基于生物分子的神经拟态计算研究进展

滕越*, 杨珊, 刘芮存

军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

* 联系人, E-mail: yueteng@me.com

2021-07-20 收稿, 2021-08-14 修回, 2021-08-16 接受, 2021-08-17 网络版发表

摘要 随着大数据、云计算和人工智能等技术为代表的计算新时代的到来, 以构建人工神经网络为基础神经拟态计算因具有低能耗、自适应学习和高并行计算等优点成为研究热点. 生物分子计算伴随着合成生物学的兴起而不断发展, DNA等纳米材料不但可用于逻辑运算, 还可以构造神经网络, 并从训练数据中进行学习, 为在分子层面实现神经拟态计算提供了可能. 本文概述了神经拟态计算的基本原理, 总结了DNA计算的研究进展, 介绍了基于DNA计算的神经拟态计算, 讨论了其发展所面临的挑战. 基于生物材料构造人工神经网络是神经拟态计算迈向分子计算层面的重要一步, 而由此集成的人工智能芯片则有望广泛应用于航空航天、信息安全及国防建设等领域.

关键词 神经拟态计算, 神经网络, 合成生物学, DNA计算, 人工智能

神经拟态/形态计算(neuromorphic computing), 也称为神经形态工程(neuromorphic engineering), 是Mead^[1]在20世纪80年代后期提出的概念, 即使用包含电子模拟电路的超大规模集成系统(very-large-scale integration, VLSI)来模仿人脑中存在的神经系统计算结构. 受大脑启发的神经拟态计算的核心思想是以数学模型来模拟大脑神经元(neuron)及突触(synapse)的生物结构, 并结合多层次传导模拟大量神经元连接, 构建人工神经网络执行计算任务^[2]. 神经形态计算如何定量、准确、简化地描述神经元和突触, 直接决定了人工神经网络的性能、功耗与设计复杂度. 这种仿生学方法创造的神经网络是神经拟态计算的研究基础与热点, 其可用于解决具有挑战性的复杂性问题, 目前已在深度学习领域取得了空前的成功, 并广泛用于人工智能的各种研究方向.

伴随着合成生物学的迅速发展, 分子计算已成为其中一个重要的交叉学科. 它所使用的材料不是传统的硅, 而是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)等生物材料. DNA分子具有互补的碱基配对特性, 可以

特异性地实现分子识别^[3]、自组装^[4]和大规模平行反应^[5~8]. 采用DNA分子代替传统的数字元件进行信息处理, 在计算形式中是革命性的突破. 基于DNA链置换反应的生物分子计算的出现, 向人们展示了分子系统如何表现出类脑计算的自主行为. 使用简单的DNA逻辑门结构, 并构建多层数字电路, 可以系统地将任意线性阈值电路或人工神经网络模型转换为DNA置换链级联, 其功能与小型神经网络类似. 该方法甚至允许使用全连接的人工神经元来实现联想记忆, 并经过训练后, 能够记住单链DNA模式, 找出最相似的一个^[3]. 这意味着DNA链置换链技术可以赋予自动生化系统识别分子事件模式、决策和响应环境的能力, 具备神经拟态计算的功能.

神经拟态计算的前景是创造一个像大脑一样具有学习和适应能力的系统, 但其从建立准确的大脑神经网络模型, 到寻找材料和技术来构造支持这些模型的设备, 再到开发一个能使系统自动学习的编程框架, 最终到创建具有类脑功能的应用程序等各方面仍然存在很多技术挑战^[9]. 然而, DNA分子计算以其具备的各种

引用格式: 滕越, 杨珊, 刘芮存. 基于生物分子的神经拟态计算研究进展. 科学通报, 2021, 66: 3944–3951

Teng Y, Yang S, Liu R C. Progress on neuromorphic computing based on biomolecules (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 3944–3951, doi: [10.1360/TB-2021-0502](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0502)

