arXiv:2301.01929v1 [cs.ET] 5 Jan 2023

二维瓦片置换可以模拟元胞自动机

ErikWinfree[1, 2, 3⋆] **和 Lulu Qian**[1, 2, 3⋆]

[1]生物工程， [2]计算机科学， [3]计算与神经系统 加州理工学院，美国加利福尼亚州帕萨迪纳，邮编 *91125*⋆电子邮件：*winfree@caltech.edu*，*luluqian@caltech.edu*

瓦片置换是DNA纳米技术中一种新近发现的机制，其利用的原理类似于足端介导的链置换，但作用于自组装DNA折纸瓦片阵列的情境中。本文针对最简单的情形——单个组装体与溶液中的单体瓦片相互作用——建立了瓦片置换的抽象模型。我们给出了若干通过瓦片置换实现可编程计算的构造，从电路到元胞自动机不等；这些构造在如何利用能量（或不利用能量）推动系统前进、所需空间和瓦片类型数量，以及其计算能力相对于系统规模是仅限于 PTIME 还是可达到 PSPACE 等方面各不相同。特别是，我们证明瓦片置换系统具有图灵完备性，并能模拟任意二维同步分块元胞自动机，其中每条用于更新 2×2 邻域状态的转移规则仅由一块瓦片实现。

关键词： **DNA 折纸、瓦片置换、元胞自动机、可逆计算**

1. 引言

理论计算机科学的一项指导原则，是通过“从机制到模型”的探索，研究物理实现与计算能力之间的联系。例如，由与门和或门构成的系统所能计算的内容，严格少于由或非门构成的系统所能计算的内容；而后者又少于有限状态机与无界内存带相结合所能计算的内容 [1]。同样，分子编程理论旨在理解如何利用基本的分子机制构建系统，以及机制的选择如何决定能够构建的系统范围。例如，通过可编程协同结合自组装分子结构，能够可靠地生长出无法通过非协同结合可靠生长的结构 [2]。发现一种新的分子机制后，人们会希望了解利用该机制的系统的本质——其局限性与能力。为此，需要建立一个能够捕捉该机制基本特征的抽象模型，以便对其进行严格分析。

自二十年前发明以来， [4]，趾端介导的DNA链置换一直是DNA纳米技术中编程动力学功能的核心机制 [5, 6]。如图1A所示，可以重新配置由两条链形成的稳定复合物，使入侵链通过分支迁移过程取代原有链。原复合物中的单链部分被称为趾端，因为入侵链正是在此处开始接触；它对置换至关重要：若入侵链无法与趾端互补并结合，置换速度可能会慢上百万倍，因此可将其忽略为“泄漏”。研究表明，在抽象模型中，考虑由更复杂（但仍不含假结）的DNA分子构成的网络，这些分子在溶液中通过趾端介导的链置换反应相互作用——包括此处所示的不可逆机制，以及一种称为“趾端交换”的可逆变体——便能够模拟任意形式化化学反应网络动力学，甚至实现图灵完备计算 [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]。然而，这些研究结果有一个局限：这类计算本质上是分布式的，状态编码在溶液中的一组分子里，因此单个试管一次只能执行一种计算。原则上，更复杂的分子机制，例如Bennett [14], 设想的假想聚合物修饰酶，则能够在同一试管中并行执行彼此独立的图灵完备计算。

图 1B 所示的“瓦片置换”机制，最初是在研究DNA折纸瓦片的自组装为何未像朴素理论所预测的那样 [15, 16, 17]被动力学困陷在不理想的中间体中 [3]时发现的。它与趾端介导的链置换有很强的相似性。除了所用组分的尺度比链置换中涉及的单条链大两个数量级之外，瓦片置换机制还有若干显著特点。(1) 核苷酸位于多条螺旋上，这些螺旋与分支迁移轴正交，

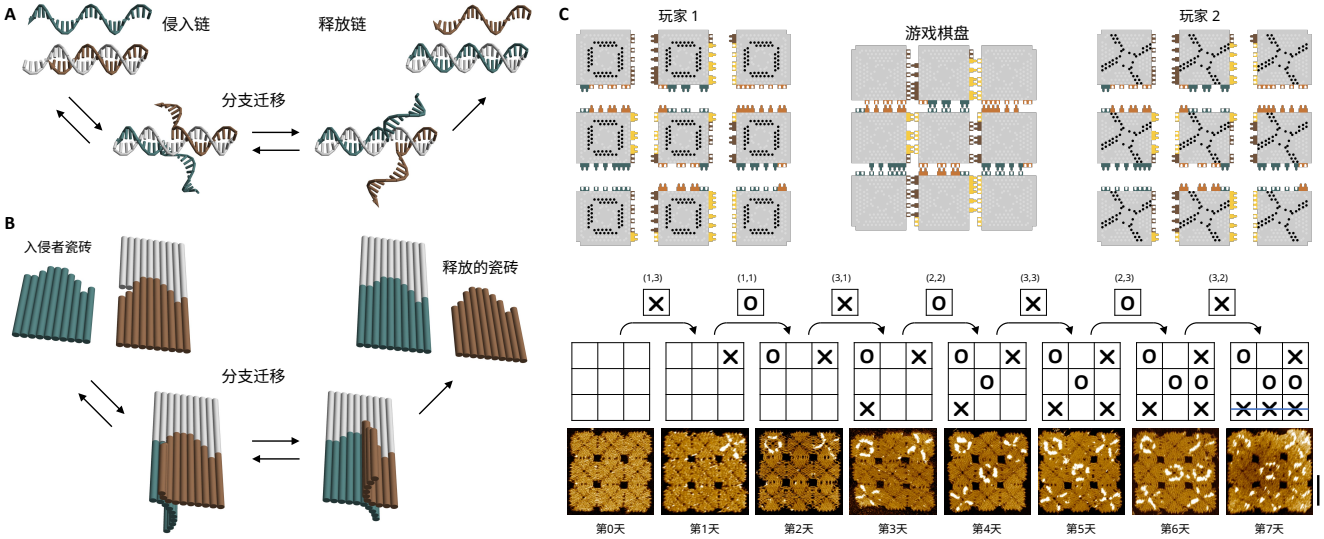


图 1： （**A**）链置换机制。作为比例参考，DNA分子的直径约为 2 nm，长度约为 7 nm。（**B**）瓦片置换机制。这些假设的 10 螺旋 DNA 折纸瓦片小于 [3] 中的 22 螺旋方形瓦片。（**C**）利用瓦片置换实现的井字棋游戏（改编自参考文献 [3]）。原子力显微镜（AFM）图像的比例尺为 100 nm。

而非位于与分支迁移轴平行（重合）的单条螺旋上。(2) 瓦片间结合可能由多个螺旋末端堆叠键 [18]促成，此外（或取代）碱基配对形成。(3) 趾端和分支迁移结构域的特异性，既可以通过瓦片几何结构编码，也可以通过多个极短（1 或 2 个 nt）黏性末端中的序列编码，而不必仅由单条螺旋内的核苷酸序列编码。(4) 释放的瓦片会比单链寡核苷酸更不灵活。(5) 瓦片不一定只有一个“侧面”并通过单个趾端启动置换；它们可以有多个侧面（例如四个），并通过多个趾端的协同作用启动置换，如图 1C 所示，井字棋 3×3 游戏棋盘 [3] 中央瓦片的替换便是如此。尽管存在这些差异，瓦片置换仍对趾端和分支迁移序列高度敏感；因此，没有匹配趾端时，瓦片置换的动力学可能慢几个数量级，其程度与“泄漏”同样可以忽略。事实上，研究表明，相互作用的瓦片单体和瓦片组装体系统可通过趾端介导的瓦片置换 [3], 进行重构；同样或相似的构造应足以实现更复杂的信息处理网络，例如采用用于电路 [19]的跷跷板基序，或用于形式化化学反应网络动力学 [10]的双结构域方案。

我们在此关注的是，瓦片置换机制是否开辟了编程动力学行为的新途径，而不只是将链置换简单地扩展到更大规模。鉴于能够在二维阵列中进行置换是瓦片置换的一项尤为新颖的特性，我们要探讨的是：与现有的链置换构造不同，在由单体瓦片构成的恒定溶液中，单个瓦片组装体的重构是否足以实现大量计算；若是如此，就可以通过让每个瓦片组装体各自执行独立计算来实现并行计算。我们提出了三项结果。第一，若在初始阵列上布置一个前馈布尔电路，就存在一种瓦片集，能够通过置换沿导线传递信号并执行指定的逻辑。该系统由趾端形成所释放的能量驱动；最终状态处于能量最小值，且无法重复使用。第二，作为对第一种构造的简化与推广，任何一维元胞自动机都可以直接转换为一组瓦片，使瓦片置换波将一个最初为空（输入除外）的组装体转化为该元胞自动机的时空历史。该系统由侵入性单体瓦片与被置换出去的单体瓦片之间的浓度差驱动。上述两种构造中，原始阵列里的每块瓦片最多只被置换一次，所消耗的能量与所用面积成正比。第三种构造探讨迭代计算能否在原位执行；这要求给定位置上的瓦片能够被替换无限多次。值得注意的是，借助局部可逆异步瓦片置换，我们可以模拟任意使用 2×2 Margolus 邻域的同步块元胞自动机，其中包括全局可逆的台球模型；通过模拟无限或有限的递归布尔电路 [20, 21, 22]，已知该模型具有图灵完备性。一个关键问题是如何使计算偏向前进；我们证明，只需将阵列中的一大片空区域纳入其中，便能向其注入熵。

This 本文并不旨在推动分子程序设计取得新的进展，从而让技术应用更接近现实 lecu-

。我们分享这些观察，主要是因为觉得它们既美妙又出人意料。瓦片置换或许确实有助于自适应分子系统的重构，但对于大多数纯粹以计算为目的的实现目标而言，利用 DNA 纳米技术中的其他机制，有更直接、更可靠的方法可以实现。然而，一个在实验室中偶然发现的分子机制，竟然催生出一种理论模型，并与一种源自基础物理学和弹道运动研究、晦涩却久经研究的计算模型建立了如此自然而直接的联系，这着实令人惊叹。希望您能透过我们不够完美的图示和笨拙的解释，领略这些概念中的诗意 [23]。

2. 瓦片置换模型

本文提出的抽象模型称为单组装体瓦片置换（SATiDi）模型，它定义了单个瓦片组装体在单体瓦片海洋中的行为。该模型要在实验上具有可行性，同时又保持定义相对简洁，必须满足若干假设。

奇异性。 多瓦片组装体的浓度足够低（例如，恰好只有一个），因此它们之间不会相互作用。

单体。 在给定温度和浓度下，两个单体瓦片之间的结合足够弱，因此任何二聚体都转瞬即逝，可以忽略不计。

稳定性。组装体内部的瓦片（例如，拥有四个邻居的瓦片）结合得足够牢固，不会解离；边界和角上的瓦片虽然只有两个或三个邻居，但可以通过特殊的结合相互作用，使其与内部瓦片同样稳定。

