

DNA 计算的研究进展

刘文斌^{1,2}, 朱翔鸥¹, 王向红¹, 陈丽春¹

(1. 温州大学计算机科学与工程学院, 浙江温州 325027; 2. 华中科技大学控制科学与工程系, 湖北武汉 430074)

摘 要: DNA 计算是近年来出现的一种新的自然计算方法, 因为其具有高度的并行性和海量的存储能力, 引起了科学家的关注. 本文将主要从 DNA 计算模型、布尔电路的模拟、基于 DNA 的大规模数据库及其在生物信息学中的应用等几个方面, 介绍 DNA 计算近年来的研究和发展状况. 最后, 我们对 DNA 计算研究的前景和今后的发展方向进行了展望.

关键词: DNA 计算; 遗传算法; 布尔电路; 基于 DNA 的数据库; 生物信息学

中图分类号: TP18 **文献标识码:** A **文章编号:** 0372-2112 (2006) 11-2053-05

Progress in the Research of DNA Computing

LIU Weirbin^{1,2}, ZHU Xiang ou¹, WANG Xiang hong¹, CHEN Li chun¹

(1. School of Computer Science and Engineering, Wenzhou University, Wenzhou, Zhejiang 325027, China;

2. Department of Control Science and Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei 430074, China)

Abstract: DNA computing is a new natural computing paradigm developed in recent years. Because of its massive parallelism and high information density, DNA computing has become a “hot” field attracted many researchers. In this paper, we review the development of DNA computing in Models, the simulation of Boolean Circuit, large scale Database based on DNAs, and its application in bioinformatics so that readers can have a complete understand of DNA computing. Finally, the future research directions on DNA computing are pointed out.

Key words: DNA computing; genetic algorithm; Boolean circuit; database based on DNA; bioinformatics

1 引言

计算机科学和生物科学的联姻已经成为信息科学研究中的一个非常热门的前沿领域. 遗传算法、人工神经网络和蚁群算法等都是试图从生物系统及其进化过程中获得灵感, 探索解决复杂问题有效算法的经典范例. 另一方面, 随着人类基因组计划的顺利实施和后基因组计划的开始, 涌现出海量的生物分子数据. 如何挖掘和发现这些数据的内涵, 揭示生命的奥秘已经成为科学家面临的一个新的挑战. 有人预言, 二十一世纪科学研究的主战场将是生命科学. 正是在这种背景下, 1994 年, 南加州大学的 Adleman 博士在 Science 上发表的文章 “Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems” 标志着一个新的研究领域 DNA 计算的诞生^[1].

可计算性理论的研究表明: 计算的本质就是从已知的符号串开始, 依据一定的法则, 对这些符号串进行一系列的变换, 最终得到一个满足预定条件的符号串的过程. 因此, 原理上实现计算过程仅需具备二个条件: (1) 存储信息的方法(即

符号串); (2) 作用于信息上的若干简单操作(即法则).

现代分子生物学的研究表明, 生物体异常复杂的结构正是对由 DNA 序列表示的遗传信息执行简单操作的结果. 因此, 从本质上二者极为相似. 正如计算机中是用 “0” 和 “1” 表示信息一样, DNA 单链可以看作是在字母表 $\Sigma = \{A, G, C, T\}$ 上表示和译码信息的一种方法, 生物酶及其它一些生化操作则是作用在 DNA 序列上的算子. 因此, DNA 计算的出现表明了计算不仅是一种物理性质的符号变换, 而且可以是一种化学性质的符号变换. 应用 DNA 分子的切割和粘贴、插入和删除等来完成计算的这种变革是前所未有的, 具有划时代意义.

在 DNA 计算诞生的这十多年的时间, DNA 计算的研究取得了很大的进展. 随着研究的深入, 一方面对于 DNA 计算机的研究并不像人们起初认为的那样乐观, 其中最大的障碍是如何克服 DNA 计算过程中所产生的 “指数爆炸” 问题; 另一方面, DNA 计算的研究领域日益扩大. 本文将主要从 DNA 计算模型、布尔电路的模拟、基于 DNA 的大规模数据库及其在生物信息学中的应用等几个方面, 介绍 DNA 计算近年来的研究

收稿日期: 2005 11 14; 修回日期: 2006 06 06

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 60403002, No. 60403001, No. 30570431); 中国博士后科学基金 (No. 2004036130); 浙江省自然科学基金 (No. Y106654, No. Y405553); 安徽省优秀青年基金 (No. 06042088)

和发展状况.最后,我们对 DNA 计算研究的前景和方向进行总结和展望.