生物特征,为神经拟态计算的发展注入了新的推动力。本文首先概述神经拟态计算与DNA计算的基本原理。其次,介绍DNA计算在神经拟态计算研究中的进展,其中涵盖了当前研究中提出的分子学习模型。最后,讨论分子神经拟态计算所面临的主要挑战和未来前景。

1 神经拟态计算

神经拟态计算即模拟人脑神经网络结构的计算方法,包括神经网络的各种组成部分及其相互协调运作的原理。人类大脑是一个动态且可重新配置的复杂系统,是由数十亿个神经元通过数万亿个突触相互连接而成的神经网络。神经拟态计算的灵感正是来源于大脑,其采用电子设备构建类神经系统,并通过模仿大脑内神经网络的分布式拓扑结构执行高度复杂的计算任务。虽然大脑仍有很多未知领域,但其高效的计算能力可归于其在神经科学领域中的基本特性:广泛的连通性、结构和功能组织层次性,以及具有时间依赖性的神经元和突触功能^[10,11](图1(a))。神经元是大脑通过离散动作电位或“脉冲”交换或传递信息的计算单元,而突触是记忆和学习的储存单元。基于脉冲的时间处理机制使大脑中的信息传递变得稀疏而高效。而神经拟

态计算的硬件系统则通过基于脉冲驱动通信的方式实现神经元和突触的计算,来模拟大脑的运行方式。采用该种计算方式可使硬件系统实现低能耗。虽然在人工智能领域应用最广泛的神经网络源于模拟大脑层次结构和神经突触框架,但人工设计构建的计算系统在拓扑结构和处理信息的方式上都与人脑的神经系统有很大的不同。例如,深度学习本质上是由多个层(如卷积层、池化层和全连接层等)构成的人工拓扑结构,这些不同层代表的信息为输入的不同潜在特征^[12](图1(b))。然而,与人脑神经系统的层级结构类似,此类基于硅的神经网络计算方式都是以层级排列来实现高效的数据交换(图1(c))。

Maass^[13]根据潜在神经元功能将用于神经拟态计算的人工神经网络划分为三代,依次为感知器(perceptron, 图2(a))、深度学习网络(deep learning networks, DLNs, 图2(b))、脉冲神经网络(spiking neural networks, SNNs, 图2(c))。第一代McCulloch-Pitts模型(McCulloch-Pitts Model)感知器可执行阈值操作并产生一个数字输出(1或0)^[14]。第二代深度学习网络是在第一代的基础上增加Sigmoid函数或修正线性单元(rectified linear unit, ReLU)^[15],使神经元连续非线性,并且其评估结果不再

图1 生物计算和硅计算框架的组成。(a) 人类的视觉皮层包括初级视皮层(V1, 亦称纹状皮层)以及纹外皮层(如V2和V4等);其中初级视皮层(V1)的输出信息有两个通道,分别成为背侧流和腹侧流。(b) 目标检测的卷积神经网络。浅层特征为一般特征,如边缘和颜色斑点,随着网络深度的增加,学习到的特征更为准确;而在深度特征中,特征变得更为具体,这种泛型到特定的转换代表的是视觉皮层的层次结构。(c) 硅计算系统

Figure 1 Composition of the biocomputing and silicon computing framework. (a) The human visual cortex consists of the primary visual cortex (V1, also known as the striatum cortex) and the outer striatum (such as V2 and V4); the output of the primary visual cortex (V1) is sent to two channels called dorsal flow and ventral flow. (b) Convolutional neural network for target detection. Shallow features are general features, such as edges and color spots. With increasing network depth, the learned features become specific. In depth features, features become more specific, and this generic-to-specific transition represents the hierarchy of the visual cortex. (c) Silicon computing systems

图2 人工神经网络模型示意图。(a) 感知器；(b) 深度学习网络；(c) 脉冲神经网络

Figure 2 Schematic diagram of the artificial neural network model. (a) Perceptron; (b) deep learning networks; (c) NN-spiking neural networks

