

طراحی و شبیه‌سازی پردازنده‌ی مولکولی با کاشی‌های خودسامانی مبتنی بر دی‌ان‌ای جهت تشخیص ریزرناها

زهره بیکی

است [۲].

روش‌های رایج آزمایشگاهی عمدتاً بر پایه شناسایی بیومولکول‌هایی همچون دنا، رنا^۲ و پروتئین استوار هستند [۳]. از جمله روش‌های پرکاربرد در این حوزه می‌توان به الکتروفورز ژلی [۴]، فلوسایتومتری [۵] و واکنش زنجیره‌ای پلیمرز [۶] اشاره کرد. با این حال، بهره‌گیری از مدارهای زیستی مبتنی بر دنا، افزون بر دقت و سرعت بالاتر، هزینه کمتری نیز در پی داشته و امکان توسعه آن‌ها به کیت‌های تشخیصی کارآمد را فراهم می‌کند.

در میان انواع رناهای غیرکدکننده، گروهی با طول کوتاه تحت عنوان ریزرنا^۳ شناخته می‌شوند که اندازه‌ای در حدود ۲۰ تا ۲۲ نوکلئوتید دارند. این مولکول‌ها برخلاف رناهای کدکننده در فرایند ترجمه پروتئین نقشی ندارند، اما در خاموش‌سازی بسیاری از ژن‌های کدکننده پروتئین مشارکت می‌کنند [۷]. از این رو، ریزرناها به عنوان نشانگر زیستی می‌توانند ورودی مناسبی برای طراحی حسگرهای زیستی محسوب شوند.

طراحی حسگرهای زیستی مستلزم شناسایی اجزای زیستی کلیدی و تعیین روابط منطقی میان آن‌ها است که در ادامه نیازمند انتخاب بستری پردازشی مناسب خواهد بود. در سال ۱۹۷۳ بنت و همکارانش با استفاده از آنزیم‌ها موفق به معرفی ماشین تورینگ برگشت‌پذیر شدند [۸] که نقطه آغاز طراحی مدارهای زیستی به شمار می‌آید. پس از آن، پژوهشگران با بهره‌گیری از ساختارهای زیستی متنوع، مدارهای دیگری را توسعه دادند [۹]. در سال ۱۹۹۳ و پس از آن، نقش کلیدی ریزرناها در بروز انواع بیماری‌ها از جمله سرطان آشکار شد و مشخص گردید که میزان بیان برخی از ریزرناها در شرایط بیماری دچار افزایش یا کاهش می‌شود [۱۰].

نخستین بار طراحی پردازشگرهای مبتنی بر دنا برای شناسایی ریزرناها توسط همفیل و همکارانش معرفی شد. آن‌ها نوعی دروازه منطقی AND را ارائه دادند که بر اساس سازوکار «جابجایی آغازگر^۴» عمل می‌کرد و نیازی به استفاده از آنزیم‌ها یا سایر عناصر نداشت. آنان بیان داشتند که توالی ریزرناهای مورد بررسی از نظر آرایش نوکلئوتیدی فاقد بخش‌های مشترک بوده و امکان تعریف نواحی همپوشان برای آن‌ها وجود ندارد. به همین دلیل، از روش تولید «رشته‌های ورودی میانی» استفاده شد. در این روش، هر ورودی با یک دورشته‌ای واکنش داده و رشته نمادین متناظر آزاد می‌گردد.

به عنوان نمونه، حضور mir-۲۱ موجب آزاد شدن رشته میانی مرتبط می‌شود که سپس با رشته بالابر دروازه AND واکنش داده و آغازگر

چکیده: امروزه طراحی پردازشگرهای مولکولی جهت تشخیص بیماری‌ها از جمله تشخیص زودهنگام سرطان به یکی از حوزه‌ی داغ تحقیقاتی و فناوری تبدیل شده است. در این مقاله پردازنده‌های مولکولی مبتنی بر دنا معرفی شده است. ابتدا کاشی‌های خودسامانی کنترل‌پذیر و قابل گسترش طراحی شده. در این کاشی‌ها که با استفاده از رشته‌های سنجاق‌سر پیاده‌سازی شده است امکان دریافت تک رشته‌های ورودی و تولید خروجی قابل استفاده در مراحل بعد و اتصال آبخاری بین سطوح مختلف فراهم شده است. در گام بعدی با استفاده از کاشی‌های طراحی شده دروازه‌های منطقی پایه (AND, OR, NOT) طراحی شده و پردازشگر جهت تشخیص ۱۲ ریزرنای با هدف تشخیص زودهنگام سرطان پیاده‌سازی شد؛ شبیه‌سازی‌ها با ابزار VisualDSD و با مدل قطعی انجام شده‌اند. نتایج شبیه‌سازی برای مجموعه‌ی آزمایشی مدنظر دارای $PPV \approx 0.91$ و $NPV \approx 0.99$ است که نشان از عملکرد مناسب پردازشگر طراحی شده دارد.

کلیدواژه: پردازنده‌های مولکولی، تشخیص زودهنگام بیماری، خودسامانی رشته‌های دنا، محاسبات مبتنی بر دنا.

۱- مقدمه

سامانه‌های پردازشی بسته به نوع کاربرد می‌توانند بر پایه فناوری‌های گوناگون طراحی و پیاده‌سازی شوند. به عنوان نمونه، رایانه‌های دیجیتال به طور گسترده در مقاصد عمومی به کار می‌روند، در حالی که رایانش کوانتومی نقش مهمی در توسعه ابررایانه‌ها ایفا می‌کند. در مقیاس نانو نیز پردازنده‌های مبتنی بر ترانزیستورهای نانولوله کربنی در حال توسعه بوده و عمدتاً در طراحی و ساخت حسگرها مورد توجه قرار گرفته‌اند. همچنین در همین مقیاس، پردازنده‌های مولکولی، به ویژه پردازنده‌های مبتنی بر دنا^۱، جایگاه ویژه‌ای در طراحی حسگرهای زیستی یافته‌اند [۱].

فناوری‌های مبتنی بر دنا طی سال‌های اخیر به سمت توسعه ابزارهای تشخیص پزشکی با ویژگی‌هایی نظیر دقت بالا، هزینه کم، غیرتهاجمی بودن و سرعت مناسب حرکت کرده‌اند. اهمیت این موضوع در بیماری‌هایی همچون سرطان که تشخیص زودهنگام و دقیق نقشی حیاتی در درمان دارد، دوچندان است. بر اساس آمار منتشرشده از سوی GLOBCAN، تا سال ۲۰۲۴ حدود ۲/۳ میلیون نفر در ایران به سرطان مبتلا بوده‌اند و شمار مرگ‌ومیر ناشی از آن به ۸۷,۲۴۷ نفر رسیده

این مقاله در تاریخ ۵ مهر ماه ۱۴۰۴ دریافت و در تاریخ ۱۹ تیر ماه ۱۴۰۵ بازنگری شد.

زهره بیکی (نویسنده مسئول)، دانشکده مهندسی کامپیوتر، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران، (email: z.beiki@eng.ui.ac.ir).

2. RNA
3. miRNA
4. Toehold Displacement

1. DNA

کند. داده‌ها ابتدا با استفاده از تحلیل‌های زیست‌اطلاعاتی بررسی گردیدند و سپس، سیگنال تشخیصی تولید شد. در مطالعه [۲۲] نسخه بهینه‌تری از این مدار معرفی شد که قادر بود عملیات جمع و تفریق را بر اساس غلظت ریزرناها انجام دهد.

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در طراحی مدارهای زیستی مبتنی بر دنا و ریزرنا، این سامانه‌ها همچنان با محدودیت‌هایی نظیر مقیاس‌پذیری پایین، وابستگی به عناصر کمکی و دشواری در اتصال مرحله‌های پردازشی به یکدیگر روبه‌رو هستند. برای غلبه بر این چالش‌ها، رویکردهای نوینی در معماری پردازش زیستی پیشنهاد شده‌اند که یکی از برجسته‌ترین آن‌ها استفاده از «کاشی‌های خودسامانی» است. این کاشی‌ها با بهره‌گیری از ویژگی‌های ذاتی خودسامانی مولکول‌های دنا، بستری برای طراحی سامانه‌های محاسباتی کاملاً موازی فراهم می‌سازند و زمینه را برای توسعه پردازنده‌های زیستی کارآمدتر مهیا می‌کنند.