2 DNA 计算模型

继 Adleman 的工作之后,1995 年 Lipton 通过构造一个接触网络图,将可满足性(SAT)问题的解空间映射为通过接触网络的始点到终点的所有哈密顿路^[2].1997 年,Ouyang 等将另一个 NP 完全问题图的最大团问题转化为最大独立集问题,利用并行重叠组装 POA (Parallel Overlap Assembly) 技术在实验室解决了一个 6 个顶点的最大团问题^[3].2002 年 Adleman 的小组将 Sticker 模型和表面技术相结合,在一个半自动化的装置上解决了一个 20 个变元的 3-可满足性问题^[4].该问题的解空间为 2^{20} ,这是到目前为止 DNA 计算通过试验解决的最大规模的 NP-完全问题.有关传统的线性 DNA 分子的计算模型已有很多介绍^[5-8],在此我们不再详述.下面我们主要从两个方面介绍 DNA 计算模型发展的新趋势.

2.1 基于非线性分子结构的计算模型

2.1.1 质粒

质粒(Plasmid)是染色体外能够独立复制,稳定遗传的一种环状双链 DNA 分子.将其导入宿主细胞后,能够随着细胞的繁殖而大量扩增,因此,在基因工程中常用来作为外来信息的载体.图 1 中给出了一个 pUC19 质粒载体的多克隆位点示意图,其中的 S1, S2, ..., S9 等位点可以用来插入所要表示的信息,在这些位点二边的各种限制性酶切位点则使得我们可以对该点表示的信息进行插入和删除操作^[9].

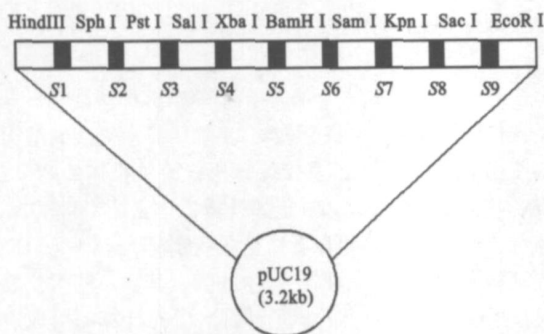


图 1 pUC19 质粒载体的多克隆位点示意图

早在 1987 年,Head 就敏锐的洞察到生物操作本身所具有的计算潜能,并在质粒结构的基础上提出了剪接系统(splicing system model)的概念^[10].限于当时的生物技术水平没有引起人们的关注.2000 年,他在“Computing with DNA by operating on plasmids”一文中首次使用质粒 DNA 解决了一个 6 个顶点的最大独立集问题^[11].此后基于质粒的 DNA 计算才引起研究人员的极大兴趣^[12,13].质粒 DNA 计算模型的主要缺点是所需的限制性内切酶的数量太多,如何克服这方面的缺点将是今后应该研究的一个重点方向.

2.1.2 分子信标

分子信标是由一种可用荧光标记的呈茎环(或“发夹”)结构的寡聚核苷酸序列.环上的寡聚核苷酸序列是分子信标的基因识别部分.它能与靶基因自发地进行特异性杂交.茎部

是一段 4~12 b 的互补碱基.在分子信标的 5' 端和 3' 端通过连接臂(linker)可以连接上荧光基团(如 EDANS)和猝灭基团(如 DABCYL).正常情况下,茎部的荧光分子与猝灭分子非常接近(7~10nm),使得荧光分子发出的荧光被猝灭分子吸收并以热的形式散发,因而检测

不到荧光信号.当有靶序列存在时,分子信标的环序列即可与靶序列特异性结合,形成比茎环结构更稳定的双链杂合体.此时,猝灭分子与荧光分子分开而不能吸收荧光分子发出的荧光,于是可以检测到荧光(图 2).

