



БИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЬЮТЕР: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

BIOMOLECULAR COMPUTER: CURRENT STATE AND TRENDS OF DEVELOPMENT

DOI: 10.22184/1993-8578.2018.11.7-8.498.508

Д.В.Рязанцев, Е.В.Кузнецов / D.Ryazancev@tcen.ru

D.V.Ryazantsev, E.V.Kuznetsov

Существующие кремниевые компьютерные технологии подходят к теоретическому пределу масштабирования. Требуется новые, прорывные технологии, с помощью которых станет возможно преодолеть эти ограничения масштабирования в устройствах обработки информации. Одним из альтернативных подходов является использование биомолекулярных химических реакций для вычислений. В работе рассмотрены реализации таких вычислений на основе ДНК, белков и молекулярных систем.

Existing silicone computer technologies are coming to theoretical limit of scaling. The new breakthrough technologies with the help of which it will be possible to overcome these limits of scaling in the devices of information processing are required. One of the alternative approaches is to apply biomolecular chemical reactions for computation. Implementations of such computation based on DNA, proteins and molecular systems are reviewed in the article.

В настоящее время масштабная миниатюризация компонентов интегральных схем, так называемый закон Мура, продолжает оставаться основной движущей силой развития различных приложений обработки или процессинга информации – приема, преобразования, хранения, обработки и передачи данных. Однако существующие компьютерные технологии на кремнии уже в ближайшем будущем столкнутся с фундаментальными физическими пределами масштабирования, поэтому необходим поиск концептуально новых технологий обработки информации, способных заменить или расширить существующие.

В последнее время наблюдается быстрый прогресс в таких дисциплинах, как цитология, субклеточные системы и системная биология. Этот прогресс во многом связан с более глубоким пониманием и осмыслением информационных аспектов биологических процессов, что в итоге дало импульс в исследованиях новых методов построения систем обработки информации на основе биохимических

реакций – "биологического", или молекулярного компьютера.

В настоящее время "биологический компьютер", наряду с вычислениями на основе систем квантовых логических вентилей ("квантовый компьютер"), рассматривается в качестве основного альтернативного подхода информационного процессинга (так называемые нетрадиционные методы вычисления) в будущих вычислительных системах. При этом, как правило, с квантовым компьютером связывают мощные стационарные вычислительные системы, а с "биологическим компьютером", по крайней мере, в ближайшем будущем – малые автономные интеллектуальные устройства.

И если реализация квантового компьютера находится все еще под вопросом, то все живые организмы, созданные природой и окружающие нас, уже можно рассматривать как "биологические компьютеры". Их "аппаратные" и "программные" средства, обеспечивающие выживание и адаптацию организмов к внешней среде,

¹ НПК "Технологический центр", Москва, Россия / SPC "Technologicheskij Center", Moscow.



по эффективности во многом превосходят существующие технологии на основе кремния. Так, в работе [19] рассматривается кишечная палочка (*E.coli*) как биологический информационный процессор. Приводится его сравнение с предельным гипотетическим кремниевым компьютером того же объема в 1 мкм^3 . Нижний порог объема информации, необходимой для построения новой клетки при ее делении, оценен в 10^{11} бит, скорость обработки информации в таком процессоре 10^7 бит/с при расходе энергии на одну операцию порядка 10 кТ (k – постоянная Больцмана, T – температура), тогда как в кремниевых транзисторных структурах эта величина ограничивается значениями 10^4 – 10^5 кТ . Из этого следует, что "предельный КМОП-процессор" не может сравниться с информационным процессором живой клетки ни по плотности расположения памяти и логических элементов, ни по скорости, ни по потребляемой энергии.

Нетрадиционные методы вычислений на основе биохимических реакций в объеме

раствора включают в себя как новые вычислительные парадигмы и алгоритмы, так и новые элементы схем вычислительных систем, из которых можно выделить элементы на ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) структурах, элементы на основе ферментов, а также элементы на основе наночастиц и молекулярных наноматериалов. Отдельно, в качестве класса элементов и отдельных устройств, можно рассматривать молекулярные наносистемы, отличительной особенностью которых является, помимо информационной обработки, наличие сенсорных, преобразовательных и исполнительных функций.

На рис.1 представлена общая схема "биокомпьютера" и разделы научных дисциплин, связанные с ним. Там же приведены иерархические уровни такой системы в сравнении с иерархическими уровнями "кремниевого" компьютера.

К настоящему времени существует большое количество публикаций, посвященных вычислениям на ДНК-структурах.

Nowadays the large-scale miniaturization of components of integrated circuits, so called Moore's Law, continues to be the main driving force for development of different applications of handling or processing of information – inputting, transforming, storing, processing and transmitting of data. As far as the existing computer technologies based on silicone in the nearest future will come across the fundamental physical limits of scaling, it is necessary to search for conceptually new technologies for processing information, capable of substituting or expanding existing ones.

