

基于 DNA 链置换的逻辑推理问题研究

吴立波 黄玉芳

西南交通大学数学学院 成都 611756

(wulibo1219@163.com)



摘要 基于 DNA 链置换反应构建了逻辑推理问题的 DNA 计算模型。在不依托荧光标记技术等 DNA 实验技术的前提下,利用尽量少的 DNA 反应链和链置换反应以及构建 0-1 函数,实现了 DNA 链的浓度变化与布尔逻辑信号值之间的对应关系,将 DNA 模拟计算和数字逻辑运算相结合,设计出基于 DNA 链置换反应的基本逻辑运算“与”“或”“非”的 DNA 计算模型。利用 DNA 链置换反应的级联特性,将基本逻辑运算进行任意的组合,形成组合逻辑表达式,以满足不同逻辑推理问题的需求及实现完整的逻辑推理过程。通过实例得到了可满足性问题这一特殊逻辑推理问题的可行解。所有 DNA 链置换反应的过程和相关 DNA 链的浓度变化均通过 Visual DSD 软件仿真模拟实现。

关键词:DNA 链置换反应;逻辑推理;布尔逻辑信号;Visual DSD

中图法分类号 O142

Logical Reasoning Based on DNA Strand Displacement

WU Li-bo and HUANG Yu-fang

School of Mathematics, Southwest Jiaotong University, Chengdu 611756, China

Abstract A computational model for logical reasoning is proposed based on DNA strand displacement reactions. Firstly, this way does not rely on fluorescent labeling or other DNA experimental technique. The corresponding relationship between the concentration change of DNA strand and the value of Boolean logic signal is realized by building up a special 0-1 function and using less DNA reaction strands and strand displacement reactions as possible as we can. Then the calculation models of basic logical operations “and” “or” “not” are designed based on DNA strand displacement. Furthermore, the basic logical operations can be combined arbitrarily in use of the cascading property of DNA strand displacement, so as to solve different logical reasoning problems. Finally, the feasible solution of satisfiability problem, which is a special logical reasoning problem, is implemented through the simulation. All the DNA strand displacement reaction processes and the concentration changes of related DNA chains can be simulated by the Visual DSD software.

Keywords DNA strand displacement, Logical reasoning, Boolean logic signal, Visual DSD

1 引言

作为 20 世纪三大科学革命之一,电子计算机经过几十年的迅猛发展,逐渐成为人类社会不可或缺的一部分。然而,随着人们对计算机的速度以及信息存储能力的要求越来越高,研究者亟待找到非传统的新型计算方式,旨在满足人们对更快的计算速度与更小的硬件面积的需求。在众多的候选技术中,分子计算,特别是 DNA 计算,因其优异的大规模并行计算能力与计算速度而备受瞩目。

早在 20 世纪 50 年代,纳米技术的奠基人之一 Feynman^[1]就提出了在小尺度上操控物质的设想,直到 1994 年,美国科学家 Adleman^[2]在短短 7 天内在一支装有特定 DNA 的试管中巧妙地解决了旅行商 NP 问题,至此开创了 DNA 计算的新纪元。DNA 链置换是 DNA 计算的重要技术手段, DNA 链置换反应的动力来源于碱基互补配对产生的分子间作用力,不用酶作为催化剂,同时对外界环境的要求不高,可

在相对宽松的条件下自发地进行。DNA 链置换反应的一个很重要的特点是其可级联性,即上一级反应的输出可以作为下一级反应的输入,该特性使研究者能够扩大 DNA 链置换反应的规模,从而实现更加复杂的功能。

