

# 用于纳米通道单分子检测的数据采集系统的设计与实现

王慧锋, 徐英超, 颜秉勇

(华东理工大学 信息科学与工程学院, 上海 200237)

**摘要:** 针对纳米通道单分子检测系统的信号特点和对数据采集的采样精度、采样速率及实时性等要求, 设计并实现了基于 FPGA 和 USB2.0 接口的数据采集系统; 该系统以 FPGA 作为控制核心, 包括数据采集模块、电压输出模块和 USB 接口电路模块; 通过 USB2.0 接口与计算机连接, 实现数据的实时采样和参数的在线配置; 此外本系统还采取了低噪声设计; 经过相关试验表明, 该系统引入的噪声在 1 mV 内, 能够稳定进行数据采集, 且采集信号与电压输出信号同步传输, 证明该系统能够满足纳米通道单分子检测系统对数据采集的要求。

**关键词:** 纳米通道单分子检测; 数据采集; USB2.0; FPGA; 低噪声

## Design of Data Acquisition System for Nanopore Single-molecule Detection

Wang Huifeng, Xu Yingchao, Yan Bingyong

(School of Information Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** A data acquisition system based on the FPGA and USB2.0 technology is designed for the nanopore single-molecule detection according to the requirement of the nanopore single-molecule detection system. This system linking pre-amplifier and computer includes data acquisition module, voltage output module and USB interface circuit module, realizing the data real-time sampling and parameters of online configuration. In addition, this system is low-noise design. Tests show that this system is able to acquire data stably, and the noise is controlled with in 1 mV. This system meets the acquisitions of nanopore single - molecule detection and worthy of using abroad.

**Keywords:** nanopore single-molecule detection; data acquisition; USB2.0; FPGA; low noise

## 0 引言

纳米通道单分子检测技术是一种在电极两端电场力驱动下, 检测单个分子穿过纳米通道产生离子流信号的方法<sup>[1-2]</sup>。分子穿过纳米通道时, 会产生一个阻断事件, 其阻断事件的变化幅值与其结构相关, 通过分析阻断事件的电信号变化能够得到分子的个体行为。研究人员往往通过计算机来实现对测量数据的分析和针对不同的实验进行设备的控制, 因此需要一个“桥梁”来连接计算机与外围的设备, 完成数据的转换。

纳米通道单分子检测系统包括检测池、探头、前置放大器、数据采集系统和计算机等几部分。检测池由电极、电解液和纳米孔组成, 通过对电极施加电压信号得到 pA 级电流。探头通过高增益的 I-V 转换, 实现 pA 级电流到 mV 级电压的转换。前置放大器连接探头, 对探头的输出信号进行调理放大, 并将数据采集系统的输出电压通过探头施加到电极上。本文设计的数据采集系统是整个纳米通道单分子检测系统的重要组成部分, 它连接了计算机系统和前置放大器, 实现了对外围设备的电压控制和数据转换。

收稿日期: 2014-04-28; 修回日期: 2014-05-16。

基金项目: 国家重大仪器专项(21327807)。

作者简介: 王慧锋(1969-), 女, 辽宁凤城人, 博士, 教授, 主要从事检测技术与自动化装置方向的研究。

## 1 系统构成与硬件设计

### 1.1 纳米通道数据采集系统的设计要求

1) 纳米通道单分子检测技术是一种微电流检测技术(电流为 pA~nA 级), 因此该数据采集系统需要采取低噪声设计;

2) 纳米通道数据采集系统要求能够输出不同极性电压, 驱动分子定向移动;

3) 常单分子穿过纳米孔产生的阻塞电流为 pA 级, 为了分辨不同分子结构, 需要 fA 级的电流分辨率; 此外单分子穿过纳米孔的时间在  $\mu\text{s}$ ~ms 之间, 本系统还需要  $\mu\text{s}$  级的时间分辨率;

4) 为了方便实验数据的分析, 要求采集信号和电压输出信号点对点同步传输。

### 1.2 数据采集系统框图

出于同步性和速度的要求, 综合考虑纳米通道数据采集系统的功能与特点, 本系统采用 FPGA 作为主控芯片; 基于 USB 即插即用的特点, 采用 USB2.0 技术与计算机进行通信。