Rapid progress in such disciplines as cytology, sub-cellular systems and system biology has lately been observed. This progress is largely connected with deeper understanding and comprehension of informational aspects of biological processes which as a

result has given an impulse in the researches of new methods for developing systems of information processing on the basis of biochemical reactions – a "biological" or molecular computer.

Nowadays "a biological computer" along with the computations on the basis of quantum logical gates systems ("quantum computer") is considered to be the main alternative approach to information processing (so called non-traditional methods of computing) in future computation systems. As a rule in concurrence with this the quantum computer is associated with powerful stationary computation systems and the biological computer is associated, at least in the nearest future, with small autonomous intellectual devices.

And if implementation of the quantum computer is still open to question, the living organisms created by nature and already

surrounding us can be regarded as biological computers. Their "hardware" and "software" securing survival and adaptation of organisms to their environment largely surpass in effectiveness the existing technologies based on silicone. Thus in the work [19] bacterium coli (*E.coli*) is reviewed as a biological information processor. It is compared with the marginal hypothetical silicon computer of the same capacity in 1 мкм^3 . The lower threshold of information volume necessary for the construction of a new cell during its division is evaluated at 10^{11} bits, the speed of information processing in such a processor is 10^7 bps with the consumption of energy per one operation of order 10 кТ (k – being Boltzman constant, T – temperature), while in silicone transistor structure this value is limited to 10^4 – 10^5 кТ . Hence it implies that "the marginal CMOS processor" may nor be compared

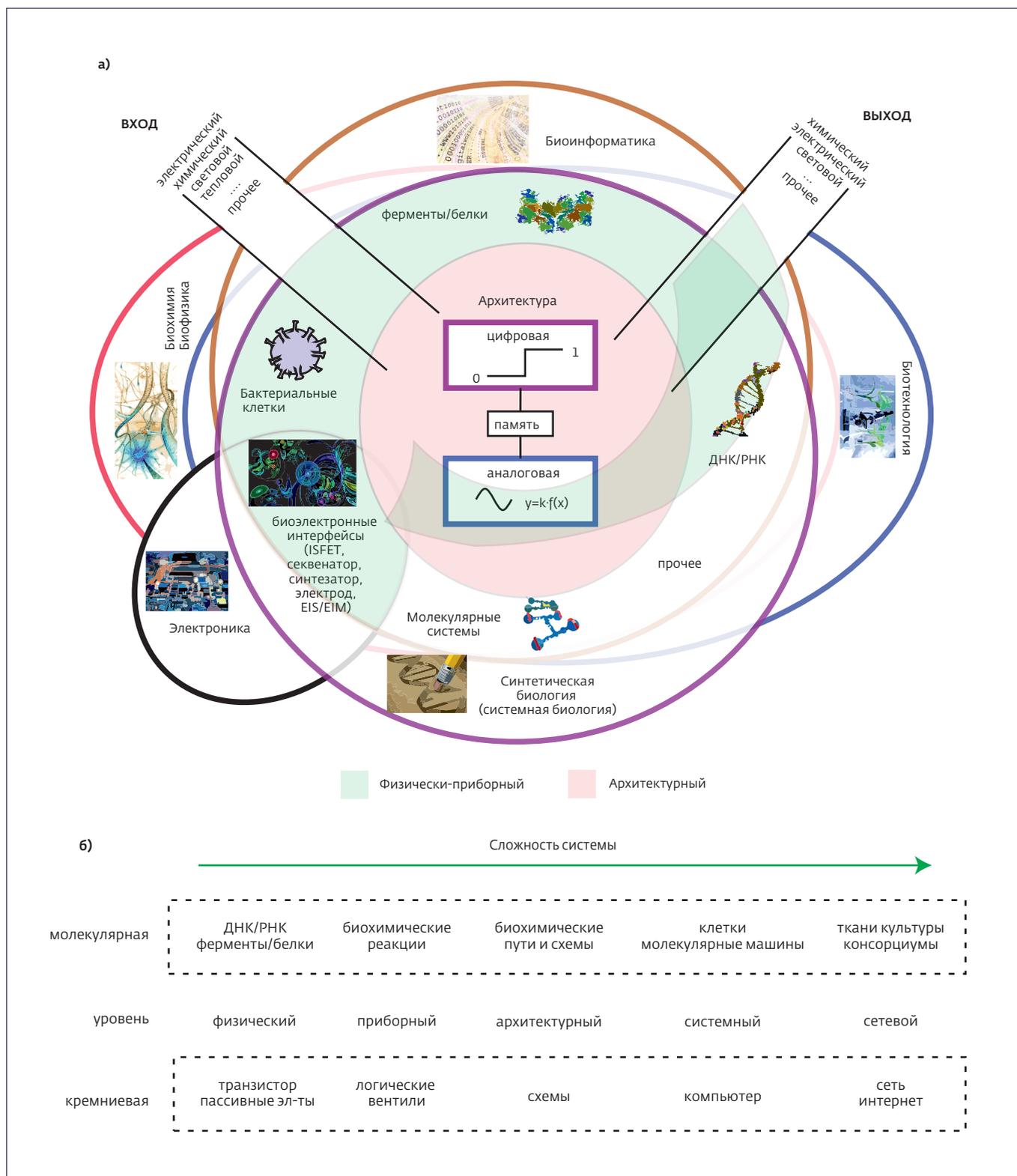


Рис.1. а – биологическая обработка информации, основанная на различных биомолекулярных / биологических и электронных составляющих, которые могут обрабатывать многочисленные входные сигналы и генерировать выходной сигнал в соответствии с различной архитектурой; б – иерархические уровни молекулярной и кремниевой технологий
Fig.1. a – biological information processing based on different biomolecular / biological and electronic components which can process multiple input signals and generate an output signal in accordance with different architecture. б – hierarchical levels of molecular and silicon technologies