2011 年, Qian 等^[3]提出了基于 DNA 链置换方法构建 DNA 分子逻辑门的通用模型,为构造纳米级生化数字逻辑电路奠定了坚实的理论基础。同年, Qian 等在 Science 和 Nature 上先后发表了应用此逻辑门模块构造的世界上最复杂的生化数字逻辑电路^[4]和具有人工智能的神经网络^[5]的重大研究成果。他们设计的生化数字逻辑电路采用 130 条 DNA 链,构建了当时最大的生化逻辑电路,用于计算 1~15 数字的平方根;而他们设计的神经网络以跷跷板逻辑门(seesaw gate)为核心,搭建了会“猜心术”的 4 神经元霍普菲尔德神经网络计算模型,该神经网络具备根据不完整的信息推测其可能表达事物的能力,成功模拟了只有人类大脑才具备的独特能力。随后,利用 DNA 链置换技术构建分子逻辑门和逻辑

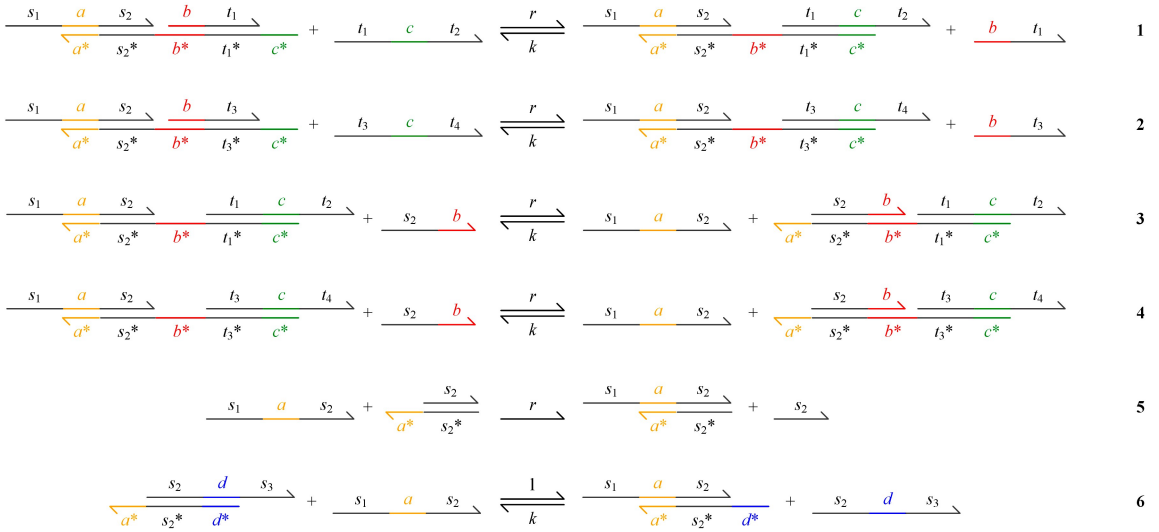


图3 逻辑“与”和“或”的DNA链置换反应方程

Fig. 3 DNA strand displacement reaction functions of logical relations “and” “or”

步骤1 DNA单链 a_1 和 a_2 分别表示输入信号 I_{a_1} 和 I_{a_2} , 当 a_1 (或 a_2) 的浓度等于0或趋于0时, I_{a_1} (或 I_{a_2}) = 0, 此时无信号输入; 当 a_1 (或 a_2) 的浓度等于1或趋于1时, I_{a_1} (或 I_{a_2}) = 1, 此时有信号输入, 用0-1函数表示为:

$$I_{a_i} = \begin{cases} 0, & \text{链 } a_i \text{ 的浓度等于0或趋于0} \\ 1, & \text{链 } a_i \text{ 的浓度等于1或趋于1} \end{cases}, i=1,2 \quad (1)$$

步骤2 DNA链 a_1 和 a_2 通过整合区域模块(包含DNA链 s_1, s_2 和 f , 浓度均为足够大)将两个输入信号整合为同一信号链 b , b 的浓度为信号输入链 a_1 与 a_2 的浓度之和。