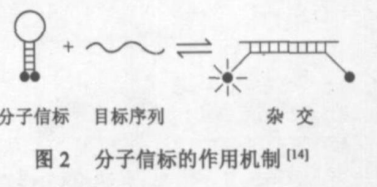


图 2 分子信标的作用机制^[14]

从 1996 年 Tyagi 和 Krammer 首次建立分子信标(molecular beacon)探针以来^[15],各种新型的分子信标不断出现.这种荧光探针已在生物技术领域得到了广泛的应用.如何挖掘这种“发夹”(Hairpin)状的二级结构的计算潜力,也就成为 DNA 计算研究的一个方向.2000 年,日本的 Sakamoto 等巧妙的将逻辑运算的约束编码于 DNA 分子,利用这种自发形成的二级结构求解了一个有 6 个变量可满足问题^[16].此外,他们还提出了“鞭子”PCR(Whiplash PCR)技术,通过重复利用“发夹”的形成和打开过程实现了一种有限自动机的状态转换模型^[17].图 3 中的 GGG 是每次“发夹”茎杆部分延伸的终止点.2003 年,殷志祥等给出了可满足性问题的分子信标计算模型^[18].

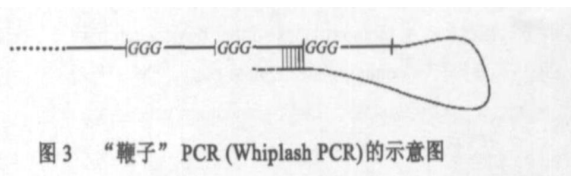


图 3 “鞭子”PCR(Whiplash PCR)的示意图

2.1.3 DNA 分子的自组装

1982 年,New York 大学的 Seeman 就提出了利用 DNA 分子构造各种简单构件的思想^[19].目前,已经能够在实验室作出一些简单的构件,如三角形、长方形、圆等,俗称瓦片(tile).实际上,Adleman 那篇开创性的文章中就已经包含了分子自组装的思想:代表图中的各种路径是通过线性单链 DNA 分子间的自组装过程产生的!后来,Winfree 在其博士论文中首次对分子自组装进行了深入的研究,结果表明:基于分子自组装行为的计算模型具有和图灵机的计算能力^[20,21].通过对这些简单构件的自组装过程的研究,不仅可以进一步挖掘 DNA 计算解决优化问题的潜力,同时也可能实现对某些生物大分子间相互作用的调控.

基于 DNA 自装配设计的算法相对于其它完成 DNA 计算的算法实验步骤简单,只需要以下四步:(1)混合 DNA 输入链形成 DNA 瓦片;(2)促使设计好的 DNA 瓦片自装配成分子聚合物;(3)将结构中定位的 DNA 链连接起来;(4)用一步分离操作提取正确的输出.

本质上,线性自装配是由多层自装配简化而来,与多层自装配相比用线性自装配完成加法有以下优点:(1)输入和输出链同时装配;(2)计算对应的真值表每一行用一种 DNA 瓦片表示,输入和输出都编码在其上,而对应的多层自装配每一位

输入和输出都要分别对应一种 DNA 瓦片; (3) 相邻 DNA 瓦片只需要匹配它们之间的进位: 一个 DNA 瓦片向上进位, 另一个 DNA 瓦片接收这个进位. 用不同的 DNA 黏性末端分别表示进位 0 和 1; (4) 相邻 DNA 瓦片结合必须同时匹配多个黏性末端, 不会出现只匹配一些末端仍然结合的情况, 降低了出错率.

2.2 DNA 进化算法

进化算法是一种在分子水平(即基因或 DNA 分子)模拟生物进化过程来求解复杂问题的一种有效的算法. DNA 计算则是利用实际的生物分子——DNA 的各种生化反应来完成计算过程. 因此, 二者天生就具有某种必然的联系. 1997 年 Deaton 等就应用遗传算法解决 DNA 计算中的编码问题^[21]. 1999 年, Chen 等首次通过实际的生化试验来完成进化计算过程, 从而将 DNA 计算的高度并行性和进化算法中的演化策略结合起来, 为解决 DNA 计算面临的重大难题——“指数爆炸”开辟了新的方向^[23]. 和传统的遗传算法相比, DNA 遗传算法可能存在以下优点^[24~26]: (1) 群体规模巨大, 传统的遗传算法中群体规模通常为 $10^2 \sim 10^5$, 而在 DNA 遗传算法中群体规模则可达 10^{13} . 群体规模的增大将有助于提高群体中个体的多样性, 从而使得群体中存在最优解的可能性大大增加; (2) 由于 DNA 计算的显式并行性, 群体规模的增大并不会明显导致计算时间的增加, 而在传统的遗传算法中, 群体规模的急剧增大将导致计算机在译码过程及评价个体适应度方面的计算量激增; (3) 在 DNA 计算中, 生化反应的不完备性可能会导致各种不可预测的错误结果, 而对于 DNA 遗传算法, 这些因素则是可以容许的, 甚至可以将其视为产生变异的一种因素.