ДНК является носителем генетической информации организмов. Она состоит из цепей нуклеотидов, которые делятся на четыре типа А, G, T, C (аденин, гуанин, тимин, цитозин). При этом А / Т и G / C комплементарны друг другу. Двойная спираль является основой структуры ДНК и формируется за счет гибридизации двух водородных связей между А и Т и трех водородных связей между G и C.

Человеческий геном состоит приблизительно из 3 млрд пар оснований, которые определяют около 20 488 генов, расположенных в 23 парах гомологичных хромосом. Все пары оснований ДНК из одной человеческой клетки имеют общую длину 2,6 м при распутывании и растяжении, но сжимаются в ядре до размера 200 мкм.

Впервые Леонард Адлеман из Университета Южной Калифорнии использовал молекулы ДНК для решения семиточечной задачи коммивояжера в 1994 году. Города и расстояния были закодированы с использованием серии ДНК, и операции для решения были созданы с использованием полимерных цепных реакций.

Большинство продемонстрированных вычислений на ДНК основаны на межмолекулярных реакциях, из них наиболее известные подходы – это реакции на основе замещения нитей ДНК [1, 2] и реакции с биокатализаторами на основе ДНК [3, 4] (т.н. дезоксирибозимы или ДНКзимы – искусственно

синтезируемые ДНК с большой биологической стабильностью и специфичными ферментативными свойствами).

Замещение нитей ДНК – это процесс, в котором две нити с частичной или полной комплементарностью гибридизуются друг с другом, при этом вытесняется одна или несколько предварительно гибридизированных нитей. В настоящее время на основе реакции замещения нитей ДНК предложены реализации логических [5] и аналоговых схем [7], а также нейронных сетей [6].

Скорость метода замещения нитей экспоненциально зависит от длины нити. На рис.2 показан механизм работы метода замещения нитей ДНК на примере построения двух цифровых логических вентилях (И и ИЛИ) [1]. Функция строится на трех функциональных элементах. Вентиль "качели" (входит в вентиль 2, 5 и 6) замещает свободную нить ДНК (x_1 и x_2) и высвобождает свою нить (работает медленно). Пороговый вентиль (входит в вентиль 5, работает быстро из-за наличия укороченной нити) содержит ДНК, взаимодействующую с входными нитями и преобразующими их в отходы реакции (параметр th задает концентрацию порогового вентиля). Выходной вентиль (вентиль 6) основан на механизме вентиля "качели" и содержит в себе родамин (флуоресцентную метку) и подавитель родамина. При наличии необходимой свободной нити подавитель (гаситель) замещается другой нитью и метка

with the information processor of a living cell neither in density of memory and logic elements, nor in speed or energy consumed.

Non-traditional methods of computation on the basis of biochemical reactions in the solution volume include both new computing paradigms, algorithms and new elements of computation systems circuits, out of them it is possible to distinguish elements on DNA (deoxyribonucleic acid) structures, elements based on enzymes, and also elements on the basis of nanoparticles or molecular nanomaterials. Separately as the class of

elements, and separate devices one can consider molecular nanosystems which distinguishing feature, besides information processing, is the presence of sensory, transformational and executive functions.

In Fig.1 there is a general scheme of "biocomputer" and the fields of science related to it. Also there are hierarchical levels of such a system as compared with hierarchical levels of a "silicon" computer.

By now a great number of publications dedicated to computation on DNA structures have been released.

DNA is the carrier of the genetic information in organisms. It is composed of the chains of nucleotides which are divided into 4 types A, G, T, C (adenine, guanine, thymine, cytosine). Where A/T and G/C are complementary to each other. The double helix is the basis of the DNA structure and is formed due to hybridization of two hydrogen bonds between A and T and three hydrogen bonds between G and C.

The human genome contains approximately 3 billions of bases pairs, which define about 20,488 genes, arranged into 23 pairs of homologous chromosomes.