步骤3 DNA链 b 通过信号判定区域模块(包含DNA链 t_1 和 t_2, t_2 的浓度足够大), b 与 t_1 和 t_2 均能发生链置换反应, 规定 b 与 t_1 的反应优先发生, 如果有剩余的 b , 再与 t_2 反应置换出链 c 。DNA单链 c 即表示布尔输出信号 O_a , 当 c 的浓度等于0或趋于0时, $O_a=0$, 即此时无信号输出; 当 c 的浓度高于某个设定值(明显高于0, 本文设定为0.3)时, 则称有信号输出, 记为 $O_a=1$ 。用0-1函数表示为:

$$O_a = \begin{cases} 0, & \text{链 } c \text{ 的浓度等于0或趋于0} \\ 1, & \text{链 } c \text{ 的浓度不低于0.3} \end{cases} \quad (2)$$

反应链 t_1 的浓度决定逻辑门的性质。当设定 t_1 的浓度略大于1(本文设定为1.1)时, 信号链 b 的浓度必须超过 t_1 , 才能继续与 t_2 反应产生输出信号链 c , 即输入信号必须同时存在 ($I_{a_1}=I_{a_2}=1$), 输出信号才存在 ($O_a=1$), 此时逻辑关系定性为逻辑“与”; 当设定 t_1 的浓度略大于0(本文设定为0.15)时, 至少有一个输入信号存在 (I_{a_1} (或 $I_{a_2})=1$), 输出信号才存在, 此时逻辑关系定性为逻辑“或”。

3.2 逻辑关系“非”的计算模型设计

在逻辑关系“非”的计算模型设计中, 布尔输入信号和布尔输出信号分别为 I_n 和 O_n , 两者的布尔逻辑值为0或1(0表示无信号, 1表示有信号)。利用DNA链置换反应构建逻辑关系“非”的计算模型, 并通过Visual DSD软件仿真模拟DNA链置换反应, 具体的设计流程和DNA链置换反应方程分别如图4和图5所示(图5中双向箭头表示反应可逆, 单向箭头表示反应不可逆, k, l, r 为反应速率, $k \ll l \ll r$)。

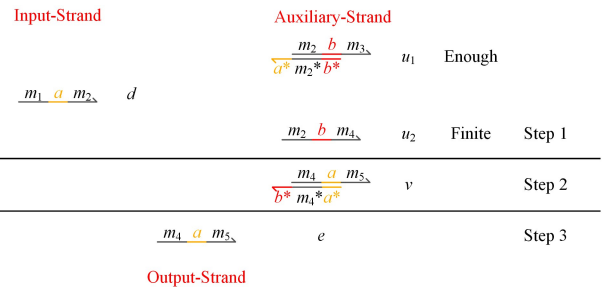


图4 逻辑“非”的DNA链置换反应流程

Fig. 4 DNA strand displacement reaction process of logical relation “not”

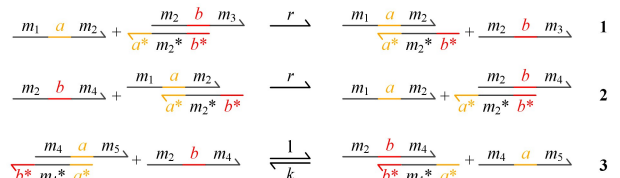


图5 逻辑“非”的DNA链置换反应方程

Fig. 5 DNA strand displacement reaction functions of logical relation “not”

步骤1 DNA单链 d 和 e 分别表示输入信号 I_n 和输出信号 O_n , 当 d 的浓度等于0或趋于0时, $I_n=0$, 此时无信号输入; 当 d 的浓度等于1或趋于1时, $I_n=1$, 此时有信号输入, 用0-1函数表示为:

$$I_n = \begin{cases} 0, & \text{链 } d \text{ 的浓度等于0或趋于0} \\ 1, & \text{链 } d \text{ 的浓度等于1或趋于1} \end{cases} \quad (3)$$

