



体内生物分子计算 系统的原理、进展和展望*

文 / 刘向荣^{1,3} 索娟^{1,3} 柳娟² 李子铭^{1,3} 曾湘祥¹

1 厦门大学信息学院计算机科学系 厦门 361005

2 厦门大学物理与机电工程学院机电工程系 厦门 361005

3 厦门大学深圳研究院 深圳 518057

【摘要】 体内生物计算模型是基于生物体内各种生化分子以特定的形式互相协作、处理信息的能力而出现的一种新的计算模型,是近年来计算机科学与分子生物学交叉产生的前沿研究领域。该领域的研究使得人们可以深入理解生物体信息处理能力以及获得对这种能力的有效操控,这在计算机科学、生物学、医学上有着深远的影响。文章介绍了近几年在体内构建分子逻辑电路、分子状态机等方面的研究进展,并对未来的发展方向进行了展望。

【关键词】 生物分子计算,体内,分子逻辑电路,分子状态机

DOI 10.3969/j.issn.1000-3045.2014.01.012

1 引言

计算机科学与技术从来没有停止过革新与进步。从结绳记事到算盘,从计算尺到机械式计算装置,计算与计算机的历史源远流长。从电子管到晶体管,再到集成电路,进而超大规模集成电路,体现着人们在计算方面的不懈追求。随着人们在计算理论和装置方面取得的卓越成就,在电子电路和处理信息、解决问题之间构建的坚实联系极大地促进了人类社会经济的发展。

同时,人类也一直渴望利用尺度更小的分子

进行信息处理。1961年诺贝尔奖获得者、著名理论物理学家Richard Feynman在题为“在底部还有很大空间”的演讲中,就提出了在分子水平上进行计算的概念^[1]。20世纪中期提出的中心法则描述了遗传信息在DNA、RNA和蛋白质之间的流动,1970年巴尔的摩发现的逆转录酶进一步完善了当时的中心法则。近年来,科学家们发现了大量隐藏在DNA序列之中或之外更高层次的遗传信息,如非编码RNA、DNA甲基化和组蛋白修饰等遗传学信息。这些发现在对中心法则发起挑战的同

* 基金项目:国家自然科学基金(60971085,61202011,61071151),福建省自然科学基金(2010J01350,2011J01334),深圳市基础研究计划(JC2010060308558A),教育部博士点基金(20120121120039)

修改稿收到日期:2014年1月5日

时,也极大丰富了现代生命科学研究的内容。 $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow \text{蛋白质}$ 的遗传信息流动,是生物保持物种稳定的转录信息流,而蛋白质 $\rightarrow \text{DNA} \rightarrow \text{RNA}$ 及蛋白质 $\rightarrow \text{RNA} \rightarrow \text{DNA}$ 的信息流动,是促使生物体自我调节、不断进化的信息流。正是由于蛋白质、DNA、RNA等生物分子之间的相互作用以及与环境的作用,才使得生物从无序到有序、从低级到高级、从简单到复杂,形成了丰富多彩的生命世界。

随着分子生物学和遗传工程理论与技术的迅速发展,科学家对细胞内的各种蛋白质、核酸等分子的相互作用以及引起细胞行为变化的机制已有了相当的理解,而且在很大程度上已经能够操控这种机制。从生物学看来,是遗传变异,是基因工程。如果将其看作基于规则的物理状态变换,那么就是计算。计算就是映射或基于规则的符号串的变换过程。所谓的符号就是特定的物理状态,映射或符号变换就是从一种物理状态变换到另外一种物理状态的过程。如果我们把生物体内各种分子的相互作用规则看作是特定的“算法”的话,那么,特定的细胞行为实际上就可以看作是执行特定自然“算法”的一种“计算”。这样,在我们周围就存在着形形色色的“生命计算机”。

生物体内DNA、RNA、蛋白质等分子的相互联系、相互作用构成的网络是细胞表现出众多重要生理行为的结构基础。体内生物分子计算将细胞内分子网络中信息的传输、储存、放大、整合等大量任务看成是一种计算过程。本文着重分析讨论在生物细胞体内利用生物分子构建复杂计算模块以及相应的传感器和执行器的研究工作,首先介

