

文章编号:1671-4229(2022)02-0076-10

DNA 链置换反应网络在求解可满足问题中的应用

王夕远¹, 殷志祥^{1,2*}, 唐震¹, 杨静¹, 崔建中³, 徐如解¹

(1. 安徽理工大学 数学与大数据学院, 安徽 淮南 232001; 2. 上海工程技术大学 数学与统计学院, 上海 201620;
3. 淮南联合大学 计算机系, 安徽 淮南 232001)

摘要: DNA 链置换是一种非常重要的分子自组装方法,因其操作性强、实验条件简单而被广泛应用于 DNA 计算中。可满足问题是非确定性多项式问题(NP 问题)中的一个经典问题,文章利用 DNA 链置换反应网络来求解可满足问题,利用 Visual DSD 语言设计 DNA 链。求解过程主要分为 3 个反应模块,即变量转换模块、求和模块和阈值比较模块。变量转换模块是将不同变量所代表的 DNA 链通过链置换反应转换成同一条链;求和模块是将转换后的链浓度进行相加;在阈值比较模块中,由于浓度的检测会存在一定的误差,为此设计了 2 个链置换反应检测是否有荧光显示来判断可行解,若有荧光显示则为可行解,反之不是。通过 Visual DSD 仿真软件得到了变量转换模块相对应的链置换反应网络图、变量仿真图以及阈值比较图。该方法可用于求解多个变量的可满足性问题。文章利用上述方法成功解决了一个 5 变量的可满足问题。

关键词: Visual DSD; 阈值比较; 反应网络; DNA 链置换

中图分类号: TP 301 **文献标志码:** A

Application of DNA strand displacement reaction network in solving satisfiable problems

WANG Xi-yuan¹, YIN Zhi-xiang^{1,2*}, TANG Zhen¹, YANG Jing¹, CUI Jian-zhong³, XU Ru-jie¹

(1. School of Mathematics and Big Data, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China;

2. School of Mathematics, Physics and Statistics, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China;

3. Department of Computer Science, Huainan Union University, Huainan 232001, China)

Abstract: DNA strand replacement is a very important molecular self-assembly method, which is widely used in DNA computing due to its strong operability and simple experimental conditions. The satisfiability problem is a classic problem in Non-deterministic Polynomial (NP) problems. This article uses DNA strand replacement reaction network to solve satisfiable problems, and uses Visual DSD language to design DNA strands. The solution process is mainly divided into three response modules, namely: variable conversion module, sum module, and threshold comparison module. The variable conversion module converts the DNA strands represented by different variables into the same strand through a strand displacement reaction. The summation module adds up the converted chain concentration. In the threshold comparison module, due to the certain error in the concentration detection, two strand displacement reactions are designed to detect whether there is fluorescence release to determine the feasible solution. If there is fluorescence release, it is a feasible solution, otherwise it is not. Through DSD simulation software, the corresponding chain permutation reaction network diagram,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61672001, 61702008, 62072296);安徽省自然科学基金资助项目(1808085MF193);军委科技委前沿创新计划重点资助项目子课题(18163ZT00500901)

作者简介: 王夕远(1998—),男,硕士研究生. E-mail:wxy683106@163.com

*通信作者. E-mail:zyxin66@163.com

引文格式: 王夕远, 殷志祥, 唐震, 等. DNA 链置换反应网络在求解可满足问题中的应用[J]. 广州大学学报(自然科学版), 2022, 21(2): 76-85.

variable simulation diagram and threshold comparison diagram corresponding to the variable conversion module are obtained. This method can be used to solve the satisfiability problem of multiple variables.

This article uses the above method to successfully solve a 5-variable satisfiability problem.

Key words: Visual DSD; threshold comparison; reaction network; DNA strand replacement

计算机技术被认为是20世纪3大科学革命之一,电子计算机为社会发展起到了巨大的促进作用。近年来,由于科技的迅猛发展,传统电子计算机已经难以满足人们的需求。DNA计算机是近些年最有独创性和出乎意料的发现之一,具有高度的并行性、运算速度快、存储容量大、耗能低和DNA分子资源丰富等优点。为了制造出DNA计算机,人们开始对DNA计算进行研究。DNA计算的第一个例子解决了一个7城市哈密顿路径问题^[1]。2000年,Head等^[2]提出了使用DNA质粒的一种新的计算方法,列出了潜在的优势。通过报告计算图顶点集最大独立子集基数的NP完备算法题的一个实例计算,说明了新方法的有效性。2003年,殷志祥等^[3]提出了在基于表面的DNA计算采用荧光标记策略,解决了简单的0-1规划问题。2006年,Rothmund^[4]用DNA折叠来创造纳米尺度的形状和图案。2009年,Xie等^[5]提出了基于微流控芯片的拼接型DNA计算方法。2010年,Yang等^[6]提出了一种新的基于循环DNA的最大团问题计算模型。2011年,Qian等^[7]提出了DNA链置换级联的神经网络计算,同年,Zhang等^[8]提出了基于DNA纳米自组装的分子逻辑计算模型。此外,DNA计算还可以用来构建半加器、半减器、全加器和全减器^[9-14]。2018年,Yin等^[15]利用分子信标计算模型解决了最大权团问题,同年,赵鑫月等^[16]利用DNA折纸术解决了0-1整数规划问题。2019年,Chao等^[17]利用DNA单分子导航仪求解迷宫问题,唐震等^[18-19]利用DNA折纸术解决了一类特殊的整数规划问题,还提出了在DNA折纸基底上的一种动态的与非门计算系统。2020年,杨新木等^[20]利用DNA折纸术解决了0-1背包问题,刘璐璐等^[21]提出了异或门的DNA计算模型,斯燕方等^[22]提出了简单0-1规划问题的动态DNA折纸计算模型,杨静等^[23]提出了基于杂交链式反应工序问题的DNA计算模型。