无增长。 由于二聚体通过单侧附着并不稳定，类似地，新瓦片也可能无法通过单侧附着到多瓦片组装体的一个面上。本文仅考虑矩形组装体，因此这意味着组装体中的瓦片数量永远不会改变。

完整黏性末端。 为确保瓦片置换动力学一致，我们要求每一侧的置换过程都有各自的介导趾端，因此，一个与四个邻居结合的瓦片将被一个在四侧都形成趾端的瓦片置换。尽管较少的趾端可能也足以发生置换，但其动力学很可能不规则；每当遇到此类置换可能性时，我们的模拟器都会发出警告。

能量学。 瓦片置换反应必须在能量上为中性或下坡，也就是说，形成的趾端数量必须大于或等于断裂的趾端数量。

统一设计。 每个瓦片的每一侧都由第一黏性末端结构域、分支迁移结构域和第二黏性末端结构域组成。我们假设北、东、西、南各侧的分支迁移结构域彼此不同，从而使瓦片保持特定方向（不过，在需要非定向瓦片时，也可以构建非定向版本的模型）。由于瓦片置换不会改变分支迁移结构域，因此模型中不会对其进行形式化表示或计入。

图2A展示了该模型，其中给出了有效的中性瓦片置换和有效的下坡瓦片置换。中性置换可视为对链置换中的“趾端交换”机制的一般化 [24]：形成中介趾端可确保快速动力学，而先前趾端的解离既可确保反应在能量上保持中性，也能腾出这些趾端供后续步骤使用，如图2B所示。研究人员已通过实验展示了瓦片置换中的趾端交换 [3], ，尽管实验采用的几何构型并非本文所需的确切构型；还需调节趾端强度（例如通过温度），以确保解离步骤（可能涉及同时断开四个趾端）足够快，同时仍能有效地介导反应。

形式上，SATiDi系统由以下部分定义：(1) 有限个正方形瓦片类型 $\mathcal{S}$，每种类型都为四条边中的每一条指定一对有序的键类型（趾端）；(2) 每种键类型对应的键强度函数 $bE_b > 0$；(3) 每种瓦片类型对应的浓度 $i\ c_i$；以及 (4) 标准瓦片置换速率常数 k。与之相关的组装体集合 $\mathcal{A}$由瓦片类型的有限数组（或 $empty$）组成。给定一个特定组装体，我们称特定瓦片上的特定趾端为闭合，如果相邻瓦片上对应的趾端具有相同的（即匹配的）键类型（也就是说，它们形成一个键）；否则称其为开放。组装体 A 的键能 $E(A)$ 是组装体中所有闭合趾端的总和 $\sum -E_b$ ；组装体的自由能 $G(A)$ 则是其键能加上组装体中所有瓦片对应的 $\sum \ln c_i/c_0$ 之和，其中 c_0 为参考浓度（例如 1 M）。基于这些定义，我们将形式化的化学反应网络（CRN）与以下反应关联起来：

$$A + t_i \xrightarrow{k} A' + t_j$$

其中， A 是一个组装体，在某个位置 x有瓦片 t_j； A'是同一个组装体，但在同一位置 x改为放置 t_i； t_i 则是一次有效置换：在t_j 有邻居的所有侧面上， t_i 都与其形成至少一个开放式脚趾端的匹配键，并且匹配键的总数增加或保持不变（也就是说，组装体的键能降低或保持不变）。

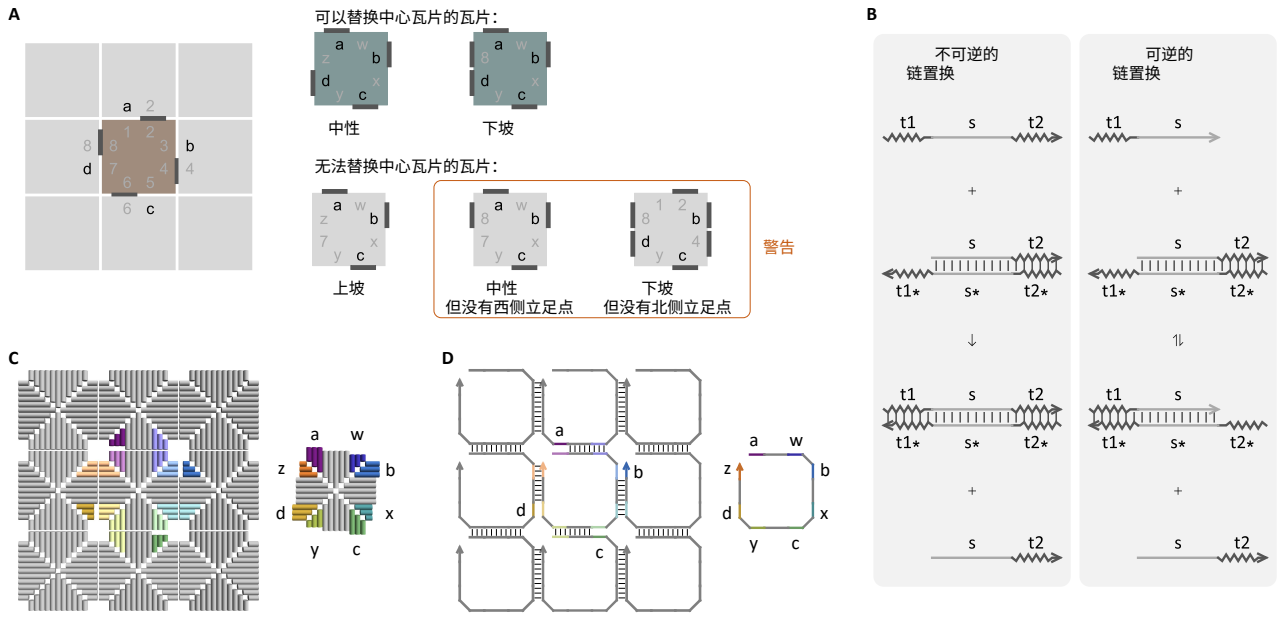


图2： （**A**）抽象瓦片置换模型。（**B**）不可逆和可逆链置换。（**C**）DNA折纸瓦片实现。（**D**）单链瓦片实现。

当所有反应都可逆时，这意味着组装体的键能不会发生变化；此时，CRN 相对于组装体的键能满足细致平衡，单体瓦片的能量为零。

我们考虑在恒定单体瓦片浓度的恒化学势条件 [25, 26]下，根据 Gillespie 模拟进行的标准随机动力学。对于包含单个组装体的初始状态，这会产生一个有限的连续时间马尔可夫链（CTMC），其状态集合包含所有可通过瓦片置换反应到达的组装体；如上所述，涉及入侵瓦片 t_i的转移 $A \to A'$ 的速率为 $k \times c_i$。如果所有反应均可逆，则该连续时间马尔可夫链将相对于组装体自由能满足细致平衡，因此组装体 A 的平衡概率为

$$p(A) = \frac{1}{Z} e^{-G(A)} \qquad \text{with} \qquad Z = \sum_{A'} e^{-G(A')}$$

其中，配分函数总和 Z 是对所有可通过瓦片置换到达的组装体求和。

如果在任何时刻存在能量中性或下坡的瓦片替换，且该替换未能与每个相邻瓦片形成至少一个新的趾端，则认为瓦片置换系统模拟不可靠。在这种情况下，模拟会发出警告，如图2A所示。

我们简要探讨单组装体瓦片位移系统可能的实验实现方式。图 2C 展示了作为研究动机的 DNA 折纸瓦片方案，采用几何对称的瓦片设计，仿照此前多项实验研究中使用的设计 [27, 17, 3, 28, 29]。更具推测性的是，我们在图 2D 中设想了一种实现方式，利用拓扑上二维的单链瓦片数组 [30, 31], 。研究已表明，这类数组能够容忍种类繁多的结构变异（包括我们所需的趾端单链区域），并允许通过链置换反应从数组中移除瓦片 [32, 33]。然而，尚未通过实验展示过与此处所需的四趾端可逆瓦片置换反应类似的单链瓦片反应。无论采用 DNA折纸瓦片、单链瓦片，还是其他材料，任何实验实现面临的一大障碍，都是创建具有所需初始模式的初始阵列。一种可能的途径——尽管仍然困难——是先组装一个带有唯一地址的 DNA 折纸阵列 [17] 或单链瓦片阵列 [31], ，利用该阵列以几何方式排布所需的、带有非唯一地址的瓦片模式，以实现瓦片置换行为，然后通过光可裂解键或其他机制移除并处置带有唯一地址的阵列。不过，目前我们将假设任意初始组装体均可合成。

3. 导线、逻辑门与电路

为了了解如何对瓦片位移系统进行编程，我们从最基本的任务——信号传输——开始。如图 3A 所示，这可以通过使用一种单一的瓦片类型（“导线”）来实现，它在初始组装体中标示导线的位置；再使用一种单一的瓦片类型（“信号”）来传递信号 x。另外还需使用两种瓦片类型（“顶部”和“底部”）为导线提供相邻的瓦片，因为一般来说，