2002 年, Rose 提出了一种基于 Whiplash PCR 的 DNA 的进化算法, 用来解决著名的 Hamiltonian 路问题^[27]. 其主要思想是将图中的所有边编码为一条规则, 整个 DNA 链就是一条规则的集合. 这样给定图中的起始顶点和终结顶点后, 所有的 DNA 链就是不同的自动机, 随机的选择一条满足条件的规则进行状态转换, 最终就会有一条 DNA 链会形成图中的哈密顿路(当图中存在此路径时).

此外, 2004 年, Li 等对最大团问题的 DNA 进化算法进行了研究, 其中仅用到变异算子. 计算机仿真结果表明: 基于 DNA 的进化算法能够大大提高传统 DNA 计算模型解决问题的规模和能力^[28]. 目前, DNA 进化算法的难点是现有的生化技术难以应付进化算法中的各种复杂的适应度函数.

3 基于 DNA 的布尔电路模拟

众所周知, 电子计算机是由大量简单的逻辑门电路集成而成, 从而实现各种计算及信息处理的功能. 为了探索 DNA 计算新的潜在的应用(Killer Application), 1996 年 Ogiwara 等首次提出了基于 DNA 的布尔电路的模拟^[29]. 随后, Amos, Murawka 等做了进一步的研究. 这些模型的最大缺点是在经过一次运算后由 DNA 分子编码的逻辑门也随之被限制性内切酶水解, 因而无法重复使用^[30~32]. 分子信标茎环结构的形成和打开与传统电子计算机中使用的逻辑电路的 0、1 非常相似. 因此, 研究基于分子信标的逻辑门, 并进一步开发基于 DNA

的大规模集成电路将具有得天独厚的优势.

2002 年, Corn 的研究小组提出了一种“诱导”型的分子信标结构^[33]. 其主要思想是:

由于吡啶分子(a naphthyridine dimer)的二臂

可以分别与二个鸟嘌呤 G 形成稳定的三个氢键(图 4). 在分子信

标的茎杆部分设计一些鸟嘌呤 G 的非匹配对, 当加入吡啶分子时可以定向诱导鸟嘌呤非匹配对 G-G 杂交形成分子信标的茎-环结构. 这一技术大大提高了分子信标的灵敏度和灵活性. 2004 年, 刘文斌等提出了一种基于诱导型的分子信标的逻辑与非门(NAND)的 DNA 计算模型^[34]. 不仅实现了逻辑门的重复可用性, 而且由于分子信标本身有很高的灵敏性, 因而其可靠性也大大提高.

从计算或逻辑的角度, 分子信标的茎-环结构的形成和打开实际上就是一种信息的处理过程. 因此, 结合现有生物芯片的研究成果, 研究和挖掘分子信标这种结构(环部的识别序列、荧光标记的颜色、茎部的序列及

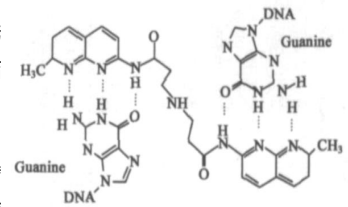


图 4 吡啶分子(a naphthyridine dimer)定向诱导鸟嘌呤 G-G 的配对示意图

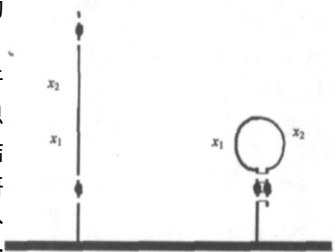


图 5 诱导型的分子信标的逻辑与非门示意图

可能的诱导部分) 表示信息和处理信息的能力, 探索其在解决图与组合优化问题、布尔电路的模拟等方面的应用, 必将会推动 DNA 计算研究的进一步深入.