纳米通道单分子检测数据采集系统的结构框图如图 1 所示。FPGA 外围电路可化分为数据采集模块、电压输出模块、数据缓冲单元和 USB 接口电路。数据采集模块包括信号调理和 A/D 转换电路, 通过滤波和幅值变换最终转换成数字量给 FPGA; 电压输出模块根据计算机发送的命令, 输出相应的电压信号给前置放大器; 数据缓冲单元包括 A/D 数据缓冲单元和 D/A 数

据缓冲单元, 本设计采用两个异步 FIFO, 解决了不同时间域直接数据传输的问题; USB 接口电路实现 FPGA 与上位机的高速通信。同时为了不引入额外噪声, 整个系统采取低噪声设计。

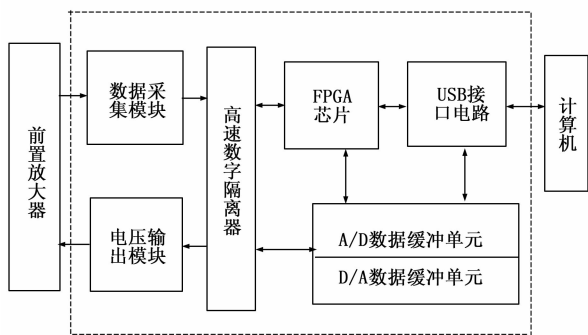


图 1 数据采集系统硬件结构图数据采集模块

### 1.3 数据采集模块

根据信号的特点, 本设计采用 AD7685 模数转换器, 其拥有 16-bit 的分辨率和 250 kSPS 的吞吐量, 并且其 INL 误差典型值为  $0.6LSB^{[3]}$ , 采用伪差分模拟输入, 提高了测量精度, 满足了系统对采样速率和精度的要求。离子电流通过探头和前置放大器的放大, 得到  $\pm 10V$  范围内变化的电压信号, 而 AD7685 的正端输入为  $0\sim 5V$ 。所以在输入信号和 AD7685 之间需要信号调理电路将  $+10\sim -10V$  转换到  $0\sim 5V$ ; 此外, 为了高保真复现电信号, 避免采样时出现频谱混叠现象, 还需对信号低通滤波, 根据纳米通道信号特点, 截止频率宜在  $10kHz^{[4-6]}$ 。最常见的有源低通滤波器有巴特沃斯低通滤波器、切比雪夫低通滤波器和贝塞尔低通滤波器<sup>[7]</sup>, 其中巴特沃斯低通滤波器具有最大的通带平坦度, 经常被用做数据转换应用中的抗混叠滤波器, 为了保证在通带内有精确的电平信号, 本设计采用二阶的巴特沃斯低通滤波器。信号调理电路如图 2 所示。

二阶低通滤波器的传递函数为:

$$A(S) = \frac{A_0}{1 + aS + bS^2} \quad (1)$$

其中,  $A_0$  为滤波器增益,  $a, b$  为滤波器系数, 对于巴特沃斯滤波器,  $a = 1.4142, b = 1$ 。

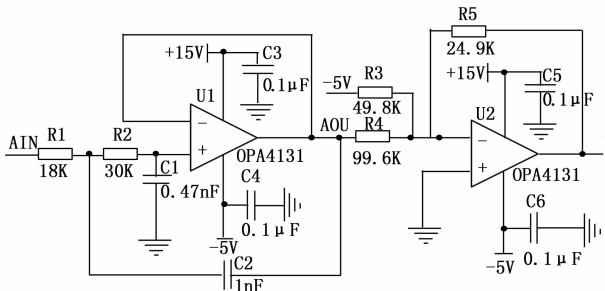


图 2 模拟输入信号调理电路

图 2 中  $U_1, R_1, R_2, C_1, C_2$  构成一个单位增益的低通二阶滤波器。其传递函数为:

$$A(S) = \frac{1}{1 + \omega_c C_1 (R_1 + R_2) S + \omega_c^2 R_1 R_2 C_1 C_2 S^2} \quad (2)$$

将该传递函数与式 (1) 比较后得到

$$a = \omega_c C_1 (R_1 + R_2) \quad (3)$$

$$b = \omega_c^2 R_1 R_2 C_1 C_2 \quad (4)$$

由 (3) 和 (4) 在指定  $C_1$  和  $C_2$  后, 可得

$$R_{1,2} = \frac{aC_2 \pm \sqrt{a^2 C_2^2 - 4bC_1 C_2}}{4\pi f_c C_1 C_2} \quad (5)$$