绍体内生物分子计算系统的基本原理和潜在应用,然后讨论体内生物分子计算的研究进展,最后探讨其所面临的挑战。

2 体内生物分子计算系统基本原理及其研究进展

体内分子计算是基于系统生物学、化学反应网络和控制理论交叉形成的新型计算模式,其目的是为了获得基于分子技术的信息处理能力。体内分子计算装置可以执行多种监测、处理和控制任务。一个常见的任务是在特定的细胞内及细胞外环境下产生一定的生理效应。一个简单的例子是细胞在给定的时间对环境条件做出反应。如图1所示,当基因A是活跃的,基因B是不活跃的,基因C突变产生一定的效应。从输入到输出的映射可以通过以下方式逐步复杂化,允许不同的条件产生同样的结果,或者明确地考虑时间因素。例如,基因C的突变是在基因B变成不跃、基因A变成活跃之后发生的。

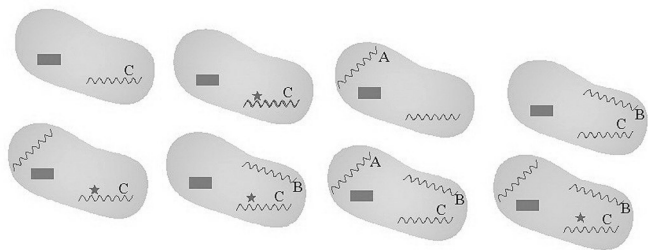


图1 多输入分子逻辑运算过程

此外,映射可以包含“活跃”或“不活跃”状态的量化阈值,或者也可以整合活性。根据不同的应用,作用本身可以实现“全有、全无或渐变”。许多领域将受益于这些工具,包括细胞重编程、疾病诊断和治疗、环境监测、组织工程和活细胞实时测量等。最近的一个例子设计了一个基因原型电路,可以对输入的5个疾病标志进行运算,最后用于识别和消灭癌细胞^[2]。



中国科学院

可以设想用分子计算机实现更复杂的任务。例如,分子计算机可以接受聚合物像是DNA或RNA作为它的输入,在某些特定的细胞条件下,可以修改或生成一个新的聚合物(图2),相应位置的碱基A变成了T,其序列变化恰好反映这些条件。它可能是一个DNA序列^[3],记录细胞分裂的次数^[4]或是多肽序列,为了响应环境压力、更好地适应压力而改变序列编码。类似的程序改变也可能在调控DNA时发生,来改变基因调控程序。



图2 生物分子图灵机

图3显示了基于miRNA细胞分子计算的基本框架^[2]:一个抽象的网络方框图;对单个网络节点的功能描述;详细的结构赋值;还有必须的实验装置,包括实验所需材料,以及它们的数量和实验方法。在图3中,计算模型通过miRNA的调控反应下,对专门的输入进行了应答,整个过程被映射成细胞体内的生化反应过程。

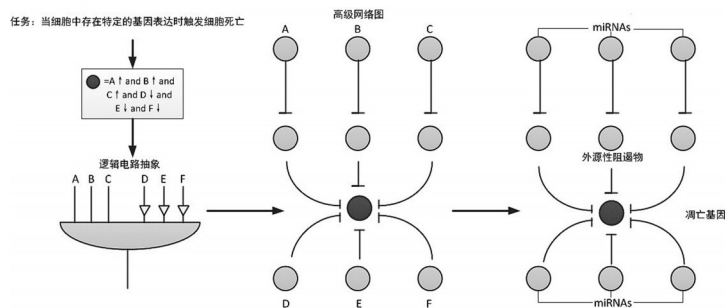


图3 基于miRNA细胞分子计算方框图^[2]

根据实现的功能以及理论和生物实现,体内生物分子计算的研究进展可以分成以下两类。

2.1 体内分子逻辑电路

逻辑电路可以实现逻辑运算的功能。下列分子电路可以执行简单的操作。数据通过导线在小型计算单元(称为“门”)之间传输。电路模型类似于耦合化学反应,物质的浓度相当于电路的赋值,物质之间的相互作用相当于电路中的导线^[5-7]。值

得注意的是,特别设计的电路和其分子可以实现存储器的功能,这使得生物分子可以具有等价于图灵机的计算能力^[8-10]。分子计算的数字电路包括酶催化级联逻辑^[11](图4),A产生物质B需要E1催化,B产生物质C需要E2催化,C产生物质D需要E3催化。在整个过程中,所有的酶(E)经过共同作用最终得到产物D,D的作用是将物质S转换为物质P。如果缺少酶E中的任何一种,都不会形成物质D,则S也无法转化为P。