步骤2 DNA链 d 通过信号转换门(包含浓度足够大的DNA链 u_1 和浓度为1的链 u_2), 与链 u_1 反应, 生成的产物随即与链 u_2 反应又生成输入链 d , 循环往复直至有限浓度的链 u_2 被完全反应。

步骤3 DNA单链 e 表示输出信号 O_n , 当 e 的浓度等于0或趋于0时, $O_n=0$, 此时无信号输出; 当 e 的浓度高于某个设定值时(明显高于0, 本文设定为0.3), 称有信号输出, 记为

$On=1$ 。用 0-1 函数表示为：

$$On = \begin{cases} 0, & \text{链 } e \text{ 的浓度等于 0 或趋于 0} \\ 1, & \text{链 } e \text{ 的浓度不低于 0.3} \end{cases} \quad (4)$$

一旦输入信号存在 ($In=1$), 就会导致 DNA 链 u_2 被全部反应而无法继续与链 v 反应生成信号输出链 e , 即此时输出信号 $On=0$; 若输入信号不存在 ($In=0$, 输入链 d 的浓度等于 0 或趋于 0), 则 DNA 链 u_2 将与链 v 反应生成输出链 e , 此时输出信号 $On=1$ 。

3.3 实例分析

实例: 有 A, B, C 3 人, 有人从不说真话, 有人从不说谎话。现向 3 人分别提出同一个问题: 谁是说谎的人? A 回答: B 和 C 都是说谎的人; B 回答: A 和 C 都是说谎的人; C 回答: A 和 B 中至少有一个人说谎。求谁是说真话的人? 谁是说谎话的人?

分析: 将 A, B, C 视为 3 个布尔变量, 说真话时布尔逻辑值为 1, 说谎话时布尔逻辑值为 0。

由有人从不说真话可推断, $A \vee B \vee C = 1$;

由有人从不说谎话可推断, $\neg A \vee \neg B \vee \neg C = 1$;

由 A 的回答可推断, $A \rightarrow \neg B \wedge \neg C$ 及 $\neg A \rightarrow B \vee C$;

由 B 的回答可推断, $B \rightarrow \neg A \wedge \neg C$ 及 $\neg B \rightarrow A \vee C$;

由 C 的回答可推断, $C \rightarrow \neg A \vee \neg B$ 及 $\neg C \rightarrow A \wedge B$ 。

$$\begin{aligned} A \rightarrow \neg B \wedge \neg C &\Leftrightarrow \neg A \vee (\neg B \wedge \neg C) \\ &\Leftrightarrow (\neg A \vee \neg B) \wedge (\neg A \vee \neg C) \end{aligned} \quad (5)$$

$$\neg A \rightarrow B \vee C \Leftrightarrow A \vee B \vee C \quad (6)$$

$$\begin{aligned} B \rightarrow \neg A \wedge \neg C &\Leftrightarrow \neg B \vee (\neg A \wedge \neg C) \\ &\Leftrightarrow (\neg A \vee \neg B) \wedge (\neg B \vee \neg C) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\neg B \rightarrow A \vee C \Leftrightarrow A \vee B \vee C \quad (8)$$

$$C \rightarrow \neg A \vee \neg B \Leftrightarrow \neg A \vee \neg B \vee \neg C \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \neg C \rightarrow A \wedge B &\Leftrightarrow C \vee (A \wedge B) \\ &\Leftrightarrow (A \vee C) \wedge (B \vee C) \end{aligned} \quad (10)$$

显然这是一个可满足性问题, 问题 S 满足:

$$\begin{aligned} S &= (5) \wedge (6) \wedge (7) \wedge (8) \wedge (9) \wedge (10) \\ &= (\neg A \vee \neg B) \wedge (\neg A \vee \neg C) \wedge (\neg B \vee \neg C) \wedge (A \vee \\ &\quad C) \wedge (B \vee C) \end{aligned} \quad (11)$$