4 基于 DNA 的大规模数据库

DNA 分子作为遗传信息的存储介质具有独特优势—高密度和易于实现联想记忆(Association memory) 的功能. 早在 1995 年, Princeton 大学的 Baum 就提出了构建基于 DNA 大规模联想存储器(a large associative or content addressable memory) 的设想^[35]. 以期开发生化反应的并行性从而实现联想记忆的功能. 限于当时的技术条件的限制而没有引起人们的重视. 随着生物芯片技术的飞速发展, 建立基于 DNA 的大规模数据库的研究已经成为可能. Duke 大学的 Reif 等目前正在从事这方面的研究, 并完成了一个 12^7 规模的数据库. 他们的下一个目标是构建 12^{14} 规模的数据库^[36,37]. 表示数据库的所有 DNA 分子都固定在一个由氨基团覆盖的磁珠上, 图 6 给出了一个有 4 位信息段, 每个信息段有 7 个信息位的数据库的示意图. 显然, 随着信息段及每个信息段中的信息位的数目的增加, 数据库的规模会随之增大. 这种方面的研究将有可能在建立新型数据库、模式识别、DNA 条形码、基因的表达分析及指纹鉴定方面有广阔的应用前景. 其难点是如何得到大规模的编码及它们的准确识别. 最近我们提出的模板框的编码方法可能是

一个较好的方法^[38].

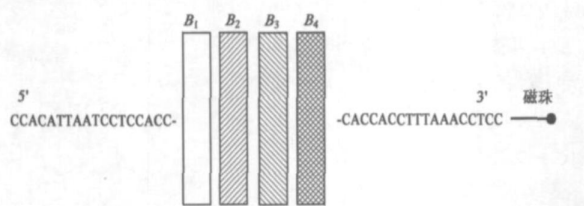


图 6 基于 DNA 分子的大规模数据库的示意图

5 在生物信息处理方面的应用

2001 年日本的 Suyama 和 Nishida 等将 DNA 芯片、DNA 编码数 (DNA Code Number) 及 DNA 计算技术结合起来,设计了一种智能化的基因表达分析方法.所谓基因表达分析是指在特定时序和空间上,待测样品中基因表达的种类和丰度.首先,将样品中转录的 mRNA 反转录为对应的 cDNA,然后不同的 cDNA 序列对应唯一的 DNA 编码数 (用正交化技术得到的特定长度的 DNA 序列),最后用布尔逻辑公式表示各种可能的基因表达组合.如图 7 所示.图中的 A, B, ..., F 即表示不同的编码数,有荧光的地方代表该编码数所表示的基因被表达.这是首次将 DNA 计算方法应用于生物信息技术领域的尝试,该方法成功地完成了有一个有 7 个小鼠表达基因的分析实例^[39].

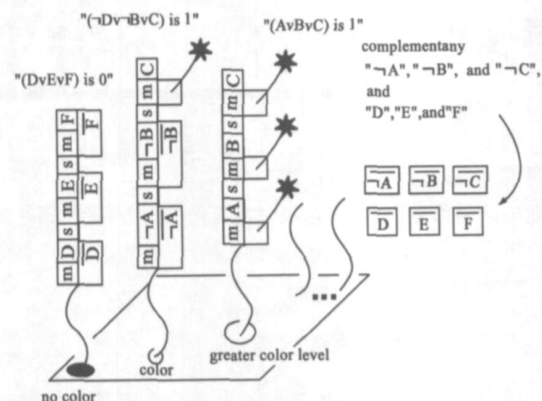


图 7 小鼠表达基因分析的示意图

此外,2001 年以色列 Weizmann 科学院的 Benenson 等在 Nature 上发表文章提出一种可编程的通用分子自动机模型,该模型利用带有粘性末端的双链 DNA 分子与限制性内切酶 FOKI 实现了一种可编程的 2 状态有限自动机^[40].2004 年他们将其提出的 2 状态分子自动机模型应用于癌症的基因诊疗研究.通过与癌症发病相关基因的 mRNA 浓度调节上述自动机的状态转换分子活性,当癌症发病相关基因的 mRNA 浓度升高 (或降低) 时,将状态转换为阳性的状态转换分子被激活概率升高,得出阳性诊断结果^[41].

6 结束语

从 1995 年召开第一届关于 DNA 计算的国际会议以来,每年都有 DNA 计算的国际会议举行.2004 年,在意大利举行的第十界 DNA 计算的国际会议上的主题为 DNA 分子的定向自组装技术和纳米技术.纵观 DNA 计算这 12 年的发展历程,

可以看出 DNA 计算研究的发展主要呈现为:

(1) 随着组合优化问题 DNA 计算模型研究的深入,把启发式思想和 DNA 计算相结合,将为解决“指数爆炸”这一难题提供新的希望.