是0或1, 而是一定实数范围内的任意值. 第二代网络的这种非线性提升对神经网络在复杂应用方面的扩展起关键作用. 第二代DLNs在增加非线性的基础上, 对输入和输出之间的隐藏层进行了扩增. 由于其连接的神经元特性, 此类模型支持梯度下降算法进行反向传播学习^[16], 这也是当前训练DLNs的标准算法. 第三代脉冲神经网络使用“integrate-and-fire”型脉冲神经元^[17], 并通过脉冲交换信息. 第二代和第三代网络之间最重要的区别在于信息处理的方法, 前者使用实值计算(如信号振幅), 而第三代SNNs则使用信号时间特征(脉冲)处理信息. 脉冲是二值事件, 即0或1. 如图2(c)所示, SNNs中的神经元只有在接收或发出脉冲时才是活跃状态, 因此是事件驱动的网络, 这有助于提高给定时间内的能量效率, 而未发生任何事件的SNNs单元保持空闲状态. DLNs则与之相反, 其无论实值输入或输出是何种状态, 所有单元都是活跃状态. 此外, SNNs的输入为1或0, 将数学点积运算 $\sum_i V_i \times w_i$ 简化为计算量较小的求和运算. 基于硅计算框架的神经拟态计算的主要目

标是建立合理的神经元模型, 以利用高效的计算实现识别和推理等智能应用. 然而, 这三代人工神经网络都是在硅基芯片上工作, 但硅基芯片存在能量利用率低且存储密度较低等缺点, 因此亟须寻找一种可以替代硅的材料, 生物材料的出现为此提供了潜在解决方案.

2 DNA计算

DNA计算属于合成生物学和分子生物学, 以及计算机科学与电子电气工程等多学科交叉领域. 其是以DNA和生物酶等生物材料为基础, 利用多种生物化学与生物物理反应进行计算的新型分子生物计算方法, 其主要采用基于DNA分子特有的双螺旋结构和碱基互补配对原则进行计算. DNA计算流程简述如下: 首先, 研究人员对需要解决的问题进行编码, 即将运算对象编码成DNA分子, 并采用合成生物学方法合成单链或双链DNA; 其次, 将编码合成后的DNA分子链混入生物酶溶液中, 生成计算待用数据池; 然后, 在生物酶的作用下, 按照一定规则将解决问题的过程映射成DNA分子链的可控生化反应过程; 最后, 利用聚合酶链式反应等分子生物学技术, 得到最终的运算结果. 由于DNA计算使用了替代传统硅基电子元件的生物材料, 其具备低能耗、存储密度高且体积微小等优点, 也使其成为应用于神经拟态计算的理想材料. 集成电路是以硅元件为基础的数字逻辑的组合, 其中逻辑门是数字电路的基本构件. 由DNA分子等构建的逻辑门同样是DNA计算的重要组成部分, 例如基于DNA核酶的逻辑门, 以及基于DNA链置换反应的逻辑门.

2002年, Stojanovic等人^[18]首次报道了一种基于DNA脱氧核酶的逻辑门, 为利用核酶逻辑门设计多层电路作出了开创性的探索(图3(a)). 但这种策略在经过酶促反应输出信号时, 其输出信号的分子构成与输入信号不同, 导致很难进行进一步级联, 因此限制了其发展. 随后, Seelig等人^[19]提出了一种无酶参与的DNA逻辑门, 其主要基于DNA链置换反应(图3(b)), 即黏性末端介导的链置换反应(toehold-mediated strand displacement, TMSD). 在此过程中, 一条信号链结合到一个门复合物暴露的单链黏性末端上, 经历一个随机游走过程(分支迁移), 取代最初与门结合的信号链, 形成信号输出或下游电路的输入. 染料-猝灭剂复合物的分离产生可测量的荧光, 用于对输出进行定量分析. 可逆TMSD的反应动力学可以通过诸如单链黏性末端隔离^[19]和单链黏性末端交换^[20]等技术来调节, 其反应速

