解在操作上的便利来优化初始解空间,降低求解复杂度。同时,DNA计算可以通过分子间的反应与相互作用,在生物化学体系中提供嵌入和控制,扩展了在纳米尺度的精确计算手段。然而,在DNA编码、结果的检测与表征、非解排除的彻底性、解空间指数爆炸等方面存在的问题依然亟待优化与解决<sup>[21]</sup>。总而言之,总体研究处于起步阶

段的 DNA 计算已经在 NP 困难问题求解、大规模图像信息处理、信息存储、系统加密与破译、药物递送控制等方面取得了研究成果,并尽可能在信息科学、基础科学、生命医药研究等领域提供技术服务与支撑。

## 1.2 DNA 自组装纳米制造

最初将 DNA 作为纳米材料的想法由 Seeman 教授提出<sup>[22]</sup>,通过合理设计称为“四臂结”的十字叉状的类 Holiday 结构,作为一个瓷砖(Tile)结构单元,多个 Tile 可以通过对 DNA 序列进行编码,控制粘性末端杂交组装成二维结构,这种组装方式称为 Tile 组装。随着合成技术的发展,为了获得分子结构更稳定,以及组装产物更可控的纳米单元,大量形形色色的 DNA 可编程结构相继被设计。Seeman 团队随后在四臂结的基础上进行

改进,提出更稳定的“双交叉”(Double Crossover, DX) Tile 结构,该结构拥有沿螺旋轴方向的 4 个编码位点,如图 1(a)所示<sup>[23]</sup>。类似基于 DNA 链交叉的 Tile 结构相继被设计,LaBean 等<sup>[24]</sup>设计了包含 3 排双螺旋区域的“三交叉”(Triple Crossover, TX) 模块,Seeman<sup>[25]</sup>和 Yan 等<sup>[26]</sup>设计了同极性链构成的“平行交叉”PX 模块,以及用于构建可控纳米器械的 JX<sub>2</sub> 变体,如图 1(b)所示。2012 年,Wei 等<sup>[27]</sup>提出一种名为“单链瓦片”(Single Stranded Tile, SST)的自组装策略,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二维平面“分子画布”,如图 1(c)所示。Shi 等<sup>[28]</sup>构建了一种可以组装得到 3,4 和 6 臂结的微型 Tile (subtile),并通过分层组装策略,可以生产多种二次组装产物。

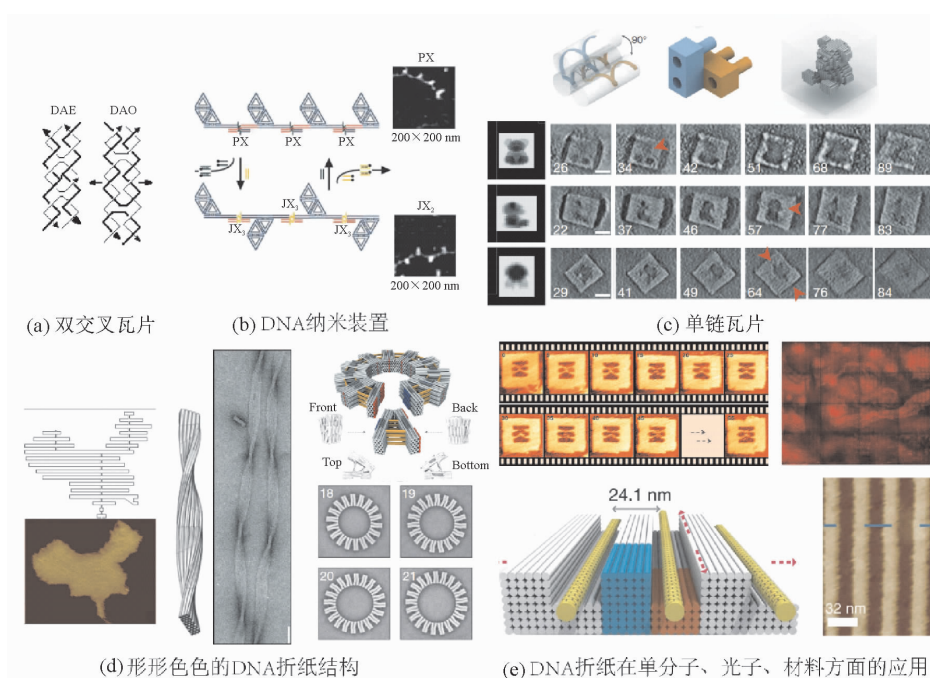


图 1 DNA 纳米结构

Fig. 1 DNA nanostructures

DNA Tile 的自组装过程往往相对复杂且产率并不高,源于其生物表征过程中涉及大量短的 DNA 序列,要求它们在合适的实验条件下以合理的浓度配比反应,才能形成完整结构,且复杂纳米结构的组装过程涉及较多的纯化步骤,这就一定程度上制约了基于 Tile 的自组装结构的规模和应用。DNA 折纸技术的出现解决了这些问题,为自组装纳米技术的发展开拓了更广袤的空间。

## 1.3 DNA 折纸技术及应用

作为自组装纳米技术的一个分支,DNA 折纸技术的概念在 2006 年首次被 Rothmund<sup>[29]</sup>提出,这是一项能够指导 DNA 链自下而上组装构建几十至数百纳米尺寸