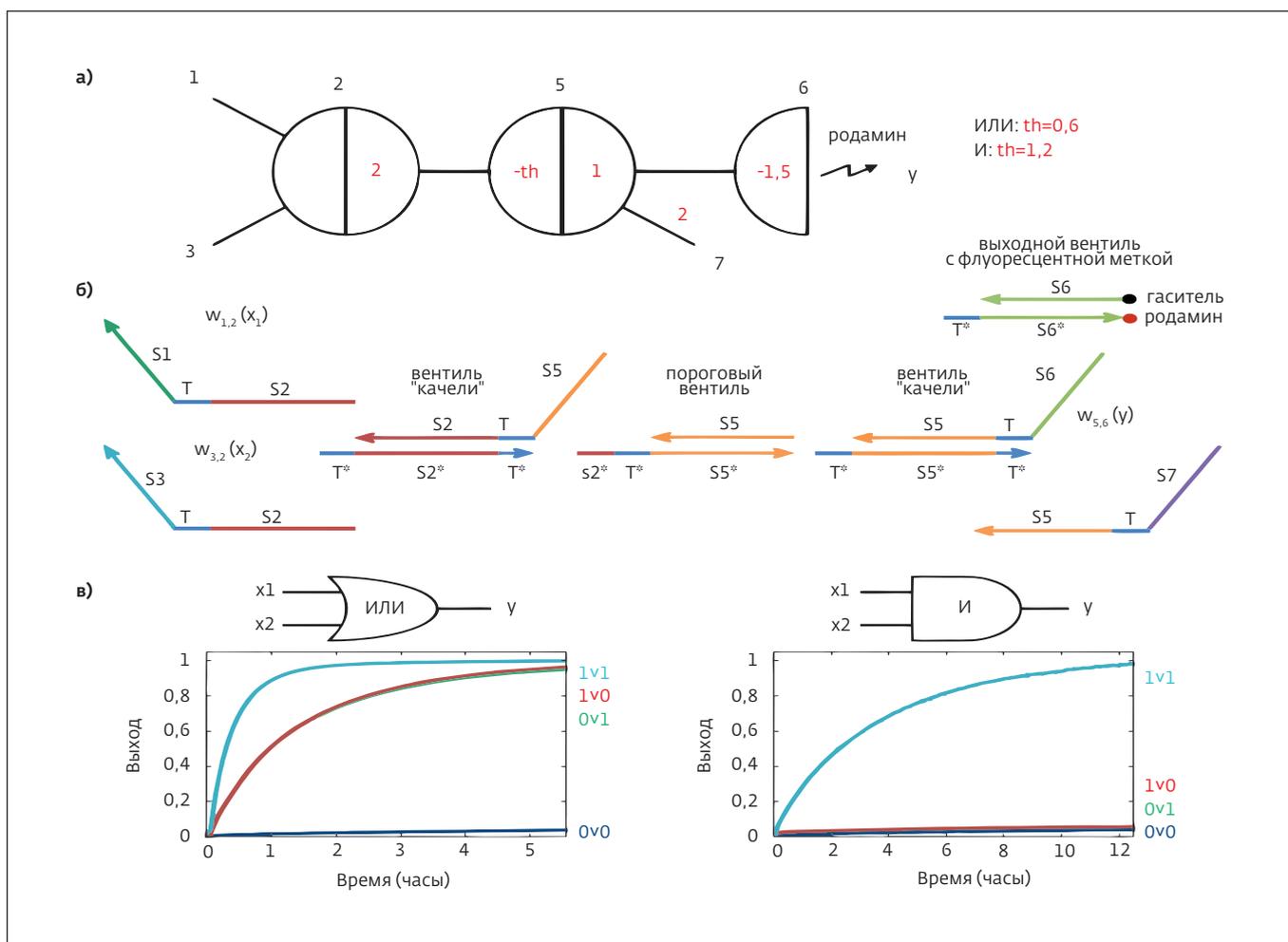


Рис.2. Цифровые логические вентили на ДНК, основанные на методе замещения нитей [1]. а – абстрактная диаграмма вычислений функции И или ИЛИ; б – Схематичное изображение работы функциональных блоков методом замещения нитей ДНК, где вентиль 2 – вентиль "качели" с входными сигналами $x1$ и $x2$; вентиль 5 – пороговый вентиль, вентиль "качели" и вентиль-топливо для фильтрации и усиления сигнала (пояснение на рис.3); вентиль 6 – выходной вентиль с флуоресцентной меткой для генерации сигнала y ; в – Обозначение логических вентилях И и ИЛИ и график зависимости их кинетических реакций от времени. Логические уровни 0 или 1 соответствуют 0.1x и 0.9x от общей концентрации в 100 нМ Fig.2. Digital logic gates on DNA based on the method of strand displacement[1] a – an abstract diagram of computation of functions AND or OR; б – Schematic depicting of functional blocks in the method of DNA strand displacement, where gate 2- the gate "seesaw" with input signals $x1$ and $x2$; gate 5 – the threshold gate, the "seesaw" gate and gate-fuel for filtration and amplifying of the signal (explanation on picture 3); gate 6 – the output gate with fluorescent mark for generating signal y ; в – Picturing of logic gates AND or OR and the graph of their

активируется. На выходе формируется оптический сигнал.