图4 “赢家通吃”神经网络示意图与构建。(a) “赢家通吃”神经网络示意图; (b) 基于DNA分子构建的“赢家通吃”神经网络
Figure 4 Schematic diagram and construction of the “winner-takes-all” neural network. (a) Schematic diagram of the “winner-takes-all” neural network; (b) a “winner-takes-all” neural network based on DNA molecules

对高度复杂和噪声信息进行分类的复杂任务。然而, 基于DNA置换链反应的神经网络的设计遵循了数字和模拟电路等计算机工程的原理, 因此, 其是为特定任务设计与合成构建的, 不能灵活地用于解决其他问题。合成生物学中的多细胞系统(multi-cellular systems)则为此问题提供了一个解决方案, 其核心是利用人工神经网络和细胞网络结构的相似性构建一种自适应人工神经网络。已有研究利用了细菌群落的动态结构, 获得了比单个细菌更复杂的功能^[32]。此外, 多细胞系统还允许分布式和并行计算, 群落中的细胞可以灵活地组织起来, 例如分层形成逻辑门或排列成各种神经网络结构。

4 困难与挑战

尽管DNA计算在神经形态计算的研究中前景广

阔, 但目前仍存在一些局限性。第一, 基于DNA链置换反应的分子计算是预编程的一次性体系。不仅如此, DNA或酶反应多为不可逆反应, 导致逻辑门不能反复地“打开”和“关闭”, 这从根本上限制了DNA计算电路从单层扩展到多层结构。第二, DNA计算在生物实验中容易出现错误。Deaton等人^[33]认为, 主要问题是DNA合成本身容易出错。Parker^[34]则认为, DNA计算在杂交过程中的不匹配等错误对DNA计算过程影响更大。Arkin^[35]认为, 虽然使用DNA计算处理海量大数据更具优势, 但出错的几率也随之呈指数增长。由于错误可能发生在任何步骤, 因此必须注意确保所用材料(例如酶)的质量, 以尽可能地减少实验污染的机会。Kaplan等人^[36]认为, 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)所使用的高保真酶在提取技术的效率和可靠性方面, 有

时会干扰DNA计算的实验结果. 第三, 当前DNA计算用于神经拟态计算, 因缺乏生物实验自动化系统, 而需要投入大量的人力资源和机械干预, 该计算过程可能需要数小时至数天才能完成. Seeman等人^[37]认为, 持续较长时间或设计较为复杂的生物实验方案, 会导致更多人为错误的产生, 从而延长计算完成所需的时间. 第四, DNA计算应用于神经拟态计算缺乏可扩展性. Lee等人^[38]通过从模型中检索信息来显示体外DNA计算分类结果, 该模型经过更新训练, 增加匹配DNA链浓度的操作时, 模型的适应性和可扩展性受到限制. 其中部分原因是创建具有固定可变长度的单链DNA(特征)限制了模型输出. 此外, Bishop等人^[39]从深度学习的角度认为仅使用正向更新具有很大的局限性. 例如在神经网络中, 需要正负两个条件进行分类. 由于没有对训练和测试集进行分割, 并且对特征(DNA池)进行了人工设计, 因此误差很小, 从而导致结果出现过拟合等现象的发生. 其他研究正在尝试创建更多复杂的体外分子系统和计算机模拟研究来克服这些局限性, 例如基于DNA链置换技术的监督学习等^[40-44].