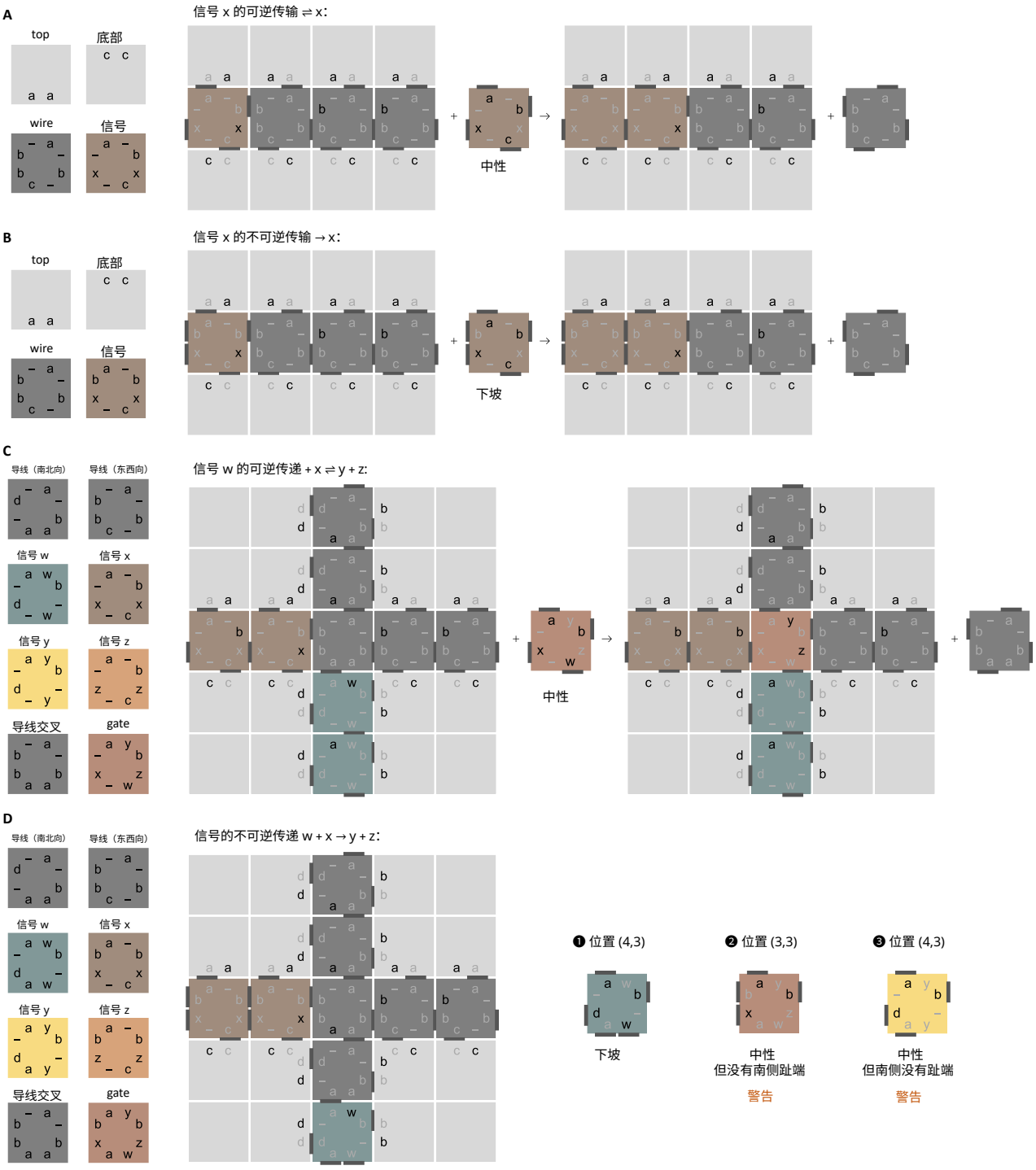


图 3： **(A)** 可逆导线。除趾端“–”为惰性（即强度为 0）外，所有趾端的强度均为 1。顶部和底部瓦片上有未显示的趾端，因此在组装体中，未标记的两侧通过匹配的闭合趾端相互结合。在组装体中，闭合趾端以浅灰色标签表示，实心深灰色条表示其键。对于开放的趾端，使用黑色或浅灰色突出显示与所关注的瓦片置换反应相关的位置，但这些颜色没有正式含义。在所示反应的反应物单体瓦片中，实心深灰色条表示将形成新的趾端结合的位置。此处及后续图中，对于任何可逆反应，仅显示正向反应（即，所示反应的产物组装体和单体瓦片不会突出显示与逆向反应相关的趾端）。**(B)** 不可逆导线。**(C)** 可逆导线交叉。此处所示的初始组装体展示了两个可逆信号同时到达导线交叉位置的时刻。此时，可发生可逆的键能中性反应，在中心位置插入门瓦片，使可逆信号 y 和 z 能够沿输出导线传播。**(D)** 一种不可靠的不可逆导线交叉，有两种可能的警告类型。

导线将嵌入更大的组装体中。每个瓦片置换反应在键能方面都是中性的，因此，当导线和信号瓦片的浓度相同时，每次瓦片置换的发生速率都相同，信号传输会进行无偏随机游走。因此，沿长度为 N 的导线进行信号传输的预期时间为 $O(N^2)$。

如果每一步瓦片置换都是不可逆的，就可以实现更快的信号传输；只要形成新的趾端结合，使键能变化呈下坡趋势即可做到这一点。如图 3B 所示，导线与之前相同，但现在信号瓦片多了一个趾端。因此，瓦片置换反应在能量上呈下坡趋势，每一步反应都会净形成一个额外的键，信号传输的预期时间现在为 $O(N)$。

当水平导线与垂直导线相遇时，我们便可以执行一个计算步骤。图 3C 展示了两条可逆导线，其中一条携带信号 x，另一条携带信号 w，它们在中央的“导线交叉”瓦片处相遇。在此位置，“门瓦片”引发的可逆瓦片置换可以实现 $w + x \rightleftharpoons y + z$ 反应。由于初始的导线交叉瓦片有四个闭合趾端，门瓦片进行置换时必须形成四个新的趾端结合，因此，在 x 和 w 信号都到达之前，这里的瓦片置换在能量上都不利，不会发生。这种门设计稳健而灵活：设计功能更强大的变体十分简单。例如，水平导线可以携带 0 或 1 两种信号，垂直导线也可以携带 0 或 1，因此现在有四种门瓦片，分别对应每一种输入组合，其输出信号能够有效地计算所需的逻辑函数。具体来说，若要计算与非并使用相同的信号类型作为输出，我们将使用四种门瓦片，分别将 (w, x, y, z) 替换为 (0，0，1，1)、(0，1，1，1)、(1，0，1，1) 和 (1，1，0，0)。

我们能否类似地使用不可逆导线执行逻辑门运算，从而加快计算速度？遗憾的是，如图 3D 所示，上述方案在这种情况下不再适用。问题在于，在第二个信号到达之前，门的位置现在可能发生一种能量中性的瓦片位移，而这种位移会直接忽略缺失的输入导线。事实上，如果垂直导线要能够承载两个信号（此处为 w 或 y），那么能量中性的瓦片位移也可能以类似方式翻转信号内容。因此，这种瓦片集和门设计被认为不可靠，并会在我们的模拟器中发出警告。由此可见，不可逆反应在按预期进行时会形成一个额外的趾端；这意味着，在仅多出一个开放式脚趾端、且不应发生该反应的相似情境中，反应可能是能量中性的，从而导致错误。

那么，这是否意味着使用瓦片位移系统不可能实现线性时间的二进制信号传输和电路计算？幸好并非如此。诀窍在于，虽然信号传播和计算的前沿仍必须是可逆的，才能可靠地区分单个趾端差异，但在所有相邻瓦片都含有相同信息的情况下，不可逆地锁存一个决策是安全的，因为 0 信号与 1 信号之间的差异必然涉及两个趾端。现在，如果不可逆的瓦片置换在正确的上下文中会形成一个额外的趾端，那么在错误的上下文中，它就必须忽略两个趾端，因此会是上坡的。图4A所示的设计展示了这一原理，其中锁存瓦片可以不可逆地插入一段由三个瓦片组成的信号传导线。锁存瓦片具体插入何处并不重要；无论插在哪里，信号都会向前棘轮式推进。

现在，我们可以将这些导线和门的设计结合起来，构建前馈逻辑电路，使其计算时间与电路深度成线性关系（电路深度按数组中的布局计算）。然而，如果要构建使用多种逻辑门（例如异或、与、或、与非、或非、交叉连线等）的电路，还需要解决另一个问题。当侵入式门瓦片（例如图4B中所示的“XOR 10”）置换初始门瓦片（例如“XOR”）时，它会与相邻的四个瓦片上的趾端形成键，却不会与被置换的瓦片形成键。因此，关于应计算哪种函数的信息必须包含在相邻瓦片中，而不能只包含在门瓦片中。我们通过在初始门瓦片中使用门专用趾端来实现这一目标；该趾端会引导转换器瓦片并入每条导线末端的位置，如图4B所示。现在，转换器瓦片中包含了应计算哪种逻辑函数的信息。因此，任意数量的门类型都可以共存于同一系统中。

图5展示了两种前馈电路计算的模拟。仅使用由异或门组成的脉动阵列，就能产生一组奇偶校验输出（分别涉及输入的不同子集），同时在完成布线的导线和门中形成谢尔宾斯基三角形模式。第二个电路使用四种门类型：或非门会在两条输出导线上产生相同的信号；与非/异或门会向北输出与非信号、向东输出异或信号；交叉连线会将南侧输入传至北侧，并将西侧输入传至东侧；直通连线会将南侧输入传至东侧，并将西侧输入传至北侧。门的位置和类型均布局在初始瓦片阵列中。计算一个 $N \times N$ 电路预计需要$O(N)$时间。

上述讨论的、包含向东和向北锁存二进制线及五种门函数的瓦片系统，总共由 66 种瓦片类型组成。对于能够有效地以这种格式布局的电路，面积为$O(N^2)$的瓦片可支持 N^2 个逻辑门。采用标准交叉开关阵列架构（例如参见 [34]）和一种新的扇出门（该门可复制一个

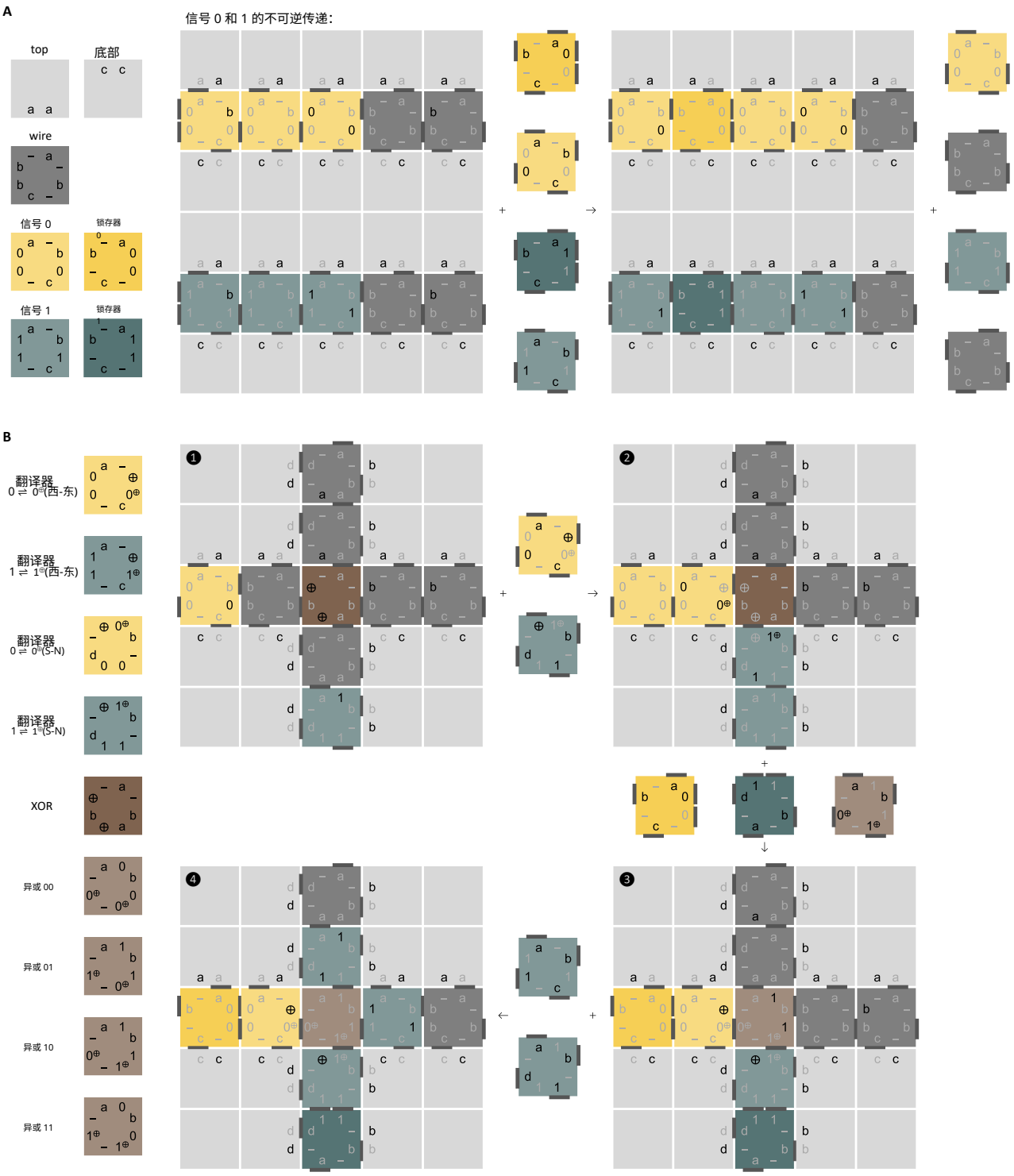


图4： （**A**）不存在警告的不可逆导线。图中展示了每条导线经过两个相互独立的瓦片置换步骤后产生的下一种效果。重要的是，不可能发生不可靠的瓦片置换反应。（**B**）一个异或门。门本身完全可逆；输入和输出导线中的锁存步骤足以确保电路整体向前推进。