1 可满足问题和DNA链置换

1.1 可满足问题

可满足问题(SAT)是一个经典的NP问题,它在逻辑电路的设计和密码问题中的研究方面都有广泛的应用。SAT问题可以描述为:对于一个给定的含有 n 个命

题变项的合取范式(析取范式),是否存在一组结果为真的赋值(真值为1)。SAT问题可用布尔逻辑表达式表示为 $F = C_1 \wedge C_2 \wedge \dots \wedge C_m$ 。其中 $C_i = k_1 \vee k_2 \vee \dots \vee k_l$, ($i \in \{1, 2, \dots, m\}$)为布尔变量,取值为0和1。用“0”表示真值“假”,用“1”表示真值“真”,“ \wedge ”为逻辑“与”,“ \vee ”为逻辑“或”。SAT问题就是求使得 $F = 1$ 的所有布尔变量 k_i 的真值分配表。显然,对于含有 n 个变量的布尔公式 F 有 2^n 个可能的赋值。2004年,刘文斌等^[24]介绍了几种SAT问题的DNA计算模型,并在编码问题、实现方式及算法设计等3个方面对其进行了比较。2008年,Wang等^[25]使用基于连接酶链反应的DNA计算算法解决SAT问题。2009年,周康等^[26]利用闭环DNA解决了可满足性问题。2012年,刘文君等^[27]提出了可满足性问题的一种DNA表面计算模型。2016年,陈玉华等^[28]提出了基于分子信标的可满足性问题的粘贴模型。2020年,陈哲和斯燕方等^[29-31]也解决了可满足性问题。

1.2 DNA链置换

DNA链置换技术是指DNA单链与部分互补双链发生结构反应,替代并显示出原有结构中被约束的单链,从而生成新双链结构的过程。当互补链的长度变化时,形成双螺旋结构的结合力也有所不同。当DNA分子在杂交系统中,逐渐过渡到熵不断增加,自由能趋于稳定的状态,从而实现结合力较强的输入链替换结合力较弱的被约束的单链,最后,被替代的单链作为输出信号,实现分子逻辑运算功能。2013年,Anthonuy等^[32]将DNA链置换应用于矩阵乘法和加权和中。同年,Li等^[33]通过DNA链置换完成了三输入多数逻辑门的设计。2016年,Li等^[34]基于DNA链置换构建了一个半加器。2017年,Song等^[35]利用自催化放大器设计和分析了用于模拟计算的紧凑DNA链置换电路。Zhang等^[36]利用DNA链置换解决了概率问题。2019年,吴涛等^[37]基于DNA链置换构建逻辑计算模型。

DNA链置换可以分为可逆和不可逆2种情形,可用如下的公式进行表示:

不可逆: $\{A^{\wedge}\} [B^{\wedge}] + \langle A^* B^* \rangle \rightarrow \langle B^* \rangle + [A B^{\wedge}]$,

可逆: $\{A^{\wedge}\} [B C^{\wedge}] + \langle A^* B^* \rangle \leftrightarrow \langle B^* C^* \rangle + [A B^{\wedge}] \{C^{\wedge}\}$ 。

DNA不可逆和可逆的链置换反应见图1。

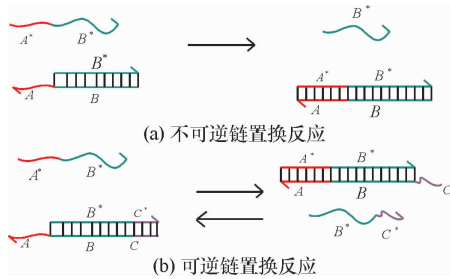


图 1 DNA 链置换反应原理

Fig. 1 Principle of DNA strand displacement reaction

图 1 中 $\{A^*\} [B^*]$ 表示部分互补的 DNA 双链; $\{A^*\} [B^*]$ 和 $\{A^*\} [B^*C^*]$ 中的单链部分称之为脚趾。这里对于 DNA 链的描述是采用了 Visual DSD 语言。在 Visual DSD 中,尖括号中的序列表示 3'端在右侧的链,也称为上部链,而大括号中的序列表示 3'端在左侧的链,也称为下链。这 2 种描述方式是可以相互转换的,只是方向有所不同。序列可以是一个域、一个域补码,具有多个位置标记的系链或由空格分隔的多个序列。域可以由标识符表示的识别域,可以在标识符上附加 (\wedge) 字符表示的 toehold 域。中括号则表示的是通过碱基互补配对所形成的 DNA 双链结构,箭头的方向表示反应的方向,单向箭头表示的是不可逆反应,双向箭头表示可逆反应。Visual DSD 语言所描述的链见图 2。在 DNA 链置换中的脚趾的长度决定着反应的速率在 6 碱基内以指数增长,在 6 碱基时反应速率达到最大。

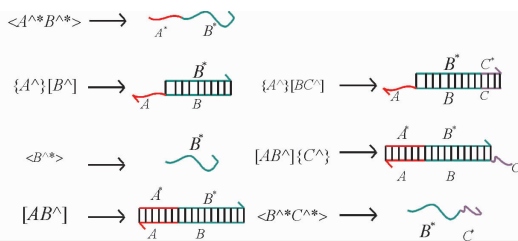


图 2 Visual DSD 语言所描述的链

Fig. 2 The strand described in Visual DSD language

本文通过 DNA 链置换反应并利用 Visual DSD 进行仿真,得到反应网络图来求解可满足性问题。考虑到可满足性问题不需要考虑权重,将求解过程分为 3 个模块,即变量转换模块、求和模块和阈值比较模块,在阈值比较模块中,由于浓度的检测会存在一定的误差,故通过检测是否有荧光显示来判断是否为可行解。