范围内特定形状结构的实用技术。这一技术基于沃森-克里克碱基配对原则,通过人为编码设计数百个短 ssDNA(称为订书钉链, staples),将一条通常长度约 7 000nt 的单链环状 DNA 骨架(称为脚手架链, scaffold)折叠并绑定为预设形状。这种高度可寻址且易于表征技术的出现,改善了 Tile 自组装中涉及大量短链的问题,在纳米制造史上具有里程碑意义。

从形貌层面的二维对称到三维不对称,再到组装方式层面的二次组装、动态组装和对其他规模折纸的探索。DNA 折纸结构形貌方面的复杂度在不断增加,实验实现的手段也在不断优化与创新。如图 1(d)所示,

纳米烧瓶、DNA 拼图、DNA 画像等引人注目的成果的出现都意味着 DNA 折纸技术构建纳米结构方面的能力不断被证实<sup>[30-32]</sup>。

近年对 DNA 折纸的研究范围仍在不断扩大, DNA 折纸表面近 10 000 nm<sup>2</sup> 的区域包含约 200 个可寻址位点, 这样的全局寻址特性使之可以作为精确到纳米级分辨率的定位模板或框架, 在组织空间方面成效明显<sup>[33-34]</sup>, 也能用于更多其他物质和材料的定点修饰<sup>[35]</sup>, 其具体应用触及抗体检测、生物传感与递送、纳米电路板与分子计算、超分辨荧光成像、光采集、单分子研究等方面<sup>[36-39]</sup>, 如图 1(e) 所示。同时, 对 DNA 折纸组装条件及其动力学成因方面的研究揭示了很多自组装过程的细节, 帮助使用者对纳米结构形成进一步了解<sup>[40]</sup>。诸多对相关模拟仿真工具的研究方便了使用者对 DNA 折纸的深入理解<sup>[41-42]</sup>, 许多针对突破规模限制、稳定性与生产能力的研究为 DNA 折纸的广泛应用提供了更强的技术保障<sup>[43-44]</sup>, 而这只是 DNA 折纸发展至今 20 年内, 在设计、构建与应用方面的一小部分研究成果。

## 2 基于 DNA 折纸的计算

DNA 作为一种可以携带信息, 且具有高度热力学和动力学性质的分子, 长期被作为体外信号网络和分子计算的流行底物。通常对算法的编码与优化最终落在合理的序列设计上, 这导致了 DNA 计算模型流程复杂, 且计算速度随着这种耗散电路规模的扩大受到限制<sup>[45]</sup>。而可寻址结构 DNA 折纸的引入为电路元件分割、共定位提供一个框架, 给 DNA 电路的发展带来新思路。

针对当时主流的 DNA 计算主要依赖于自由扩散分子随机相互作用的现状, 一些理论研究认为可以利用空间受限的 DNA 电路架构方法, 来优化计算速度和电路规模。Muscat 等<sup>[46]</sup> 最初在 2013 年讨论了一种 DNA 链置换电路的计算架构, 提出可以通过一种实用的纳米组件——DNA 折纸进行空间隔离, 从而更容易设计基于 DNA 的电路。2015 年, Dalchau 等<sup>[47]</sup> 提出了一种基于 DSD 的 DNA 局部电路概率仿真分析方法, 分析结果显示, 对于计算 4 比特数平方根的电路, 其 DNA 折纸上的局部化电路方案在 5~9 min 完成了 75% 反应, 而其复杂的混合电路方案需要 5~9 h, 意味着局部化电路在速度方面的性能优于混合电路。Teichmann 等<sup>[48]</sup> 则通过在折纸平台固定“发送端”和“接收端”的方式研究

了共定位电路的鲁棒性, 研究发现中间栅距  $\approx 20$  nm 的级联表现出更快的动力学和更小的折纸内泄露反应。

Seelig 团队在 2017 年成功将可伸缩的 DNA 逻辑门及其传输通道搬运至以矩形 DNA 折纸为基底的平台上, 通过将独立发夹固定在 DNA 折纸表面的方式, 完成电路元件的共定位<sup>[49]</sup>。折纸对发夹逻辑门的排列和空间组织使得反应优先发生在“邻居”间, 这使得信号传输(导线)沿着发夹的布设进行, 如图 2(a) 所示。同时, 相同的发夹可以在整个电路中重复使用, 这克服了分子电路工程中一部分速度和规模限制。和扩散元件的分子电路相比, 定位电路将一加法模型的计算时间从几小时减少到了几分钟。次年, Bui 等<sup>[50]</sup> 构建了由 6 个 DNA 元件参与杂交的折纸表面链式反应, 证明了局部杂交反应的执行速度比非局部 DNA 更快, 该研究运用了 AFM、TIRF、集成荧光光谱等多种方式来确认发生在折纸表面的局部 DNA 杂交反应。

除了针对确定性算法进行策略优化, DNA 折纸的表面定位也可以改变随机算法的适用性。Thubagere 等<sup>[51]</sup> 建立的货物分拣机器人, 可以在二维折纸表面行走, 同时捡起最初处于无序位置的两种货物, 直到所有分子被分类并运送到指定目的地。该机器人的设计是在没有能量供应的情形下, 行为由它们周围的局部场景来引导。Chao 等<sup>[52]</sup> 在 2019 年构建了单分子 DNA 迷宫导航器, 其导航原理依靠一个折纸表面的链置换级联反应进行, 触发后反应沿着 DNA 发夹定义的路径自动前进, 通过单分子对某一可能路径的探索, 从折纸导航器集合中获取两点的具体解决路径, 如图 2(b) 所示。最终可以在 DNA 折纸平台上定义的十顶点有根树上执行并行的深度优先搜索。没有 DNA 折纸对分子群的准确定位与组织, 这些应用不易实现。