(2) 一些新的分子结构如质粒 DNA、“发夹”结构、*k*-臂 DNA 分子及各种特定形状的 DNA 组件等在 DNA 计算的应用不断出现,这些都将进一步提高 DNA 计算的能力和效率.

(3) DNA 计算的研究不仅仅局限在解决组合优化问题方面,其它一些新的潜在应用不断出现,如基于 DNA 的大规模数据库、布尔电路、在生物信息学中的应用等.

总之, DNA 计算是一个包括计算机、分子生物、数学、物理、化学等领域的多学科交叉的前沿研究领域,目前还很难确定其最终将在那些领域有重要的应用.同时,也不应该将其研究紧紧局限于一个比较狭小的范围而限制创新的思路.今后 DNA 计算的研究,一方面应该从不断挖掘 DNA 分子的结构特性及其信息处理的发法,提高 DNA 计算的能力和效率;另一方面,积极的探索 DNA 计算的各种可能的应用领域,将应用和理论研究结合起来相互促进.正如《DNA Computing: A New Computing Paradigm》一书的作者 Paun 教授最近所说, DNA 计算的研究还需要像 Adleman 这样具有原创思想的领路人.

参考文献:

- [1] Adleman L. Molecular computation of solution to combinatorial problems [J]. Science, 1994, 266(11): 1021-1024.
- [2] Lipton R J. DNA Solution of Hard Computation Problems [J]. Science, 1995, 268(4): 542-545.
- [3] Ouyang Q, Kaplan P D, Liu S, et al. DNA solution of the maximal clique problem [J]. Science, 1997, 278(17): 446-449.
- [4] Braich R S, Chelyapov N, Johnson C, Rothmund P W K, Adleman L. Solution of a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer [J]. Science, 2002, 296(3): 499-502.
- [5] 许进, 张雷. DNA 计算机原理、进展及难点 (I): 生物计算系统及其在图论中的应用 [J]. 计算机学报, 2003, 26(1): 1-11.
- [6] 高琳, 许进, 张军英. DNA 计算的研究进展与展望 [J]. 电子学报, 2001, 29(7): 973-975.
Gao Lin, Xu Jin, Zhang Junying. A survey of DNA computing [J]. Acta Electronica Sinica, 2001, 29(7): 973-975. (in Chinese)
- [7] 孟大志, 曹海萍. DNA 计算与生物数学 [J]. 生物物理学报, 2002, 18(2): 163-174.
- [8] 邵学广, 姜海燕. 生物分子计算进展 [J]. 化学进展, 2002, 14(1): 37-46.
- [9] 吴乃虎. 基因工程原理 (第二版) [M]. 北京: 科学出版社, 2002.
- [10] Head T. Formal language theory and DNA an analysis of the generative capacity of specific recombinant behaviors [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 1987, 49(6): 735-759.
- [11] Head T, Koolen P D, Bladergroen R R, et al. Computing with