2 基于链置换反应网络解决可满足性问题

设计思想:对于可满足性问题,如 $F = (x_1 \vee x_2) \wedge (x_1$

$\vee x_3) \wedge (x_2 \vee x_3)$,将求解过程分为 3 个模块:①通过链置换反应将每一个变量 $x_i (i = 1, 2, 3)$ 转换成 Y ,这里每一个变量都分别对应一条 DNA 单链;②对模块一中所得的 Y 单链进行求和,在数字上是一般的加法运算,实际上是浓度的相加;③通过阈值的比较来判断解是否满足要求,这里假设阈值为 0.9 nm。通过这 3 个模块可以求解出布尔公式 F 的第一个析取范式的解,重复上述 3 个模块得出所有的解。当变量 $x_i = 1 (i = 1, 2, 3)$ 时,输入相对应的单链 DNA 浓度为 1 nm;当 $x_i = 0 (i = 1, 2, 3)$ 时,则不输入相应的 DNA 单链 $X_i (i = 1, 2, 3)$ 。上述的 3 个模块具体描述如图 3。

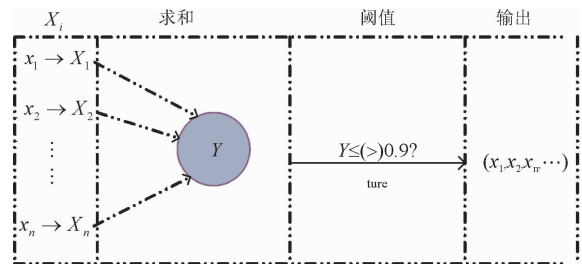
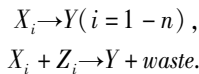


图 3 求解反应模块

Fig. 3 Solve the reaction module

2.1 变量转换模块和求和模块

针对 SAT 问题,设计了一个变量转换模块和求和模块。在变量转换模块中,将每一个变量 $x_i = 1 (i = 1 - n)$ 分别设计成一条 DNA 单链 X_i ,通过链置换反应将每一个变量 $x_i = 1 (i = 1 - n)$ 所代表的单链转换成变量 Y 所代表的 DNA 单链,即



对于这一化学反应步骤,需要辅助链 Z_i 的参与,如图 4 所示。对于可满足问题,当变量 $x_i = 1 (i = 1 - n)$,设 ss-DNA X_i 的初始浓度为 1 nm。对于这一反应 1 nm 的 X_i 经过反应能得到 1 nm 的 Y 。对 Y 的浓度进行相加。在 DNA 链置换反应中, X_i 和 Z_i 的初始浓度满足 $[X_i]_0 < [Z_i]_0$ 。

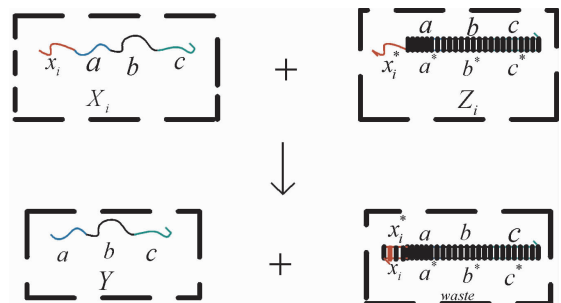


图 4 变量转换模块

Fig. 4 Variable conversion module

2.2 阈值的比较模块

在求和模块中,可以得到 $X_i \rightarrow Y (i = 1 - n)$, 此时, Y 作为反应的输出链, 将 Y 链的浓度和所设定的阈值进行比较, 得出满足问题的可行解。然而, 对于浓度的准确检测在现实中存在一定的限制。通过设计链置换反应置换出荧光来解决这一限制。若有荧光显示, 则是所求问题的一个解; 若没有荧光显示, 则不是所求问题的解。这里所设计的链置换反应需要有 2 个辅助链的参与, 化学反应网络模块描述如下, 可以通过 Visual DSD 的反应网络来实现。

$$[Y]_0 \leq$$

$$0.9? \begin{cases} \text{true, } Y_{[Y]_0} + P_{[P]_0=b_i} \xrightarrow{l_1} Q_{[Q]_\infty=[Y]_0} + \text{waste,} \\ \text{false, } \begin{cases} Y_{[Y]_0} + P_{[P]_0=b_i} \xrightarrow{l_1} Q_{[Q]_\infty=b_i} + \text{waste,} \\ Y_{[Y]_0} + T_{[T]_0=b_i} \xrightarrow{l_2} F + \text{waste,} \end{cases} \\ i = 1 - m, \end{cases}$$