取  $C_1$  为 470 pF, 可以得到  $C_2$  的值为:

$$C_2 \geq C_1 \frac{4b}{a^2} = 0.47 \text{ nF} \times \frac{4 \times 1}{1.414^2} = 0.94 \text{ nF} \quad (6)$$

取  $C_2 = 1 \text{ nF}$ , 将  $C_1$  和  $C_2$  代入 (5) 式, 可以得到  $R_1 = 18 \text{ k}\Omega, R_2 = 29.8 \text{ k}\Omega$ 。在 1% 电阻值中只有  $18 \text{ k}\Omega$  和  $30 \text{ k}\Omega$ , 因此取  $R_2 = 30 \text{ k}\Omega$ 。

滤波调理后的电压 AOU 经过  $U_2$ , 进行幅值变化, 近似等效为:

$$IN += -AI \times \frac{R_5}{R_4} + 5 \times \frac{R_5}{R_3} = 2.5 - 0.25AI \quad (7)$$

根据 (7) 式,  $\pm 10V$  的电压经过信号调理电路输出  $0\sim 5V$  的电压信号。纳米孔离子电流经过探头和前置放大器放大后, 将  $100 \text{ pA}$  电流转换成  $1V$ , 本设计选用 16 bit 的 ADC, 其电压分辨率为  $0.076 \text{ mV}$ , 对应于调理之前电压为  $0.304 \text{ mV}$ , 即离子电流为  $0.0304 \text{ pA}$ , 足以满足设计的要求。

### 1.4 电压输出模块

根据纳米通道单分子检测实验的要求, 数据采集系统的输出电压在  $\pm 10V$  内线性变化, 因此选用 AD 公司生产的 AD5547 芯片。该转换器采用并行输入, 拥有 16 位的精度, 内建四象限电阻外接  $\pm 10V$  的参考电压可实现  $-10\sim +10V$  的输出, 其数模转换的公式为:

$$V_{OUT} = \left(\frac{D}{32768} - 1\right) \times V_{REF} \quad (8)$$

式中,  $D$  表示计算机输入的数字量, 其中数字量的最高位表示输入信号的极性, 低 15 位表示数字量的大小,  $V_{OUT}$  表示 DA 的输出电压,  $V_{REF}$  表示参考电压。

该芯片拥有两个能够同步输出的通道, 除 16 位并口输入外, 还有 RS、WR、LDAC、A0、A1 等控制引脚。在 WR 信号的下降沿, 数据从数据总线中载入到输入寄存器; 在 LDAC 的上升沿, 数据从输入寄存器进入到 DAC 寄存器中, 同步更新 DAC 的输出<sup>[8]</sup>。

### 1.5 USB 接口电路

USB2.0 接口芯片采用 CYPRESS 公司 FX2 系列的 CY7C68013A-128AXC。该芯片集成 USB2.0 收发器, 串口接口引擎, 增强型的 8051 内核,  $8.5 \text{ kB}$  片上 RAM 和  $4 \text{ kB}$  FIFO 存储器。其中, 串口接口引擎负责完成大部分 USB2.0 协议, 从而解放了 8051 核, 大大简化了固件的开发<sup>[9]</sup>。

在本系统中, CY7C68013A 芯片仅需要作为一个 USB2.0 接口而实现 FPGA 与主机的高速通讯, 并且 FPGA 作为主控芯片为 CY7C68013A 提供传输控制逻辑<sup>[10]</sup>, 故本系统采用 Slave FIFO 的传输模式。其与外部逻辑引脚连接图如图 3 所示。

图 3 中 IFCLK 时钟信号由 CY7C68013A 输出, 作为通讯的同步时钟; FLAGA, FLAGB 作为 CY7C68013A 芯片内部 FIFO 的状态标志位; SLOE, SLRD, SLWR 由 FPGA 控制, 分别为 CY7C68013A 输出使能, 读使能, 写使能; PKTEND 是包结束信号, 外部逻辑向 CY7C68013A 内部 FIFO 传输数据时, 当收到的数据等于设定的包大小时, 数据会被自动打成一包传输, 如果 FPGA 声明此信号, 则 CY7C68013A 强制将收