۱-۱ کاشی‌های خودسامانی

یکی از رویکردهای نوین در محاسبات زیستی، استفاده از سازوکار «خودسامانی» است که بر پایه طراحی کاشی‌های دنا شکل گرفته و به دلیل ماهیت موازی خود، امکان انجام پردازش‌های همزمان را فراهم می‌آورد. در طراحی‌های اولیه، کاشی‌های دنا صرفاً قابلیت اتصال به یکدیگر و تشکیل ساختارهای بلوری را داشتند و هیچ سازوکاری برای دریافت ورودی به صورت تک‌رشته‌های دنا یا تولید خروجی متناسب برای آن‌ها تعریف نشده بود. در این نسل، خروجی اغلب با نشانه‌گذاری روی برخی واحدها مشخص می‌شد؛ به‌گونه‌ای که وجود علامت توقف بر روی یک کاشی به معنای پایان فرایند در نظر گرفته می‌شد.

این محدودیت‌ها چالش‌های عمده‌ای را در مسیر کاربرد کاشی‌های خودسامانی در پردازش‌های زیستی ایجاد می‌کردند:

۱. عدم امکان استفاده از تک‌رشته‌های دنا به عنوان ورودی.
۲. عدم امکان تولید تک‌رشته‌های خروجی که بتوان از آن‌ها برای شناسایی یا انتقال به مراحل بعدی پردازش استفاده کرد.
۳. عدم امکان انتقال خروجی یک مرحله به عنوان ورودی مرحله‌ی بعد.

۴. چالش‌های کنترل‌پذیری در اتصال‌ها کاشی‌ها.

این کاستی‌ها سبب شدند که کاربرد کاشی‌های خودسامانی در پردازش‌های زیستی محدود باقی بماند. در این مقاله، با معرفی کاشی‌هایی جدید که علاوه بر قابلیت کنترل‌پذیری و ایجاد اتصال‌های آبشاری، امکان دریافت تک‌رشته‌های دنا و تولید خروجی مناسب را نیز فراهم می‌کنند، پردازنده‌ای طراحی شده است که توانایی شناسایی ریزرناها را دارد. این رویکرد نه تنها محدودیت‌های گذشته را برطرف می‌سازد، بلکه مسیر تازه‌ای را برای توسعه حسگرها و سامانه‌های پردازش زیستی مبتنی بر دنا هموار می‌کند.

۲- روش پیشنهادی

در این مقاله، ابتدا کاشی‌های بهبود یافته برای طراحی پردازشگر تشخیصی معرفی می‌شوند و سپس پردازشگر طراحی شده و شبیه‌سازی آن جهت شناسایی ریزرناها ارائه می‌گردد.

پنهان را آزاد می‌کند. در ادامه، در صورت وجود mir-122 رشته نمادین متناظر آزاد شده و با آغازگر اختصاصی خود واکنش نشان می‌دهد. نتیجه این فرایند، جدا شدن فلورسنت از کوئچر و تولید نور فلورسنت است که نشان دهنده‌ی خروجی یک منطقی است [۱۱]. این ساختار در بافت سلولی مورد آزمایش قرار گرفت.

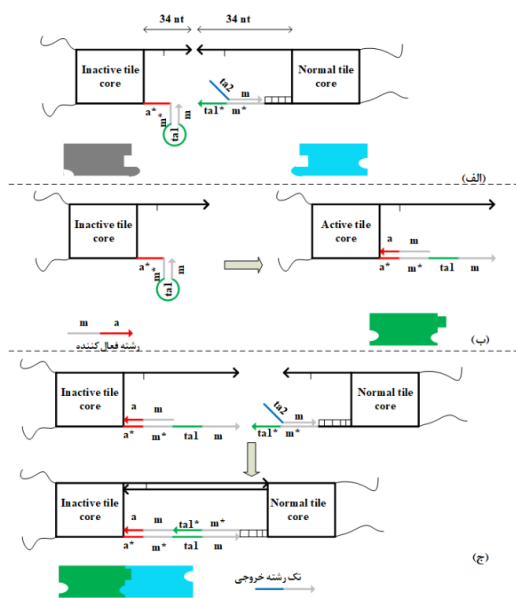
جهانیان و همکارانش با بهره‌گیری از ساختار «سجاق‌سر» همراه با بخش‌هایی موسوم به «بالچ» بر روی رشته بالایی، موفق به ارائه یک دروازه AND جدید برای شناسایی ریزرناهای مرتبط با سرطان کبد شدند [۱۲]. در این طرح، بالچ‌ها همان آغازگرهای پنهانی هستند که پس از میان‌کنش باز شده و امکان اتصال مسیرهای بعدی را فراهم می‌سازند. این ساختار قابلیت توسعه به بیش از دو ورودی را دارد، هرچند طولانی شدن رشته‌ها فرایند ساخت آن‌ها را دشوار می‌کند. به همین دلیل، از طراحی چند مرحله‌ای استفاده شده است.

در پژوهش [۱۳] نسخه چند ورودی از دروازه AND برای شناسایی چندین ریزرنا مرتبط با بیماری ام‌اس توسعه یافت. در این طرح، برخلاف برخی روش‌های پیشین، از رشته‌های واسط استفاده نشده و خود توالی‌های ریزرنا مستقیماً در طراحی دخیل بودند. این رویکرد محدودیت‌هایی به همراه دارد، زیرا با افزایش تعداد ورودی، طول رشته اصلی بیشتر شده و سنتز آزمایشگاهی آن پیچیده‌تر می‌شود. همچنین، در این پژوهش برای تعیین آستانه سیگنال از دروازه seesaw استفاده شده است و تغییرات بیان ریزرناهای سرکوگر و آنکوژن پیش از ورود به دروازه AND تحلیل گردیده است [۱۴].

در مطالعه [۱۵] از ساختاری دمیل مانند شامل دو حلقه در دو سوی ساقه استفاده شد و دروازه‌های OR و AND با ورودی‌های دوگانه و سه‌گانه طراحی شدند. ورودی‌های به‌کاررفته شامل mir-21 ، mir-183 و mir-141 بودند و خروجی‌ها بر اساس سیگنال فلورسنت ارزیابی گردیدند. ویژگی مهم این طرح توانایی تمایز توالی‌های بسیار مشابه با ریزرناهای هدف بود؛ به‌گونه‌ای که توالی‌های مشابه تنها سیگنال خروجی ضعیفی ایجاد کردند و دقت سیستم در شناسایی ورودی‌های اصلی افزایش یافت. مزیت این روش کاهش پیچیدگی است، هرچند مقیاس‌پذیری آن به تعداد بالچ‌های قابل‌افزودن به یک رشته وابسته است و با افزایش تعداد ورودی‌ها، سرعت واکنش کاهش می‌یابد.

دیتر و همکارانش در [۱۶] از ذرات فعال‌شونده با نور برای طراحی دروازه NOT بهره بردند. سپس با ترکیب این ساختار و طرح ارائه‌شده در [۱۱]، موفق به پیاده‌سازی دروازه‌های NOR و NAND شدند. در این پژوهش، ریزرناهای کاهشی مانند mir-486 و mir-126 توسط دروازه NOR و ریزرناهای افزایشی نظیر mir-21 و mir-182 توسط دروازه OR شناسایی شدند. خروجی این دو دروازه در نهایت از طریق یک دروازه AND پردازش شد تا سیگنال خروجی نهایی تولید گردد. نتایج عملکرد مدار در دو حالت خروجی صفر و یک ارزیابی شد.

در پژوهش [۲۰] از روش جابجایی رشته برای تقویت سیگنال mir-21 در سرطان تخمدان استفاده شد. این روش تنها با بهره‌گیری از دو ساختار سجاق‌سر عمل کرده و نیازی به واکنش زنجیره‌ای پلیمرز ندارد. در ادامه، لی و همکارانش [۲۱] سامانه‌ای برای شناسایی چهار ریزرنای مؤثر در کارسینومای لنف طراحی کردند. در این طرح، ریزرناهای افزایشی و کاهشی شناسایی شده و پس از تبدیل آن‌ها به دنا مکمل، مدار تشخیصی به گونه‌ای طراحی شد که برای هر دسته سیگنال نوری مجزایی تولید



شکل ۲: ساختار سطح رشته‌ی کاشی پیشنهادی.

جدول ۲: جزئیات تعداد اسیدنکلئوتیدی‌های به‌کاررفته در کاشی‌های خودسامانی پیشنهادی.