DNA 折纸的组织能力不仅仅局限于表面定位。Winfrey 团队报告了一种可以执行多种算法的基于 DNA 自组装分子自动机, DNA 折纸作为种子组织者提供迭代布尔电路的输入面板及 SST 作为逻辑门和导线周期性地重复电路层来计算, 最终在 DNA 折纸-瓦片混合的 2D 阵列上显示计算过程与结果<sup>[53]</sup>。

Yin 等<sup>[54]</sup> 还提出了一种可满足问题的通用 DNA 计算模型, 对公式中每个子句设计一个 DNA 装置, 该装置在 DNA 折纸表面沿辅助线组合, 生成边缘构建图案, 由此并行地完成对满足子句赋值的搜索过程。次年, 该组引入纳米金颗粒作为顶点标识放大光电信号, 用荧光标记的分子信标作为锚链并固定在 DNA 折纸基板上, 建立了求解最小生成树的可视化计算模型<sup>[55]</sup>。由于折纸

纳米分辨率的组织,通过荧光检测技术可以观察到反应路径,这让计算过程的读取更加直观,如图 2(c)所示。Yang 等<sup>[56]</sup>提出了对一种 NP-完全问题 - 背包问题的折纸表面计算模型,通过选择映射为 DNA 折纸基底上的有向路径,将问题的解映射为找到一条使背包价值最大的有向路径的方式,引入荧光检测找到满足约束的解。该模型在 Visual DSD 模拟下验证了有效性,但其局限性在于受制于底座的尺寸,只能解决规模较小的 0-1 背包问题。

近期,Liu 等<sup>[57]</sup>则利用折纸共定位电路开发了一种双输入 DNA 有限状态机(FSM)。折纸的空间限制带来更简单的设计、更小的泄漏反应和最小的正交组件集的同时,被空间所约束的反应顺序也帮助解码时间上的输入信息,最终部署了这个无酶和外源燃料试剂参与的时序链置换电路,并被验证可以感知两种 MicroRNA 的顺序,如图 2(d)所示。这是一个利用 DNA 局部电路来感知时间事件的例子,强调了 DNA 纳米器件在生物过程的时间分辨率方面的潜力。

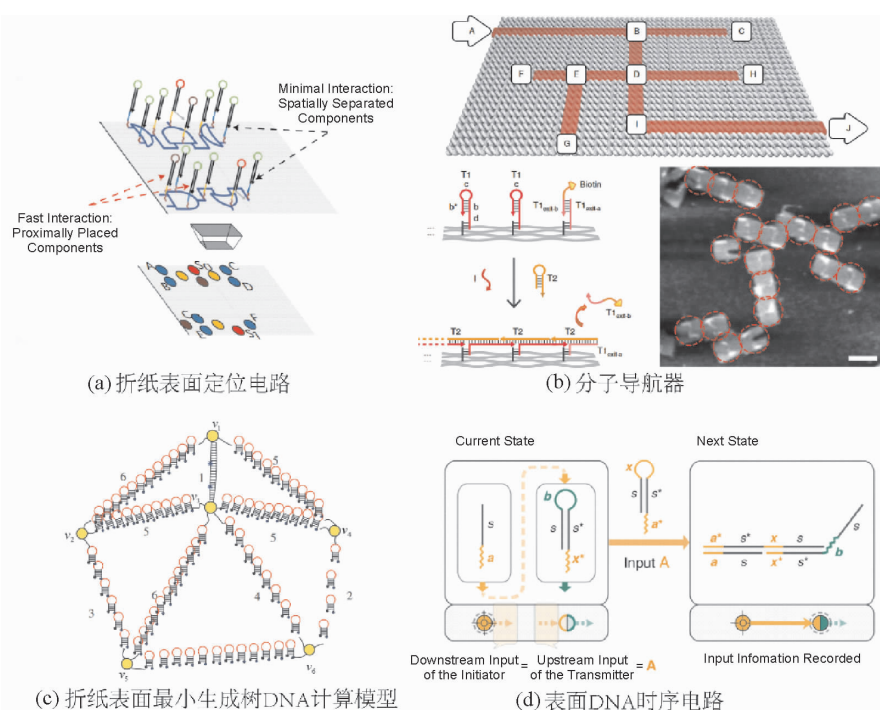


图 2 折纸表面的 DNA 计算

Fig. 2 DNA calculation on the surface of origami

折纸参与定位计算元件的 DNA 计算系统优势在于:①电路元件间的相互作用被局限到近端之间,导致了更快的反应;②空间定位导致电路组分的有效浓度高于混合溶液中组分的有效浓度,有助于调节化学计量;③由于信息流不再依靠序列特异性控制,各组分之间序列允许重用;④可以在同一试管中分割不同的功能模块,方便某些应用场景。

### 3 可编程自组装

#### 3.1 算法自组装

随着 Tile 分子从简单的十字结构发展到各种模块构成的复杂 DNA 纳米图形,在王氏 Tile 的基础上,算法自组装的概念应运而生。最初,Winfrey 等<sup>[58]</sup>阐述了可