К достоинствам вычисления с использованием ДНК можно отнести способность выполнять большие параллельные вычисления с высокой селективностью и большой потенциал для схем малой мощности. К недостаткам можно отнести межмолекулярные взаимодействия на ДНК, которые, в силу своей природы, имеют фоновые и побочные реакции. Для их минимизации обычно используют

низкие, наномолярные концентрации реагентов. Поскольку скорости реакции и, следовательно, время вычислений пропорциональны абсолютной концентрации реагентов, эти процессы выполняются медленно и могут длиться от нескольких часов до нескольких дней, что затрудняет их перевод в практические приложения [8].

Для решения проблемы "скорости" живые организмы используют молекулярные шаблоны, такие как цитоскелет, клеточные мембраны

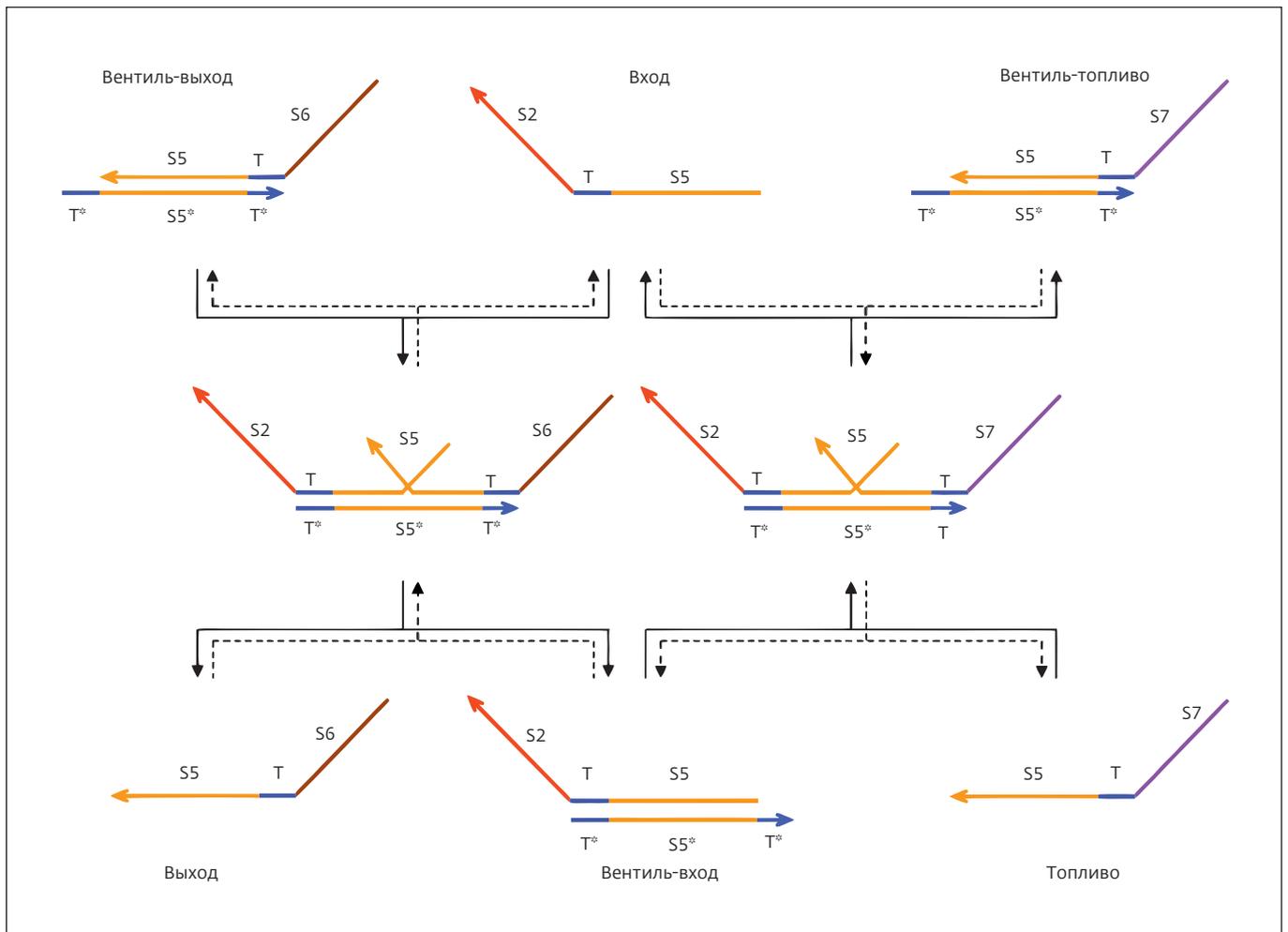


Рис.3. Пояснение работы вентиль 5 (рис.2а). Вентиль-выход получается после работы вентиль 5 (рис.2а). Вход – после вентиль 2 (рис.2а). Вентиль-топливо необходим для усиления и содержится в вентиле 5. На выходе вентиль 5 формируется сигнал "выход", который поступает на вход вентиль 6

Fig.3. Explanation of work of gate 5 (Fig. 2a). Gate-output is after the work of gate 5 (Fig.2a). Input – after gate 2 (figure 2a). Gate-fuel is necessary for amplifying and is contained in gate 5. At the end of gate 5 the signal "output" is formed, and it comes to the input of gate 6

All the pairs of DNA bases of one human cell have the total length of 2.6 m when uncoiled and spread out but get compressed in the nucleus to the size of 200 μm .