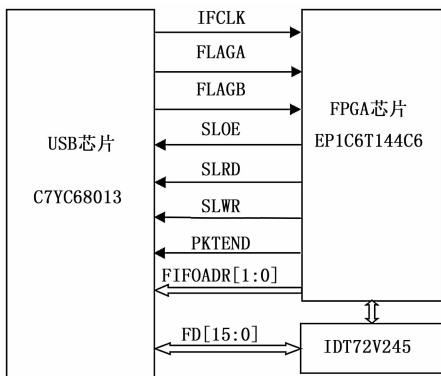


图 3 CY7C68013 与外部逻辑引脚连接图

到的数据打成一包传输；FIFOADR 作为 FIFO 端点的地址线；FD 总线和外部 FIFO 相连，USB 芯片和 FPGA 之间的数据传输通过 FIFO 缓冲。

### 1.6 系统的低噪声设计

纳米通道单分子检测系统是一个低噪声测量系统，故本数据采集系统也需要低噪声设计。除选用低噪声芯片完成上述电路功能外，本系统还采用其他降噪技术。

在 PCB 布局时，划分为数字区和模拟区，数字信号在数字区布线，模拟信号在模拟区布线。模拟区的数字信号（如 ADC，DAC 的数字信号）与数字电路区的数字信号（即 FPGA）采用高速数字隔离器（ADuM1400）隔离传输。

在地线层的处理上，将电路板上的地线分成模拟信号地、中间数字地和系统数字地 3 个部分。其中中间数字地包括 ADC、DAC 等芯片的数字地，它与模拟信号地通过 0 Ω 电阻相连；系统数字地即 FPGA、USB 芯片的数字地，它与前两者通过高速数字隔离器隔离。为降低数字电路对模拟电路的干扰，设计中还对数字区和模拟区的电源分别供电。

## 2 系统控制逻辑设计

本系统采用 ALTERA 公司 Cyclone 系列的 EP1C6T144C6 作为系统的主控芯片。根据数据采集系统的要求，采用自上而下的设计方法，将 FPGA 划分为系统配置模块、AD 控制模块、DA 控制模块、数据传输控制模块 4 个子模块设计。

### 2.1 系统配置模块设计

该模块的功能主要对计算机下达的指令进行译码，配置寄存器。指令通过 USB 芯片与 FPGA 连接的写信号、数据线和地址线传输，不同的指令对应不同的地址空间，下面对主要指令的地址空间进行分配，如表 1 所示。

表 1 地址空间的分配

地址值	寄存器	指令意义
1111	SWITCH	启动停止设备
1001	ADCHANNEL	采样通道选择
1010	FREQUENCE	采样频率选择
1011	DACHANNEL	输出通道选择

### 2.2 AD 和 DA 控制模块设计

在进行纳米通道单分子检测实验时，为方便数据分析要求采集信号和电压输出信号达到点对点的对应，所以本数据采集系统的 ADC 和 DAC 转换必须同步。CNV 为 AD 转换启动信号，

上升沿触发，标志着一次转换的开始。LDAC 是 DA 转换的启动信号，上升沿触发，标志着一次转换的开始。故只有当这个信号完全同步，且 FPGA 分别往 FIFO 的读写速度一致时，才可以让 ADC 和 DAC 的数据输出完全同步。本设计中由时钟分频器产生一个全局计数器，用来触发 CNV 信号和 LDAC 信号的同步，以及 FPGA 读 FIFO 信号和写 FIFO 信号的同步。

### 2.3 数据传输控制模块设计

该模块的功能为控制 CY7C68013A 将计算机发送的数据写入下行 FIFO 中，并控制 USB 芯片读取上行 FIFO 中的数据。图 4 描述了传输过程的状态机。

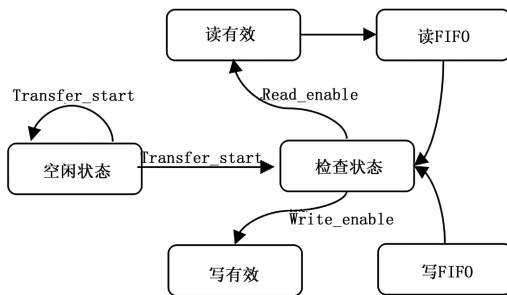


图 4 USB 控制逻辑状态机

本设计采用的 IDT72V245，其状态标志位包括空/满 (EMPTY/FULL) 状态标志位和可编程 (PAF/PAE) 状态标志位，FPGA 可根据其状态标志位和 USB 内部存储器的状态标志位来对 FIFO 和 USB 进行逻辑控制。