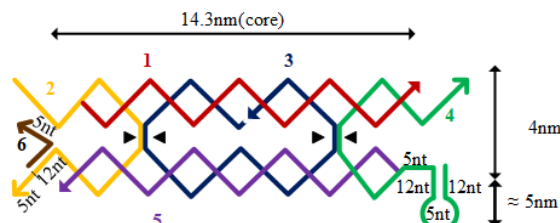
مقدار	پارامترهای مورد ارزیابی
۱۷ nt	طول رشته شماره ۶
۳۴ nt	طول بازوی سمت راست-پایین
۵ nt	طول آغازگر دورشته‌ای (رشته شماره ۶)
۵ nt	طول آغازگر سنجاق‌سر
۵ nt	طول حلقه سنجاق‌سر
۱۲ nt	طول بازوی سنجاق‌سر

بازوی سمت چپ کاشی دیگر، آزاد می‌شود و می‌تواند به عنوان خروجی اتصال کاشی‌ها در نظر گرفته شود. طول کاشی پیشنهادی برابر ۱۴/۳ نانومتر است که با طول هسته‌ی کاشی‌های استاندارد یکسان می‌باشد. عرض کاشی استاندارد برابر ۴ نانومتر است و با اضافه شدن سنجاق‌سر در بازوی پایین سمت راست، حدود ۵ نانومتر به آن افزوده می‌شود. در نتیجه، عرض کاشی بهبود یافته تقریباً ۹ نانومتر خواهد بود (جدول ۱).

تعداد نوکلئوتیدی‌های مورد استفاده در ساقه و حلقه‌ی سنجاق‌سر به ترتیب برابر ۱۲ و ۵ عدد است. هر سه نوکلئوتید حدود ۱ نانومتر طول دارند. پنج نوکلئوتید آزاد در سمت چپ سنجاق‌سر به عنوان آغازگر تعبیه شده‌اند تا بتوانند با رشته ورودی واکنش دهند و سنجاق‌سر را باز کنند. تعداد نوکلئوتیدی‌های رشته شماره ۲ برای اتصال به کاشی دیگر ۵ عدد و در دامنه ۱۲ عدد است تا اتصال با رشته شماره ۶ برقرار شود. رشته شماره ۶ شامل ۵ نوکلئوتید برای آغازگر آزاد بوده و مجموع نوکلئوتیدی‌های آن به ۱۷ عدد می‌رسد. بازوی پایین سمت راست کاشی که سنجاق‌سر را پیاده‌سازی می‌کند، شامل ۳۴ نوکلئوتید است.

انتخاب طول ۵ نوکلئوتید برای آغازگر بر اساس مطالعات پیشین صورت گرفته است؛ این طول موجب میان‌کنش سریع و پایدار آغازگرها می‌شود و کوتاه‌ترین طول مناسب برای عملکرد کاشی به حساب می‌آید. سایر ویژگی‌های ساختاری و جزئیات نوکلئوتیدها در جدول ۲ ارائه شده است.

شکل ۲ نحوه اتصال دو کاشی بهبود یافته را نمایش می‌دهد. کاشی سمت چپ شامل رشته‌ی سنجاق‌سر و کاشی سمت راست دارای یک



شکل ۱: ساختار سطح رشته‌ی کاشی پیشنهادی.

جدول ۱: مقایسه ساختار کاشی پیشنهادی و ساختار کاشی مرسوم.

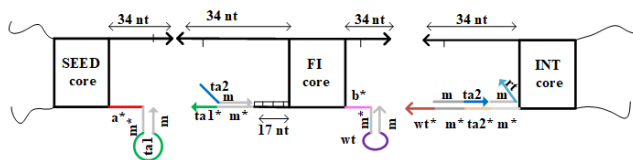
ارتفاع	طول
کاشی استاندارد	۱۴/۳ nm (هسته)
معرفی شده در [۲۳]	۴ nm
کاشی بهبود یافته	۱۴/۳ nm (هسته)
	حدود ۵ nm

۲-۱ ساختار کاشی بهبود یافته

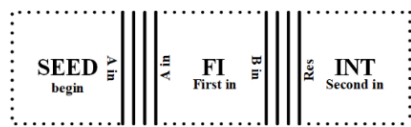
در کاشی‌های طراحی‌شده ساختار مرسوم کاشی‌های خودسامانی با هدف کنترل‌پذیری و ایجاد طراحی سلسله مراتبی بهبود یافته است. در این طراحی، برخی از بازوهای پایین سمت راست کاشی غیر فعال هستند و امکان اتصال به دیگر کاشی‌ها را ندارند. همچنین بازوی پایین سمت چپ برخی دیگر از کاشی‌ها به گونه‌ای تغییر یافته که پس از اتصال به کاشی دیگر، قادر به تولید تک‌رشته‌ای از جنس دنا تحت عنوان خروجی می‌باشند. در نتیجه، برخی کاشی‌ها به صورت غیرفعال باقی می‌مانند و برای فعال شدن نیاز به تک‌رشته‌های دنا به عنوان ورودی دارند. این ورودی‌ها باید به محیط آزمایش وارد شوند. طراحی کاشی بهبود یافته در سطح انتزاعی رشته‌های دنا در شکل ۱ نشان داده شده است.

در این ساختار، فرآیند فعال‌سازی کاشی به صورت مرحله‌ای انجام می‌شود. ابتدا رشته ورودی از طریق آغازگر آزاد موجود در بازوی سمت راست با سنجاق‌سر میان‌کنش می‌دهد و موجب آغاز جابه‌جایی رشته می‌شود. سپس با باز شدن سنجاق‌سر، آغازگر مخفی موجود در حلقه آزاد می‌گردد و امکان اتصال کاشی به کاشی مجاور را فراهم می‌کند. در ادامه، اتصال بازوی فعال‌شده به ساختار دورشته‌ای بازوی مقابل سبب آزاد شدن رشته خروجی می‌شود. این رشته خروجی می‌تواند به عنوان سیگنال منطقی یا ورودی مرحله بعدی پردازش مورد استفاده قرار گیرد و در نتیجه اتصال آبشاری بین کاشی‌ها برقرار شود.

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، این طراحی شامل شش رشته‌ی دنا است: رشته‌های شماره ۱ و ۵ (به رنگ قرمز و بنفش) نقش ستون فقرات کاشی را دارند. رشته شماره ۳ (رنگ مشکی) در مرکز کاشی قرار گرفته و با رشته‌های ۱، ۵، ۲ و ۴ پیوند برقرار می‌کند. این رشته در نقاطی که با علامت مثلث مشخص شده‌اند، پیوندهای پیچشی با بازوها ایجاد می‌کند. این سه رشته مشابه طراحی قبلی کاشی‌های مرسوم می‌باشد. رشته شماره ۴ (رنگ سبز) مربوط به بازوهای سمت راست کاشی است. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده، بازوی پایین سمت راست شامل یک سنجاق‌سر است. سمت چپ این سنجاق‌سر یک آغازگر آزاد قرار دارد که در صورت واکنش با آغازگر مناسب خود در رشته‌های ورودی، سنجاق‌سر باز می‌شود. حلقه‌ی سنجاق‌سر دارای یک آغازگر مخفی است که با باز شدن سنجاق‌سر آزاد می‌گردد و امکان اتصال کاشی به سایر کاشی‌ها فراهم می‌شود. بازوی سمت چپ کاشی، شامل رشته شماره ۲ (رنگ زرد) است که به صورت دو رشته‌ای با رشته شماره ۶ (رنگ قهوه‌ای) ترکیب شده است. این ترکیب پس از واکنش با



شکل ۳: ساختار کاشی‌ها در طراحی دروازه‌ی منطقی AND در سطح رشته‌های دنا.



شکل ۴: کاشی‌های خودسامانی دروازه منطقی AND که با شبیه‌ساز ISU-TAS طراحی و شبیه‌سازی شده است.

۲-۲ طراحی دروازه پایه با استفاده از کاشی پیشنهادی

جهت طراحی سیستم‌های محاسباتی پیچیده، در ابتدا طراحی دروازه‌های پایه ضروری است. کاشی‌های بهبود یافته با روش خودسامانی این امکان را فراهم می‌کنند که میان‌کنش‌ها کنترل‌پذیر بوده و ورودی‌های تک رشته‌ای را دریافت و خروجی تولید نماید، این ویژگی شرط اصلی برای طراحی دروازه‌های منطقی است. در این زیربخش سه دروازه‌ی AND, OR و NOT با استفاده از مدل کاشی پیشنهادی طراحی شده است که در ادامه به معرفی آن‌ها خواهیم پرداخت.