For the first time Leonard Aldeman from the University of Southern California used the model of DNA for solving the seven-node problem of a travelling salesman in 1994. Cities and distances were encrypted using series of DNA and operations for the solution were produced with the use of polymer chain reactions.

Majority of the demonstrated computations on DNA are based on intermolecular reactions and the most famous approaches are the reactions on the basis of the displacement of DNA strands [1, 2] and reactions with biocatalysts based on DNA [3, 4] (so called deoxyribozymes or DNAzymes – artificially synthesized DNA with greater biological stability and specific enzymatic properties).

Displacement of DNA strands is the process where two strands with partial or complete

complementation hybridize with each other displacing one or several previously hybridized strands. Nowadays realizations of several logic[5] and analogue circuits [7] and neural networks [6] are proposed on the basis of this reaction of displacement of strands of DNA.

The speed of the method of displacement of strands exponentially depends on the length of the strand. In Fig.2 the mechanism of work of DNA strands displacement method is shown on the example

и белки-хабы для набора сетевых компонентов, тем самым повышая их эффективную концентрацию без увеличения общего количества молекул. Другие методы повышения кинетики замещений нитей ДНК основаны на использовании 38-го килодальтонного белка для восстановления и поддержания ДНК в качестве катализатора [8] и катионных сополимеров [9] для улучшения кинетики путем стабилизации комплексного образования. Недавно была предложена структура трехмерной треугольной призмы, обладающей, по мнению авторов, большей стабильностью по сравнению с обычной двойной нитью ДНК для метода замещения ДНК [10].

Область перспективных применений ДНК-вычислений очень обширна – от молекулярных машин, роботов и сетей, выполняющих бинарные операции и вычисления на молекулярном уровне, до полностью автономных систем, эмулирующих жизнеподобные функции.

Каталитические реакции на ДНК системах функционально ограничены в разнообразии и эффективности и уступают белкам с точки зрения аффинности и разнообразия лигандов, которые ДНК может распознавать [11]. В то же время ферменты (белки, обладающие специфическими каталитическими свойствами) являются селективными и чувствительными рецепторами. Они известны как лучшие катализаторы, которые позволяют повысить скорость до 10^{17} раз по сравнению с некатализируемыми реакциями [12]. Вычисления

на основе ферментов ограничены операциями нескольких логических вентилях, а сложность сети ограничена кросс-реактивностью ферментов и шумом [13].

Примером ферментативной системы (рис.4) является биомолекулярный логический чип (BioLogicChip) – концепт устройства, основанного на интеграции в чипе биомолекулярных вентилях с биосенсорной/актюаторной системой. Система содержит цифровой датчик глюкозы, гидрогелевый клапан с нагревательным элементом для высвобождения лекарственного средства из закрытого резервуара в микрожидкостном канале при сжатии гидрогеля, резервуар для лекарственного средства, датчик импеданса (для обнаружения сжатия гидрогеля) и датчик инсулина (для контроля высвобождения инсулина) [14]. Ферментативный логический вентиль активирует нагреватель и вызывает изменения гидрогеля. Гидрогель работает как клапан актюаторного механизма (открывает или закрывает резервуар) и может высвободить инсулин для снижения уровня глюкозы. Датчик инсулина контролирует выделение инсулина (дозировку и время) и уровень глюкозы.

Объединение ферментативных и ДНК-вычислительных систем в цепи фермент-ДНК позволит реализовать (1) высокоселективное распознавание разнообразного спектра биологических молекул или маркеров болезней; (2) усиление каталитического сигнала; (3)

of the construction of two digital logic gates (AND and OR) [1]. The function is based on three functional elements. Gates "seesaw" (is included in gates 2,5 and 6) displaces the free strand of DNA (x1 and x2) and releases it is strand (works slowly). The threshold gate (is included into gate 5, works quickly due to having a reduced strand) contains DNA interacting with the input strands and transforming them into reaction waste (parameter th is set by the concentration of the threshold gate). The output gate (gate 6) is based on the mechanism of the "seesaw" gate, contains rhodamine (fluorescent

mark) and rhodamine suppressant. Whenever there is a necessary free strand, the suppressant is displaced by another strand and the mark is activated. At the output the optical signal is formed.

To the benefits of computation using DNA it is possible to ascribe the ability to perform large parallel computation with high selectivity and great potential for schemes of little capacity. To drawbacks it is possible to ascribe intermolecular interactions on DNA, which due to their nature have the background and side reactions. For their minimization low nanomolar concentrations of

reagents are used. As the speeds of the reaction and consequently the time of computation are proportionate to the absolute concentration of reagents, these processes are performed slowly and can last from several hours to several days, which complicates their practical implementation [8].