以通过 Tile 自组装来执行计算,这个构想中每个瓷砖被看作独立逻辑门,例如 DX Tile 的一侧粘端可以编码为 0 或 1,对应输入;另一侧编码粘端对应输出。代表异或(XOR)逻辑的 DX 一维自组装在 2000 年已经被实现<sup>[59]</sup>。根据二元函数 XOR 逻辑计算并生长的分形图案——谢尔宾斯基三角形(Sierpinski Triangle)之后也被算法自组装实现,在原子力显微镜(Atomic Force Microscope, AFM)下可以清楚观察到分型三角形是如何生长,尽管还不是十分完美,有组装错误的存在<sup>[60-61]</sup>。由于组装过程中瓷砖不单单与错误瓷砖竞争插槽,还要面对半正确瓷砖的竞争,算法自组装的实现过程比传统自组装更困难<sup>[62]</sup>。通过算法组装,构造复杂而尺寸可控的 DNA 晶格也成为可能,规模从  $2 \times 2$  到  $8 \times 8$ ,多种有限尺寸的 DNA 自组装阵列被实现<sup>[63]</sup>。还有类 Lego 积

木的有限编码3D系统,有目的性的增添或删除特定的SST组件,可以实现类似积木搭建方式的任意形状的自组装<sup>[64]</sup>。

DNA折纸技术的出现则为传统自组装纳米结构提供了更多可能,在算法自组装领域突出表现为,为DNA短链的生长提供种子(Seed)序列的规范化区域组

织<sup>[65]</sup>。近期,Winfree等开发了基于SST与DNA折纸的混合生长的DNA元胞自动机模型,在2D平铺阵列上将算法行为嵌入了分子自组装过程,如图3(a)所示,并实验展示了20余种电路,可以执行复制、随机游走、排序、回文识别、倍数判断等命令<sup>[66]</sup>。

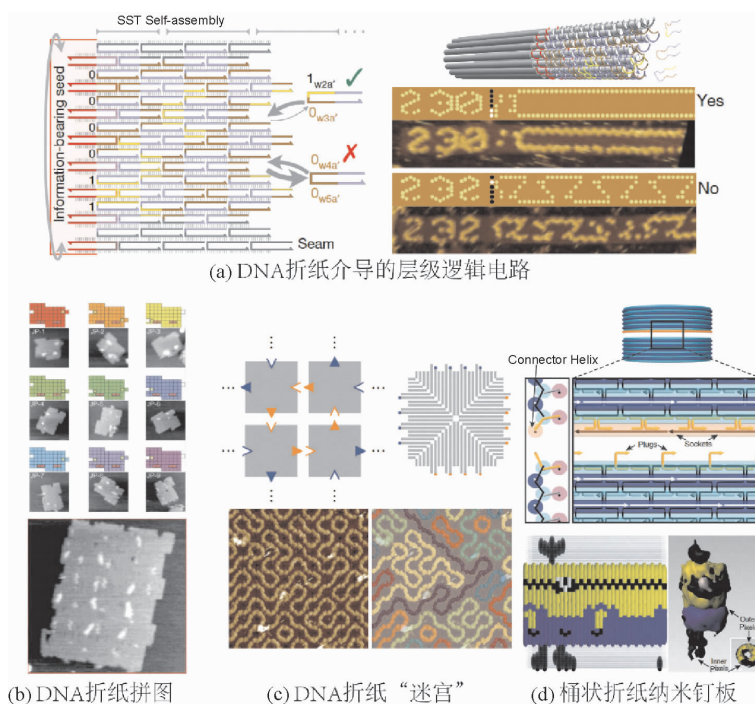


图3 基于DNA折纸的可编程自组装

Fig. 3 DNA origami-based programmable self-assembly

### 3.2 编码寻址的自组装

由于掣肘于通用脚手架链约7 000 nt的长度,大多数DNA折纸结构单体的尺寸被限制在50~200 nm左右。若要制造突破尺寸限制的DNA折纸结构,一种方法是在单个DNA结构中划分一部分序列作为功能性连接区域,通过编码连接区的碱基序列,让小尺寸折纸以对应的编码策略放大为大面积结构。

编码可以以特定的几何状态呈现,例如Rajendran等<sup>[67]</sup>提出的拼图状自组装折纸,沿螺旋轴方向以榫卯相接的方式完成特定堆叠,最终以35%的产量组装得到3×3的拼图阵列,如图3(b)所示。

更多情况下编码连接以两条反平行粘性末端碱基互补或堆积的方式实现。Tikhomirov等<sup>[68]</sup>著名的“蒙娜丽莎”画像便是基于粘端编码边缘并建立组装规则,通过分层组装的方式,生产了规模8×8,尺寸达到微米级的完全可寻址纳米阵列。对编码策略做出改变还可以构建出拥有其他功能的组装系统,该组还以可控的方式

构建了具有随机组装功能的平面阵列——包括实现了微米级随机环图案、迷宫和树,如图3(c)所示<sup>[69]</sup>。Kang等<sup>[70]</sup>提出的动态开关编码方案则是通过添加过量阻断链的方式,控制不同折纸单元以图形输出的方式实现布尔函数。

结构间的组装也可以依靠其自身形状特性和连接处的编码共同完成。例如Wang等<sup>[71]</sup>构建了多种六边形折纸,通过编码和结构自身的机械性能,控制它们组装成微米级的蜂窝状晶格和管。Wagenbauer等<sup>[72]</sup>构造的3D自限制性齿轮,讨论了单个折纸的几何形状细节,对高阶组装物中拷贝数、位置、方向等产生的影响和控制。Wang等<sup>[73]</sup>对线框DNA折纸引入了与螺旋轴平行的粘端,由六边形线框的形状和边上的编码共同限制组装过程,合成闭合的有限阵列。