۲-۱-۲ دروازه AND

با استفاده از سه کاشی بهبود یافته، یک دروازه منطقی AND طراحی شده است که ساختار سطح رشته‌ای آن در شکل ۳ نشان داده شده است. همان‌طور که پیش از این توضیح داده شد، آغاز میان‌کنش‌ها در روش خودسامانی با کاشی SEED صورت می‌گیرد و پایان میان‌کنش‌ها توسط کاشی INT مشخص می‌شود. دروازه‌ی AND طراحی شده شامل دو ورودی است، ورودی اول کاشی SEED را فعال می‌کند و ورودی دوم بازوی سمت راست کاشی FI را فعال می‌سازد. هر بازو شامل ۳۴ نوکلئوتید است؛ با این حال، در برخی کاشی‌ها مانند FI بازوی سمت چپ تنها شامل ۱۷ نوکلئوتید می‌باشد و ادامه‌ی آن به صورت دورشته‌ای پوشانده شده است.

اتصال کاشی‌ها و قدرت اتصال آن‌ها با شبیه‌ساز ISU-TAS شبیه‌سازی شده است و در شکل ۴ نشان داده شده است این ابزار به منظور بررسی نحوه اتصال و ارزیابی قدرت پیوند کاشی‌ها به کار رفته است. سمت راست کاشی SEED دارای بیشترین قدرت اتصال (درجه اتصال ۲) است و سایر وجوه قدرت اتصال صفر دارند. بازوی سمت راست و سمت چپ کاشی FI نیز دارای قدرت اتصال ۲ هستند. همچنین سمت چپ کاشی INT دارای قدرت اتصال ۲ می‌باشد. بنابراین تمام وجوه با قدرت اتصال ۲ قادر به برقراری اتصال با یکدیگر هستند و ساختار دروازه منطقی AND پایدار شکل می‌گیرد.

در شکل ۵ نحوه اتصال کاشی‌ها با جزئیات بیشتر برای دروازه منطقی AND با دو ورودی نشان داده شده است. ابتدا آغازگر a^* در بازوی سمت راست کاشی SEED با آغازگر $a^$ از ورودی اول واکنش می‌دهد و موجب باز شدن سنجاق‌سر می‌شود. با باز شدن سنجاق‌سر، آغازگر مخفی $ta1^*$ آزاد شده و بازوی سمت چپ کاشی FI که شامل آغازگر $ta1^*$ است میان‌کنش می‌دهد. این میان‌کنش باعث آزاد شدن رشته $(ta2^*m)$ می‌شود که نشان‌دهنده حضور ورودی اول است (شکل‌های ۵-الف و ۵-ب). با ورود ورودی دوم، آغازگر b^* با آغازگر b^* بازوی سمت راست

ساختار دورشته‌ای است. بدون حضور رشته ورودی یا همان رشته فعال‌کننده، این دو کاشی نمی‌توانند به یکدیگر متصل شوند. با ورود رشته فعال‌کننده به محیط، این رشته با بازوی سمت چپ کاشی غیر فعال میان‌کنش می‌دهد و موجب باز شدن سنجاق‌سر می‌شود. با باز شدن سنجاق‌سر، آغازگر مخفی حلقه آزاد شده و می‌تواند با آغازگر آزاد بازوی سمت چپ کاشی فعال واکنش دهد و اتصال دو کاشی برقرار شود. همزمان، تک‌رشته خروجی این اتصال آزاد می‌گردد و می‌تواند به عنوان سیگنال خروجی در نظر گرفته شود.

رشته فعال‌کننده شامل آغازگر a^* و دامنه‌ی m است. آغازگر a^* با a^* در بازوی سمت راست کاشی غیرفعال واکنش می‌دهد و با افزایش انرژی سیستم، موجب باز شدن سنجاق‌سر می‌شود. دامنه‌ی m نیز با m^* میان‌کنش می‌دهد. در این فرآیند، آغازگر $ta1^*$ درون حلقه آزاد شده و با $ta1^*$ بازوی سمت چپ کاشی فعال واکنش می‌دهد و تک‌رشته $(ta2^*m)$ به عنوان خروجی آزاد می‌گردد. نتیجه نهایی، اتصال دو کاشی و تولید رشته خروجی است.

۲-۱-۱ روش طراحی پردازشگر مبتنی بر کاشی‌های خودسامانی

در این پژوهش، طراحی پردازشگر مولکولی بر اساس یک رویکرد سلسله‌مراتبی و ماژولار انجام شده است. در این رویکرد، ابتدا محدودیت‌های موجود در کاشی‌های خودسامانی متداول شامل عدم دریافت ورودی تک‌رشته‌ای، عدم تولید خروجی قابل استفاده در مراحل بعدی و نبود امکان اتصال آبشاری بین واحدهای پردازشی مورد بررسی قرار گرفت. سپس بر اساس این نیازها، ساختار یک کاشی بهبود یافته طراحی شد که با افزودن یک سنجاق‌سر دارای آغازگر مخفی و یک بازوی تولیدکننده رشته خروجی، امکان فعال‌سازی کنترل‌شده و انتقال اطلاعات بین مراحل مختلف پردازش را فراهم می‌کند.

پس از طراحی کاشی پایه، دروازه‌های منطقی AND, OR و NOT به عنوان بلوک‌های سازنده مدار طراحی شدند. هر دروازه با استفاده از تعداد مشخصی از کاشی‌های مستقل پیاده‌سازی شده است؛ به گونه‌ای که تغییر یا توسعه هر بلوک بدون نیاز به بازطراحی کل سامانه امکان‌پذیر باشد. در مرحله بعد، با اتصال این بلوک‌ها، معماری پردازشگر تشخیص ریز RNA ایجاد گردید. بنابراین، روش پیشنهادی صرفاً یک طراحی موردی برای یک پردازشگر خاص نبوده، بلکه یک چارچوب طراحی ماژولار برای توسعه سامانه‌های محاسبات مولکولی مبتنی بر کاشی‌های خودسامانی ارائه می‌کند.

فرآیند طراحی در این پژوهش شامل چهار گام اصلی است:

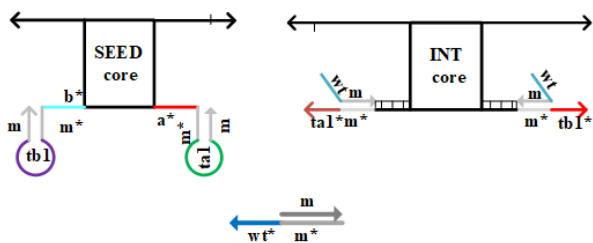
گام اول: طراحی کاشی پایه با قابلیت دریافت ورودی، تولید خروجی و کنترل اتصال.

گام دوم: پیاده‌سازی دروازه‌های منطقی پایه با استفاده از کاشی طراحی شده.

گام سوم: اتصال سلسله‌مراتبی دروازه‌ها و تشکیل واحدهای پردازشی بزرگ‌تر.

گام چهارم: طراحی پردازشگر اختصاصی بر اساس روابط منطقی بین نشانگرهای زیستی هدف.

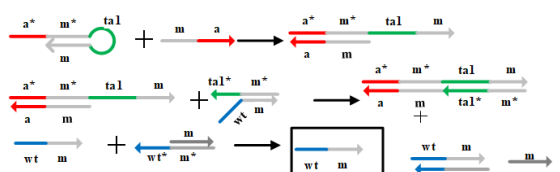
این ساختار سبب می‌شود توسعه سامانه برای تعداد بیشتری از نشانگرهای زیستی بدون افزایش پیچیدگی ساختار هر کاشی امکان‌پذیر باشد.



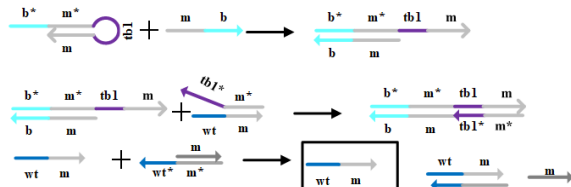
شکل ۴: مدل سطح رشته‌ی دروازه‌ی منطقی OR با استفاده از کاشی‌های خودسامانی.



شکل ۵: کاشی‌های خودسامانی برای ساخت دروازه منطقی OR و شبیه‌سازی با ابزار ISU-TAS.