For the solution of the "speed" problem live organisms use molecular patterns such as cytoskeleton, cellular membranes and proteins-hubs for selection of network components, thus increasing their effective concentration without the increase of the total quantity of molecules. Other methods of

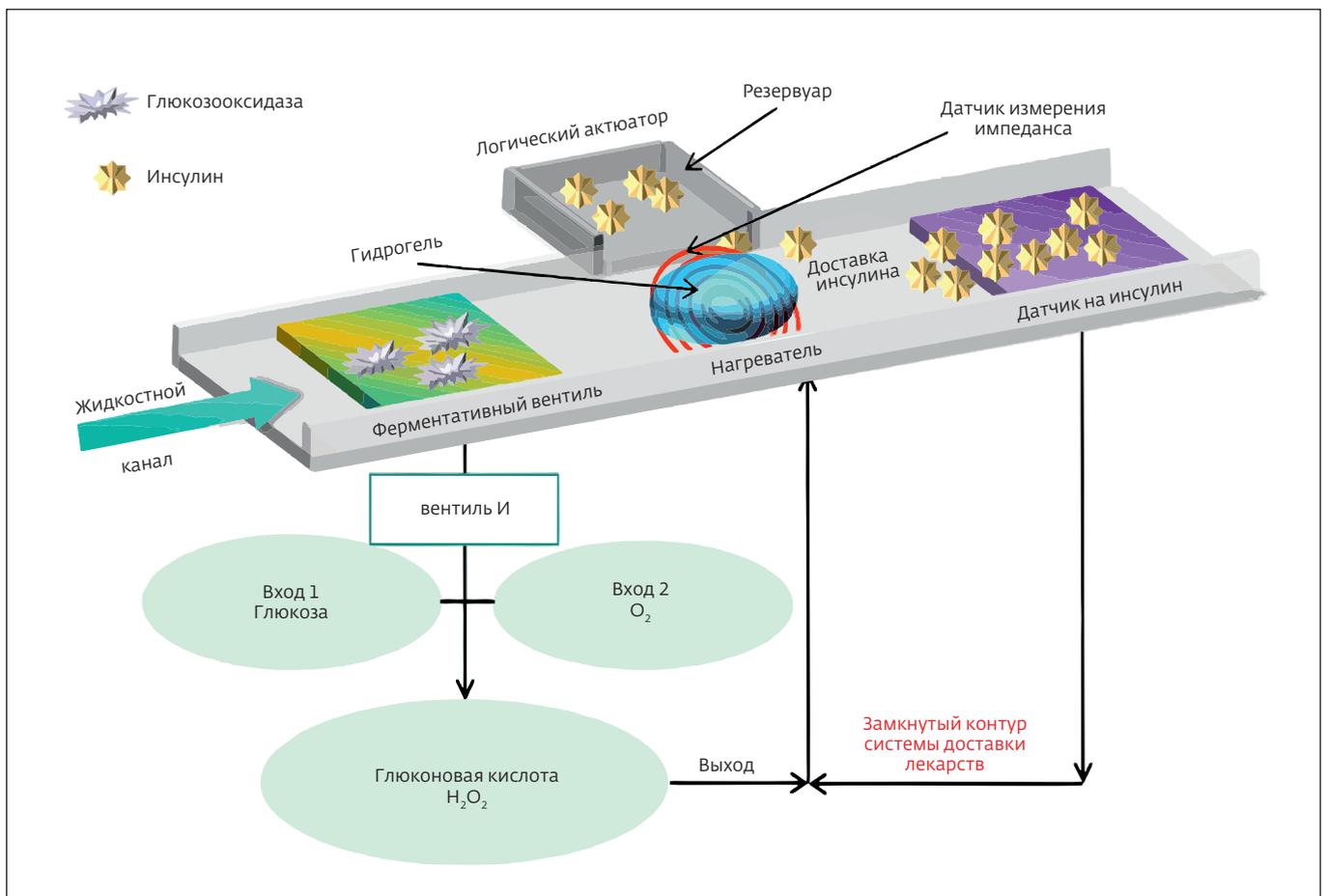


Рис.4. Концепция BioLogicChip (схематично) в виде устройства для высвобождения вещества с замкнутым циклом, которое активируется ферментативным логическим элементом [14]

Fig.4. The concept of BioLogicChip (schematically) in the form of the device for substance liberation in the closed circuit, which is activated by the enzymatic logic element [14]

increasing the kinetics of the DNA strand displacement are based on the use of the 38th kilodalton protein for restoration and keeping of DNA as the catalyst [8] and cationic copolymers [9] for improvement of kinetics through stabilization of complex formation. Recently it has been proposed the use of the structure of three-dimensional triangular prism which according to the opinion of the authors possesses greater stability in comparison with regular double strand of DNA for the method of DNA displacement [10].

The field of prospective implementations of DNA computation

is really wide – from molecular machines, robots and networks, performing binary operations and computations on the molecular level till absolutely autonomous systems emulating lifelike functions.