由 $A \vee B \vee C = 1$ 及 $\neg A \vee \neg B \vee \neg C = 1$ 可知, A, B, C 的逻辑值不能同时为 0 也不能同时为 1。故使得 $S=1$ 的可能解 (A^*, B^*, C^*) 只可能是 (0, 1, 1), (1, 0, 1), (0, 1, 0), (1, 0, 0), (1, 1, 0), (0, 0, 1)。利用 3.1 节和 3.2 节中设计的逻辑“与”“或”“非”计算模型及其组合 (组合逻辑关系可运用 DNA 链置换反应中的级联特性来实现), 图 6 给出了所有的可能解以及每一组可能解中的相关逻辑信号 ($\neg A \vee \neg B$, $\neg A \vee \neg C$, $\neg B \vee \neg C$, $A \vee C$, $B \vee C$) 对应的 DNA 链的浓度变化情况, 根据式 (1) 式 (4) 的规定, 但凡有一个相关逻辑信号对应的 DNA 链的浓度等于 0 或趋于 0, 则该逻辑信号的布尔值为 0, 根据式 (11), 此时可满足性问题 $S=0$ 。

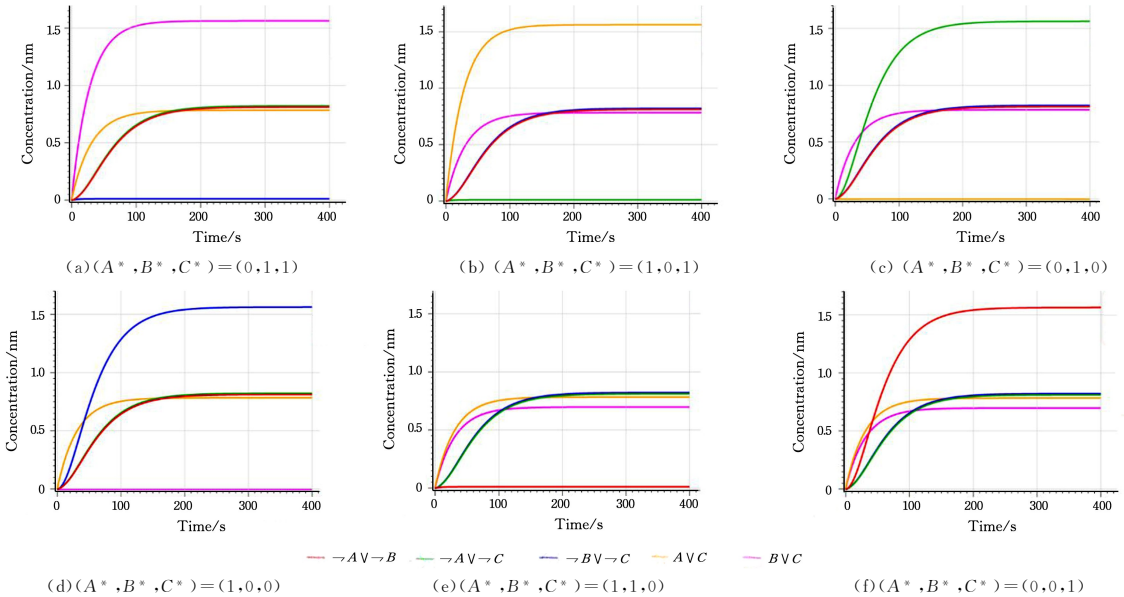


图 6 逻辑信号对应的 DNA 链的浓度变化 (电子版为彩色)

Fig. 6 Changes in the concentration of the DNA strand corresponding to the logical signal