输入并忽略另一个输入），可以在面积为{v5}({v6})的区域内实现包含{v4}个逻辑门的任意前馈电路（如果仅添加新门，则需要 75 种瓦片类型；如果移除冗余的与非/异或门和异或门，则需要 57 种瓦片类型）。

我们能否超越前馈电路？经观察可清楚看出，我们的锁存二进制信号导线可以双向传输信息，具体取决于信号最先从哪一侧到达；而且，要实现从任意两侧接收输入、并从另外两侧输出的门也很简单，因此我们可以安排信号循环传递。此外，

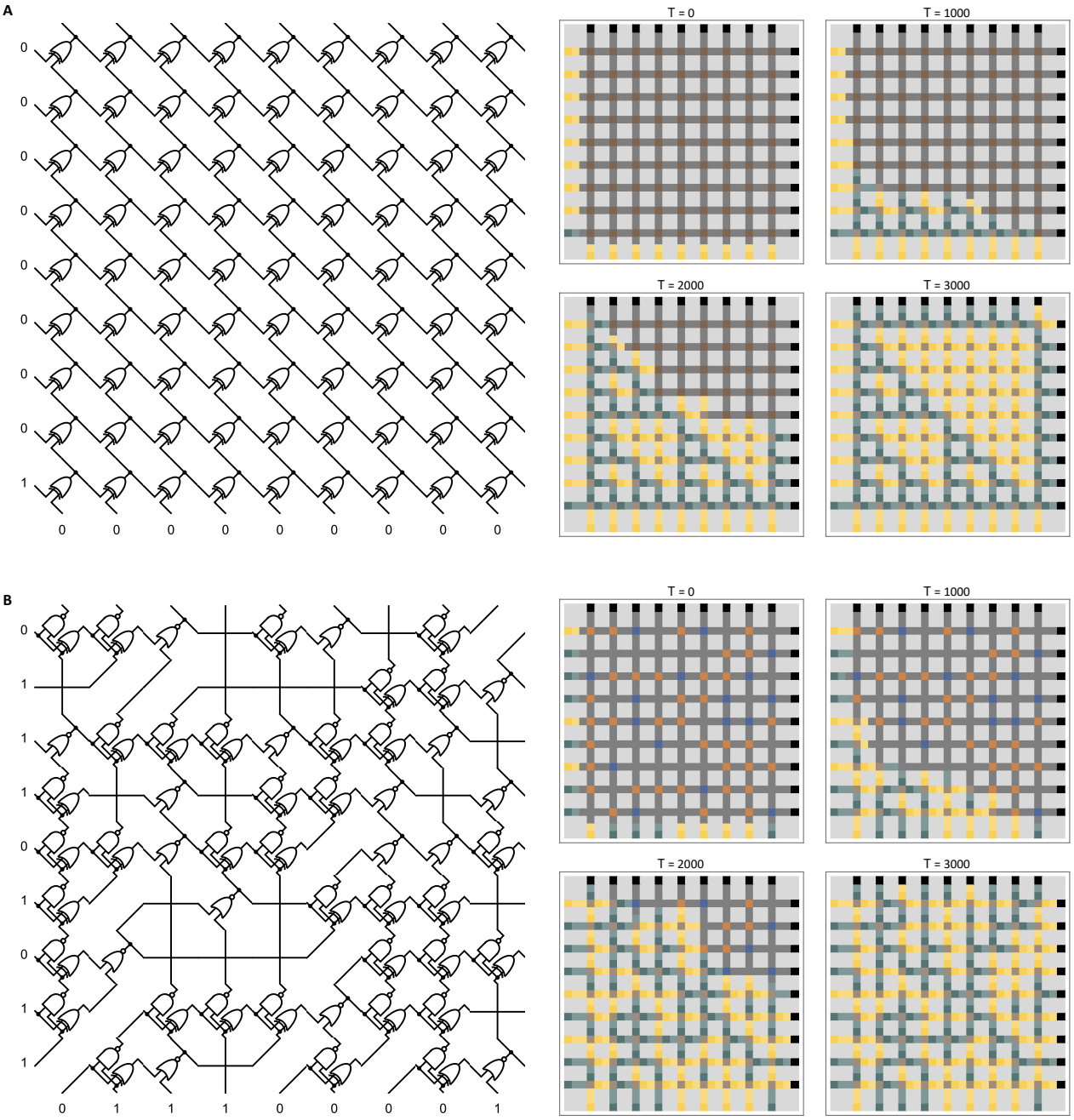


图5： （**A**）一个 9×9 的异或门数组。黑色瓦片是用于终止输出导线的“帽子”。（**B**）一个由异或门、与非门和或非门组成的 18 输入、18 输出逻辑电路。该电路采用两种导线布线方式：一种使用 WIRECROSS 瓦片，将南侧输入连至北侧、将西侧输入连至东侧；另一种使用 WIREPASS 瓦片，将南侧输入连至东侧、将西侧输入连至北侧。模拟时间 T 衡量的是已发生的瓦片置换反应次数，而非 Gillespie 模拟中的实际时间。

瓦片位移模型原则上允许在给定位置发生任意次数的置换。一个简单的例子是，图 3A 中的可逆导线可以永无止境地进行随机游走，来回往复。这让人看到一种可能性：大小为 N 的瓦片置换系统可以模拟大小为 $O(N)$ 的递归（迭代、反馈）电路，从而执行长度为 $2^{O(N)}$ 的计算——这比前馈电路能完成的计算多出指数级……

相同尺寸的电路所能做到的。这也就是说，就初始阵列和瓦片集的大小而言，我们现有的构造可以解决 $PTIME$ 问题，而一个可望实现的目标是解决递归电路能够解决的 $PSPACE$ 问题。不幸的是，这与利用锁存导线确保信号线性时间传播的做法不兼容：一个面积为 N 的瓦片阵列初始时至多有 $O(N)$ 个开放式脚趾端，因此至多可以发生 $O(N)$ 次不可逆的

瓦片置换步骤，之后系统便会停滞不前——或者更准确地说，此后只能依赖可逆步骤。

4. 一维元胞自动机时空历史

将我们从电路中学到的内容提炼为其可逆本质后，我们可以用更少的瓦片类型、更加紧凑的布局（每个逻辑门仅需一块瓦片），重新实现上述计算；推动计算向前进行的动力来自浓度差，而非不可逆趾端形成。

我们首先给出一种通用构造，用于模拟一维分块元胞自动机（一维分块元胞自动机）的时空历史；这种模拟方式与通过DNA瓦片的算法自组装来模拟它们的方式非常相似 [35, 2]。一维分块元胞自动机的瞬时状态只是一个由给定字母表中的符号构成的一维数组$\mathcal{A}$，每个时间步都会通过将规则（x、y）$\rightarrow$（f（x、y） g（x、y））应用于数组的一种成对划分，对整个数组进行同步更新。其中，f 和 g 是定义该分块元胞自动机的函数，划分的奇偶性在每个时间步交替变化。数组的大小可以是无限、有限或不断扩展的，并具有给定的初始状态和边界条件（通常是有限核心，其后为周期性部分）。我们的瓦片位移系统构造如图6A所示；对于字母表大小为 N的一维分块元胞自动机，该构造使用 $2+2N+N^2$ 种瓦片类型。初始阵列在左下角使用1块瓦片；使用 N 种瓦片定义每个时间步从左侧输入的输入边界条件；使用 N 种瓦片定义每个时间步从底部输入的输入边界条件；再使用1种瓦片类型填充阵列中其余尚未计算的“空白”区域。其余 N^2 种瓦片类型编码更新规则的每种输入/输出情况。例如，二元字母表（$N=2$）会产生10种瓦片类型（图6B）。一维分块元胞自动机的 n^{th} 同步更新将编码在瓦片阵列的 n^{th} 对角线上。与电路构造中的门瓦片类似，置换必须匹配全部四个开放式脚趾端位置，否则在能量上将不利。只有当左侧和下方的瓦片都已更新时，才可能满足这一条件，从而确保计算所得的信息基于前一条对角线上的正确信息。

由于我们的模型规定，在模拟过程中任何可以被置换的瓦片，在溶液中作为单体时都必须具有非零浓度，因此每个反应都是可逆的。然而，通过将空白瓦片的浓度恒化在低于规则瓦片的水平，每个置换反应都可以被偏置，使其正向进行的概率提高若干倍$r=c_{\text{rule}}/c_{\text{blank}}$。根据 CRN 和连续时间马尔可夫链的细致平衡，这确保含有规则瓦片的组装体的平衡概率是含有空白瓦片的组装体的 r 倍。虽然系统永远不会不可逆地锁定在最终输出组装体状态，但所有规则瓦片都已就位的完整组装体，比仍含有 r^m 个空白瓦片的组装体更有可能出现 r^m 倍；我们认为这已经“足够好”，后者仍含有 m 个空白瓦片。请注意，如果希望通过一个最终的不可逆步骤将已完成的计算锁定到位，也可以采用电路构造中使用的技术进行改造，只需将其放在右上角即可。

比较图5A中的电路构造与图6BC中的元胞自动机时空历史构造可知，两者都计算异或门的并行脉动阵列；对于相同大小的数组，元胞自动机方法计算的逻辑门数量约为其9倍。它也只使用10种瓦片类型，而电路构造使用30种（不计用于异或以外逻辑门的瓦片）。