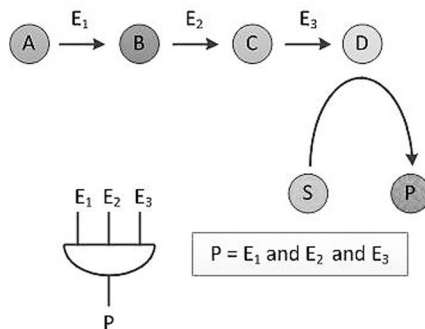
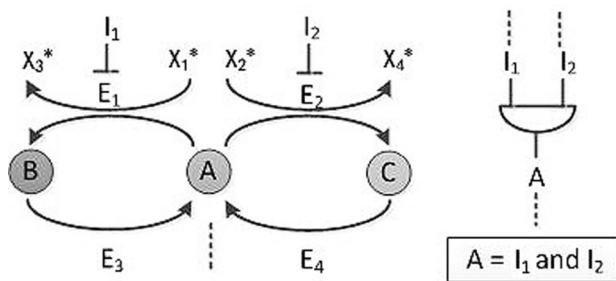
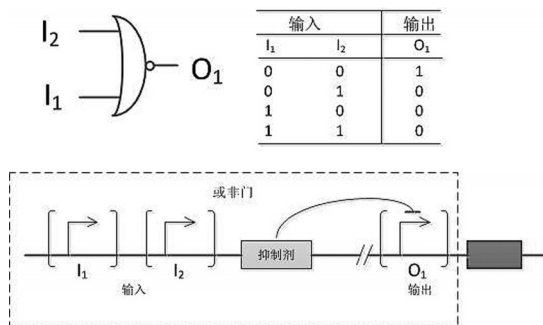


图4 基于酶催化的分子逻辑与运算^[11]

文献[12]提出了基于循环的酶催化反应的与(AND)门(图5),X物质是过量的,假定其浓度是恒定的。A、B、C是反应E1、E2、E3、E4的反应物或者产物。I1、I2为反应E1、E2的抑制剂,可以抑制物质A的消耗,而E3、E4反应不会受到影响,因而A会不断累积。

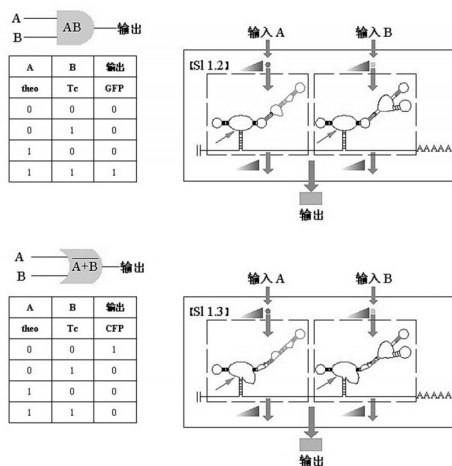
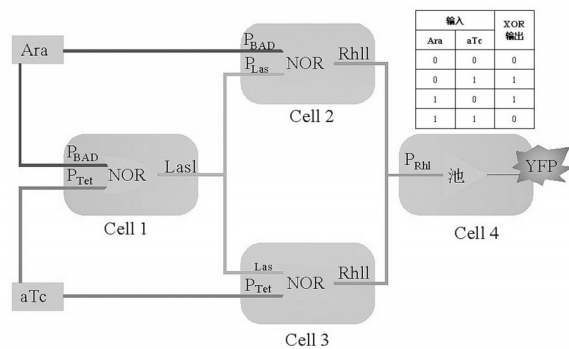
文献[13]提出了基于转录的常用门,如或非门(NOR)等标准形式的电路,如图6所示,输入I和输出O都是启动子。在上游串联的启动子I可以驱动转录抑制因子的表达,这就实现了或(OR)门的功能。又因为抑制剂的存在阻碍了下游启动子O的功能,因而实现了或非(NOR)的功能。

以RNA为中心的开关^[14-16],近来引起了人们的关注,主要原因是:体积小,模块化和敏感性的输入如代谢产物、RNA、蛋白质。一个典型的例子是双功能顺式作用的核糖开关,通过转录终止、核