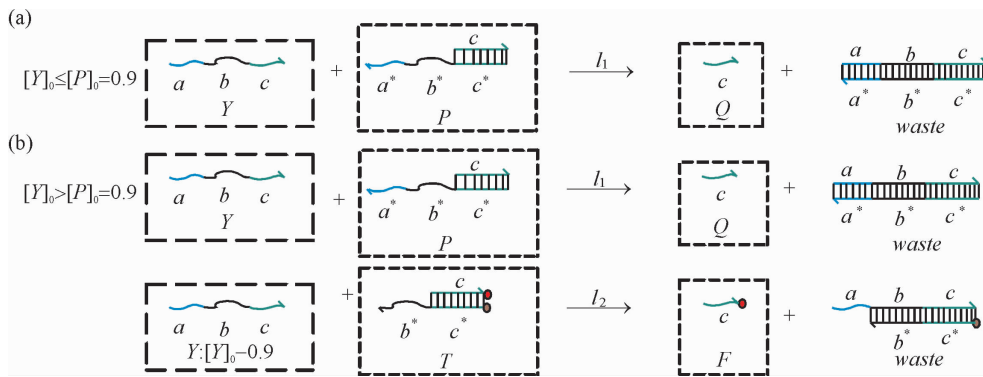


图 5 阈值反应模块

Fig. 5 Threshold response module

(a) 初始浓度 $[Y]_0 \leq [P]_0$, 链 Y 和脚趾区域 $a^* - b^*$ 相结合。反应达到平衡时 Q 的浓度为 $[Q]_\infty = [Y]_0$; (b) 初始浓度 $[Y]_0 > [P]_0$, 链 Y 会先和脚趾区域长的 $a^* - b^*$ 先结合, 剩下的 Y 链和脚趾区域 b^* 相结合。当反应达到平衡时 Q 的浓度为 $[Q]_\infty = 0.9$, 随后会有荧光显示出来

3 仿真结果

简单起见, 以 5 个变量的可满足性问题为例。求解

这里的 P 和 T 是链置换反应所需要的辅助链, 具体见图 5, P 和 T 都是部分互补的双链 DNA, 其中 T 的上浮单链 DNA 的 3' 端标记有荧光基团, 下游单链 DNA 的 5' 端标记有荧光猝灭剂, 这样使得 T 一开始不发光。随着对 DNA 链置换反应动力学的表象特征观察到, 动力学随着接触点长度 [1-3] 增加呈指数增加。对于本文的阈值反应模块, 3nt 是 6nt 的截断部分, 这就导致了 l_1 的反应速率要远大于 l_2 。如果 $[Y]_0 \leq [P]_0$, 那么链 Y 将会优先和接触点长的链 P 反应 (图 5); 如果 $[Y]_0 > [P]_0$, 链 Y 会优先和接触点长的链 P 反应, 剩下的 Y 链再和链 T 进行链置换反应, 使得 T 链中的荧光和荧光猝灭剂相分离, 有荧光显示。因此, 只有当 $[Y]_0 > [P]_0$ 时有荧光显示, 这里的 $[P]_0$ 设为阈值, 即为 0.9。在 DNA 链置换反应中, 初始输入链 Y 的浓度是由求和反应模块提供, $[P]_0 = 0.9$, 链 T 的初始浓度也设为阈值, 即 $[T]_0 = 0.9$ 。

$F = (x_1 \vee x_5) \wedge (x_2) \wedge (x_3 \vee x_4) \wedge (x_5) \wedge (x_2 \vee x_3 \vee x_4)$, 在这个布尔逻辑表达式中存在着 5 个变量, 这意味着一共存在着 $2^5 = 32$ 种可能解。将这 32 种可能解以表格的形式表示出来, 见表 1。

表 1 32 种可行解

Table 1 32 feasible solutions

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
0	0	0	1	0	1	1	0	1	0
0	0	1	0	0	1	0	1	1	0
0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
0	0	0	0	1	1	0	1	0	1

(续表1)

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
1	0	1	0	0	1	0	0	1	1
1	0	0	1	0	0	1	0	1	1
1	0	0	0	1	0	0	1	1	1
0	1	1	0	0	0	1	1	1	1
0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
0	1	0	0	1	1	1	0	1	1
0	0	1	1	0	1	1	1	0	1
0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
0	0	0	1	1	1	1	1	1	1

下面分3步来寻找可行解。①将变量 x_i ($i = 1 - 5$), 通过链置换反应将每个变量所代表的 DNA 单链转换成 Y 单链; ②将所得到的 Y 链进行相加; ③将所得到的 Y 链浓度和阈值相比较, 结果可通过 DNA 链置换观察是否有荧光显示。

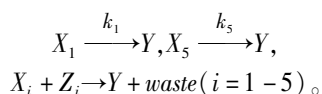
(1) 在 F 的第一个析取范式中, 包含着 2 个变量 x_1 和 x_5 。这意味着在 32 个可行解中只要 x_1 和 x_5 有一个或者同时为 1, 第一个析取范式结果为真, 这样的结果一共有 24 个, 见表 2。

表 2 第一个析取范式的所有可行解

Table 2 All feasible solutions of the first disjunctive normal form

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
1	0	1	0	0	1	0	0	1	1
1	0	0	1	0	0	1	0	1	1
1	0	0	0	1	0	0	1	1	1
0	1	0	0	1	0	1	1	1	1
0	0	1	0	1	1	0	1	1	1
0	0	0	1	1	1	1	0	1	1
1	1	1	0	0	1	1	1	0	1
1	1	0	1	0	1	1	1	1	0
1	0	1	1	0	1	1	1	1	1

步骤 1: 将变量 x_1 和 x_5 所代表的链 X_1 和 X_5 通过链置换反应转换成 Y 链, 化学反应网络如下(图 6):



步骤 2: 将步骤 1 中所得到的 Y 链进行相加。如: $(0, 0, 0, 0, 0), (1, 0, 0, 0, 0), (1, 1, 0, 0, 0), (1, 1, 1, 0, 0), (1, 1, 1, 1, 0), (1, 1, 1, 1, 1)$, 分别输出为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 即分别代表 Y 的值为 0, 1, 2, 3, 4, 5。

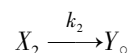
步骤 3: 将步骤 2 所得到的输出值和阈值进行比较来判断是否为可行解, 具体可通过观察是否有荧光显示来判断, 见图 7。

在第一个析取范式的可行解基础上, 重复上述步骤

来求解第二个至第五个析取范式的可行解。

(2) 对于第二个析取范式, 只需在上述的 24 个可行解的基础上寻找 $x_2 = 1$ 的情形。

步骤 1: 将变量 x_2 所代表的链 X_2 通过链置换反应转换成 Y 链。化学反应如下:



反应见图 8。

步骤 2: 将步骤 1 所得的 Y 链进行相加。如可行解(这里的可行解存在于上述 24 个可行解中) $(0, 1, 1, 1, 1), (1, 1, 1, 0, 1), (1, 1, 0, 1, 1), (1, 1, 1, 1, 0)$ 和 $(1, 1, 1, 1, 1)$, 分别对应 Y 的输出值为 4, 4, 4, 4 和 5。

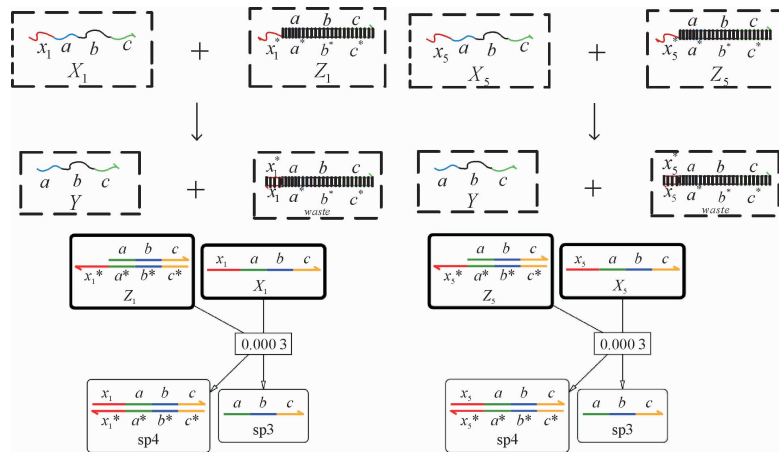


图 6 变量 x_1 和 x_5 的链置换反应和网络反应

Fig. 6 The chain permutation reaction and network reaction of variables x_1 and x_5

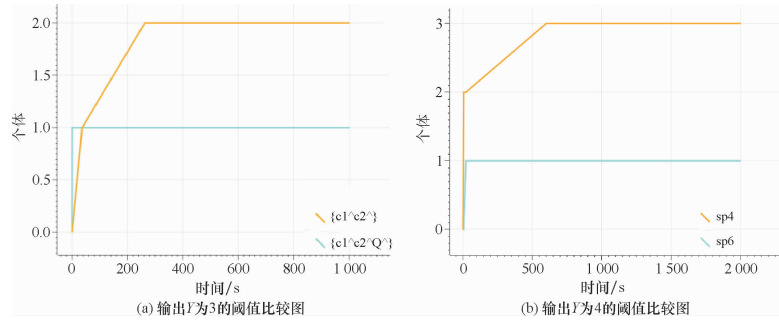


图 7 阈值比较图

Fig. 7 Threshold comparison chart

黄色线代表的是荧光

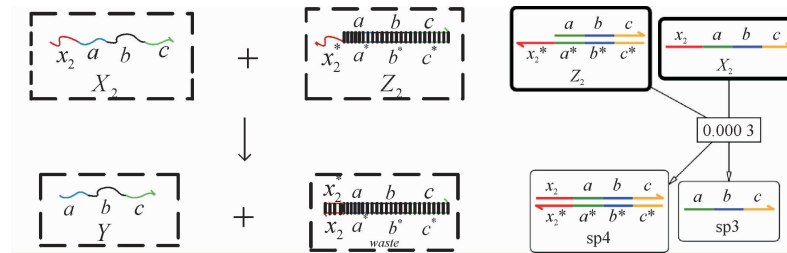


图 8 变量 x_2 的链置换反应和网络反应

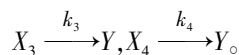
Fig. 8 Strand displacement reaction and network reaction of variable x_2

步骤 3:将步骤 2 所得到的输出值和阈值进行比较来判断是否为可行解,具体可通过观察是否有荧光显示来判断(图 9)。

通过上述步骤满足前 2 个析取范式的可行解个数为 12 个(表 3)。

(3)对于第三个析取范式,只需在上述的 12 个可行解的基础上寻找 $x_3 = 1$ 或 $x_4 = 1$ 的情况。

步骤 1:将变量 x_3, x_4 所代表的链 X_3, X_4 通过链置换反应转换成 Y 链。化学反应如下:



反应见图 10。

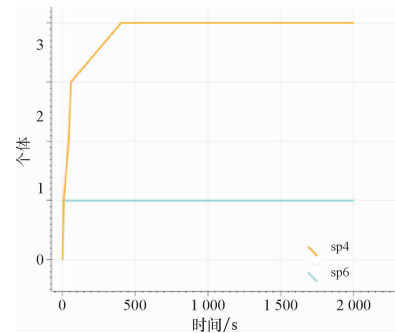


图 9 输出 Y 值为 5 的阈值比较图

Fig. 9 The output value Y is 5 threshold comparison graph

注:黄色线表示荧光

表 3 前 2 个析取范式的所有可行解

Table 3 All feasible solutions of the first two disjunctive normal forms

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
1	1	0	0	0
0	1	0	0	1
1	1	1	0	0
1	1	0	1	0
1	1	0	0	1
0	1	1	0	1
0	1	0	1	1
0	1	1	1	1
1	1	0	1	1
1	1	1	0	1
1	1	1	1	0
1	1	1	1	1

步骤 2:将步骤 1 所得的 Y 链进行相加。如可行解(这里的可行解存在于上述 12 个可行解中) $(0,1,0,1)$ 、 $(1,1,0,1,1)$ 、 $(1,1,1,0,1)$ 、 $(1,1,1,1,0)$ 和 $(1,1,1,1,1)$, 分别对应 Y 的输出值为 3、4、4、4 和 5。