当检测到 Tansfer\_start 信号有效时，由空闲状态转变为检查状态。在数据传输过程中，由于上行和下行传输共用一条数据总线，故要协调好两个方向的数据传输，每次完成一次上行传输或是下行传输时，状态机都会回到检查状态判断传输方向。设定下行传输为优先传输方向，考虑到系统开始工作，FPGA 便不断往上行 FIFO 写数据，为防止数据溢出，上行 FIFO 设定了 PAF 状态标志位，FIFO 内部存储一旦超过设定的值，就会触发 PAF 状态标志位，暂停下行传输，转而进入上行传输，这样有效避免了数据的丢失。当满足 USB 芯片内部端点 6 非空，下行 FIFO 非满，上行 FIFO 未触发设定的可编程标志位 (PAF) 时，即 Write\_enable 有效，状态机就会转向写有效状态，FPGA 使能 USB 芯片相关引脚，控制 USB 芯片往 FIFO 写数据；若不满足下行传输的传输条件，状态机就会检查上行传输的传输条件，当满足存放上行数据的 FIFO 非空，USB 芯片内部端点 2 非满，即 Read\_enable 有效，FPGA 使能 USB 芯片相关引脚，控制 USB 芯片读取 FIFO 中数据。

## 3 测试结果

### 3.1 性能测试实验

为了验证数据采集系统的性能，将电压输出端口与模拟输入端口短接进行测试。在计算机上设置输出占空比为 50 ms，波峰 100 mV，波谷 50 mV 的矩形波，图 5 为模拟输入端口所采集到的电压波形图。

由图 5 可以看出，所采集到的信号与电压输出信号一致，数据采集系统所引入的噪声在 1 mV 范围内。若 1 V 的模拟输入信号对应于 100 pA 的纳米通道离子电流，即数据采集系统对测量纳米通道离子电流的影响在 0.1 pA，满足了低噪声的设计要求。

(下转第 230 页)

式的仿真输出，满足相关人员的分析、研究需要。系统实时化、可视化程度较高，达到非常逼真的仿真效果，给人以强烈的视觉冲击。

### 4 结论

智能弹药的实时仿真可视化系统，以 Unity3D 作为开发平台，通过导入 3DS Max 中建立的仿真模型，共同搭建出智能弹药实时仿真可视化系统的仿真环境，以 C 为编程工具，实现了仿真驱动、串口实时通讯和仿真输出，生动、清晰、直观的显示了智能弹药试验的全过程。该系统可扩展性强，除可用于智能弹药的实时可视化仿真外，经过模型替换等修改，还可应用于其它导弹的实时仿真，为相关人员的分析、研究也提供极大的方便。利用 Unity3D 引擎进行实时仿真可视化系统开发的模块化设计方法，为仿真可视化系统的开发提供了一条新途径。

### 参考文献:

[1] 丁 斌, 祖家奎. 基于虚拟现实的无人机三维可视化仿真 [J]. 计算机测量与控制, 2007, 15 (12): 1769-1771.  
 [2] 邱 荷, 刘荣忠, 郭 锐, 张 俊. 末敏弹的可视化仿真研究 [J].

计算机仿真, 2013, 30 (1): 137-140.  
 [3] 朱思瑾, 张永志, 冷冕冕, 等. 激光制导武器作战的可视化仿真 [J]. 四川兵工学报, 2011, 32 (2): 29-32.  
 [4] 徐庚保, 曾莲芝. 计算机仿真系统述评 [J]. 计算机仿真, 2012, 29 (4): 1-5.  
 [5] 单家元, 孟秀云, 丁 艳, 等. 半实物仿真 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2013.  
 [6] 宣雨松. Unity 3D 游戏开发 [M]. 北京: 人民邮电出版社, 2012.  
 [7] 熊 耀. 基于 Unity3D 粒子系统的三维影视特效开发研究 [J]. 软件导刊, 2012, 11 (11): 134-136.  
 [8] McClure W B, Blevins N, Croft IV J J, Jonathan Dick, Chris Hardy. Professional Android Programming with Mono for Android and .NET/C [M]. Indianapolis: John Wiley & Sons, Inc., 2012.  
 [9] Watson K, Nagel C, et al. Beginning Visual C 2010 [M]. Indianapolis: Wiley Publishing, Inc., 2010.  
 [10] 张利利, 李仁义, 李晓京, 等. Unity3D 与数据库通信方法的研究 [J]. 计算机技术与发展, 2014, 24 (3): 229-232.