图5 基于循环酶催化反应的与门^[12]图6 利用转录抑制因子实现的或非(NOR)门^[13]

糖体结合位点堵塞或者自我裂解来控制其宿主基因,通过配体结合来实现基因控制。通过工程的核糖开关的串联已经实现了多种两输入的门电路^[17]。如图7所示,两个RNA设备,分别执行与门、异或门操作,主要通过连接两个缓冲区来响应不同的输入和与之相关的真值表。

文献[13]实现了一个分布式逻辑电路(图8),通过通用的或非门来实现异或门运

图7 基于RNA的开关与电路^[17]图8 基于生物蛋白的逻辑电路^[13]

算。有4个部分——每个部分含有一个单一的菌株,各菌株在两个活化辅助小分子之间实现或非门,并输出一个小分子。规定计算从左到右进行,每一层通过密度信号进行交流。输入(Ara和aTc)均匀地添加到板上。

文献[14]设计的一个与逻辑电路(图9),涉及两种类型的细胞,分别对应两种刺激(NaCl和雌二醇),使用信息素(α 因子)作为布线分子。细胞按比例投入,输入(NaCl和雌二醇)也在同一时间添加。NaCl的存在刺激细胞1产生信息素(身份),被细胞2接收。此外,细胞2具备识别另一个外部输入(雌二醇)的能力,通过FUS3的产生和激活,产生最终输出。只有在两个输入都存在的情况下才产生最后输出。

质粒是染色体外能够进行自主复制的遗传单位,正是由于质粒DNA可以人工构建多种特征位,才使得其能在分子水平进行计算^[18]。通过核酸内切酶与连接酶的作用,可产生两种状态,分别用0和1来表示这两种状态,这样,每个质粒体与传统计算机中k-位数据寄存器作用相同。Head等人于2000年利用质粒DNA分子的环状结构建立了图的最大独立集问题的计算模型^[19],并且

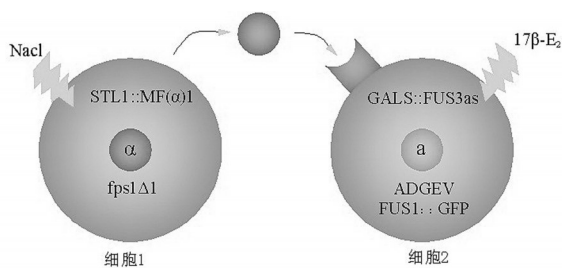


图9 基于细胞的与逻辑电路^[14]

抽象成一般的质粒DNA计算的概念如下:设P是一个质粒体,正整数 k 和 S_1, S_2, \dots, S_k 是P的 k 个不重叠的子段,即假设对每个 $i, 1 \leq i \leq k$,核苷酸序列 S_i 在质粒体P的其他位置不出现(图10),这样选择的子段称为质粒体的位。整个计算从含有大量而且相同的 k -位质粒体试管开始。

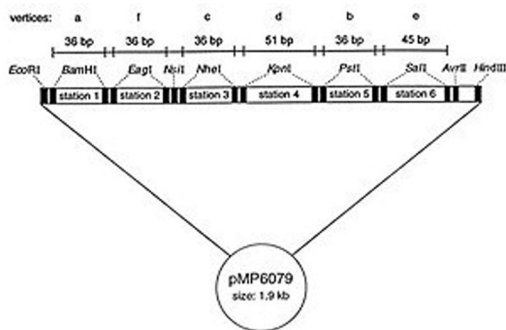


图10 拥有6个位的计算质粒^[19]

国内学者相继建立了基于质粒DNA计算的其他几种模型,包括图的最大匹配问题的质粒DNA计算模型^[20]、最大权图问题的质粒DNA计算模型^[21]。上述3个模型中,计算是在带有质粒溶质的水溶液中进行,质粒DNA分子保持双链结构。只有在生成解空间并大量复制库链时是在大肠杆菌中体内进行的,计算部分还是在体外进行的。另外,在一些常规的生物操作和乳糖操纵子调控模型、RNA干扰技术等的基础上,国内学者提出了求解图最小支配集的活体DNA计算模型(图11)。通过构建一个基因调控网络,经编码、合成、DNA重组、细胞培养和转染等一系列的生物操作,得到代表图的最小支配集的分子集合^[22]。