以图 6(a) 为例, 此时 (A^*, B^*, C^*) = (0, 1, 1), 红色曲线表示 $\neg A \vee \neg B$ 这一逻辑信号对应的 DNA 链的浓度变化, 很明显该曲线最终在浓度值大致为 0.8 处趋于稳定, 而这一浓度明显大于 0, 因此判定 $\neg A \vee \neg B$ 最终的逻辑信号值为 1。同理, 逻辑信号 $\neg A \vee \neg C$, $A \vee C$, $B \vee C$ 对应的 DNA 链的浓度变化分别用绿色、黄色和紫色曲线来表示, 它们最终趋于稳定的浓度值均明显大于 0, 即 $\neg A \vee \neg C$, $A \vee C$, $B \vee C$ 最终的逻辑信号值均为 1; 而 $\neg B \vee \neg C$ 对应的 DNA 链的浓度变化以蓝色曲线来表示, 它最终的稳定浓度值趋于 0, 表明 $\neg B \vee \neg C$ 的逻辑信号值为 0。由式 (11) 可知, 此时可满足性问题 $S=0$ 。

同理, 分析图 6 中其他所有的情况, 图 6(b) 给出了 (A^*, B^*, C^*) = (1, 0, 1) 的情况, $\neg A \vee \neg C$ 对应的 DNA 链的最终浓度值 (绿色曲线) 趋于 0, 即 $\neg A \vee \neg C$ 的逻辑信号值为 0, 此时可满足性问题 $S=0$; 图 6(c) 给出了 (A^*, B^*, C^*) = (0, 1, 0) 的情况, $A \vee C$ 对应的 DNA 链的最终浓度值 (黄色曲线) 趋于 0, 即 $A \vee C$ 的逻辑信号值为 0, 此时可满足性问题 $S=0$; 图 6(d) 给出了 (A^*, B^*, C^*) = (1, 0, 0) 的情况, $B \vee C$ 对应的 DNA 链的最终浓度值 (紫色曲线) 趋于 0, 即 $B \vee C$ 的逻辑信号值为 0, 此时可满足性问题 $S=0$; 图 6(e) 给出了 (A^*, B^*, C^*) = (1, 1, 0) 的情况, $\neg A \vee \neg B$ 对应的 DNA 链的最终浓

度值(红色曲线)趋于0,即 $\neg A \vee \neg B$ 的逻辑信号值为0,此时可满足性问题 $S=0$ 。

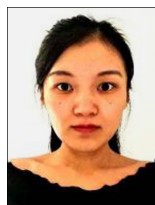
而当 $(A^*, B^*, C^*)=(0,0,1)$ 时,由图6(f)所示,所有的逻辑信号($\neg A \vee \neg B, \neg A \vee \neg C, \neg B \vee \neg C, A \vee C, B \vee C$)对应的DNA链的最终稳定浓度值均明显大于0,即此时所有逻辑信号($\neg A \vee \neg B, \neg A \vee \neg C, \neg B \vee \neg C, A \vee C, B \vee C$)的布尔值均为1,由式(11)可知,此时可满足性问题 $S=1$ 。

综合上述分析可知, $S=1 \Leftrightarrow (A^*, B^*, C^*)=(0,0,1)$,则该逻辑推理问题最终的结论为:A和B均为说谎话的人,C为说真话的人。同时,如图6(a)一图6(f)所示,所有的浓度变化曲线均在200s左右趋于稳定,表明所设计的计算模型具有较高的计算效率。

结束语 本文构建了一个基于DNA链置换反应的逻辑推理问题的计算模型。利用DNA链置换的原理和0-1函数,实现了DNA链的浓度变化与布尔逻辑信号值之间的对应关系,从而设计出了基本逻辑关系“与”“或”“非”的DNA计算模型。利用DNA链置换反应的级联特性将基本逻辑关系进行任意的组合,以满足不同逻辑推理问题的要求。最终通过实例快速准确地得到了可满足性问题这一特殊逻辑推理问题的可行解。所有DNA链置换反应的过程和相关DNA链的浓度变化均通过Visual DSD软件仿真模拟实现。本文构建的计算模型同样适用于其他的逻辑推理问题。然而,在DNA链置换反应的过程中无可避免地会有泄露反应的发生,本文没有对DNA链置换中的泄露反应(Leak Reactions)进行更加深入的研究。虽然DNA链置换中的泄露反应对本文结果没有产生影响,但无法保证在计算量更大、更为复杂的逻辑推理问题中泄露反应和误差是否会使结果产生偏差。因此,为了使DNA链置换技术应用到更广泛的领域,在未来的研究中,如何控制DNA链置换中的反应方向和尽可能地减小泄露反应的发生是一个重要的课题。

