

关于生物酶计算的报告

于士翔 1700011789

化学与分子工程学院

2020/2/22

摘要 生物计算指基于生物分子系统本身所具有的信息处理机制开发的新计算模式。作为生物计算的一个相对新的分支领域，酶计算利用酶反应级联模拟计算机运算中的布尔逻辑进行信息处理。本文讨论了酶计算的生物学与机器逻辑基础，介绍了酶计算在生物医药领域的应用研究实例，讨论了当前酶计算的不足与未来发展方向。

关键词 生物计算； 酶计算； 模拟信息处理

■ 酶计算的基本原理

由于酶反应速度极快，且大多酶反应较彻底，针对反应物种可以很容易地定义布尔逻辑中的 0、1 信号。一种较为理想的定义是将反应物种不存在或浓度极低的状态定义为逻辑 0，而将物种浓度较高的状态定义为逻辑 1，具体的浓度值可通过实验进行优化。定义了 0、1 信号后，就可以基于酶催化反应设计各种逻辑门。具体而言，“或”逻辑门可通过两个反应物不同而产物相同的酶反应达到，“与”门则可通过需两种反应物参与的酶反应达到。图 1 中分别给出了对应“或”和“与”逻辑门对应的酶反应实例示意图。图中“与”门所对应的酶催化反应需要麦芽糖（Maltose，输入 A）与磷酸（Pi，输入 B）的共同存在才能在麦芽糖磷酸化酶（MPh）的催化下发生，生成产物葡萄糖（Glc，输出）和 1-磷酸葡萄糖（Glc-1-P）¹；“或”门则是利用葡萄糖（输入 A）和 6-磷酸葡萄糖（Glc6P，输入 B）在葡萄糖/6-磷酸葡萄糖脱氢酶（GDH，G6PDH）氧化过程中都会产生 NADH（输出）的特点，将两个反应关联在一起，得到“或”逻辑门²。现已设计了多个生物催化反应级联，模拟包括在“或”“与”“与非”“或非”“受控非门”内的多种逻辑门³。

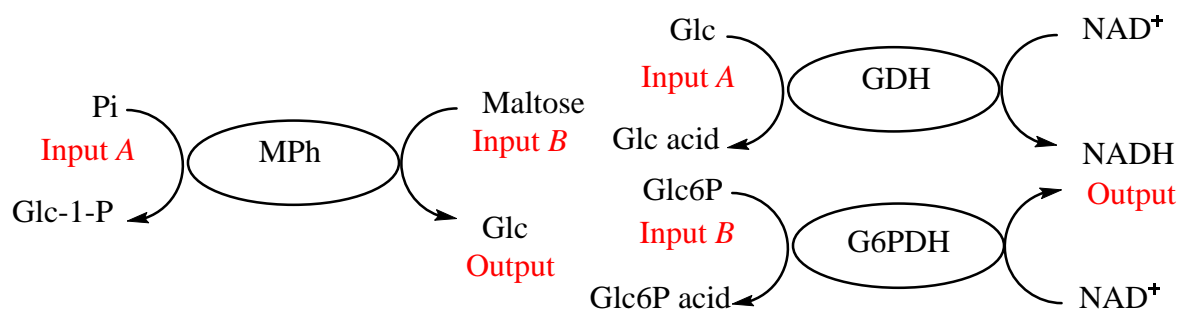


图 1 左：对应“与”门的麦芽糖磷酸化反应；右：对应“或”门的葡萄糖/6-磷酸葡萄糖氧化反应

若偶联多个化学反应，其对应的逻辑门即可彼此级联为逻辑网络。例如，将 MPh 催化下的麦芽糖磷酸化反应，Glc 在氧气存在下的氧化反应与辣根过氧化物酶催化下的 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺氧化反应偶联。利用第一步麦芽糖（输入 A）与磷酸（输入 B）反应产生的 Glc 与第二步中的氧气（输入 C）反应，再将第二步反应产物过氧化氢与第三步中的 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺（TMB，输入 D）反应，得到最终产物氧化态四甲基联苯胺（TMB_{ox}，输出）。这样就构造了一个由三个“与”门构成的简单逻辑网络⁴。事实上，利用更复杂的生化反应级联模拟更复杂的数据处理网络是完全可行的⁵。

■ 酶计算的应用研究

• 利用酶逻辑门进行生物医学分析

利用酶计算可以将生物体内的信息处理简化，特别是在存在多种信号分子的情况下，利用酶计算可以大大简化表征过程。在生物体内的逻辑门设计要较复杂一些，通常逻辑 0 被认为是完全没有化学输入，逻辑 1 被定义为方便地高浓度输入，以允许输出信号的 0 和 1 值良好分离，然而在生物体内大多生物分子都保持着一定的生理浓度。因此可以将正常生理状态下的浓度定义为逻辑 0，而将病理状态下的浓度定义为逻辑 1。对逻辑 0、1 进行定义后，利用简单的逻辑网络即可实现生物信号的处理。

例如, 肝损伤发生时的生物信号分子为丙氨酸转氨酶 (ALT) 和乳酸脱氢酶 (LDH), 只有在这两种分子的生理浓度同时达到较高水准时才能说明肝损伤的发生。根据实验结果可定义对应逻辑 0, 1 的生物分子浓度, 对应 ALT 为 0.02 和 2 U mL^{-1} , LDH 为 0.15 和 1 U mL^{-1} 。利用 ALT 与 LDH 所催化的反应级联, α -酮戊二酸在 ALT 催化下转变为谷氨酸, 同时丙氨酸转化为丙酮酸。上一步反应产生的丙酮酸在 LDH 催化下被 NADH 还原为乳酸。经过两步反应, 生物体内的 NADH 浓度大大下降, 因此可以以 NADH 浓度降作为肝损伤的判断依据, 为使这一判断更加明显, 可以利用 G6PDH 催化氧化 Glc6P, 使体系中 NADH 的初始浓度较高。这样不需分别测量生物体内 ALT 与 LDH 浓度, 只需测量 NADH 的浓度即可判断是否存在肝损伤, 就是使用了简单的“与”逻辑门进行生物医药分析的手段⁶。