编码组装同样适用于非平面的DNA折纸结构。例如Wickham等<sup>[74]</sup>展示了不同直径(30~120 nm)的模块化的DNA折纸桶装纳米钉板,并演示了其3D-Exchange动

画中构建的“小黄人”图案,以展示自组装桶的精细可寻址性,如图 3(d)所示。

分子可编程组装的实现为生物系统的探索和设计提供了新思路<sup>[75]</sup>。无论分子来自人为设计或自然,可以独特寻址的自组装阵列们都像一张分子画布一样,让原本无序散落在溶液里的大小分子变得容易通过建立算法去操作。

## 4 可计算结构

DNA 折纸由于其高度完整性、稳定性以及优异的抗酶消化能力,被广泛用作分子机器人、信号传递、逻辑计

算等功能性模板<sup>[76]</sup>。

一个经典的例子是 Douglas 等<sup>[77]</sup>提出的 DNA 折纸六边形纳米机器人盒子,该设备可以装载材料,借助适配体编码的逻辑门有效感知环境中的线索并做出反应,对细胞信号实现了 AND 逻辑计算,如图 4(a)所示。之后,Amir 等<sup>[78]</sup>将这种可计算逻辑问题的纳米机器人转移到了生物体内。这些机器人可以接收溶液中的某些信号,作为继电器开关分子有效载荷或关闭,或是相互作用产生逻辑输出。这个纳米计算系统被用来创建了 AND、OR、XOR、半加器等逻辑门,并在活蟑螂体内用来控制针对他们细胞的分子。

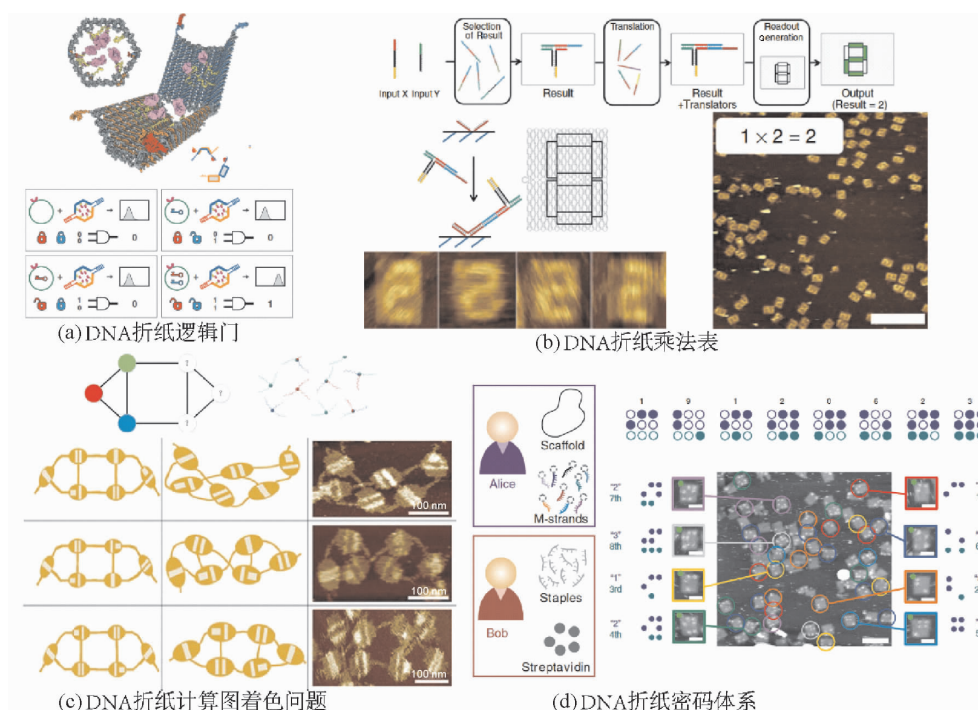


图 4 用于计算的 DNA 折纸

Fig. 4 DNA origami for computing

DNA 折纸在运算系统中还可以充当显示装置,提供电化学读出以外的其他结果读出手段。Liu 等<sup>[79]</sup>建立了一个查找系统,将两个任意输入组合成一个查找表来提供输出,让 DNA 折纸充当组合手段来形成立即显示的结果输出,并展示了以乘法为例的折纸表面七段式阿拉伯数字显示计算器,如图 4(b)所示。

作为一种序列高度可编程的纳米结构,DNA 折纸也可以被设计与其他结构互动并执行计算过程。俞洋等<sup>[80]</sup>通过组装 DNA 折纸瓦片的方式,提出了解决给定有向图哈密顿路径问题的计算模型。次年,俞洋等<sup>[81]</sup>又使用 DNA 折纸结构编码无向图顶点,提出了解决图

着色问题的模型。Xu 等<sup>[82]</sup>提出使用 DNA 折纸结构作为代理的计算模型,用来并行计算图的着色问题,如图 4(c)所示。折纸“代理”们根据承载的图形数据在三维空间中组合,这里解决了一个六顶点三着色问题。其优势与其他可计算结构相同,通过修饰将颜色信息分配给不同的折纸结构,使得计算结果在 AFM 下高度可视化。

Zhang 等<sup>[83]</sup>则考虑了自组装结构自身的结构潜力,将 DNA 折纸用于隐写,DNA 折纸密码体系见图 4(d)。通过对支架链引入特定的生物素修饰链的方式,将信息加密为连续的斑点图案,二者的结合过程实现了加密,添加特定密钥订书钉链后的完整结构的组装过程则完