(الف)



(ب)

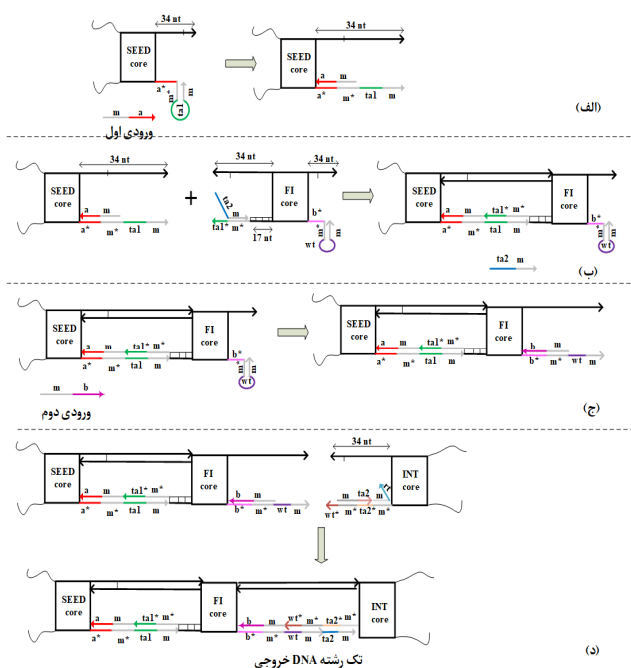
شکل ۸: میان‌کنش بازوهای کاشی SEED و INT مربوط به دروازه منطقی OR با دو ورودی.

۲-۲-۲ دروازه‌ی NOT

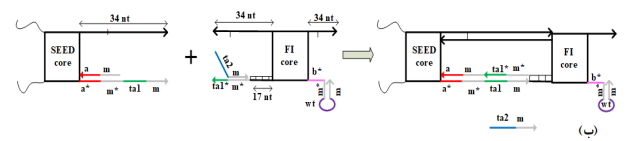
دروازه‌ی NOT تنها در این مقاله جهت تشخیص ریز رناهای کاشی طراحی شده است و همزمان با تغییر منطق سطح آستانه‌ی ورودی را مورد بررسی قرار خواهد داد. طراحی این دروازه در شکل ۹ نشان داده شده است. عملکرد دروازه NOT به این صورت است که وقتی ریز رنا ورودی وارد محیط آزمایش می‌شود، با آغازگر آزاد بازو کاشی (ta^{99*}) میان‌کنش می‌دهد و باعث باز شدن سنجاق‌سر می‌شود. (برای سایر ورودی‌ها، ساختار مشابه است و تنها اسامی تغییر می‌کنند). پس از باز شدن سنجاق‌سر، رشته خروجی می‌تواند با ریزرنا میان‌کنش دهد و مقدار آن برابر با آستانه تعیین‌شده هر ریزرنا است. در صورتی که پس از میان‌کنش، مقداری از غلظت باقی مانده باشد، نشان دهنده‌ی آن است که غلظت ریز رنا مورد نظر از حد استاندارد کمتر شده است. خروجی دروازه NOT، رشته $\langle tin^{99a} \wedge to^{99a} ts^{99a} \wedge Dmir a^{99a} \rangle$ است.

۲-۳ طراحی پردازشگر مبتنی بر کاشی‌های خودسامانی

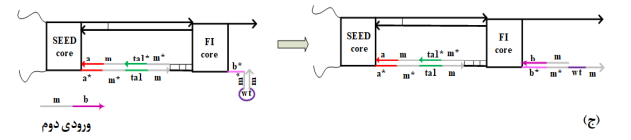
در بخش قبل از کاشی‌های پیشنهادی برای پیاده‌سازی دروازه‌های OR، AND و NOT استفاده شد. در این بخش پردازشگری با استفاده از این کاشی‌ها جهت تشخیص ۱۲ ریزرنا که با توجه به مقالات [۳۴] تا [۲۹]، طراحی شده گردیده و در شکل ۱۰ نشان داده شده است. در این



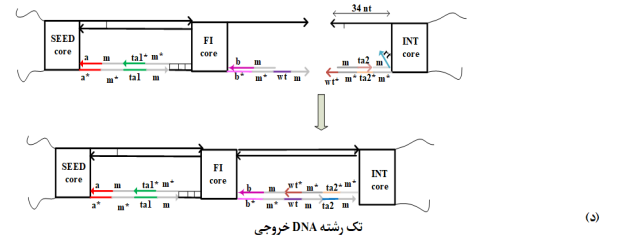
(الف)



(ب)



(ج)



(د)

شکل ۵: نحوه‌ی اتصال کاشی‌های دروازه‌ی منطقی AND به همراه دو ورودی با روش خودسامانی.

کاشی FI واکنش می‌دهد و پس از اتصال کامل دامنه‌ی m با $m^{*^}$ ، سنجاق‌سر باز می‌شود. در این مرحله، آغازگر مخفی $wt^{\wedge}$ در حلقه آزاد شده و با آغازگر $wt^{*^}$ از بازوی سمت چپ کاشی INT میان‌کنش می‌دهد و رشته $\langle ta^{2^}m \rangle$ بلند می‌شود. این میان‌کنش باعث آزاد شدن $ta^{3^}$ در بازوی سمت چپ INT می‌شود که با رشته آزاد شده پیشین $(ta^{2^})$ واکنش می‌دهد و اتصال m با $m^{*^}$ موجب آزاد شدن رشته‌ی $\langle m \text{ rt}^{\wedge} \rangle$ می‌شود که خروجی نهایی دروازه منطقی AND است (شکل-های ۵-ج و ۵-د).

۲-۲-۲ دروازه‌ی OR

طراحی دروازه OR با استفاده از دو کاشی‌های بهبود یافته طراحی شده است که در شکل ۶ نشان داده شده است. شبیه‌سازی دروازه‌ی OR با ابزار ISU-TAS انجام شده و در شکل ۷ نشان داده شده است. در این دروازه، اگر ورودی اول $\langle m a \rangle$ وارد محیط شود، آغازگر $a^{\wedge}$ با $a^{*^}$ از بازوی سمت راست کاشی SEED واکنش داده و سنجاق‌سر باز می‌شود. در ادامه آغازگر مخفی $ta1^{\wedge}$ آزاد شده و با آغازگر $ta1^{*^}$ از بازوی سمت چپ کاشی INT میان‌کنش می‌دهد. این واکنش موجب اتصال کاشی INT به SEED شده و تک‌رشته $\langle wt m \rangle$ آزاد می‌شود. برای کنترل غلظت، این رشته با دورشته‌ای $\{wt^{*^}\}$ واکنش می‌دهد که به عنوان دروازه‌ی Threshold عمل می‌کند و غلظت خروجی را در محدوده استاندارد نگه می‌دارد (شکل ۸ قسمت الف). اگر ورودی دوم $\langle m b^{\wedge} \rangle$ وارد محیط واکنش شود، آغازگر $b^{\wedge}$ با $b^{*^}$ از بازوی سمت چپ کاشی SEED میان‌کنش می‌دهد و سنجاق‌سر باز می‌شود. این میان‌کنش آغازگر $ta1^{\wedge}$ را آزاد می‌کند، که سپس با آغازگر $ta1^{*^}$ از بازوی راست کاشی INT میان‌کنش داده و رشته خروجی $\langle wt^{\wedge} m \rangle$ آزاد می‌شود (شکل ۸ قسمت ب). آغازگر $wt^{\wedge}$ دارای نرخ اتصال آهسته برابر ۰/۰۰۱۸ است. این نرخ با توجه به طول آغازگر، نوع نوکلئوتیدها، دما و pH محیط کنترل می‌شود تا خروجی در محدوده استاندارد تنظیم گردد. سایر آغازگرها دارای نرخ اتصال و عدم اتصال استاندارد هستند که جزئیات آن‌ها در بخش مشخصات شبیه‌سازی ارائه خواهد شد.

جدول ۳: ریزرناهای انتخابی.

نام ریز رنا	گروه	آستانه	مراجع
hsa-mir-۱۰۰	کاهشی	۱۶۵۰۰	[۲۴] و [۲۵]
hsa-mir-۱۳۹	کاهشی	۴۴۰	[۲۴] و [۲۵]
hsa-mir-۱۴۵	کاهشی	۸۲۰۰	[۲۴] و [۲۵]
hsa-mir-۳۳۷	کاهشی	۱۶۰	[۲۵] و [۲۶]
hsa-mir-486-1	کاهشی	۱۷۵	[۲۷] و [۲۸]
hsa-mir-99a	کاهشی	۴۰۵۸	[۲۴] و [۲۹]
hsa-mir-۱۴۱	افزایشی	۳۲۰۰	[۲۸] و [۲۹]
hsa-mir-۱۸۱b-۱	افزایشی	۳۳۹	[۲۵] و [۲۹]
hsa-mir-۲۰۰a	افزایشی	۱۱۰۵	[۲۶] و [۲۷]
hsa-mir-۲۰۰c	افزایشی	۱۷۰۲۶	[۲۸]
hsa-mir-۲۱	افزایشی	۲۸۷۳۹۶	[۲۷] و [۲۹]
hsa-mir-۹۶	افزایشی	۲۶	[۲۷] و [۲۸]

جدول ۴: نرخ میان کنش بین رشته‌های کاشی‌های پیشنهادی.