■ 酶计算的应用前景与问题

• 酶计算的应用前景

正如上文所提到的, 酶计算可以用于进行生物体内的简单信号分析与处理, 使生物分子的信号分析可以在细胞内进行, 从而对特定生物医学问题给出明确的是或否的回答, 简化医学诊断的流程。

此外, 酶计算还可以作为接口材料, 成为对生化信号的特定组合做出逻辑相应的智能接口⁷。利用酶催化反应与可切换电极和信号相应材料集成, 可以制成由特定生物信号分子控制的智能系统, 如可以识别体内特定信号分子而释放的智能药物, 智能膜系统, 生物电极与智能燃料电池等。可以利用酶反应级联模拟细胞膜表面的蛋白质复合体, 以一种特定水解酶或氧化还原酶发挥“阀门”或“转换器”功能, 而剩余的酶分子作为控制阀门的“开关”, 从而达到特定环境下开关跨膜物质传导与生物电子信号相转换的作用。

• 酶计算目前面对的问题与挑战

最初, 研究分子计算机, 特别是基于 DNA 分子开发 DNA 计算机的目的是实现大规模并行数据处理, 从而提高运算效率。然而, 复杂分子, 特别是生物大分子, 体积相对较大, 导致由其搭建的处理系统复杂度有限, 同时大型信息处理网络的组装变得困难。这些困难也同样制约了酶计算的应用, 导致酶计算在纯计算方面的应用难度较高。

即使是在生物传感领域, 酶计算的应用也有其局限性。生物体内的生理环境长期保持动态平衡, 在上文的生物医药分析应用中, 逻辑 0 应与正常生理浓度相对应, 逻辑 1 应定义为病理时升高 (或在某些情况下降低) 的生物信号分子浓度。这将导致酶催化反应不论在 0, 1 状态下都在进行, 进而使得输出 0, 1 间隔很窄, 对判断结果造成困难。

■ 评价与结论

目前, 相当一部分的酶计算研究集中在原理研究与生物医药应用研究上。然而, 这些研究往往集中在利用酶反应级联与逻辑信号处理改变检测的信号分子种类, 进而减少需测量的分子数。然而, 由于生物体内各物种的动态平衡的存在, 利用酶反应逻辑信号处理变得很困难, 在体外可以通过加入额外的酶或额外的反应物以提高浓度, 但这种调整在体内很难实现。此外, 现代医学已经围绕大多数重要信号分子建立了完善的监测体系。在这种完善体系的基础上, 利用酶计算进行此类“改进”的必要性仍是需要讨论的。针对酶计算开发智能接口的研究目前还停留在理论阶段, 但这一领域的研究前景是广阔的。利用酶分子的反应级联, 模拟细胞表面蛋白质的行为而打造一系列“智能”信号传导与处理系统, 可能作为一种未来发展的方向。

酶计算是基于酶催化反应高效, 彻底的特点建立起来的新型生物计算体系。利用酶催化反应进行生物计算在布尔逻辑原理上可能, 实际上也是可行的。由于生物大分子体积上的局限, 基于酶反应构建的逻辑处理体系在复杂度与处理速度上难以与传统电子计算机相比, 但是酶在生化反应中的不可替代的地位使得酶计算在生物传感领域仍有着广阔的应用前景。从未来发展的角度来看, 比起辅助医学信号分子的体内分析, 酶计算更适合用来开发连接生物系统的“智能”接口。

参考文献

¹ V. Privman, O. Zavalov, L. Halámková, F. Moseley, J. Halánek, E. Katz. Networked enzymatic logic gates with filtering: new theoretical modeling expressions and their experimental application. *J. Phys. Chem. B.*, **2013**, 117, 14928-14939.

² S. Mailloux, N. Guz, A. Zakharchenko, S. Minko, E. Katz. Majority and minority gates realized in enzyme-biocatalyzed systems integrated with logic networks and interfaced with bioelectronic systems. *J. Phys. Chem. B.*, **2014**, 118, 6775-6784.

³ E. Katz, V. Privman. Enzyme-based logic systems for information processing. *Chem Soc Rev.*, **2010**, 39, 1835-1857.

⁴ V. Privman, M.A. Arugula, J. Halánek, M. Pita, E. Katz. Network analysis of biochemical logic for noise reduction and stability: a system of three coupled enzymatic AND gates. *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, 113, 5301-5310.

⁵ J. Halánek, V. Bocharova, S. Chinnapareddy, J.R. Windmiller, G. Strack, M.-C. Chuang, J. Zhou, P. Santhosh, G.V. Ramirez, M.A. Arugula, J. Wang, E. Katz. Multi-enzyme logic network architectures for assessing injuries: digital processing of biomarkers. *Mol. Biosyst.*, **2010**, 6, 2554-2560.

⁶ J. Halánek, J. Zhou, L. Halámková, V. Bocharova, V. Privman, J. Wang, E. Katz. Biomolecular filters for improved separation of output signals in enzyme logic systems applied to biomedical analysis. *Anal. Chem.*, **2011**, 83, 8383-8386.

⁷ E. Katz, S. Minko. Enzyme-based logic systems interfaced with signal-responsive materials and electrodes. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 3493-3500.