步骤 3:将步骤 2 所得到的输出值和阈值进行比较来判断是否为可行解,具体可通过观察是否有荧光显示来判断。

通过上述步骤满足前 3 个析取范式的可行解个数为 9 个(表 4)。

(4)对于第四个析取范式,只需在上述 9 个可行解的基础上寻找。

步骤 1:将变量 x_5 所代表的链 X_5 通过链置换反应转换成 Y 链。化学反应如下:

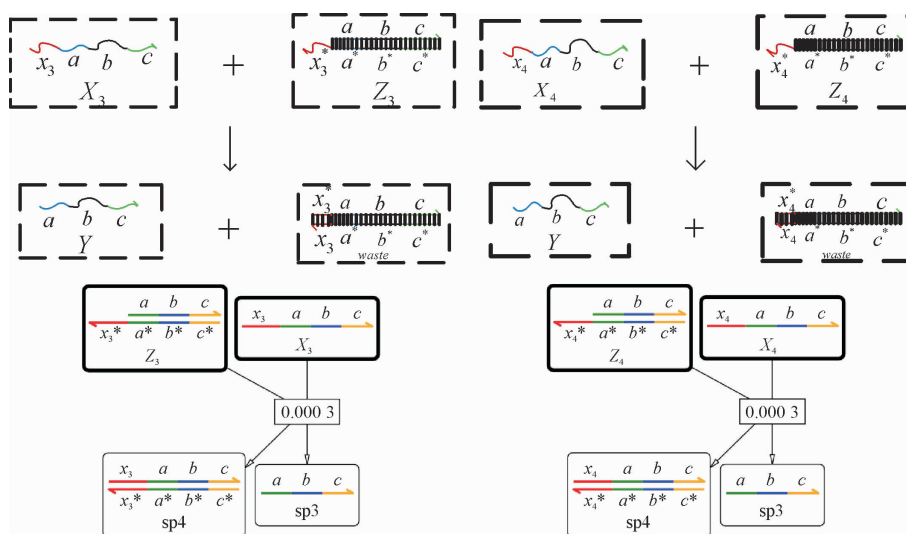
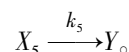
图 10 变量 x_3, x_4 的链置换反应和网络反应Fig. 10 Strand displacement reaction and network reaction of variables of x_3 and x_4

表 4 前 3 个析取范式的所有可行解

Table 4 All feasible solutions of the first three disjunctive normal forms

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
1	1	1	0	0
1	1	0	1	0
0	1	1	0	1
0	1	0	1	1
0	1	1	1	1
1	1	0	1	1
1	1	1	0	1
1	1	1	1	0
1	1	1	1	1

化学反应见图 11。

步骤 2:将步骤 1 所得的 Y 链进行相加。如可行解(这里的可行解存在于上述 6 个可行解中) $(0,1,1,1,1)$ 、 $(1,1,1,0,1)$ 、 $(1,1,1,1,0)$ 和 $(1,1,1,1,1)$, 分别对应 Y 的输出值为 4、4、4 和 5。

步骤 3:将步骤 2 所得到的输出值和阈值进行比较来判断是否为可行解,具体可通过观察是否有荧光显示来判断。

通过上述步骤满足前 4 个析取范式的可行解个数为 6 个(表 5)。

(5)对于第五个析取范式,只需在上述的 6 个可行解的基础上寻找。

步骤 1:将变量 x_2, x_3, x_4 所代表的链 X_2, X_3, X_4 通过链置换反应转换成 Y 链。化学反应如下(图 12):

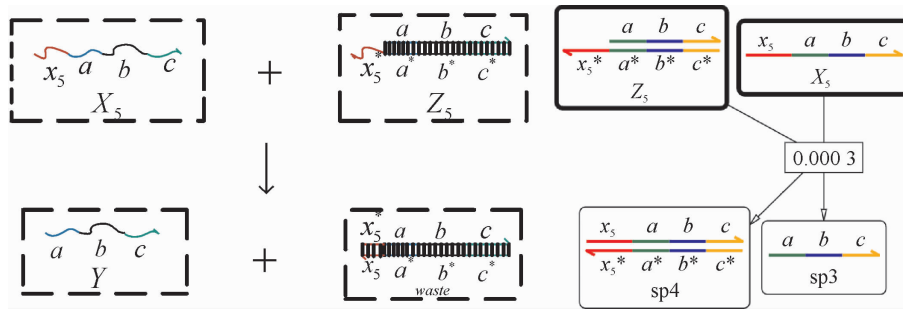


图 11 变量 x_5 的链置换反应和网络反应

Fig. 11 Strand displacement reaction and network reaction of variable of x_5

表 5 前 4 个析取范式的所有可行解

Table 5 All feasible solutions of the first four disjunctive normal forms

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0	1	1	0	1
0	1	0	1	1
0	1	1	1	1
1	1	0	1	1
1	1	1	0	0
1	1	1	1	1

$$X_2 \xrightarrow{k_2} Y, X_3 \xrightarrow{k_3} Y, X_4 \xrightarrow{k_4} Y.$$

步骤 2: 将步骤 1 所得的 Y 链进行相加。如可行解 (这里的可行解存在于上述 6 个可行解中) $(0, 1, 1, 1, 1)$ 、 $(1, 1, 1, 1, 0)$ 和 $(1, 1, 1, 1, 1)$ 。

步骤 3: 将步骤 2 所得到的输出值和阈值进行比较来判断是否为可行解, 具体可通过观察是否有荧光显示来判断。

通过上述步骤满足这个例子的可行解个数为 6 个, 即 $(0, 1, 1, 0, 1)$ 、 $(0, 1, 0, 1, 1)$ 、 $(0, 1, 1, 1, 1)$ 、 $(1, 1, 0, 1, 1)$ 、 $(1, 1, 1, 0, 1)$ 和 $(1, 1, 1, 1, 1)$ 见表 6 和图 13。