成解密。该研究尝试对字母 A-Z 和数字 0~9 生成折纸密文并传输,最终包含样品处理及 AFM 扫描识别的解密过程需要约 1~2 h。虽然相较于电子计算机耗时较长,但该过程符合信息安全的“CIA 三位一体”(保密性、完整性、可获得性),也为信息加密提供了一种新颖的分子解决方案。

## 5 总结与展望

作为一种高度可编程的纳米结构,DNA 折纸使得很多精确依赖分子几何、分子动力学模型和工程成为可能。通过在特定位置修饰的方式,一些依赖分子精确放置和操控及运行过程依靠分子组织的系统工程,原则上都可以在 DNA 折纸平台上受益,本文所提到的基于 DNA 折纸的 DNA 计算系统也是得益于序列特异性赋予的可寻址性与可编程性。然而在计算场景下的 DNA 折纸展现其力量的同时,也揭示了充分发挥其潜力面临的挑战:①设计难题。目前大量 DNA 折纸相关的设计和仿真工具被开发,其中不乏许多优秀软件将折纸的设计过程简化为黑箱操作,用户容易将几何模型转化为 DNA 折纸设计。然而,DNA 计算对定位分辨率一般要求精确至碱基,这就需要用户理解折纸模型并计算或输入更多结构参数,以避免不合理的设计导致计算无法进行或是扭曲整体结构,这是设计人员在系统的功能性与稳定性之间寻找平衡面临的挑战。②环境问题。DNA 计算与 DNA 纳米结构独有的意义在于同时拥有生物特性与承载信息能力,在生物细胞或活体内与生理环境对接是其

独特的优势。如何让 DNA 计算在复杂生理环境中运行是一大难点。③规模问题。被支架序列长度限制规模的 DNA 折纸通常可以通过两种策略改变规模:生物技术手段改造支架或是编码组装堆叠为大型结构,两种方法都会牺牲产量,且让 DNA 计算系统模板的制作流程更加繁琐。

根据 DNA 折纸运用在 DNA 计算问题中面临的问题,未来结合纳米技术与 DNA 计算的可编程计算系统在发展过程中,一方面,需要着力于对底层组装原理的更深层研究,因为分子自动化和序列可编程化是 DNA 计算得以运行的基础,对自组装机制清晰地描述和展示,是运用自组装技术设计动态结构或稳定组合结构所需要的;另一方面,就像 Cadnano 系列软件催化了 DNA 折纸的发展一样,基于纳米结构的 DNA 计算系统期待“分子编程”辅助工具的支持,这将催生更多沙盒模式下更复杂或更具创造性的计算系统,当然这一点的具体实现依然依赖对分子自组装机制更清晰的探索和稳定表征。Young 等<sup>[84]</sup>近期开发的多尺度分析框架,可以在近原子分辨率预测结构单体到分层组装产物的三维形状、动力学特性和机械刚性,对约 7 000 碱基对组成的折纸结构分析时间不到 15 min。这些动力学模拟手段可以帮助研究者更快捷地迭代 DNA 组装物的设计-分析-修订工作。因此,期待 DNA 计算建模、纳米结构合成与自组装技术之间会建立更紧密的联系,产生更多自动化的、稳定的复合模型服务于信息科学、生物医药等领域。

## 参考文献:

- [1] Moore G E. Progress in digital integrated electronics[J]. IEEE Solid - State Circuits Society Newsletter, 2006, 11(3): 36-37.
- [2] DiVincenzo D P. Quantum computation[J]. Science, 1995, 270(5234): 255-261.
- [3] Rozen D E, McGrew S, Ellington A D. Molecular computing: Does DNA compute? [J]. Current Biology, 1996, 6(3): 254-257.
- [4] Feitelson D G. Optical computing: A survey for computer scientists[M]. Cambridge: MIT Press, 1992.
- [5] Adleman L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems[J]. Science, 1994, 266(5187): 1021-1024.
- [6] Roweis S, Winfree E, Burgoyne R, et al. A sticker-based model for DNA computation[J]. Journal of Computational Biology: A Journal of Computational Molecular Cell Biology, 1998, 5(4): 615-629.
- [7] Ouyang Q, Kaplan P D, Liu S, et al. DNA solution of the maximal clique problem[J]. Science, 1997, 278(5337): 446-449.
- [8] Braich R S, Chelyapov N, Johnson C, et al. Solution of a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer[J]. Science, 2002, 296(5567): 499-502.
- [9] Zimmermann K H. Efficient DNA sticker algorithms for NP-complete graph problems[J]. Computer Physics Communications, 2002, 144(3): 297-309.