然而，我们的元胞自动机构造从本质上说就是一种元胞自动机，因此只能在一维初始边界条件中接收信息，所以组装体无法指定一个二维布局，让瓦片置换据此计算电路。只需对这些思路稍作修改，就能解决这一表面上的局限：我们将构造推广为元胞自动机变换器，其元胞更新现在同时取决于当前状态（x，y）$\in\mathcal{A}_1$ 和依赖于时间与空间的输入模式（p，q）$\in\mathcal{A}_0$，如图6D所示。初始数组不再由统一的空白瓦片组成，而是包含由“模式”瓦片构成的布局；每个模式瓦片都编码了 p 其下方的逻辑门需要读取的信息，以及 q 其左侧瓦片需要读取的信息。如果 $\mathcal{A}_1$ 的大小为 N，且 $\mathcal{A}_0$ 的大小为M，那么就有 $2N$ 种输入瓦片、M^2 种模式瓦片和N^2M^2种规则瓦片。现在，每个可逆瓦片置换反应都必须匹配四个可变信息片段，分别位于两个模式趾端和两个状态趾端。如图6EF所示，现在要布置与图5B完全相同的电路，所需空间减少了9倍，只使用39种瓦片类型（$N=2$ 种状态位值加一个终止符、$M=5$种逻辑函数，但并非所有组合都需要），而不是57种；此外，利用浓度偏置后，计算速度也显著加快。

这两种构造都与通过瓦片自组装过程中的算法式生长实现计算有很强的相似性——第一种情况是，二维瓦片从一维边界生长出一个二维结构 [35, 2]，；第二种情况是，三维瓦片在带有模式的二维初始组装体顶部生长出额外一层 [36]。一个显著区别在于，瓦片位移系统的尺寸始终保持不变，而不是不断增大；每个瓦片的附着都需要新的键能，以抵消瓦片定位导致的熵损失，而瓦片位移系统的键能则保持中性，因为每个进入的瓦片都有一个离开的瓦片与之平衡。因此，在瓦片位移中，我们不是通过平衡温度（控制键能）与瓦片浓度（同时影响动力学）来寻找合适的操作条件，而是平衡一种浓度与另一种浓度（这使系统在不同速率和温度下都能保持类似的偏向）。这些优点体现了类似的观察结果，即稳健性的提升——

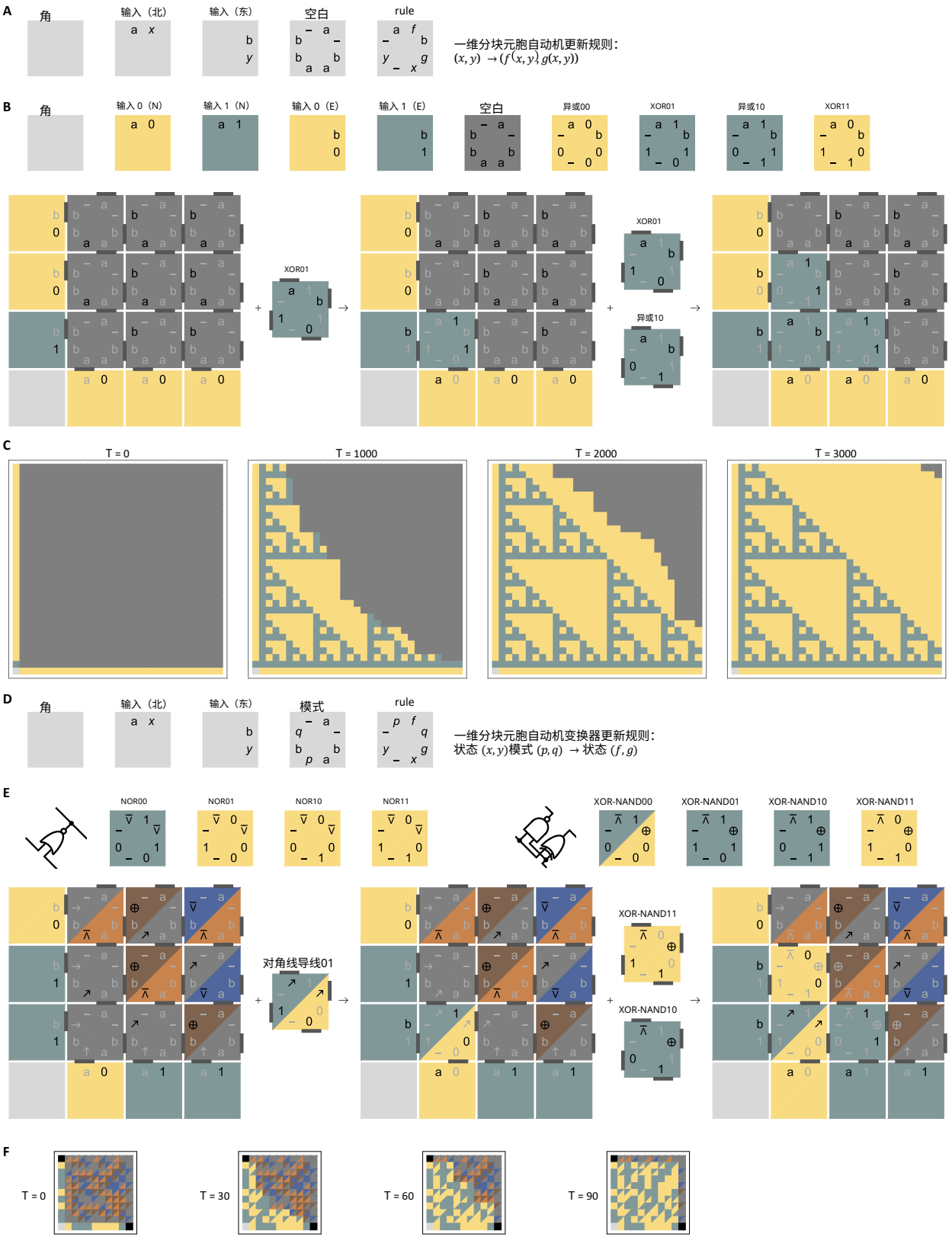


图 6：**(A)** 一维分块元胞自动机的一般情况实现。这里，以罗马字体书写的 a 和 b 表示特定的趾端。相比之下，x、y、f 和 g 是变量，因此以斜体显示。对于每一对可能的 x、$y \in \mathcal{A}$，都有一个单独的规则瓦片，其中 f 和 g 取决于 x 和 y，输入瓦片同样如此。**(B)** 一个一维分块元胞自动机示例，其计算的函数与图 5A 所示电路相同。**(C)** 模拟快照。**(D)** 一维分块元胞自动机变换器的一般情况实现。**(E)** 一个一维分块元胞自动机变换器示例，其计算的函数与图 5B 所示电路相同。**(F)** 模拟快照。

与直接杂交互补寡核苷酸相比，链置换和趾端交换的.....性 [37, 38]。更广义地看，瓦片置换系统涉及通过信息的局部传播来重构一个大小恒定的组装体。这让人联想到两种情形之间的区别：一种是稀溶液中的单体生长成晶体（通常假定 DNA瓦片的算法自组装属于这种情形），另一种是从熔体中结晶（在这种情形下，初始状态是由单体构成的、无序且密度恒定的液体，晶体生长过程中，晶体有序结构会在局部传播）。

我们是否已经为瓦片置换系统找到了新概念，使其能够在有限空间内执行更多计算？通过可逆反应中的浓度偏置来推动计算，产生了紧凑的构造，自然而然地避免了困扰我们最初导线和电路构造的不可靠性警告，但其计算能力仍然停留在 PTIME。一种理解方式是：每当高浓度瓦片替换低浓度瓦片时，组装体的自由能 $G(A)$就会降低；然而，当数组中的所有瓦片都是浓度最高的瓦片时，自由能达到最低（最有利）状态。也就是说，自由能有下界；如果每个向前的计算步骤都至少受到一定程度的偏置，那么在计算完成之前，这类步骤的数量就是有限的。这与我们此前遇到的限制并无太大不同：当时我们试图通过不可逆置换步骤中的新趾端形成来推动计算。PTIME 这一限制是瓦片置换系统普遍具有的特性，还是仅仅因为我们迄今提出的构造缺乏想象力？

5. 二维元胞自动机的原位执行

我们可以从元胞自动机转换器这一概念中获得一些启发：随着活动波掠过二维图案，它会读取该图案，并在经过之处留下一个新图案。假设这个新图案可以由第二个波读取，这个波对应于使用一组新规则瓦片的第二个元胞自动机转换器。例如，初始模式可能使用趾端字母表 $\mathcal{A}_0$，第一个元胞自动机转换器使用字母表 $\mathcal{A}_1$ 中的状态，并利用图 6D 中两个带有无用惰性“–”趾端的位置，写入一个使用字母表 $\mathcal{A}_2$ 的新模式。然后，第二个元胞自动机转换器可以读取 $\mathcal{A}_2$，将其暂态存储在 $\mathcal{A}_3$ 中，并写入一个使用 $\mathcal{A}_4$ 的第三个模式。为推动计算向前进行，第一个转换器的规则瓦片浓度应高于模式瓦片的浓度，而第二个转换器的规则瓦片浓度应高于第一个转换器的规则瓦片浓度。这一思路可以扩展到 K 个波，每个波都有自己的一组规则瓦片。这将改进先前的构造；在先前的构造中，数组中的每个位置只经历净一次向前的瓦片置换步骤——在该位置上，要么是初始瓦片，要么是最终瓦片；而在多波细胞自动机变换器的实现中，每个位置都会经历一系列变化，每个波对应一次变化。从某种意义上说，我们在相同的组装区域内实现了 K 倍的计算量。这与冻结元胞自动机有些类似；冻结元胞自动机受到限制，每个细胞的状态只能改变有限次 [39]。

这里有两个问题，你可能已经注意到了。首先，如果波与波之间的浓度比为 r，那么一次包含 K 个波的计算就要求最低浓度瓦片与最高浓度瓦片之间的浓度比达到 r^K。这很快就会变得不切实际，在理论上也不理想。其次，每个波都需要一组新的瓦片——然而，对于 PSPACE 计算，我们需要指数多次瓦片更新，因此也需要相当多的波。所以，这个想法无法让我们实现目标。

为了在允许每个位点进行无界次瓦片置换步骤的同时，将瓦片类型的数量保持为常数，我们或许可以只用少量的波，但让波 K 使用字母表 $\mathcal{A}_0$ 输出其新模式，以便波 1 的瓦片能够读取它——从而实现迭代计算，例如二进制计数器，甚至可能是通用的空间有界算法。这确实是我们最终构造的核心，但也要付出代价：若要让波 1 的瓦片置换波 K 的瓦片，它们的浓度就不能更低；这基本上意味着所有规则瓦片的浓度都必须相同，也就没有浓度偏置来推动计算向前进行。（这一结论并非周期波元胞自动机变换器所特有；一般而言，如果我们想实现一种可能会对给定位点进行未知且无界次更新的计算，那么每种瓦片类型在某些时刻都可能是输入瓦片，在另一些时刻则可能是输出瓦片，因此所有规则瓦片的浓度都必须相等。）如果我们已经接受设计中只能使用键能中性的瓦片位移，那么实际上，组装体的键能和自由能将随时间保持不变——我们确实是在处理可逆计算。值得庆幸的是，可逆计算绝非不可能 [14, 40]。