5 总结与展望

随着基于摩尔定律和超越摩尔定律的技术进步^[45,46], 为满足人们对计算速度和计算量日益增长的

需求, 神经拟态计算应运而生. 同时, 在探索神经拟态计算的过程中, 分子计算中的DNA计算以其大规模高速并行运算引起了学者广泛的研究兴趣. 研究人员试图找出从硅计算到分子计算转变的可行路径, 这种转变需要在生物元件和模块上进行与计算机相似的逻辑编程, 从而构建人工神经网络, 其最终目的是实现类脑智能计算^[47], 并有望广泛应用在信息存储、加密、医疗诊断、药物输送等众多领域^[48-50]. 尤其是, Yang等人^[47]提出通过工程化基因线路构建人工神经网络实现神经拟态计算, 其以基因表达作为反应机理的生物神经拟态计算策略, 通过基因线路构建复杂的人工神经网络, 从而实现更高效的分子神经拟态计算. 与基于DNA核酶和DNA链置换反应的逻辑计算不同, 其可以构建在活细胞体内, 并通过细胞中或细胞间的分泌物传输信号, 可以更优地监控生物体内化学物质的变化, 在生物医疗方面有很大的发展前景. 此外, 如果将基因线路构建的人工神经网络通过细菌集成人工智能芯片, 则会具有更高效的计算能力和更普适的应用前景. 通过将基于人工基因线路逻辑门的DNA计算^[48]与神经拟态计算相结合, 构造基于生物材料的神经网络模型将会是迈向具有更高适应性、鲁棒性和可扩展性的人工智能芯片的关键一步. 总之, 分子神经拟态计算的全面发展还有很长的路要走, 这条路充满希望也充满挑战.

参考文献

- 1 Mead C. How we created neuromorphic engineering. *Nat Electron*, 2020, 3: 434–435
- 2 Roy K, Jaiswal A, Panda P. Towards spike-based machine intelligence with neuromorphic computing. *Nature*, 2019, 575: 607–617
- 3 Qian L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*, 2011, 332: 1196–1201
- 4 Halvorsen K, Wong W P. Binary DNA nanostructures for data encryption. *PLoS One*, 2012, 7: e44212
- 5 Yazdi S H T, Gabrys R, Milenkovic O. Portable and error-free DNA-based data storage. *Sci Rep*, 2017, 7: 5011
- 6 Yazdi S H T, Yuan Y, Ma J, et al. A rewritable, random-access DNA-based storage system. *Sci Rep*, 2015, 5: 14138
- 7 Bornholt J, Lopez R, Carmean D M, et al. A DNA-based archival storage system. In: *Proceedings of the Twenty-First International Conference on Architectural Support for Programming Languages and Operating Systems*. Atlanta: Association for Computing Machinery, 2016. 637–649
- 8 Organick L, Ang S D, Chen Y J, et al. Random access in large-scale DNA data storage. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 242–248
- 9 Marković D, Mizrahi A, Querlioz D, et al. Physics for neuromorphic computing. *Nat Rev Phys*, 2020, 2: 499–510
- 10 Felleman D J, Van Essen D C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1991, 1: 1–47
- 11 Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 336–349
- 12 Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Adv Neural Inf Process Syst*, 2012, 25: 1097–1105
- 13 Maass W. Networks of spiking neurons: The third generation of neural network models. *Neural Netw*, 1997, 10: 1659–1671
- 14 McCulloch W S, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys*, 1943, 5: 115–133
- 15 Nair V, Hinton G E. Rectified linear units improve restricted Boltzmann machines. In: *International Conference on Machine Learning*. Haifa: Omnipress, 2010
- 16 Rumelhart D E, Hinton G E, Williams R J. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 1986, 323: 533–536