نوع میان کنش	نرخ واکنش		
	نرمال	سریع	آهسته
نرخ انفصال آغازگرها (۱/s)	۰/۱۱۲۶	۰/۰۹۶	پیش فرض
نرخ اتصال (nM/s)	۰/۰۰۰۳	۰/۰۱۲	۰/۰۰۱۸

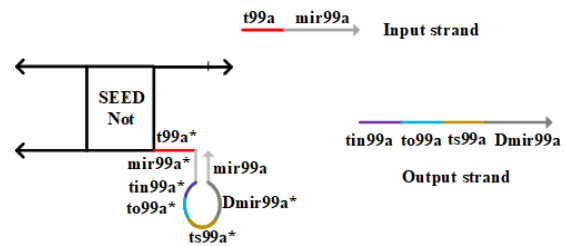
یکی از مزیت‌های اصلی معماری پیشنهادی، ماژولار بودن کاشی‌ها و امکان توسعه سلسله‌مراتبی آن است؛ به گونه‌ای که افزایش تعداد نشانگرهای ورودی نیازمند افزایش طول یک رشته منفرد نیست و می‌توان واحدهای پردازشی جدید را به صورت مستقل به سامانه افزود. با این حال، با افزایش تعداد ریزرناها، تعداد کاشی‌ها، رشته‌های واسط و میان‌کنش‌های مولکولی نیز افزایش می‌یابد که می‌تواند بر زمان رسیدن سیستم به تعادل و کنترل غلظت‌ها اثر بگذارد. در چنین شرایطی، بهینه‌سازی غلظت رشته‌ها، نرخ واکنش‌ها و آستانه‌های تصمیم‌گیری برای حفظ پایداری و دقت سیستم ضروری خواهد بود و به عنوان یکی از مسیرهای توسعه آینده این پژوهش در نظر گرفته می‌شود.

۳- نتایج شبیه‌سازی

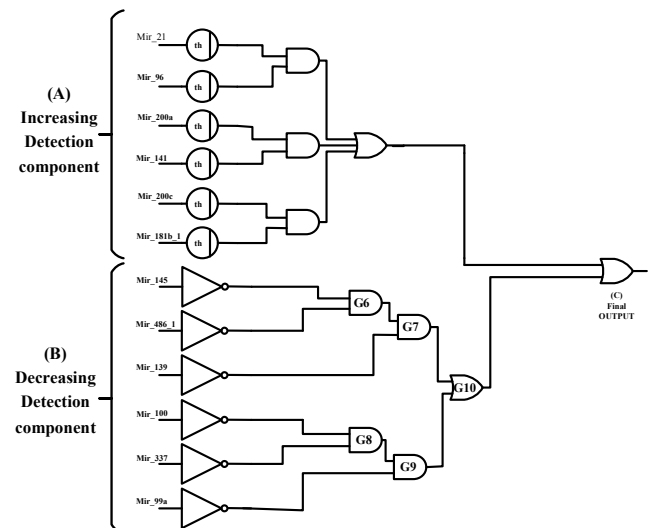
در این مقاله ابتدا کاشی‌های خودسامانی کنترل‌پذیر و مقیاس‌پذیر معرفی گردید، سپس با استفاده از کاشی طراحی شده دروازه‌های پایه‌ی منطقی طراحی گردید، در ادامه جهت استفاده کاربردی از این دروازه‌ها، پردازشگری با ۱۲ ریزرنا ورودی معرفی شد.

شبیه‌سازی دروازه‌های پیشنهادی و پردازشگر طراحی شده با استفاده از ابزار VisualDSD و با روش شبیه‌سازی قطعی انجام شد. نرخ میان‌کنش‌های مربوط به این کاشی‌ها در جدول ۴ ارائه گردیده است.

در ادامه، نتایج مربوط به شبیه‌سازی دروازه‌های منطقی AND و OR پیاده‌سازی شده با استفاده از کاشی‌های بهبودیافته ارائه می‌شود. شکل‌های ۱۱-الف تا ۱۱-ج نتایج شبیه‌سازی مربوط به دروازه AND را نشان می‌دهند. این شبیه‌سازی برای سه حالت ورودی A و B برابر با ۰، ۰، ۰، ۱ و ۱ انجام شده است در این شکل خطوط ورودی با عناوین InputA و InputB نمایش داده شده‌اند. خطوط میانی مرتبط با تکرار رشته‌های



شکل ۹: ساختار دروازه‌ی منطقی NOT طراحی شده با استفاده از کاشی‌های بهبودیافته.



شکل ۱۰: ساختار سطح گیت پردازشگر پیشنهادی جهت تشخیص ریزرناهای افزایشی و کاهشی.

پردازشگر ۱۲ ریزرنا شامل ۶ ریزرنای افزایشی mir-۲۱، mir-۹۶، mir-۲۰۰a، mir-۱۴۱، mir-۱۳۹، mir-۴۸۶b-۱، mir-۱۰۰، mir-۳۳۷، mir-۱۸۱b-۱ و mir-۹۹ انتخاب گردید.

سپس، غلظت و آستانه این ریزرناها توسط دروازه‌های th بررسی می‌شود و در صورتی که مقدار آن‌ها از آستانه تعیین شده بیشتر باشد، مقدار یک منطقی با غلظت ۹۰۰ نانومول به دروازه‌ی AND فرستاده می‌شود در غیر این صورت مقدار آن صفر منطقی لحاظ خواهد شد. این دروازه‌ها همانطور که در زیربخش قبل توضیح داد شده است با استفاده از کاشی پیشنهادی طراحی و شبیه‌سازی شده‌اند. ریزرناهای انتخابی به همراه سطح آستانه‌ی بیماری‌زایی هر کدام از آنها در جدول ۳ نشان داده شده است. در این پردازشگر بخش ریزرناهای کاهشی به صورت کامل توضیح داده شده است و جهت تشخیص ریزرناهای افزایشی مشابه بخش کاهش عمل شده تنها از دروازه‌ی NOT در آن بخش استفاده نشده است.

ریزرناهای انتخاب شده بر اساس مطالعات گزارش شده در منابع [۲۴] تا [۲۹] انتخاب شده‌اند؛ این منابع نقش این ریزرناها را در سرطان پستان و تغییرات بیان آن‌ها در شرایط بیماری گزارش کرده‌اند و مبنای زیستی انتخاب آن‌ها به عنوان نشانگرهای تشخیصی در این پژوهش محسوب می‌شوند.

همانطور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است ریزرناهای کاهشی به یک دروازه OR ارسال می‌شود و خروجی دروازه‌ی OR در بخش کاهش و افزایشی باهم AND می‌شود بنابراین در صورت وجود میرهای افزایشی و کاهش خروجی نهایی نشان دهنده‌ی وجود سرطان و خروجی صفر سالم بودن را در نمونه‌ی ورودی نشان می‌دهد.

انتخاب، مقایسه‌ای کیفی میان روش پیشنهادی و سایر معماری‌های رایج در جدول ۸ ارائه شده است.

همان‌گونه که در جدول ۸ مشاهده می‌شود، هر یک از روش‌های موجود برای کاربرد خاصی توسعه یافته‌اند و هیچ‌کدام را نمی‌توان به عنوان بهترین گزینه برای تمامی سامانه‌های محاسبات مولکولی معرفی کرد. برای مثال، ساختارهای DNA Origami اگر چه از دقت فضایی بسیار بالایی برخوردارند، اما به دلیل نیاز به تعداد زیادی الیگونوکلیوتید و فرآیند طراحی و سنتز پیچیده، بیشتر در ساخت نانوساختارهای دقیق مورد استفاده قرار می‌گیرند تا مدارهای منطقی توسعه‌پذیر. از سوی دیگر، روش‌های مبتنی بر Sticky-End و Length-Graded Sticky-End دارای ساختار ساده‌تری هستند، اما کنترل کمتری بر فعال‌سازی انتخابی و جلوگیری از اتصالات ناخواسته دارند. استفاده از Bridging Scaffold نیز موجب افزایش پایداری اتصال بین اجزای سامانه می‌شود، ولی وابستگی به رشته‌های کمکی بلند، هزینه و پیچیدگی طراحی را افزایش می‌دهد.