Henkel 等人在质粒内构建了一个开放阅读

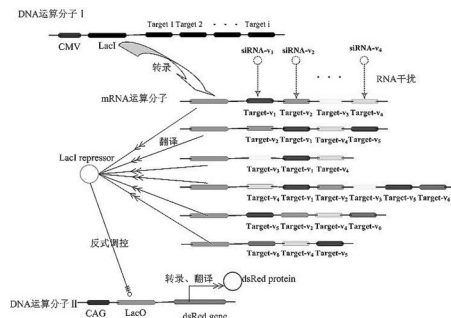


图11 极小支配集活体生物分子计算设计图^[22]

框,在强诱导启动子的控制下表达,求解了一个最小支配集的实例^[22]。2007年,他们又在质粒上构建了背包问题的模型,通过表达蛋白质获得问题的解^[23]。在质粒DNA计算中,一个主要的问题是检测输出分子。文献[19]的计算过程中输出分子依然是DNA分子,而DNA指导合成蛋白质。相比而言,蛋白质比DNA具有更高的信息密度(图12)。通过转录翻译系统,计算可以与细胞体内的基因网络联系起来。

Becskei 等在埃希氏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^[24]。他们首先根据控制系统设计了一个电路,带负反馈和不带反馈的基因调控网络。并且在大肠杆菌里面将阻遏物 TetR 与绿色荧光蛋白 EGFP 融合表达,在EGFP的启动子的下游放置两

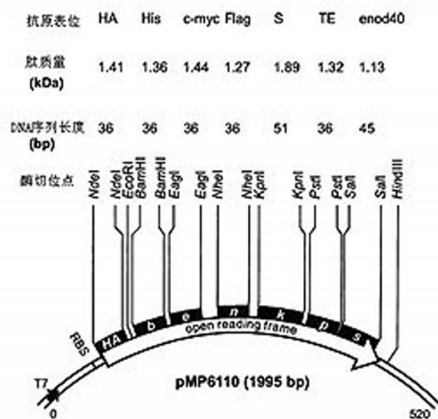


图12 质粒pMP6110上的计算区域^[19]

个 TetR 的操纵子(teto-1, teto-2), 实现了负反馈调控(图 13)。

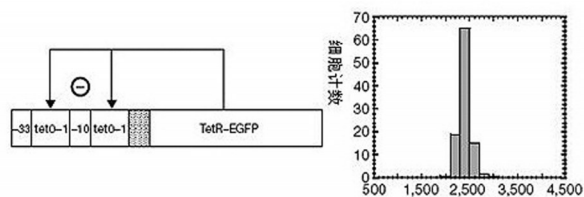


图 13 TetR-EGFT 自调控网络^[24]

Elowitz 等用 3 个转录阻遏系统设计了一个振荡网络^[25]。在图 13 的左边, 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因 *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。图 14 右边是一个输出网络, 蛋白 TetR 的量将转化成绿色荧光蛋白 GFP, 以便定量的监测。

上述基因电路分别由 1—3 个阻遏系统构成, 分别组建了数字电路中最简单的逻辑电路。但随着电路的级联增加, 基因网络的复杂性增加, 其构建过程面临许多困难。根本原因是这些分子电路是在活体细胞中进行, 而生化反应的许多参数尚不完全清楚, 至今, 仅有几种背景清楚的基因可用于基因电路设计。另外, 基因电路的在体内进行, 必然对宿主细胞的正常生理行为造成影响。

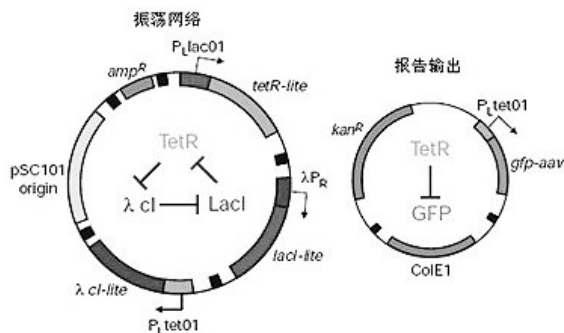


图 14 振荡网络^[25]

2.2 分子状态机

状态机用于在特定规则下处理符号, 文献[26]和[27]已经证明利用核酸系统的转录和翻译反应, 可以实现分子状态机。目前也有通过生物实验实现了简单的、只读的模型, 如分子有限状态机^[28]。通过特定的符号、状态和状态转换的分子编码, 研究者们已提出若干分子图灵机的理论模型^[29, 30]。