我们将展示某些瓦片位移系统与一类研究成熟的二维块细胞自动机（2D BCA）之间存在一种出人意料而又自然的对应关系；这类自动机源于利用弹道物理动力学的离散模型研究可逆计算 [20, 21, 22]。二维块细胞自动机模型是上文讨论的一维块细胞自动机的自然推广：我们不再将一维数组划分为若干对细胞，并让它们在交替的时间步上按交替的分区奇偶性同步重写，而是将二维数组划分为由 2×2 个细胞组成的块，并让这些块在交替的时间步上按交替的分区奇偶性同步重写（比较图 7A与图 7E）。这种形式体系

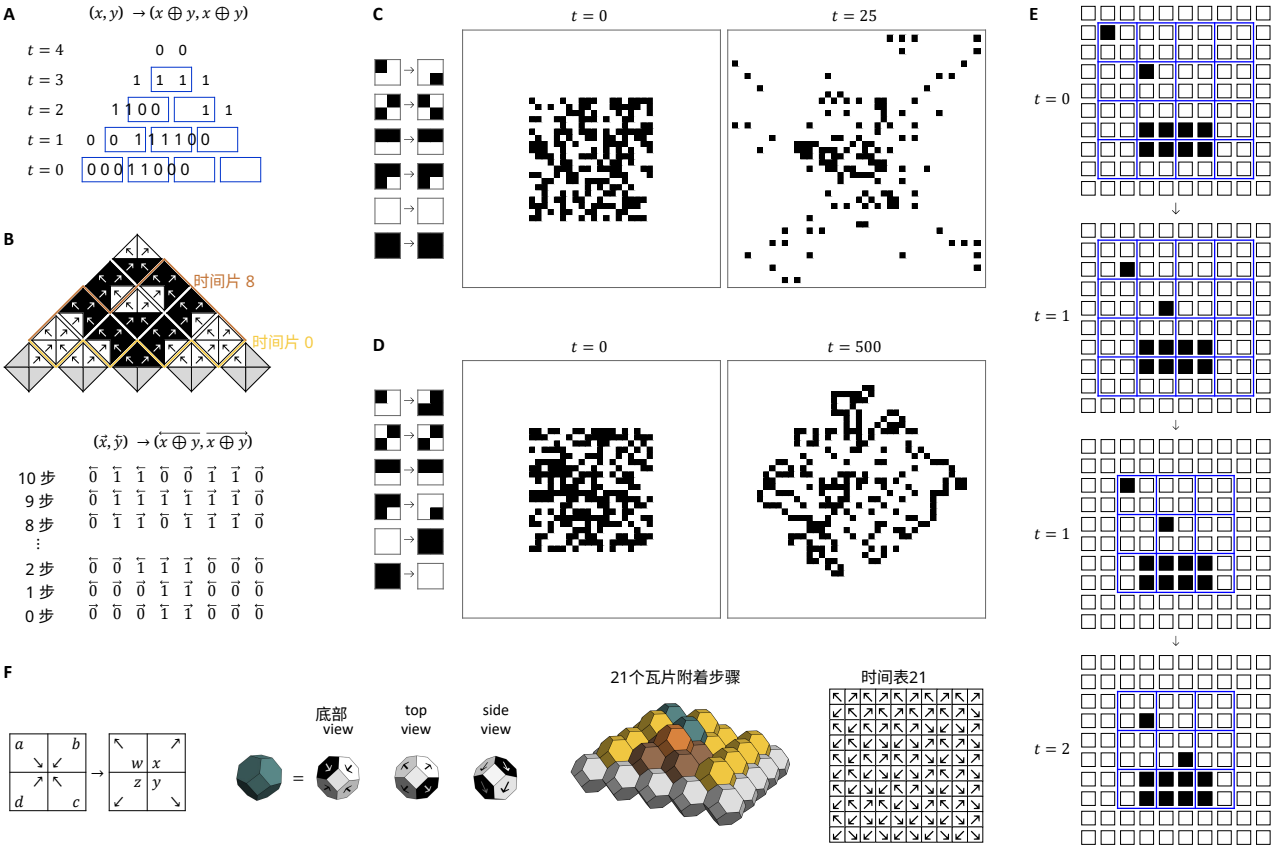


图7： (**A**) 同步一维块细胞自动机的执行。(**B**) 模拟 (A) 中计算过程的异步二维瓦片自组装。(**C**) 和(**D**) 两个二维块细胞自动机示例的模拟：台球模型 (C) 和 Critters (D)。(**E**) 同步二维块细胞自动机的执行。(**F**) 模拟 (E) 中计算过程的异步三维瓦片自组装。

允许重写规则是任意函数

$$f\left(\begin{bmatrix} a & b \\ d & c \end{bmatrix}\right) = \begin{bmatrix} w & x \\ z & y \end{bmatrix}$$

但是，如果重写函数是双射，那么二维块细胞自动机在逻辑上是可逆的：以 f^{-1}而不是以 f 进行迭代，就会使模拟沿时间倒退。最著名的二维块细胞自动机规则——台球模型（BBM）——在逻辑上是可逆的，具有旋转对称性和镜像对称性，保持 1 的总数不变，能够直接模拟可逆电路，并且在无限周期初始状态下能够模拟通用图灵机 [20]。图7CD展示了两个二元状态二维块细胞自动机——BBM 和“Critters”——的模拟示例。使用更大的字母表时，二维块细胞自动机可以模拟任意经典元胞自动机和图灵机，无论其是不可逆还是可逆的。（将块推广为大于 2×2 的情况也很自然，但这里不予讨论。）

将任意二维块细胞自动机实现为瓦片位移系统面临三个障碍，而我们将逐一解决。第一个障碍是，瓦片位移反应是异步的（在随机位置以随机顺序发生），而二维块细胞自动机要求对整个数组进行同步更新（如果不做任何其他修改，却异步地应用同一更新函数，系统就会彻底失效）。第二个障碍是，必须设计瓦片位移机制，避免发生会一次关闭过多趾端的不可逆步骤。第三个障碍是，如果只采用可逆反应且不存在浓度偏差，那么若不想永远等待，就必须找到其他方法推动系统前进。

对于第一个挑战，我们改进了先前用于赋予异步元胞自动机局部同步机制的方法 [41, 42, 43]。这里采用的具体方法，是对上一节用于模拟一维块细胞自动机时空历史的方法的推广。图7A给出了一个一维块细胞自动机的示例，方框标示出在每个同步时间步中，如何按交替奇偶性将细胞划分为若干对。图7B展示了同一计算被解释为二维瓦片自组装的情形：从底部的5块瓦片开始，它们编码了8个输入位及其划分方式；随后，只要规则瓦片能够与组装体中现有瓦片的两侧匹配，就会附着上去，从而以异步方式逐渐构建时空历史。我们在瓦片上添加了箭头，指示新瓦片可以附着的位置；因此，在由5块瓦片组成的初始组装体中，位点

瓦片可以附着的位置，恰好就是箭头朝内、指向新瓦片的地方。穿过组装体时空图的一条切线，对应于异步自组装过程中的某个特定时刻——我们展示了瓦片添加次数为0（黄色）和8（橙色）时的两条切线。我们称它们为“时间片”，因为在不同的水平位置（x），它们所处的高度（t）也不同；因此，沿着时间片路径读取二进制（黑白）状态时，读到的是底层同步元胞自动机在不同时间步的状态。尽管如此，只需时间片状态信息以及相关箭头，就足以通过异步更新规则正确完成计算：只有当箭头彼此相向时才执行更新，否则保持细胞不变。尽管执行顺序是非确定性的，这一过程仍精确模拟了确定性时空历史的自组装。

对于二维块细胞自动机，也存在一种完全类似、附加箭头的异步更新规则。此时我们使用截角八面体作为“瓦片”，而非正方形瓦片，但自组装结构同样是正确的同步元胞自动机计算的时空历史。瓦片与组装体中已有瓦片的四个六边形面匹配时，即可附着。（小正方形面不起作用。）同样，假设有箭头垂直于瓦片的六边形面并从瓦片向外指，那么新瓦片可附着的有效位点，恰好对应于匹配面上的四个箭头都彼此相向的情况。组装体每个阶段的生长前沿同样对应一个时间片（此时为二维），我们可以将每个暴露的六边形面的状态及其对应箭头的朝向，写入一个二维数组中。显然，异步添加瓦片恰好对应于异步更新一个带有四个向内箭头的 2×2 块，更新四个细胞并反转全部四个箭头。另一种理解方式是：一个块异步更新后，必须等所有四个与其重叠的 2×2 块都先完成更新并将箭头翻转回去，才能再次更新。因此，附加箭头的异步更新恰好对应于采用交替奇偶划分的块进行同步并行更新。

第二个挑战是利用瓦片置换实现这种异步块元胞自动机更新规则。我们的构造如图 8 所示，由于所有瓦片置换反应在物理上都是可逆的（即使二维块元胞自动机逻辑更新规则是不可逆的），再加上必须确保一个趾端闭合时，相邻趾端必须打开——因此我们必须能够保证出现不匹配，这就增加了复杂性。通过添加 α、β、γ 标记，将元胞状态字母表扩大到原来的三倍，便可解决这两个问题。对于每种二维块元胞自动机更新情形，我们制作三种瓦片：一种输入 α 符号并输出 β-符号，另一种输入 β 符号并输出 γ 符号，第三种输入 γ 符号并输出 α 符号。当一个 $\alpha \to \beta$ 瓦片插入数组时，就模拟了一次向前时间方向的异步更新。哪个趾端打开、哪个趾端闭合的互换，反映了异步元胞自动机中箭头方向的翻转；通过查看开放的趾端，我们可以从瓦片阵列中读取箭头，并画出从 α 到 β、从 β 到 γ 或从 γ 到 α 的箭头。有限数组的边界条件也必须处理，所用原理相同。

瓦片的每一侧都编码了二维块细胞自动机中特定细胞的状态（根据开放式脚趾端的 α-β-γ，对应特定的时间模 3），因此，模拟的二维块细胞自动机细胞网格相对于瓦片数组呈 $45°$ 角。将状态编码在瓦片的各侧，也有助于使每个瓷砖位移步骤都对应于整个 2×2 块的更新；而两个瓦片共享同一侧位置这一事实，则反映出二维块细胞自动机中的每个细胞既可以由奇校验块更新，也可以由偶校验块更新。