(上接第 226 页)

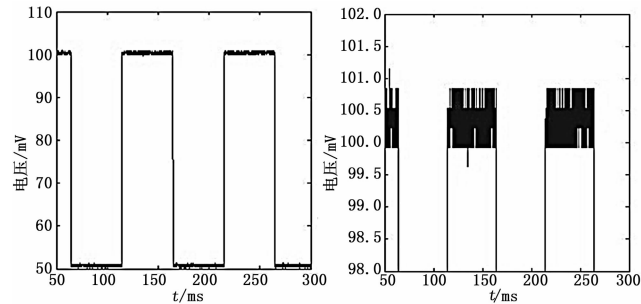


图 5 电压输出方波下所采集的数据

### 3.2 动态试验

将数据采集系统与计算机和前置放大器等其它外围设备连接，随后将待测生物分子加入检测池中，在计算机上设置输出 ±100 mV 的矩形波进行信号记录，试验结果 6 所示，其中图 (a) 表示 1.2 s 内所采集的电流信号变化，图 (b) 表示 200 ms 时刻到 220 ms 时刻内生物分子穿过纳米通道所采样的电流信号变化，图 (c) 表示施加的电压信号。

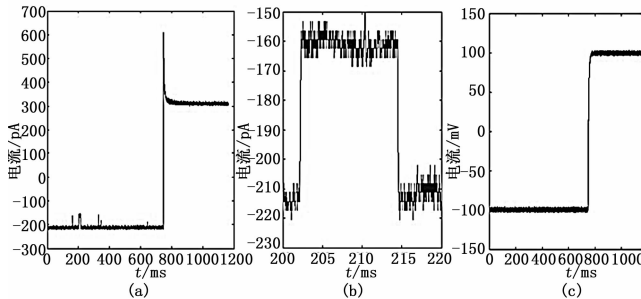


图 6 纳米通道单分子检测实验的电流采集信号

由图 6 中的 (a) 和 (c) 分析可知，电压输出信号和电流采集信号达到点对点对应；从图 (b) 中可以看出，获取的数据可以得到生物分子通过纳米孔的阻断电流的大小及阻断时间，完全满足实际应用的需求。

### 4 结束语

根据纳米通道单分子检测系统的要求，本文基于 FPGA 和 USB2.0，完成了数据采集系统的设计。FPGA 和 USB2.0 技术在该系统中的应用，使其具有高速、方便、易于升级等特点，该系统还采取了低噪声设计，满足微电流测量系统的要求，能够很好地应用于纳米通道单分子检测实验。此外，该数据采集系统还可以根据不同的需求移植到其他类似地应用中，具有广阔的应用前景。

### 参考文献:

[1] Cockroft S, Chu J, Amorin M. A single-molecule nanopore device detects DNA polymerase activity with single-nucleotide resolution [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130 (3): 818-820.  
 [2] 应伏伦, 张 星, 刘 钰等. 纳米通道单分子检测 P53 蛋白与 DNA 的弱相互作用 [J]. 化学学报, 2013 (71): 44-50.  
 [3] Analog Devices. AD7865 datasheet [EB/OL]. http://www.analog.com.  
 [4] Uram D, Ke K, Mayer M. Noise and bandwidth of current recordings from submicrometer pores and nanopores [J]. ACS Nano, 2008, 2 (5): 857-872.  
 [5] Rosenstein J K, Wanunu M, Merchant C, et al. Integrated nanopore sensing platform with sub-microsecond temporal resolution [J]. Nature Methods, 2012, 9: 487-492.  
 [6] Rosenstein J K, Ramakrishnan S, Roseman J, et al. Single Ion Channel Recordings with CMOS-Anchored Lipid Membranes [J]. Nano Lett, 2013, 13 (6): 2682-2686.  
 [7] 姚剑清. 运算放大器权威指南 [M]. 北京: 人民邮电出版社, 2010.  
 [8] 蒋 毅, 蒋 明. 并行 D/A 转换器件 AD5547 及其接口设计 [J]. 世界电子器件, 2007 (3): 45-47.  
 [9] 李英伟. USB2.0 原理与工程开发 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2007.  
 [10] 向文芳, 邢 涛, 等. 高速数据采集系统的 USB 接口设计 [J]. 计算机测量与控制, 2011, 19 (10): 2567-2570.