- 17 Izhikevich E M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans Neural Netw*, 2003, 14: 1569–1572
- 18 Stojanovic M N, Mitchell T E, Stefanovic D. Deoxyribozyme-based logic gates. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 3555–3561
- 19 Seelig G, Soloveichik D, Zhang D Y, et al. Enzyme-free nucleic acid logic circuits. *Science*, 2006, 314: 1585–1588
- 20 Zhang D Y, Turberfield A J, Yurke B, et al. Engineering entropy-driven reactions and networks catalyzed by DNA. *Science*, 2007, 318: 1121–1125
- 21 Zhang D Y, Winfree E. Control of DNA strand displacement kinetics using toehold exchange. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 17303–17314
- 22 Qian L, Winfree E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits. *J R Soc Interface*, 2011, 8: 1281–1297
- 23 Lee J Y, Shin S Y, Augh S J, et al. Temperature gradient-based DNA computing for graph problems with weighted edges. In: *Proceedings of the International Workshop on DNA-Based Computers*, 2002. Berlin: Springer, 2002. 73–84
- 24 Sakamoto K, Gouzu H, Komiya K, et al. Molecular computation by DNA hairpin formation. *Science*, 2000, 288: 1223–1226
- 25 Komiya K, Sakamoto K, Kameda A, et al. DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing. *Biosystems*, 2006, 83: 18–25
- 26 Yang J, Wu R, Li Y, et al. Entropy-driven DNA logic circuits regulated by DNazyme. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 8532–8541
- 27 Elbaz J, Lioubashevski O, Wang F, et al. DNA computing circuits using libraries of DNazyme subunits. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 417–422
- 28 Cox D D, Dean T. Neural networks and neuroscience-inspired computer vision. *Curr Biol*, 2014, 24: R921–R929
- 29 Maher M A C, Deweerth S P, Mahowald M A, et al. Implementing neural architectures using analog VLSI circuits. *IEEE Trans Circ Syst*, 1989, 36: 643–652
- 30 Mead C. Neuromorphic electronic systems. *Proc IEEE*, 1990, 78: 1629–1636
- 31 Cherry K M, Qian L. Scaling up molecular pattern recognition with DNA-based winner-take-all neural networks. *Nature*, 2018, 559: 370–376
- 32 Li X, Rizik L, Daniel R. Synthetic neural-like computing in microbial consortia for pattern recognition. *Nat Commun*, 2021, 12: 3139
- 33 Deaton R, Murphy R C, Rose J, et al. A DNA based implementation of an evolutionary search for good encodings for DNA computation. In: *Proceedings of 1997 IEEE International Conference on Evolutionary Computation (ICEC'97)*. New York: IEEE, 1997. 267–271
- 34 Parker J. Computing with DNA. *EMBO Rep*, 2003, 4: 7–10
- 35 Arkin A. Setting the standard in synthetic biology. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 771–774
- 36 Kaplan P, Cecchi G, Libchaber A. DNA-based molecular computation: Template-template interactions in PCR. In: Landweber L F, ed. *DNA Based Computers II*. Providence: American Mathematical Society, 1999, 44: 97–104
- 37 Seeman N, Wang H, Liu B, et al. The perils of polynucleotides: The experimental gap between the design and assembly of unusual DNA structures. In: Landweber L F, ed. *DNA based computers II*. Providence: American Mathematical Society, 1998. 215–233
- 38 Lee J H, Lee S H, Baek C, et al. *In vitro* molecular machine learning algorithm via symmetric internal loops of DNA. *Biosystems*, 2017, 158: 1–9
- 39 Bishop C M. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Berlin: Springer, 2006
- 40 Chen J, Deaton R, Wang Y Z. A DNA-based memory with *in vitro* learning and associative recall. In: *Proceedings of the International Workshop on DNA-Based Computers*, 2003. Berlin: Springer, 2003. 145–156
- 41 Lakin M R, Stefanovic D. Supervised learning in adaptive DNA strand displacement networks. *ACS Synth Biol*, 2016, 5: 885–897
- 42 Lakin M R, Minnich A, Lane T, et al. Towards a biomolecular learning machine. In: *Proceedings of the International Conference on Unconventional Computing and Natural Computation*, 2012. Berlin: Springer, 2012. 152–163
- 43 Lee J H, Lee B, Kim J S, et al. A molecular evolutionary algorithm for learning hypernetworks on simulated DNA computers. In: *Proceedings of the 2011 IEEE Congress of Evolutionary Computation (CEC)*. New York: IEEE, 2011. 2735–2742
- 44 Lim H W, Yun J E, Jang H M, et al. Version space learning with DNA molecules. In: *Proceedings of the International Workshop on DNA-Based Computers*, 2002. Berlin: Springer, 2002. 143–155
- 45 Kish L B. End of Moore's law: Thermal (noise) death of integration in micro and nano electronics. *Phys Lett A*, 2002, 305: 144–149
- 46 Desai S B, Madhupathy S R, Sachid A B, et al. MoS₂ transistors with 1-nanometer gate lengths. *Science*, 2016, 354: 99–102
- 47 Yang S, Liu R C, Teng Y, et al. Constructing artificial neural network using genetic circuits to realize neuromorphic computing (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3992–4002 [杨珊, 刘芮存, 滕越, 等. 利用基因线路构建神经网络实现神经拟态计算的研究. 科学通报, 2021, 66: 3992–4002]
- 48 Yang S, Li J Y, Cui Y J, et al. The current status and future prospects of DNA computing (in Chinese). *Chin J Biotechnol*, 2021, 37: 1120–1130 [杨珊, 李金玉, 崔玉军, 等. DNA计算的发展现状及未来展望. 生物工程学报, 2021, 37: 1120–1130]
- 49 Li J Y, Yang S, Cui Y J, et al. Research progress of bacterial minimal genome (in Chinese). *Hereditas*, 2021, 43: 142–159 [李金玉, 杨珊, 崔玉军, 等. 细菌最小基因组研究进展. 遗传, 2021, 43: 142–159]
- 50 Teng Y, Yang S, Li J Y, et al. Principle and progress of DNA data storage (in Chinese). *Prog Biochem Biophys*, 2021, 48: 494–504 [滕越, 杨珊, 李金玉, 等. DNA数据存储技术原理及其研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48: 494–504]