- DNA by operating on plasmids [J]. *Biosystem*, 2000, 57(2): 87–93.
- [12] 高琳, 马润年, 许进. 基于质粒 DNA 匹配问题的分子算法 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2002, 29(5): 820–822.
- [13] 王淑栋, 刘文斌, 许进. 图的最小顶点覆盖问题的质粒 DNA 计算模型 [J]. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 2004, 32(11): 59–61.
- [14] <http://www.molecular.beacons.com/Introduction.html> [Z].
- [15] Tyagi S, Kramer F R. Molecular beacons: probes that fluoresce upon hybridization [J]. *Nat Biotech*, 1996, 14(3): 303–308.
- [16] Sakamoto K. Molecular computation by DNA hairpin formation [J]. *Science*, 2000, 283: 1223–1227.
- [17] Sakamoto K, Kiga D, Komiya K, Gouzu H, Yokoyama S, Ikeda S, Sugiyama H, Hagiya M. State transitions by molecules [J]. *Biosystems*, 1999, 52(1–3): 81–91.
- [18] 殷志祥, 张风月, 许进. 基于分子信标的 DNA 计算 [J]. *生物数学学报*, 2003, 18(4): 497–501.
- [19] Seeman N C. Nucleic acid junctions and lattices [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1982, 99(11): 237–247.
- [20] Winfree E. algorithmic self assembly of DNA [D]. PH. D Thesis, California Institute of Technology, 1998.
- [21] Winfree E. Design and self assembly of two dimensional DNA crystals [J]. *Nature*, 1998, 394(8): 1223–1226.
- [22] Deaton R. et al. A DNA based implementation of an evolutionary computation [A]. *Proceedings IEEE Conference on Evolutionary Computation* [C]. Indiana, 1997. 267–271.
- [23] Chen J and Wood D H Wood, D. et al. DNA starts to learn poker [A]. *Proc. of the 7th International Meeting on DNA-based Computers* [C]. Tampa, U. S. A, 2001, 23–30.
- [24] D Wood, J Chen. Physical separation of DNA according to royal road fitness [A]. *IEEE Conf. on Evolutionary Computation* [C]. Washington, IEEE Computer Society Press, 1999. 1016–1025.
- [25] J Chen, E Antipov, B Lemieux, W Cedeno, D H Wood. A design for DNA computation of the oneMax problem [J]. *Soft Computing*, 2001, 5(1): 19–24.
- [26] Thack, J N Kok, G Rozenberg. Evolutionary computation as a paradigm for DNA based computing [A]. *Evolution as a computation* [C]. Springer, 2003. 15–40.
- [27] J A Rose, M Hagiya, R J Deaton, A Suyama. A DNA based in vitro genetic program [J]. *Journal of Biological Physics*. 2002, 28(3): 493–498.
- [28] 李源, 方辰, 欧阳颀. 最大集团问题的 DNA 计算机进化算法 [J]. *科学通报*, 2004, 49(5): 439–443.
- [29] Ogihara M, Ray A. Simulating boolean circuits on a DNA computer [R]. Technical Report 631, University of Rochester, 1996.
- [30] Amos M, Dunne P E, Gibbons A. DNA simulation of boolean circuits [A]. *Proceedings of the Third Annual Conference* [C]. University of Wisconsin, 1998. 679–683.
- [31] Dunne P E, Amos M, Gibbons A. Boolean transitive closure in DNA [A]. In *Computing with Bio Molecules: Theory and Experiments* [C]. Springer Verlag, Singapore, 1998. 127–137.
- [32] Mulawka J J, Wasiewicz P, Plucienniczak A. Another logical molecular NAND gate system [A]. *Seventh International Conference on Microelectronics for Neural, Fuzzy and Bio Inspired Systems* [C]. Granada, Spain, 1999. 340–346.
- [33] Smith E A, Kyo M, Kumasawa H, Nakatani K, Saito I, Corn R M. Chemically induced hairpin formation in DNA monolayers [J]. *J. Am. Chem. Soc*, 2002, 124(24): 6810–6811.
- [34] W Liu, S Wang, J Xu. A new DNA computing model for the NAND gate based on induced hairpin formation [J]. *BioSystems*, 2004, 77(3): 87–92.
- [35] Baum E. building an associative memory vastly larger than the brain [J]. *Science*, 1995, 268(5210): 583–585.
- [36] Reif J H, LaBean T H. Computationally inspired biotechnologies: improved DNA synthesis and associative search using error correcting codes and vector quantization [A]. *Lecture Notes in Computer Science* [C]. Springer, 2001. 2054. 145–172.
- [37] Reif J H, LaBean T H, Pirrung M, Rana V S, Guo B, Kingsford C, Wickham G S. Experimental construction of very large scale DNA databases with associative search capability [A]. *Lecture Notes in Computer Science* [C]. Springer, 2002. 2340. 231–247.
- [38] 刘文斌. DNA 计算中的编码问题及模型研究 [D]. 华中科技大学博士学位论文. 2004.
- [39] Sakakibara Y. et al. Intelligent DNA chips: logical operation of gene expression profiles on DNA computers [J]. *Genome Informatics*, 2002, 11(23): 33–42.
- [40] Benenson Y, Paz Elizur T, Adar R, et al. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules [J]. *Nature*, 2001, 414(6862): 430–434.
- [41] Benenson Y, Gil B, Ben-Dor U, Adar R, Shapiro E. An autonomous molecular computer for logical control of gene expression [J]. *Nature*, 2004, 429(4): 423–429.

作者简介:

刘文斌 男, 博士后, 副教授, 2004 年获华中科技大学博士学位, 目前在温州大学计算机科学与工程学院工作, 研究领域为 DNA 计算、神经网络、遗传算法及生物信息学. E-mail: wlbj@mail.hust.edu.cn

朱翔鸥 男, 硕士, 讲师, 目前在温州大学计算机科学与工程学院工作, 主要从事智能计算及生物信息学方向的研究. E-mail: zhuxo@wz.zj.cn