- [10] 强小利,赵东明,张凯. 圆顶点着色问题的 DNA 计算模型[J]. 计算机学报, 2009, 32(12): 2332-2337.
- [11] Head T, Rozenberg G, Bladergroen R S, et al. Computing with DNA by operating on plasmids[J]. *Biosystems*, 2000, 57(2): 87-93.
- [12] 周康. NP-完全问题的质粒 DNA 计算模型的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [13] Manca V, Martin-Vide C, Păun G, et al. New computing paradigms suggested by DNA computing: Computing by carving[J]. *Biosystems*, 1999, 52(1/3): 47-54.
- [14] Benenson Y, Paz-Elizur T, Adar R, et al. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules[J]. *Nature*, 2001, 414(6862): 430-434.
- [15] Stojanovic M N, Mitchell T E, Stefanovic D. Deoxyribozyme-based logic gates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(14): 3555-3561.
- [16] Seelig G, Soloveichik D, Zhang D Y, et al. Enzyme-free nucleic acid logic circuits[J]. *Science*, 2006, 314(5805): 1585-1588.
- [17] Qian L L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Nature*, 2011, 475(7356): 368-372.
- [18] Cherry K M, Qian L L. Scaling up molecular pattern recognition with DNA-based winner-take-all neural networks[J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 370-376.
- [19] Wang F, Lyu H, Li Q, et al. Implementing digital computing with DNA-based switching circuits[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1-8.
- [20] Paul B, Montoya G. CRISPR-Cas12a: Functional overview and applications[J]. *Biomedical Journal*, 2020, 43(1): 8-17.
- [21] 许进. 生物计算机时代即将来临[J]. 中国科学院院刊, 2014(1): 42-54.
- [22] Kallenbach N R, Ma R I, Seeman N C. An immobile nucleic acid junction constructed from oligonucleotides[J]. *Nature*, 1983, 305(5937): 829-831.
- [23] Fu T J, Seeman N C. DNA double-crossover molecules[J]. *Biochemistry*, 1993, 32(13): 3211-3220.
- [24] LaBean T H, Winfree E, Reif J H, et al. Construction, analysis, ligation, and self-assembly of DNA triple crossover complexes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(9): 1848-1860.
- [25] Seeman N C. DNA nicks and nodes and nanotechnology[J]. *Nano Letters*, 2001, 1(1): 22-26.
- [26] Yan H, Zhang X P, Shen Z, et al. A robust DNA mechanical device controlled by hybridization topology[J]. *Nature*, 2002, 415(6867): 62-65.
- [27] Wei B, Dai M J, Yin P. Complex shapes self-assembled from single-stranded DNA tiles[J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 623-626.
- [28] Shi X L, Lu W, Wang Z Y, et al. Programmable DNA tile self-assembly using a hierarchical sub-tile strategy[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(7): 075602.
- [29] Rothmund P W K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns[J]. *Nature*, 2006, 440(7082): 297-302.
- [30] Han D R, Pal S, Nangreave J, et al. DNA origami with complex curvatures in three-dimensional space[J]. *Science*, 2011, 332(6027): 342-346.
- [31] Tikhomirov G, Petersen P, Qian L L. Fractal assembly of micrometre-scale DNA origami arrays with arbitrary patterns[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 67-71.
- [32] Zhang T, Hartl C, Frank K, et al. 3D DNA origami crystals[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(28): 1800273.
- [33] Zhang Y Y, Mao X, Li F, et al. Nanoparticle-assisted alignment of carbon nanotubes on DNA origami[J]. *Angewandte Chemie*, 2020, 132(12): 4922-4926.
- [34] Zhao M Y, Chen Y H, Wang K X, et al. DNA-directed nanofabrication of high-performance carbon nanotube field-effect transistors[J]. *Science*, 2020, 368(6493): 878-881.
- [35] Shang Y X, Li N, Liu S B, et al. Site-specific synthesis of silica nanostructures on DNA origami templates[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(21): 2000294.
- [36] Aghebat R A, Sagredo S, Thalhammer M, et al. Barcoded DNA origami structures for multiplexed optimization and enrichment of DNA-based protein-binding cavities[J]. *Nature Chemistry*, 2020, 12(9): 852-859.
- [37] Veneziano R, Moyer T J, Stone M B, et al. Role of nanoscale antigen organization on B-cell activation probed using DNA origami[J]. *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(8): 716-723.