这些模型利用如 RNA 剪切的机制实现磁带特定位置上的符号改写, 这些设计有待生物实验的验证。

研究者提出了基于磁带的生化状态机。该机器在其规格内是完全可编程实现的, 包括两个符号的字母表和两个可能的状态。这台通过传感输入通道加强后的状态机可以理解的信号是原始的生物信号, 是 mRNA 级别的^[31-33]。由此产生的系统是第一个功能齐全的“传感器-计算-驱动”循环模式的生化原型。当计算环境中检测出特定的输入条件组合后, 该系统会产生一个特定的生物活性分子(如图 15)。自动机构件块也被应用于分子级别的编程语言中^[35]。

事件触发的生物状态机计算。这个概念已经被用来探索将重组酶和转化酶作为状态转化开关, 将衬底 DNA 分子作为状态指示器。研究表面具有 10 个转化酶的假定系统可以编码为 107 个状态^[34]。转化酶的作用是可逆的, 造成两个相反方向的 DNA 序列之间的一种平衡和不同状态的混合。在一项研究中, 一组转化酶被用来计算酵母菌中的化学信号数^[36]。在这个系统中, 一个转化酶基因的失活和另一个基因被激活是并发的, 从而导致高效率的转换和产生所需的特定过渡序列(图 16)。

第一个信号诱导促进剂 P1 驱动

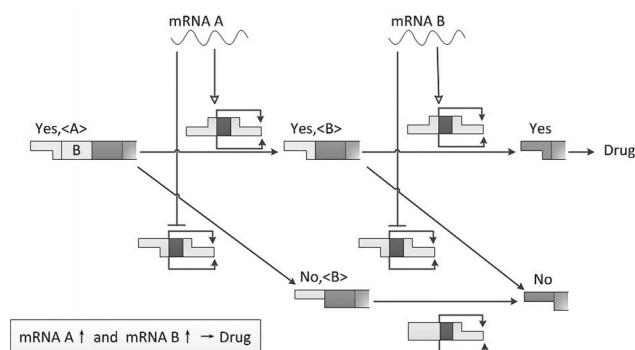


图 15 基于环境传感器的DNA有限自动机原理图^[34]

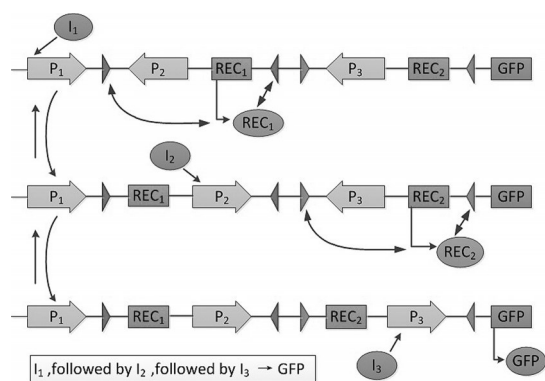


图 16 位点专一的重组酶计数器^[36]

重组酶 *Rec1* 的表达,在 *Rec1* 识别点旁边存在反向的促进剂 P2。这样 *Rec1* 的表达触发 DNA 反演,灭活 *Rec1* 基因并激活促进剂 P2。P2 同样也需要信号诱导,驱动第二个重组酶 *Rec2* 表达。*Rec2* 识别点旁边同样存在反向促进剂 P3。*Rec2* 激活 P3, P3 在第三个信号的诱导下驱动 GFP 的表达。I 是输入。

3 总结和展望

在细胞从生长发育到成熟凋谢这一过程中,以遗传信息携带者 DNA、RNA 为核心,以及相关辅助分子构成的核酸系统,起着分子层次信息处理和调控的中心作用。生物分子虽然单个反应比较缓慢,但整体反应具有极大并行性;作为遗传信息携带者的核酸分子的反应以杂交反应为主,具有很高的特异性,长久以来保持着物种的相对稳定;4 种碱基以及严格的配对关系,拥有强大编码

能力和潜在的巨大数据存储能力;其线宽在 10^{-1} 纳米级,预计将比由于受物理定律、工艺水平限制出现的电子芯片极限尺度低 1—2 个数量级。这些性质使得我们可以研究构建基于核酸系统的分子计算机,用于在分子层次解决问题和处理信息。