در مقابل، معماری پیشنهادی مبتنی بر Hairpin با بهره‌گیری از آغازگر مخفی و سازوکار جابه‌جایی رشته، امکان فعال‌سازی کنترل‌شده هر کاشی را تنها در حضور ورودی اختصاصی فراهم می‌کند. این ویژگی علاوه بر کاهش احتمال واکنش‌های ناخواسته، امکان تولید رشته خروجی و استفاده از آن به عنوان ورودی مرحله بعد را فراهم ساخته و توسعه سلسله‌مراتبی مدارهای مولکولی را تسهیل می‌کند. هرچند طراحی دقیق سنجاق‌سرها و انتخاب مناسب طول آغازگرها از جمله ملاحظات مهم این روش محسوب می‌شود، اما مزایای آن در ایجاد معماری ماژولار و قابلیت اتصال آبشاری، این ساختار را به گزینه‌ای مناسب برای طراحی پردازشگرهای مولکولی مبتنی بر DNA تبدیل کرده است.

طول رشته‌های DNA با در نظر گرفتن الزامات طراحی در محیط VisualDSD و حفظ پایداری ساختار انتخاب شده است. همچنین معیارهای ارزیابی عملکرد بر اساس نتایج شبیه‌سازی و میزان انطباق خروجی‌های حاصل با خروجی‌های مورد انتظار محاسبه شده‌اند.

۳-۱ محدودیت‌ها و ملاحظات طراحی

اگر چه استفاده از ساختارهای مبتنی بر سنجاق‌سر (Hairpin) امکان کنترل مناسب فعال‌سازی واکنش‌ها و توسعه مدارهای مولکولی را فراهم می‌کند، اما این معماری نیز همانند سایر روش‌های محاسبات DNA دارای محدودیت‌هایی است که باید در طراحی سامانه مورد توجه قرار گیرد.

نخست، با افزایش تعداد کاشی‌ها و گسترش شبکه‌های پردازشی، فرآیند طراحی توالی‌های DNA پیچیده‌تر می‌شود. در چنین شرایطی، لازم است توالی رشته‌ها به گونه‌ای انتخاب شوند که احتمال مکمل شدن ناخواسته میان بخش‌های مختلف سامانه به حداقل برسد.

چالش دوم، احتمال بازشدگی ناخواسته ساختار سنجاق‌سر (Leakage) در اثر نوسانات حرارتی یا برهم‌کنش‌های غیرهدف است. در صورت انتخاب نامناسب طول ساقه یا انرژی آزاد ساختار، ممکن است بخشی از Hairpin بدون حضور رشته محرک باز شده و موجب ایجاد خروجی ناخواسته شود. در این پژوهش، برای کاهش این احتمال، از طراحی مبتنی بر پایداری ترمودینامیکی ساختار و جداسازی مناسب نواحی عملکردی استفاده شده است.

از سوی دیگر، پایداری رشته‌های DNA در شرایط محیطی و به‌ویژه در کاربردهای زیستی، یکی دیگر از ملاحظات مهم این نوع سامانه‌ها محسوب می‌شود. تغییرات دما، غلظت یون‌ها و شرایط شیمیایی محیط

آزادشده به ترتیب برای ورودی A با عنوان Intermediate strands input A و برای ورودی B با عنوان Intermediate strands input B مشخص گردیده‌اند. خروجی نیز با پرچسب OUT نمایش داده شده است. این رشته‌های میانی همان تکرشته‌هایی هستند که در پاسخ به هر ورودی آزاد شده و در یک میان‌کنش دیگر شرکت می‌کنند تا خروجی نهایی تولید شود.

نتایج شبیه‌سازی دروازه OR طراحی‌شده با استفاده از کاشی‌های بهبودیافته در شکل‌های ۱۲ الف تا پ ارائه گردیده است. این نمودارها خروجی دروازه OR را برای ورودی‌های A و B در حالت‌های ۰۰، ۰۱ و ۱۱ نمایش می‌دهند. در این ساختار، رشته‌های میانی نقش کلیدی دارند؛ به‌گونه‌ای که ابتدا با کاشی SEED میان‌کنش داده و سنجاق‌سر آن را باز می‌کنند و سپس ادامه فرآیند میان‌کنش با کاشی INT انجام می‌گیرد. تعداد رشته‌ها و کاشی‌های موردنیاز برای پیاده‌سازی دروازه‌های AND و OR با دو ورودی در جدول ۵ گزارش شده است.

پردازنده مبتنی بر کاشی‌های بهبودیافته بر اساس معماری معرفی شده در شکل ۱۰ با ابزار VisualDSD شبیه‌سازی شد.

نمودار نشان داده در شکل ۱۳ نتایج حاصل از شبیه‌سازی پردازنده را برای یک نمونه‌ی حاوی سرطان را نشان می‌دهد. در این نمودار، خط Output بیانگر خروجی نهایی پردازنده بوده و خطوط مشخص‌شده با کلمه Input مربوط به خروجی‌های قسمت پردازشی ریزرناهای کاهشی و ریزرناهای افزایشی می‌باشند. به‌منظور ارزیابی عملکرد پردازنده، شاخص‌های PPV^۱ (پارامتر مقدار پیشبینی مثبت) و NPV^۲ (پارامتر مقدار پیشبینی منفی) بر اساس (۱) و (۲) محاسبه شدند. مقادیر به‌دست‌آمده برای ۱۱۰ نمونه سرطانی و ۱۰ نمونه سالم به ترتیب برابر با ۰/۹۱ و ۰/۹۹ بوده است. همچنین برای کل داده‌ها، این مقادیر به ترتیب برابر با ۰/۸۰ و ۰/۹۹ محاسبه گردید. تعداد کل رشته‌های موردنیاز در این طرح برابر با ۲۸۵ رشته است.

نتایج حاصل از مقایسه‌ی کاشی‌های پیشنهادی با روش‌های پیشین در جدول ۶ نشان داده شده است، علاوه بر آن در جدول ۷ مقایسه‌ای بین پردازنده‌ی طراحی شده با پردازشگرهایی که پیش از این جهت تشخیص سرطان‌های مختلف طراحی شده‌اند و پردازنده‌ی پیشنهادی نشان داده شده است. همچنین طراحی نهایی در مقیاس پیشنهادی به حدود ۲۸۵ رشته نیاز دارد که نشان‌دهنده هزینه‌ی مناسب این روش تشخیصی می‌باشد.

با توجه به اینکه روش‌های متعددی برای اتصال ساختارهای DNA و پیاده‌سازی مدارهای مولکولی در ادبیات پژوهش پیشنهاد شده‌اند، انتخاب معماری مناسب نقش مهمی در کنترل واکنش‌ها، قابلیت توسعه سامانه و هزینه ساخت دارد. از جمله مهم‌ترین این روش‌ها می‌توان به اتصال مبتنی بر Sticky-End، روش Length-Graded Sticky-End، ساختارهای DNA Origami، استفاده از Bridging Scaffold و همچنین سامانه‌های مبتنی بر Toehold-Mediated Strand Displacement اشاره کرد. هر یک از این روش‌ها دارای مزایا و محدودیت‌های خاص خود بوده و متناسب با نوع کاربرد مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این پژوهش، به دلیل نیاز به کنترل فعال‌سازی، امکان تولید خروجی مولکولی و قابلیت اتصال آبشاری بین واحدهای پردازشی، ساختار مبتنی بر Hairpin انتخاب شده است. به منظور روشن‌تر شدن دلیل این