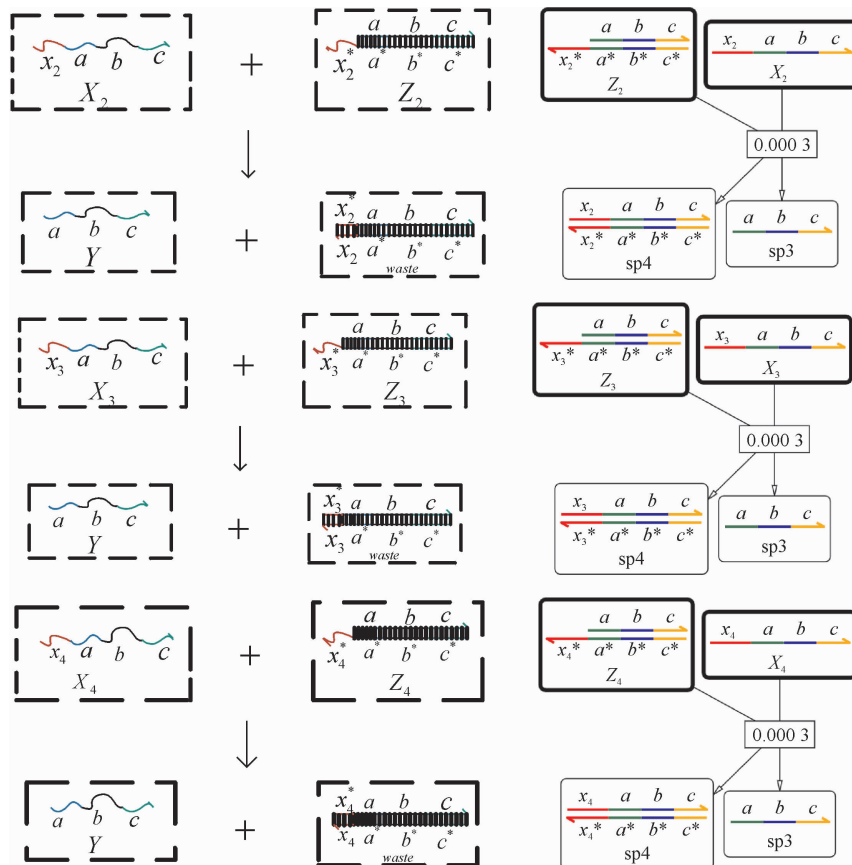


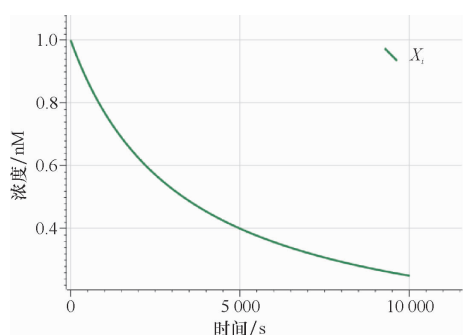
图 12 变量 x_2, x_3, x_4 的链置换反应和网络反应

Fig. 12 Strand displacement reaction and network reaction of variables of x_2, x_3, x_4

表 6 满足这个例子的可行解

Table 6 A feasible solution that satisfies this example

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0	1	1	0	1
0	1	0	1	1
0	1	1	1	1
1	1	0	1	1
1	1	1	0	1
1	1	1	1	1

图 13 变量 $x_i (i = 1 - 5)$ 所对应的仿真结果Fig. 13 The simulation result corresponding to the variable $x_i (i = 1 - 5)$

4 结束语

本文基于 DNA 链置换反应网络求解可满足性问题,利用 Visual DSD 进行了仿真。求解过程分成 3 个反应模块:变量转换模块、求和模块和阈值比较模块,除了求和模块外,其他 2 个模块都利用了 DNA 链置换反应。文中利用上述的 3 个反应模块具体解决了 5 个变量的可满足性问题,每个变量 $x_i (i = 1 - 5)$ 分别代表着链 $X_i (i = 1 - 5)$ 经过变量反应模块得到 Y 链,再将 Y 链的浓度进行相加,最后和所设定的阈值进行比较,通过观察是否有荧光显示来判断,若有荧光显示则是可行解,否则不是,最终有 6 个可行解。

本文的设计思想不仅可以解决可满足性问题,还可以解决一些加权的问题,如整数规划问题,背包问题等。与之前的求解可满足计算模型相比适用范围更加广泛,适用于大范围的求解。利用 Visual DSD 得到了反应网络图和仿真结果,验证了该设计的可行性,阈值作为一种检验手段,通过观察是否有荧光来判断可行解,使得结果更明显直观。本文的设计为大规模求解提供了思路,关于大规模求解问题是后续的工作。

参考文献:

- [1] Adleman L. Molecular computation of solutions to combinatorial problems[J]. Science, 1994, 266(5187): 1021-1024.
- [2] Head T, Rozenberg G, Bladergroen R S, et al. Computing with DNA by operating on plasmids[J]. BioSystems, 2000, 57(2): 87-93.
- [3] 殷志祥,张凤月,许进. 0-1 规划问题的 DNA 计算[J]. 电子与信息学报, 2003(1): 62-66.
- [4] Rothmund P W K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns[J]. Nature, 2006, 440: 297-302.
- [5] Xie H, Li B, Qin J, et al. A splicing model-based DNA-computing approach on microfluidic chip[J]. Electrophoresis, 2009, 30(20): 3514-3518.
- [6] Yang J, Zhang C, Xu J, et al. A novel computing model of the maximum clique problem based on circular DNA[J]. Science China-Information Sciences, 2010, 53(7): 1409-1416.
- [7] Qian L, Winfree E, Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. Nature, 2011, 475(7356): 368-372.
- [8] Zhang C, Yang J, Xu J. Molecular logic computing model based on self-assembly of DNA nanoparticles[J]. Chinese Science Bulletin, 2011, 56(33): 3566-3571.
- [9] Wu C, Wang K, Fan D, et al. Enzyme-free and DNA-based multiplexer and demultiplexer[J]. Chemical Communications (Cambridge, England), 2015, 51(88): 15940-15943.
- [10] Lin H, Chen J, Li H, et al. A simple three-input DNA-based system works as a full-subtractor[J]. Scientific Reports, 2015, 5(1):10686-10691.
- [11] Orbach R, Wang F, Lioubashevski O, et al. A full-adder based on reconfigurable DNA-hairpin inputs and DNAzyme computing modules[J]. Chemical Science (Cambridge), 2014, 5(9): 3381-3387.
- [12] Xu S, Li H, Miao Y, et al. Implementation of half adder and half subtractor with a simple and universal DNA-based platform[J]. NPG Asia Materials, 2013, doi:10.1038/am.2013.66.
- [13] Yang C, Chen Y, Lin H, et al. An optical deoxyribonucleic acid-based half-subtractor[J]. Chemical Communications, 2013, 49(78): 8860-8862.
- [14] Yang C, Hsu C, Chuang Y. Molecular beacon-based half-adder and half-subtractor[J]. Chemical Communications, 2012,

- 48(1): 112-114.
- [15] Yin Z X, Cui J Z, Zhen C. Molecular beacon computing model for maximum weight clique problem[J]. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2018, 151:147-155.
- [16] 赵鑫月,殷志祥,巩成艳. DNA 折纸术在 0-1 整数规划问题中的应用[J]. *安徽理工大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(2): 12-15.
- [17] Chao J, Wang J, Wang F, et al. Solving mazes with single-molecule DNA navigators[J]. *Nature Materials*, 2019, 18(3): 273-279.
- [18] 唐震,殷志祥,崔建中,等. DNA 折纸术在一类特殊的整数规划问题中的应用[J]. *计算机工程与应用*, 2019, 55(16): 49-54.
- [19] Tang Z, Yin Z, Sun X, et al. Dynamically NAND gate system on DNA origami template[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2019, 109: 112-120.
- [20] 杨新木,杨静,殷志祥,等. DNA 折纸术在 0-1 背包问题中的应用[J]. *计算机应用研究*, 2020,38(3): 1-7.
- [21] 刘璐璐,殷志祥,唐震. 异或门的 DNA 计算模型[J]. *牡丹江师范学院学报(自然科学版)*, 2020(3): 1-6.
- [22] 斯燕方,殷志祥,崔建中,等. 简单 0-1 规划问题的动态 DNA 折纸计算模型[J]. *计算机工程与应用*, 2020, 56(4): 168-174.
- [23] 杨静,殷志祥,唐震,等. 基于杂交链式反应工序问题的 DNA 计算模型[J]. *广州大学学报(自然科学版)*, 2020, 19(1): 14-21.
- [24] 刘文斌,王淑栋,许进. 可满足性(SAT)问题的几种 DNA 计算模型[J]. *小型微型计算机系统*, 2004(7): 1321-1325.
- [25] Wang X, Bao Z, Hu J, et al. Solving the SAT problem using a DNA computing algorithm based on ligase chain reaction [J]. *Biosystems*, 2008, 91(1): 117-125.
- [26] 周康,魏传佳,刘朔,等. 可满足性问题的闭环 DNA 算法[J]. *华中科技大学学报(自然科学版)*, 2009, 37(7): 75-78.
- [27] 刘文君,殷志祥. 可满足性问题的一种 DNA 表面计算模型[J]. *计算机与数字工程*, 2012, 40(10): 16-17.
- [28] 陈玉华,殷志祥. 基于分子信标的可满足性问题的粘贴模型[J]. *安徽理工大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(2): 20-24.
- [29] 陈哲,殷志祥,唐震. 基于 DNA 链置换的可满足性问题的计算模型[J]. *阜阳师范学院学报(自然科学版)*, 2020, 37(1): 54-57.
- [30] 陈哲,殷志祥,唐震. 动态 DNA 折纸计算模型的可满足性问题[J]. *南阳师范学院学报*, 2020, 19(3): 47-52.
- [31] 斯燕方,殷志祥,崔建中,等. 动态 DNA 步行者折纸计算模型——求解可满足性问题[J]. *绥化学院学报*, 2020, 40(3): 143-147.
- [32] Anthony J G, Jonathan B, Andrew J T. Combinatorial displacement of DNA strands: Application to matrix multiplication and weighted sums[J]. *Angewandte Chemie*, 2013, 125(4):1127-1130.
- [33] Li W, Yang Y, Yan H, et al. Three-input majority logic gate and multiple input logic circuit based on DNA strand displacement[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(6): 2980-2988.
- [34] Li W, Zhang F, Yan H, et al. DNA based arithmetic function: A half adder based on DNA strand displacement [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(6): 3775-3784.
- [35] Song T, Garg S, Mokhtar R, et al. Design and analysis of compact DNA strand displacement circuits for analog computation using autocatalytic amplifiers[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2017, 7(1): 46-53.
- [36] Zhang Q, Wang X, Wang X, et al. Solving probability reasoning based on DNA strand displacement and probability modules[J]. *Computational Biology and Chemistry*, 2017, 71: 274-279.
- [37] 吴涛,郭冰洁,董亚非. 基于 DNA 链置换构建逻辑计算模型[J]. *计算机技术与发展*, 2019, 29(1): 44-48.