Summary for “基于生物分子的神经拟态计算研究进展”

Progress on neuromorphic computing based on biomolecules

Yue Teng^{*}, Shan Yang & Ruicun Liu

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

^{*} Corresponding author, E-mail: yueteng@me.com

The current von Neumann computing system cannot satisfy the demand for the development of new technologies, such as big data, cloud computing and artificial intelligence. Neuromorphic computing based on the construction of artificial neural networks is considered a potential option because it has the advantages of low energy consumption, adaptive learning, and high parallel computing. Biomolecular computing continues to develop with the rise of synthetic biology. Nanomaterials such as DNA can not only be used for logic operations but also for constructing neural networks and learning from training data, offering the possibility of realizing neuromorphic computing at the molecular level. In this review, we summarized the basic principles of neuromorphic computing in the silicon- and bio-computing, which includes artificial neural network models, such as the deep learning networks and the SNN-spiking neural networks. Then, we focused on the research progress of DNA computing. The DNA circuit, which is the basis for DNA computing, is an important technology for the regulation and processing of molecular information. DNA computing leverage DNA circuits to accomplish a variety of tasks based on the enzyme, the principle of chain replacement reaction mediated by the viscous terminal, and the schematic diagram of the “seesaw” logic gate circuit. Furthermore, we introduced the neuromorphic computing based on DNA computing. It is utilized that Hopfield associative memory experiment, winner-take-all neural networks, and multi-cellular systems to complete classification tasks. The genetic circuit based on Hopfield associative memory experiment can remember four single-stranded DNA patterns and recall the most similar one when faced with an incomplete one. The genetic circuit of winner-take-all neural networks was used to learn and memorize the handwritten digits “1” to “9” of defined categories, and then classify the test patterns. An adaptive artificial neural network is constructed by using the similarity between the structure of an artificial neural network and a cellular network. Finally, we discussed the limitation and the challenges in the neuromorphic computing based on biomolecules. For example, the molecular computation based on DNA strand substitution reactions is a pre-programmed one-time system; the DNA calculations are prone to errors in biological experiments; the current use of DNA computing for neural mimicry computing requires a lot of human resources and mechanical intervention due to the lack of biological experimental automation systems; the application of DNA computing to neural mimicry computing lacks scalability. Thus, the construction of neural networks using gene circuits is an important step for neuromorphic computing toward molecular computing, and artificial intelligence chips based on biocomputing are expected to be widely used in aerospace engineering, information security, and national defense construction.

neuromorphic computing, neural network, synthetic biology, DNA computing, artificial intelligence

doi: [10.1360/TB-2021-0502](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0502)