- [38] Zhang P, Liu X G, Liu P, et al. Capturing transient antibody conformations with DNA origami epitopes[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1-9.
- [39] Sun W, Shen J, Zhao Z, et al. Precise pitch-scaling of carbon nanotube arrays within three-dimensional DNA nanotrenches [J]. *Science*, 2020, 368(6493): 874-877.
- [40] Cao H H, Abel G R, Gu Q, et al. Seeding the self-assembly of DNA origamis at surfaces[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 5203-5212.
- [41] Erik P, Joakim B, Michael M, et al. Design, optimization and analysis of large DNA and RNA nanostructures through interactive visualization, editing and molecular simulation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(12): e72.
- [42] Maffeo C, Aksimentiev A. MrDNA: A multi-resolution model for predicting the structure and dynamics of DNA systems[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(9): 5135-5146.
- [43] Engelhardt F A S, Praetorius F, Wachauf C H, et al. Custom-size, functional, and durable DNA origami with design-specific scaffolds[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5015-5027.
- [44] Wickham S F J, Auer A, Min J, et al. Complex multicomponent patterns rendered on a 3D DNA-barrel pegboard[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 5768.
- [45] Qian L L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. *Science*, 2011, 332(6037): 1196-1201.
- [46] Muscat R A, Strauss K, Ceze L, et al. Proceedings of the 40th Annual International Symposium on Computer Architecture, June 23, 2013[C]. New York: ACM, 2013.
- [47] Dalchau N, Chandran H, Gopalkrishnan N, et al. Probabilistic analysis of localized DNA hybridization circuits[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2015, 4(8): 898-913.
- [48] Teichmann M, Kopperger E, Simmel F C. Robustness of localized DNA strand displacement cascades[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8): 8487-8496.
- [49] 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.
- [50] Bui H, Shah S, Mokhtar R, et al. Localized DNA hybridization chain reactions on DNA origami[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1146-1155.
- [51] Thubagere A J, Li W, Johnson R F, et al. A cargo-sorting DNA robot[J]. *Science*, 2017, 357(6356): eaan6558.
- [52] Chao J, Wang J B, Wang F, et al. Solving mazes with single-molecule DNA navigators[J]. *Nature Materials*, 2019, 18(3): 273-279.
- [53] Woods D, Doty D, Myhrvold C, et al. Diverse and robust molecular algorithms using reprogrammable DNA self-assembly [J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 366-372.
- [54] Yin Z X, Yang J, Zhang Q A, et al. DNA computing model for satisfiability problem based on hybridization chain reaction [J]. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 2020, 35(3): 2159010.
- [55] Yang J, Yin Z X, Tang Z, et al. Visual solution to minimum spanning tree problem based on DNA origami[J]. *Materials Express*, 2021, 11(10): 1700-1706.
- [56] Yang J, Yin Z X, Tang Z, et al. Search computing model for the knapsack problem based on DNA origami[J]. *Materials Express*, 2019, 9(6): 553-562.
- [57] Liu L, Hong F, Liu H, et al. A localized DNA finite-state machine with temporal resolution[J]. *Science Advances*, 2022, 8(12): eabm9530.
- [58] Winfree E, Liu F R, Wenzler L A, et al. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals[J]. *Nature*, 1998, 394(6693): 539-544.
- [59] Mao C D, Labean T H, Reif J H, et al. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple crossover molecules[J]. *Nature*, 2000, 407(6803): 493-496.
- [60] Rothmund P W K, Papadakis N, Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA sierpinski triangles[J]. *PLoS Biology*, 2004, 2(12): e424.
- [61] Fujibayashi K, Hariadi R, Park S H, et al. Toward reliable algorithmic self-assembly of DNA tiles: A fixed-width cellular automaton pattern[J]. *Nano Letters*, 2008, 8(7): 1791-1797.
- [62] Seeman N C. Structural DNA nanotechnology: Growing along with *Nano Letters*[J]. *Nano Letters*, 2010, 10(6): 1971-

- 1978.
- [63] Liu Y, Ke Y G, Yan H. Self-assembly of symmetric finite-size DNA nanoarrays[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(49): 17140-17141.
- [64] Ong L L, Hanikel N, Yaghi O K, et al. Programmable self-assembly of three-dimensional nanostructures from 10,000 unique components[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 72-77.
- [65] Barish R D, Schulman R, Rothmund P W K, et al. An information-bearing seed for nucleating algorithmic self-assembly [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(15): 6054-6059.
- [66] Woods D, Doty D, Myhrvold C, et al. Diverse and robust molecular algorithms using reprogrammable DNA self-assembly [J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 366-372.
- [67] Rajendran A, Endo M, Katsuda Y, et al. Programmed two-dimensional self-assembly of multiple DNA origami jigsaw pieces [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(1): 665-671.
- [68] Tikhomirov G, Petersen P, Qian L L. Fractal assembly of micrometre-scale DNA origami arrays with arbitrary patterns[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 67-71.
- [69] Tikhomirov G, Petersen P, Qian L L. Programmable disorder in random DNA tilings[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(3): 251-259.
- [70] Kang H, Lin T, Xu X, et al. DNA dynamics and computation based on toehold-free strand displacement[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 4994.
- [71] Wang P F, Gaitanaros S, Lee S, et al. Programming self-assembly of DNA origami honeycomb two-dimensional lattices and plasmonic metamaterials[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(24): 7733-7740.
- [72] Wagenbauer K F, Sigl C, Dietz H. Gigadalton-scale shape-programmable DNA assemblies [J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 78-83.
- [73] Wang X A, Jun H, Bathe M. Programming 2D supramolecular assemblies with wireframe DNA origami[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144(10): 4403-4409.
- [74] Wickham S F J, Auer A, Min J H, et al. Complex multicomponent patterns rendered on a 3D DNA-barrel pegboard[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 5768.
- [75] Zhou X, Satyabola D, Liu H, et al. Two-dimensional excitonic networks directed by DNA templates as an efficient model light-harvesting and energy transfer system[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2022, 61(51): e202211200.
- [76] Fan D Q, Wang J, Wang E K, et al. Propelling DNA computing with materials' power: Recent advancements in innovative DNA logic computing systems and smart bio-applications[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(24): 2001766.
- [77] Douglas S M, Bachelet I, Church G M. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads[J]. *Science*, 2012, 335(6070): 831-834.
- [78] 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.
- [79] Liu H J, Wang J B, Song S P, et al. A DNA-based system for selecting and displaying the combined result of two input variables[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 10089.
- [80] 俞洋, 苏邵, 晁洁. 基于“DNA 折纸术”设计哈密顿路径问题的解决方案[J]. *中国科学: 化学*, 2015(11): 1226-1230.
- [81] 俞洋, 苏邵, 晁洁. 基于“DNA 折纸术”设计图着色问题的解决方案[J]. *南京大学学报(自然科学版)*, 2016, 52(2): 656-661.
- [82] Xu J, Chen C Z, Shi X. Graph computation using algorithmic self-assembly of DNA molecules[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2022, 11(7): 2456-2463.
- [83] Zhang Y N, Wang F, Chao J, et al. DNA origami cryptography for secure communication[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 5469.
- [84] Young L J, Gyung L J, Giseok Y, et al. Rapid computational analysis of DNA origami assemblies at near-atomic resolution [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 1002-1015.