最后一个挑战涉及如何推动计算向前进行。我们首先考虑可逆二维双向细胞自动机规则。在这种情况下，在任意一次向前的瓦片置换步骤之后，恰好有一种单体瓷砖类型可以使反应逆转：刚刚被置换的那个瓦片。这意味着，瓦片位移系统的连续时间马尔可夫链的完整状态空间本质上是线性的；尽管它既宽厚又模糊，但无论向未来延伸多远，还是向过去延伸多远，其厚度都保持不变。这种厚度源于给定平均时间下时间片的所有可能轮廓。因此，我们可以说，瓦片位移系统的状态空间完全由计算的正确可达状态组成；对于模拟用于解决 PSPACE 问题的紧凑递归电路的可逆二维块细胞自动机而言，瓦片位移系统的状态空间也将具有指数长度，并最终得到同样正确的结论。对瓷砖位移化学反应网络进行随机吉莱斯皮模拟，将导致沿着这一模糊线性状态空间来回进行无偏随机游走。（该可达状态空间中的每个组装体都具有相同的能量。）然而，与具有布朗动力学 [14],的标准可逆图灵机不同，后者的状态空间严格来说是线性图，因此，对于一个包含 T 步的计算，随机游走到达终点的预期命中时间为 $O(T^2)$；时间片的扩散则要慢得多。粗略估计，对于一个需要 N^2 次向前更新、才能在理想情况下使时间片向未来净移动 1 个同步更新步骤的 $N \times N$瓦片阵列，如果其中一半更新向前、另一半向后，那么经过相同的 N^2 次更新后，预计时间片净向前或向后移动 N 步，这相当于仅 $1/N$ 个等效同步更新步骤。由于这只是多项式级别的低效，也许我们不必过于担心。

更有趣的是，如果二维块细胞自动机规则是不可逆的，会发生什么。这意味着存在多种情况，

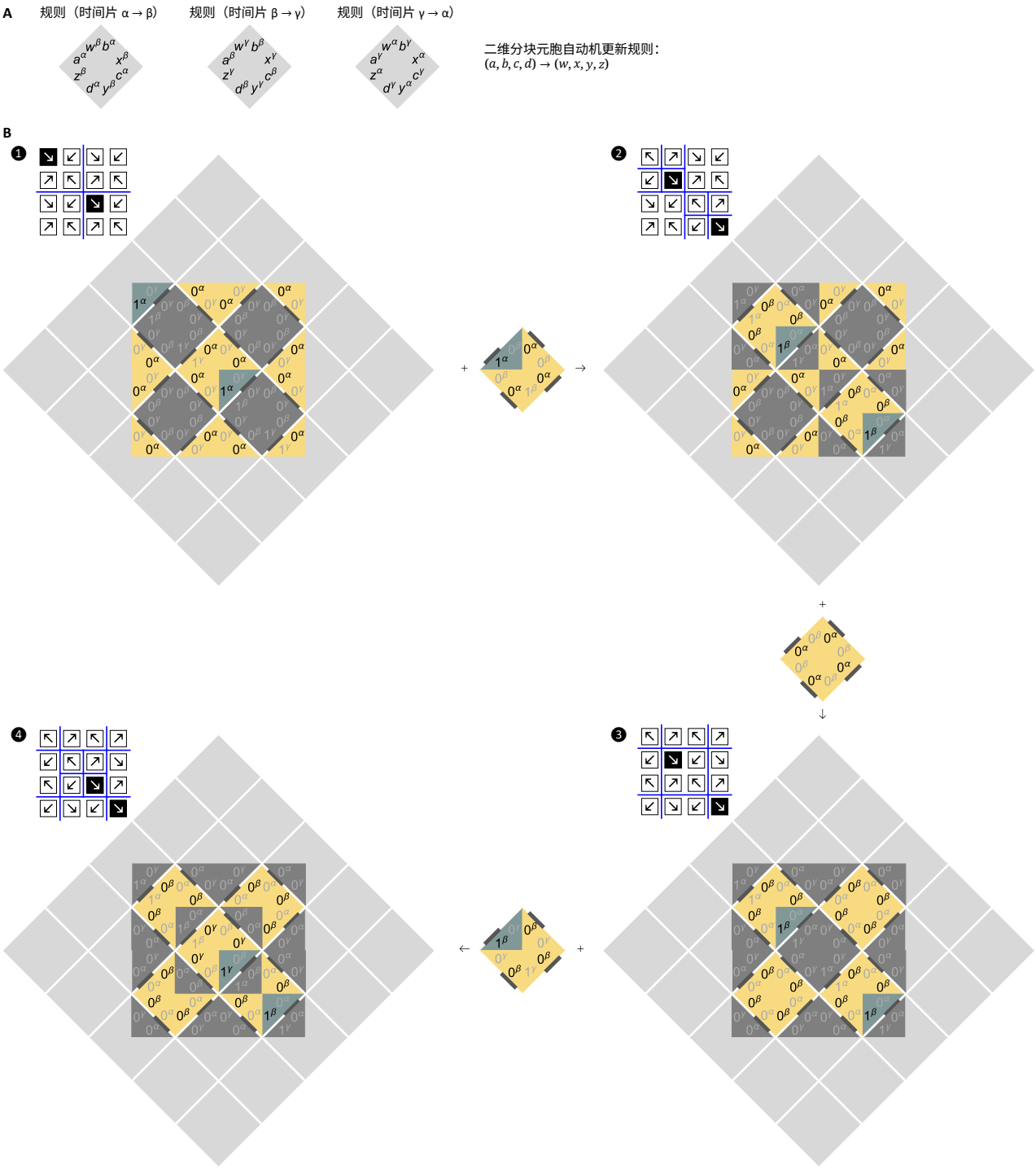


图 8： **（A）** 二维分块元胞自动机的一般情况实现。 **（B）** 台球模型中的更新示例。

其中 2×2 块输入会映射到同一个输出。因此，瓦片位移系统的状态空间沿着时间倒流的方向会呈指数级分支（如 Bennett 在其综述论文 [14], 的图 10 中所示，不过分支更粗、更模糊）。因此，布朗动力学会因熵的作用而倾向于状态更多的区域，而系统将反向运行。能否利用这种熵驱动力，通过设计一个系统，使其反向动力学符合我们的需求，从而促使系统执行预期的计算？这样做风险很高，而且很可能徒劳无功，因为二维块更新规则具有不可逆性，这意味着某些状态没有局部前驱状态，向后推进时一旦遇到这类局部配置就会陷入停滞

遇到局部配置时。

利用熵驱动力的更好方法，是在其他方面可逆的系统中加入非确定性的随机前向更新规则。例如，考虑 BBM 模型的瓦片置换模拟，其中边界瓦片经过设计，可实现反射边界（这是系统保持可逆所必需的）。如果我们设计一种特殊边界瓦片，使其既能反射一个球，又能（沿前向方向）凭空产生一个新球，那么就会得到一个全新的系统；它仍然完全可逆，因为在任何情况下都至少存在一个可能适用的块更新，因此系统无论沿前向还是反向运行都不会陷入停滞。在瓦片浓度均匀的情况下，所有组装状态仍将是等能的。但若从一个空的 $N \times N$ 数组开始，特殊瓦片的前向更新大约有一半的时间会产生一个新球；熵将驱动系统达到某种密度，使球的前向生成与逆向反应——球被特殊瓦片吸收——相平衡。此时，也就是在 $O(N^2)$ 个同步时间步之后，时间片平均而言将不再前进。换一种说法，由于所有反应都是中性的，平衡态将体现所有可达状态之间的能量均分，而数量组合上最多的状态，其球的数量会接近最优密度——因此，我们很可能观察到的正是这种情况。而达到这一状态的唯一方法，就是让时间片向前运行足够久，以发射出相应数量的球。

充气 BBM 模拟本身用处不大，但我们可以在数组中放置一个电路，并在其周围画一圈两格厚的墙，以此加以利用。在 BBM 模型中，球会从墙上反弹，而墙是稳定的。因此，尽管随机的随机气体会进入箱体外的数组区域，电路仍能与气体完全隔离。但由于异步箭头规则所施加的时间片耦合，由气体膨胀推动前进的时间片也会同时推动电路前进。

遗憾的是，对于面积为 N^2 的数组，我们只能将计算向前推进 $O(N^2)$ 步——这并不比原始电路构造的 PTIME 计算能力更强。从本质上说，在狭小受限的空间里，我们的电路会“升温”并停止工作。若要让它长时间运行，我们需要更大的空间来释放模拟热量。例如，如果我们愿意考虑用于瓦片置换的半无限平面数组，就可以在中间画一道 BBM 墙，在一侧释放气体，让另一侧模拟一个有趣的循环电路。此时，尽管数组是无限的（或非常大），其大小与我们想要执行的计算量成正比，但我们仍可以说，计算中有趣的部分——电路本身——被限制在一个很小的区域内，相对于潜在的指数级长计算而言尤其如此。这并不是按数组大小衡量的 PSPACE 计算，而是按我们所关心的数组部分的大小来衡量的。类似的构造不仅可以用于推进其他可逆二维块细胞自动机规则的计算，甚至也适用于不可逆规则：可以扩展细胞自动机字母表来编码一个惰性“墙”，墙内外的时间片仍保持耦合，并且必须通过墙外的随机规则产生足够的熵，再将其耗散到足够大的区域中。

6. 讨论

方形 DNA 折纸瓦片数组中的瓦片置换是偶然发现的 [3]。形式模型的某些方面，例如趾端交换的四边推广，是出于数学上的优雅而非对现实的详细刻画而设计的，但与实验已证明并表征的现象并没有太大距离。因此，令人欣喜的是，在瓦片位移系统的设计空间中，我们发现了前馈电路和一维细胞自动机的自然实现；它们能在与线性时间内完成计算，并由不可逆趾端形成或浓度梯度驱动。更令人欣喜的是，试图提高单位面积的计算能力，几乎不可避免地会促使我们考虑能量、可逆性和异步性等物理约束——进而引出早期计算物理学研究中出现的经典二维细胞自动机模型 [14, 20]。尽管时间效率不高，我们最有力的结果是：大小为 N 的瓦片置换数组可以通过台球模型元胞自动机，对一个循环可逆电路进行任意步数的可逆模拟。换言之，瓦片置换的可达性问题是 PSPACE 完全的——这一结果令人强烈联想到 Thachuk 和 Condon 关于化学反应网络和 DNA 链置换系统的精妙 PSPACE 困难性结果 [44]。

我们相信，瓦片置换设计空间中仍有许多尚未被发现的可能性。例如，尽管我们的构造表明，异步瓦片置换模型可以模拟同步元胞自动机，但用于局部同步的必要翻转箭头机制似乎几乎已经以开放和封闭趾端的形式内置于瓦片置换模型中，以实现趾端交换；而如何直接模拟可逆表面 CRN 等异步元胞自动机模型，则并不明显 [45, 34, 43]。我们还可以探讨：利用分支迁移结构域中的信息，而不只是利用趾端中的信息，或者在瓦片的侧面设置更多趾端和分支迁移结构域，是否能在理论或实验上带来优势。此外，最初关于瓦片置换的研究在实验中展示的最有趣的系统 [3]，涉及相互作用的多瓦片阵列系统，而不是单个阵列和一个单体。我们的单组装体结果如何融入这一更大的图景？最后，瓦片置换系统是否可以与