^۱Positive Predictive Value

^۲Negative Predictive Value

- [10] J. Hemphill and A. Deiters, "DNA computation in mammalian cells: MicroRNA logic operations," *Journal American Chemical Society*, vol. 135, no. 28, pp. 10512-10518, 2013.
- [11] M. Yazdani, Z. Beiki, and A. Jahanian, "RNA secondary structured logic gates for profiling the microRNA cancer biomarkers," *IET Nanobiotechnology*, vol. 14, no. 3, pp. 181-190, May 2020.
- [12] M. Sanjabi and A. Jahanian, "Analytical design of multi-threshold and high fan-in DNA-based logical sensors to profile the pattern of MS microRNAs," *Biomedical Engineering Letters*, vol. 11, no. 2, pp. 131-145, May 2021.
- [13] M. Sanjabi and A. Jahanian, "Multi-threshold and multi-input DNA logic design style for profiling the microRNA biomarkers of real cancers," *IET Nanobiotechnology*, vol. 13, no. 7, pp. 665-673, Sept. 2019.
- [14] Y. Jiang and P. Miao, "DNA dumbbell and chameleon silver nanoclusters for mirna logic operations," *Research*, vol. 2020, Article ID: 1091605, Mar. 2020.
- [15] C. Emanuelson, A. Bardhan, and A. Deiters, "DNA computing: NOT logic gates see the light," *ACS Synthetic Biology*, vol. 10, no. 7, pp. 1682-1689, 2021.
- [16] Q. Yang, et al., "DNA logic circuits for multiple tumor cells identification using intracellular microRNA molecular bispecific recognition," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 21, Article ID: 2101130, 2021.
- [17] W. T. Huang, H. Q. Luo, and N. B. Li, "Boolean logic tree of graphene-based chemical system for molecular computation and intelligent molecular search query," *Analytical Chemistry*, vol. 86, no. 9, pp. 4494-4500, 2014.
- [18] R. M. Zadeegan, M. D. E. Jepsen, L. L. Hildebrandt, V. Birkedal, and J. Kjems, "Construction of a fuzzy and Boolean logic gates based on DNA," *Small*, vol. 11, no. 15, pp. 1811-1817, Apr. 2015.
- [19] G. Sun, et al., "Rapid microRNA detection method based on DNA strand displacement for ovarian cancer cells," *Journal of Cancer*, vol. 14, no. 5, pp. 707-716, Mar. 2023.
- [20] C. Chen, X. Chen, X. Li, and X. Shi, "DNA computing for gastric cancer analysis and functional classification," *Frontiers in Genetics*, vol. 13, Article ID: 1064715, Nov. 2022.
- [21] C. Zhang, et al., "Cancer diagnosis with DNA molecular computation," *Nature Nanotechnology*, vol. 15, no. 8, pp. 709-715, 2020.
- [22] E. Winfree, F. Liu, L. A. Wenzler, and N. C. Seeman, "Design and Self-Assembly of Two-Dimensional DNA Crystals," *Nature*, vol. 394, pp. 539-544, 1998.
- [23] C. R. Graveel, H. M. Calderone, J. J. Westerhuis, M. E. Winn, and L. F. Sempere, "Critical analysis of the potential for microRNA biomarkers in breast cancer management," *Breast Cancer: Targets and Therapy*, pp. 59-79, Feb. 2015.
- [24] S. W. Fu, L. Chen, and Y. -G. Man, "miRNA biomarkers in breast cancer detection and management," *Journal of Cancer*, vol. 2, pp. 116-122, 2011.
- [25] M. Fakeri, et al., "Involvement of miRNA-337 in various cancers," *Current Cancer Therapy Reviews*, vol. 20, no. 2, pp. 188-199, 2024.
- [26] N. Yuan, et al., "Integrative analysis of lncRNAs and miRNAs with coding RNAs associated with ceRNA crosstalk network in triple negative breast cancer," *OncoTargets and Therapy*, vol. 10, pp. 5883-5897, Dec. 2017.
- [27] B. Mansoori, et al., "The synergy between miR-486-5p and tamoxifen causes profound cell death of tamoxifen-resistant breast cancer cells," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 141, Article ID: 111925, Sept. 2021.
- [28] M. Xia, H. Li, J. -J. Wang, H. -J. Zeng, and S.-H. Wang, "MiR-99a suppress proliferation, migration and invasion through regulating insulin-like growth factor 1 receptor in breast cancer," *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, vol. 20, no. 9, pp. 1755-1763, May 2016.
- [29] Y. Zhang, H. Wang, Y. Wang, and B. Ma, "FOXO1 mediates miR-99a-5p/E2F7 to restrain breast cancer cell proliferation and induce apoptosis," *BMC Cancer*, vol. 25, no. 1, Article ID: 747, Apr. 2025.

زهره بیکی تحصیلات خود را در مقاطع کارشناسی و کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر به ترتیب در سال‌های ۱۳۸۳ و ۱۳۹۰ از دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد و دانشگاه علم و صنعت ایران به پایان رسانده است و در سال ۱۳۹۷ در رشته مهندسی کامپیوتر از دانشگاه شهید بهشتی فارغ التحصیل گردیده و هم اکنون استادیار دانشکده مهندسی کامپیوتر دانشگاه اصفهان می‌باشد. زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه ایشان عبارتند از: محاسبات مبتنی بر دنا، محاسبات مولکولی، طراحی تراشه‌های دیجیتال ماکروفلویدی و بایونفورماتیک.

می‌توانند بر سرعت و صحت واکنش‌های جابه‌جایی رشته اثرگذار باشند. بنابراین، در پیاده‌سازی آزمایشگاهی، انتخاب شرایط بهینه واکنش و کنترل پارامترهای محیطی اهمیت ویژه‌ای خواهد داشت.

همچنین استفاده از ساختارهای Hairpin نسبت به برخی معماری‌های ساده‌تر، نیازمند طراحی دقیق‌تر و سنتز رشته‌های نسبتاً بلندتر است که می‌تواند هزینه سنتز الیگونوکلوئیدها را افزایش دهد. با این حال، کاهش واکنش‌های ناخواسته، افزایش قابلیت برنامه‌ریزی و امکان ایجاد پردازش‌های چندمرحله‌ای از جمله مزایایی هستند که این افزایش هزینه را در بسیاری از کاربردهای محاسبات مولکولی توجیه می‌کنند.

۴- جمع بندی

در این مقاله یک پردازشگر زیستی مبتنی بر کاشی‌های خودسامانی معرفی و بررسی شد که با افزودن سنجاق‌سر دارای آغازگر مخفی و بازوهای تولیدکننده‌ی تک‌رشته‌ای، محدودیت‌های طراحی مدارهای زیستی سنتی را برطرف می‌کند. این ساختار جدید به کاشی‌ها امکان دریافت ورودی تک‌رشته‌ای، تولید خروجی تک‌رشته‌ای و اتصال آبشاری بین بلوک‌ها را می‌دهد؛ در نتیجه دروازه‌های منطقی پایه (AND, OR, NOT) و مجموعه‌ای از ترکیب‌های منطقی با پیچیدگی متوسط قابل پیاده‌سازی است.

برای اثبات قابلیت کاربردی، پردازشگری برای تشخیص مجموعه‌ای ۱۲ تایی از ریزرناها طراحی و با شبیه‌سازی قطعی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج شبیه‌سازی نشان‌دهنده عملکرد امیدوارکننده‌ای است. برای مجموعه‌ی آزمایشی گزارش شده PPV و NPV به طور متوسط برابر است با ۰/۸ و ۰/۹۹ که نشان از قابلیت تشخیص بسیار موثر روش پیشنهادی دارد.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به استفاده از شبیه‌سازی Deterministic در محیط VisualDSD اشاره کرد. بررسی عملکرد معماری پیشنهادی با مدل‌های Stochastic و اعتبارسنجی آزمایشگاهی، از مهم‌ترین مسیرهای پژوهشی آینده خواهد بود.

مراجع

- [1] S. Jia, et al., "DNA-Based biocomputing circuits and their biomedical applications," *Nature Reviews Bioengineering*, vol. 3, pp. 535-548, 2025.
- [2] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, *Global Cancer Observatory, Statistics at a Glance*, 2022, <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- [3] D. L., Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry* 8th ed., W. H. Freeman and Company, 2021.
- [4] Y. Hu, et al., "Selection of aptamers targeting small molecules by capillary electrophoresis: Advances, challenges, and prospects," *Biotechnology Advances*, vol. 78m, Article ID: 108491, 2025.
- [5] H. Fang, S. A. Wang, L. J. Medeiros, and W. Wang, "Application of flow cytometry immunophenotypic analysis for the diagnosis of mature B-cell lymphomas/leukemias," *Human Pathology*, vol. 156, Article ID: 105711, Feb. 2025.
- [6] G. Unnikrishnan, A. Singh, and A. Purohit, "Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for detection of mpox in humans," *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 48, Article ID: e131, Dec. 202.
- [7] B. Alberts, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed., Ch. 7, New York: Garland Science, 2014.
- [8] C. H. Bennett, "Logical reversibility of computation," *IBM Journal of Research and Development*, vol. 17, no. 6, pp. 525-532, Nov. 1973.
- [9] J. Macia, Javier, F. Posas, and R. Solé, "Distributed computation: The new wave of synthetic biology devices," *Trends in Biotechnology*, vol. 30, no. 6, pp. 342-349, Jun. 2012.