通过上面的叙述可以看到,在生物体内利用模式生物的基因调控网络,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。但该研究领域,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学反应之间建立联系,以实现生化检测、医学诊断等潜在应用,这是开展其实际应用的关键所在;由于生化反应是一个动态可逆过程,在创建级联分子电路时,编码信号的分子数量会逐步减少,即分子信号强度会逐级衰减;如何有效重建核酸分子逻辑电路传递的信号,构建多层次级联的分子电路,这些问题的解决是拓展其实际应用的关键所在。

在生物体内从事分子计算研究,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,从计算的视角思考生命的本质。生命的本质只是物质以特定的形式组织起来派生的范畴。这种组织原则完全可以用算法或程序的形式表达出来。冯诺伊曼设想了一台巨大的细胞自动机,其按着一定的规则运行。冯诺伊曼证明,如果自我繁殖是生命的本质特征,那么这个特征完全可以由细胞自动机获得。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都有着广泛的潜在应用。这种细胞体内的计算能力和编程控制,在深入理解细胞自然的生命过程的同时,可以修饰改变细胞的行为,这些将可能对人类带来一些深远的影响。

参考文献

- 1 Feynman R P. There's plenty of room at the bottom, in Minaturization, Gilbert D H, ed. New York: Reinhold 1961, 282-296.
- 2 Xie Z, Wroblewska L, Benenson Y. Multi-input RNAi-based logic circuit for identification of specific cancer cells. *Science*, 2011, 333:1307-1311.
- 3 Shapiro E, Benenson Y. Bringing DNA computers to life. *Sci. Am.*, 2006, 294:44-51.
- 4 Voigt C A, Keasling J D. Programming cellular function. *Nature Chem. Biol.*, 2005, 1: 304-307.
- 5 Monod J, Jacob F. General conclusions teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1961, 26: 389-401.
- 6 Glass L, Kauffman S A. Logical analysis of continuous, nonlinear biochemical control networks. *J. Theor. Biol.*, 1973, 39:103-129.
- 7 Kauffman S, Peterson C, Samuelsson B. Random Boolean network models and the yeast transcriptional network. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003, 100: 14796-14799.
- 8 Ptashne M. Principles of a switch. *Nature Chem. Biol.*, 2011, 7:484-487.
- 9 Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, 403:339-342.
- 10 Ajo-Franklin C M, Drubin D A, Eskin J A et al. Rational design of memory in eukaryotic cells. *Genes Dev.*, 2007, 21:2271-2276.
- 11 Sugita M. Functional analysis of chemical systems in vivo using a logical circuit equivalent. II. The idea of a molecular automaton. *J. Theor. Biol.*, 1963, 4:179-184.
- 12 Arkin A, Ross J. Computational functions in biochemical reaction networks. *Biophys. J.*, 1994, 67: 560-578.
- 13 Tamsir A, Tabor J J, Voigt C A. Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical 'wires'. *Nature*, 2011, 469:212-215.
- 14 Regot S, Macia J, Conde N et al. Distributed biological computation with multicellular engineered networks. *Nature*, 2011, 469:207-211.
- 15 Davidson E A, Ellington A D. Synthetic RNA circuits. *Nature Chem. Biol.*, 2007, 3: 23-28.
- 16 Isaacs F J, Dwyer D J, Collins J J. RNA synthetic biology. *Nature Biotech.*, 2006, 24: 545-554.
- 17 Win M N, Smolke C D. Higher-order cellular information processing with synthetic RNA devices. *Science*, 2008, 322:456-460.
- 18 Paun G, Rozenberg G, Salomaa A. DNA Computing- New Computing Paradigms, Berlin: Springer-Verlag, 2005.
- 19 Head T, Rozenberg G B, Ladergroen R B. Computing with DNA by operating on plasmids. *BioSystems*, 2000, 57:87-93.
- 20 高琳,马润年,许进. 基于质粒求解最大匹配问题的DNA 算法. *生物化学与生物物理学进展*, 2002, 29(5): 820-823.
- 21 马润年,张强,许进. 图的最大权图的DNA 计算. *电子学报*, 2004, 32(1): 1-16.
- 22 Xiangrong L, Shudong W, Fang X. A DNA computing model in vivo for graph minimum dominating set problem. *计算机学报*, 2009, 32(12):2325-2331.
- 23 Henkel C V, Bladergroen R S, Balog C I A. Protein output for DNA computing. *Nat. Comput.*, 2005, 4: 1-10.
- 24 Henkel C V, Back T, Joost N. DNA computing of solutions to knapsack problems. *BioSystem*. 2007, 88: 156-162.
- 25 Becskei A, Serrano L. Engineering stability in gene net-