参考文献

- [1] FEYNMAN R P. There's plenty of room at the bottom[J]. Eng. Sci., 1960, 23: 22-36.
- [2] ADLEMAN L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems[J]. Science, 1994, 266: 1021-1024.
- [3] QIAN L L, WINFREE E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits[J]. J R Soc Interface, 2011, 8(62): 1281.
- [4] QIAN L L, WINFREE E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades[J]. Science, 2011, 332(6034): 1196.
- [5] QIAN L L, WINFREE E, BRUCK J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades[J]. Nature, 2011, 475(7356): 368.
- [6] 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.
- [7] WANG Y F, TIAN G H, HOU H W, et al. Simple logic computation based on the DNA strand displacement[J]. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 2014, 11: 1975.
- [8] WANG Z C, TIAN G H, WANG Y F, et al. Multidigit logic operation using DNA strand[J]. Communications in Computer and Information Science, 2014, 472: 463.
- [9] SONG T Q, GARG S, MOKHTAR R, et al. Analog computation by DNA strand displacement circuits[J]. ACS Synth. Biol., 2016, 5: 898-912.
- [10] SONG T Q, GARG S, MOKHTAR R, et al. Design and analysis of compact DNA strand displacement circuits for analog computation using autocatalytic amplifiers[J]. ACS Synth. Biol., 2018, 7: 46-53.
- [11] ZHANG C, ZHONG Z W, ZHUANG Y C, et al. DNA computing for combinational logic[J]. Scientia Sinica Informationis, 2019, 49(7): 819-837.
- [12] LI H, LIU J, GU H Z. Targeting nucleolin to obstruct vasculature feeding with an intelligent DNA nanorobot[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(3): 2248-2250.
- [13] TASCIOTTI E. Smart cancer therapy with DNA origami [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36(3): 234-235.
- [14] CORDEIRO M, OTRELO-CARDOSO A R, SVERGUN D I, et al. Optical and structural characterization of a chronic myeloid leukemia DNA biosensor [J]. ACS Chemical Biology, 2018, 13(5): 1235-1242.
- [15] HAN Y J, ZHOU Q L, ZHU W J. Survey on DNA-computing Based Methods of Computation Tree Logic Model Checking[J]. Computer Science, 2019, 46(11): 25-31.
- [16] ZHANG Q, WANG X B, WANG X J, et al. Solving probability reasoning based on DNA strand displacement and probability modules[J]. Computational Biology and Chemistry, 2017, 71: 274-279.
- [17] ZHOU Q Z, YAN H X, RAN F Y, et al. Ultrasensitive enzyme-free fluorescent detection of VEGF165 based on target-triggered hybridization chain reaction amplification [J]. RSC Advances, 2018, 8(45): 25955-25960.
- [18] LI Q, LIU Z, ZHOU D H, et al. A cascade toehold-mediated strand displacement strategy for label-free and sensitive non-enzymatic recycling amplification detection of the HIV-1 gene[J]. Analyst, 2019, 144(6): 2173-2178.
- [19] ALFONSO R P, INAKI S M, PETR S. DNA strand displacement system running logic programs [J]. BioSystems, 2014, 11(5): 5-12.
- [20] ZHANG D Y, SEELIG G. Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions[J]. Nat Chem, 2011, 3: 103-113.



WU Li-bo, born in 1992, postgraduate. Her main research interests include DNA molecular computing and so on.



HUANG Yu-fang, born in 1982, lecturer. Her main research interests include DNA molecular computing and DNA intelligent nano-system theory.