其他分子机制结合起来，以解决推动计算向前发展的问题——例如，使用振荡器 [46]按周期依次激活和停用 α、β和γ 单体瓦片。

最初发现瓦片置换机制时，它似乎与链置换机制最为相似，只不过是二维的。然而，随着我们研究单个组装体的瓦片置换能力，许多与被动瓦片组装 [2]相似之处逐渐显现。瓦片位移系统似乎以不同于基于发夹结构的可编程自组装 [47], 、信号传递瓦片自组装 [48, 49], 、化学反应网络控制的瓦片组装 [50, 51],及其他我们所知模型的方式，结合了 DNA 链置换和自组装的原理。比较这些模型的优点、缺点及彼此之间的关系，或许有助于找到一种更统一的方式来理解可编程分子系统。

即使本文从理论上探讨的瓦片位移系统最终在实验中并无实用价值，我们仍希望，长时间深入审视一种简单机制，直至复杂的图案浮现，这一过程既有趣，也可能带来启发。

致谢

作者感谢 William Poole 和 Ho-Lin Chen 提供有益的讨论。本研究部分由美国国家科学基金会项目 2008589 和 1813550 资助。

[1] John E Savage。《 *Models of computation*》，第136卷。Addison-Wesley，马萨诸塞州雷丁，1998年。[2] David Doty。算法自组装理论。《 *Communications of the ACM* 55 12 78 88, 2012 》，（）：。[3]Philip Petersen、Grigory Tikhomirov 和 Lulu Qian。相互作用的DNA纳米结构系统中的基于信息的自主重构。《 *Nature Communications*》，9 1 1（）：–10，2018年。[4] Bernard Yurke、Andrew J Turberfield、Allen P Mills、Friedrich C Simmel 和 Jennifer L Neumann。由DNA制成的DNA驱动分子机器。《 *Nature* 406 6796 605 608, 》，（）：。2000[5] Nadrian C Seeman。《 *Structural DNA nanotechnology*》。剑桥大学出版社，2015年。[6] David Yu Zhang 和 Georg Seelig。利用链置换反应实现动态DNA纳米技术。《 *Nature Chemistry* 3 2 103 113, 2011 》，（）：。[7] Andrew Phillips 和 Luca Cardelli。用于可组合DNA电路的编程语言。《*Interface* 6 4 419 436, 2009 》，（suppl）：S–S。[8] Stefan Badelt、Casey Grun、Karthik V Sarma、Brian Wolfe、Seung Woo Shin 和 Erik Winfree。域级DNA链置换反应枚举器，可处理任意非假结二级结构。《 *Journal of the Royal Society Interface* 17 167 20190866, 2020 》，（）：。[9] David Soloveichik、Georg Seelig 和 Erik Winfree。DNA作为化学动力学的通用基底。《 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 12 5393 5398, 2010 》，（）：–。[10] Luca Cardelli。双域DNA链置换。《 *Mathematical Structures in Computer Science* 23 2 247 271, 2013 》，（）：–。[11] Lulu Qian、David Soloveichik 和 Erik Winfree。利用DNA聚合物实现高效的图灵完备计算。载于 *DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 6518)* 123 140 2010 ，第–页。施普林格，。[12] Matthew R Lakin 和 Andrew Phillips。对具备图灵完备计算能力的链置换系统进行建模、仿真和验证。载于 *DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 6937)* 130 144 2011 ，第–页。施普林格，。[13] Wataru Yahiro 和 Masami Hagiya。利用DNA链置换实现图灵机。载于 *Theory and Practice of Natural Computing (LNCS volume 10071)*，第161–172页。施普林格，2016年。[14] Charles H Bennett。计算的热力学——综述。《 *International Journal of Theoretical Physics*》，21 12 905（）：–940，1982年。[15] Paul WK Rothemund。折叠DNA以创造纳米尺度形状和模式。《 *Nature*》，440（7082）：297–302，2006年。[16] Wenyan Liu、Hong Zhong、Risheng Wang 和 Nadrian C Seeman。晶体状二维DNA折纸阵列。《 *Angewandte Chemie International Edition* 50 1 264 267, 2011 》，（）：–。[17] Grigory Tikhomirov、Philip Petersen 和 Lulu Qian。具有任意模式的微米级DNA折纸阵列的分形组装。《 *Nature*》，552（7683）：67–71，2017年。[18] Sungwook Woo 和 Paul WK Rothemund。基于DNA纳米结构几何形状的可编程分子识别。《 *Nature Chemistry*》，3（8）：620–627，2011年。[19] Lulu Qian 和 Erik Winfree。用于合成大型电路的简单 DNA 门基元。 *Journal of the Royal Society Interface* 8 62 1281 1297, 2011 ,（）:–.[20] Norman Margolus。 *Phys-*. ,（-）:–.[21] Tommaso Toffoli 和 Norman Margolus。*Cellular automata machines: a new environment for modeling* 1987 。麻省理工学院出版社，。[22] Norman H Margolus。晶体计算。载于 *Feynman and computation: exploring the limits of computers*，第267–305页。Perseus Books，1999年。[23] Arthur Taylor Winfree。科学家如诗人。*The Circuit Engineer* 1964 ，。[24] David Yu Zhang 和 Erik Winfree。利用趾端交换控制DNA链置换动力学。*Journal of the American Chemical Society* 131 47 17303 17314, 2009 ，（）：–。[25] Daniel T Gillespie 等。化学动力学的随机模拟。*Annual Review of Physical Chemistry* 58 1 35 55, ，（）：–。2007[26] Tim Schmiedl 和 Udo Seifert。化学反应网络的随机热力学。*The Journal of Chemical Physics*，126 4（）：044101，2007年。[27] Grigory Tikhomirov、Philip Petersen 和 Lulu Qian。随机DNA铺砌中的可编程无序。*Nature Nanotechnology* 12 3 251 259, 2017 ，（）：–。[28] Ali Aghebat Rafat、Sandra Sagredo、Melissa Thalhammer 和 Friedrich C Simmel。用于多重优化和富集DNA基蛋白结合腔的条形码DNA折纸结构。*Nature Chemistry* 12 9 852 859, ，（）：–。2020[29] Shubham Mishra、Soyoung Park、Tomoko Emura、Hidaka Kumi、Hiroshi Sugiyama 和 Masayuki Endo。利用两种光开关实现光控DNA 折纸组装。*Chemistry–A European Journal*，27(2):778–784，2021年。[30] Peng Yin、Rizal F Hariadi、Sudheer Sahu、Harry MT Choi、Sung Ha Park、Thomas H LaBean 和 John H Reif。DNA管周长的编程。*Science* 321 5890 824 826, ，（）：–。2008

[31] Bryan Wei、Mingjie Dai 和 Peng Yin。由单链DNA瓦片自组装形成的复杂形状。*Nature*，485 7400 623（）：–626，2012年。[32] Bryan Wei、Mingjie Dai、Cameron Myhrvold、Yonggang Ke、Ralf Jungmann 和 Peng Yin。复杂DNA结构的设计空间。*Journal of the American Chemical Society*，135 48 18080（）：–18088，2013年。[33] Bryan Wei、Luvena L Ong、Jeffrey Chen、Alexander S Jaffe 和 Peng Yin。DNA纳米结构的复杂重构。*Angewandte Chemie International Edition*，53 29 7475 7479，2014（）：–。[34] Tatiana Brailovskaya、Gokul Gowri、Sean Yu 和 Erik Winfree。利用表面上的交换反应实现可逆计算，载于*DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 11648)* 174 196 2019，第–页。

施普林格，。[35] Erik Winfree。DNA退火和连接反应的计算能力。载于*DNA-Based Computers (DIMACS volume 27*, 第199–221页。美国数学会，1996年。[36] Minqi Lin、Jin Xu、Dafang Zhang、Zhihua Chen、Xuncai Zhang、Zhen Cheng、Yufang Huang 和 Yanbiao Li。用于图顶点着色的三维DNA自组装模型。*Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* 7 1 246 253, 2010，（）：–。

[37] David Yu Zhang、Sherry Xi Chen 和 Peng Yin。优化核酸杂交的特异性。*Nature Chemistry*，4 3 208 214，2012（）：–。[38] Weiyang Tang、Weiye Zhong、Yun Tan、Guan A Wang、Feng Li 和 Yizhen Liu。DNA链置换反应：一种区分单核苷酸变异的有力工具。*DNA Nanotechnology* 377 406, 2020，第–页。

[39] Cameron Chalk、Austin Luchsinger、Eric Martinez、Robert Schweller、Andrew Winslow 和 Tim Wylie。冻结瓦片自动机模拟非冻结瓦片自动机。载于*DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 11145*, 155 172 第–页。

施普林格，2018年。[40] Kenichi Morita。*Theory of reversible computing*。施普林格，2017年。[41] Jia Lee、Ferdinand Peper、Susumu Adachi、Kenichi Morita 和 Shinro Mashiko。异步元胞自动机中的可逆计算，载于*Unconventional Models of Computation (LNCS 2509)* 220 229 2002，第–页。

施普林格，。[42] Jia Lee、Ferdinand Peper、Kenji Leibnitz 和 Ping Gu。元胞自动机中基于随机涨落的计算特性。*Information Sciences*，352:150–166，2016年。[43] Samuel Clamons、Lulu Qian 和 Erik Winfree。在表面上编程和模拟化学反应网络。*Journal of the Royal Society Interface* 17 166 20190790, 2020，（）：。

[44] Chris Thachuk 和 Anne Condon。利用DNA链置换系统实现节省空间和能量的计算，载于*DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 7433)* 135 149 2012，第–页。

施普林格，。[45] Lulu Qian 和 Erik Winfree。利用表面上的基于DNA的化学反应网络实现并行可扩展计算和空间动力学，载于*DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 8727)* 114 131，第–页。

施普林格，2014年。[46] Niranjan Srinivas、James Parkin、Georg Seelig、Erik Winfree 和 David Soloveichik。无酶核酸动力系统。*Science*，358(6369):eaal2052，2017年。[47] Peng Yin、Harry MT Choi、Colby R Calvert 和 Niles A Pierce。生物分子自组装路径的编程。*Nature*，451(7176):318–322，2008年。[48] Jennifer E Padilla、Matthew J Patitz、Robert T Schweller、Nadrian C Seeman、Scott M Summers 和 Xingsi Zhong。瓦片自组装的异步信号传递：高效节省燃料的计算与形状组装。*International Journal of Foundations of Computer Science*，25 04 459 488，2014（）：–。

[49] Jennifer E Padilla、Ruojie Sha、Martin Kristiansen、Junghuei Chen、Natasha Jonoska 和 Nadrian C Seeman。用于DNA纳米结构主动自组装的信号传递DNA链交换机制。*Angewandte Chemie International Edition* 54 20 5939 5942, 2015，（）：–。

[50] David Yu Zhang、Rizal F Hariadi、Harry MT Choi 和 Erik Winfree。将DNA链置换电路与DNA瓦片自组装相结合。*Nature Communications* 4 1 1 10, 2013，（）：–。

[51] Nicholas Schiefer 和 Erik Winfree。在化学反应网络控制的瓦片组装体模型中实现通用计算与最优构造。载于*DNA Computing and Molecular Programming (LNCS volume 9211)* 34 54，第–页。

施普林格，2015年。