中国科学院

- works by autoregulation. *Nature*, 2000, 405(6786): 590-594
- 26 Elowitz M B, Leibler S A. Synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, 403(6767): 335-339
- 27 Stahl W R, Goheen H E. Molecular algorithms. *J. Theor. Biol.*, 1963, 5: 266-287.
- 28 Baer R M, Martinez H M. Automata and biology. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1974, 3: 255-291.
- 29 Benenson Y, Paz-Elizur T, Adar R et al. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules. *Nature*, 2001, 414:430-434.
- 30 Bennett C H. The thermodynamics of computation — a review. *Int. J. Theor. Phys.*, 1982, 21: 905-940.
- 31 Shapiro E, Karunarathne K S G. Method and system of computing similar to a Turing machine. US Patent 6266569, 2001.
- 32 Benenson Y. RNA-based computation in live cells. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2009, 20: 471-478.
- 33 Benenson Y, Gil B, Ben-Dor U. An autonomous molecular computer for logical control of gene expression. *Nature*, 2004, 429: 423-429.
- 34 Gil B, Kahan-Hanum M, Skirtenko N. Detection of multiple disease indicators by an autonomous biomolecular computer. *Nano Lett.*, 2011, 11:2989-2996.
- 35 Adar R, Benenson Y, Linshizet G et al. Stochastic computing with biomolecular automata. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004, 101: 9960-9965.
- 36 Ham T S, Lee S K, Keasling J D. Design and construction of a double inversion recombination switch for heritable sequential genetic memory. *PLoS ONE*, 2008, 3:25-29.
- 37 Ran T, Kaplan S, Shapiro E. Molecular implementation of simple logic programs. *Nature Nanotechnol*, 2009, 4:642-648.
- 38 Yokobayashi Y, Weiss R, Arnold F H. Directed evolution of a genetic circuit. *Proc Natl Sci USA*, 2002, 99(26): 16587-16591.
- 39 Weiss R, Basu S, Hooshangi S. Genetic circuit building blocks for cellular computation, communications and signal processing. *Nat. Comp.*, 2003, 6(2): 1-40.
- 40 Buchler N E, Gerland U, Hwa T. On schemes of combinatorial transcription logic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100:5136-5141.
- 41 Anne C. Automata make antisense. *Nature*, 2004, 427: 351-352.
- 42 Kramer B P, Fischer C, Fussenegger M. BioLogic gates enable logical transcription control in mammalian cells. *Biotechnol. Bioeng.* 2004, 87:478-484.
- 43 Keller R, Leonidas B, Rohan M. A universal RNAi-based logic evaluator that operates in mammalian cells. *Nature Biotechnology*, 2007, 25(7):795-801.

Principles, Progress, and Prospect of Biomolecular Computing Systems in Vivo

Liu Xiangrong^{1,3} Suo Juan^{1,3} Liu Juan² Li Ziming^{1,3} Zeng Xiangxiang¹

(1 Department of Computer Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China

2 Department of Mechanical and Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

3 Shenzhen Research Institute, Xiamen University, Shenzhen 518057, China)

Abstract Biomolecular computing model in vivo is an emerging computing model inspired from the biological phenomena that the biochemical molecular in living perform computation, communications, and signal processing collaboratively. The study may have far-reaching influence in computer science, biology, and medicine. This paper reviews recent computing models which are proposed to work at the cellular level for biomolecular logic circuits and biomolecular automata. The future research directions on in vivo biomolecular computing are also presented.

Keywords biomolecular computing, in vivo, molecular logic circuits, molecular state machine

刘向荣 厦门大学信息学院计算机系副教授, 博士。1978年出生。目前主要从事生物计算、生物信息学等方面的研究工作。近年发表学术论文20余篇, 主持国家自然科学基金和中国博士后基金各1项, 获省自然科学奖一等奖和省科技进步奖二等奖各1项。E-mail: xrliu@xmu.edu.cn