Catalytic reactions on the DNA systems are functionally limited in variations and effectiveness, and are inferior to the proteins from the point of view of affinity and diversity of ligands which DNA can identify [11]. Also enzymes (proteins possessing specific catalytic properties) are selective and sensitive receptors. They're known as the best

catalysts which allow to boost the speed 1017 times in comparison with non-catalyzed reactions [12]. Computations based on enzymes are limited to the operations of several logic gates, and the complexity of the network is limited by cross-reactivity of enzymes and noise [13].

The example of the enzymic system (Fig.4) is BioLogicChip – the concept of the device based on integration in the chip of biomolecular gates with biosensor/actuator system. The system contains a digital transducer of glucose, a hydrogel valve with the heating element for the liberation of the medicinal



массивную быструю и параллельную обработку данных и (4) комплексную обработку вычислительной информации для биологически создаваемых сигналов.

Смешанные вычислительные системы на основе ДНК и ферментов имеют функциональные ограничения на уровне свойств ферментов.

В ДНК-ферментативных смешанных вычислительных системах содержатся ферменты, действующие только непосредственно на ДНК, например ДНК-полимеразы, ДНК-лигазы, эндонуклеазы и т.д. Но ферменты, обрабатывающие ДНК, не могут обнаружить биомаркеры болезни в виде небольших биологических молекул сахара, белка и т.д. Биокомпьютерные системы, основанные на общих ферментах (не связанных с ДНК), успешно используются для логической обработки и бинарного распознавания различных комбинаций физиологических биомаркеров. Поэтому необходим более универсальный интерфейс для подключения ферментативного выходного сигнала с цепями обработки ДНК [15].

Большинство методов, используемых для считывания результатов вычислений, включают в себя использование зондов или комплексов для считывания, несущих флуоресцентные метки, что серьезно ограничивает возможности мультиплексирования и усложняет процесс измерения. Эти ограничения могут быть сняты в гибридных биоэлектронных

системах, где биомолекулярные вычисления интегрированы с обычной электроникой через иммобилизацию ДНК-машин на поверхности электронных схем [16, 17].

Молекулы ДНК и белков являются основными структурными элементами молекулярных наносистем. В основе каждого значительного биологического процесса лежат наномоторы и машины молекулярного уровня: перевозящие грузы по клетке (кинезин), стимулирующие движение организмов (бактериальные жгутиковые двигатели), синтезирующие белки (рибосомы) и разделяющие нити ДНК (геликазы).

Молекулярные системы могут быть построены как на основе биологических систем, так и на основе макроскопических объектов небиологического происхождения, например, "молекулярный лифт" Стоддарта, "молекулярные поршни", "наноавтомобили" Тура и т.д. Нельзя однозначно сказать, какой из подходов будет использоваться для построения молекулярных систем в будущем.

В 1980-1990-х годах впервые изобрели способы создания механически взаимосвязанных искусственных молекулярных систем (катенаны – Жан-Пьер Соваж, ротаксаны – Джеймс Фрезер Стоддарт, молекулярный мотор – Бернارد Лукас Феринга). В 2016 году этот коллектив получил Нобелевскую премию по химии за проектирование и синтез молекулярных машин. Они разработали молекулы, движением которых можно управлять.

preparation out of the closed reservoir in the micro liquid channel under the application of pressure to the hydrogel, the reservoir for the medicinal preparation, an impedance transducer (for detection of hydrogel compression) and an insulin transducer (for the insulin release control) [14]. Enzymic logic gate activates the heater and induces changes in hydrogel. Hydrogel works as the valve for the actuator mechanism (opens or closes the reservoir) and can release insulin for lowering the level of glucose. The insulin transducer controls the liberation of insulin (dosage and time) and the level of glucose.

Combining of enzymic and DNA computing systems in the circuit enzyme-DNA will allow the realization of (1) highly-selective identification of the diverse range of biological molecules and disease markers; (2) amplification of the catalytic signal; (3) massive quick and parallel processing of data and (4) complex processing of computing information for biologically induced signals.

Mixed computing systems based on DNA and enzymes have functional limitations on the level of enzyme properties.

In DNA-enzymic combined computing systems there are

enzymes which affect directly only DNA, e.g. DNA-polymerases, DNA-ligases, endonucleases and so on. But enzymes, processing DNA cannot identify biomarkers of a disease in the form of small biological molecules of sugars, proteins and etc. Biocomputer systems based on common enzymes (not connected with DNA) are successfully used for logic processing and binary recognition of different combinations of physiological biomarkers. That is why there should be a more universal interface for connecting enzymatic output signal with



Для реализации потенциала молекулярных систем необходимо решить несколько основных задач:

1. Необходимо создать химически управляемые автономные синтетические маломолекулярные системы.
2. Необходимо разработать системы с множеством интегрированных частей, где каждая маломолекулярная машина выполняет определенную роль.
3. Необходимо учитывать стохастическую природу молекулярной динамики. Биологические машины могут совершать "ошибки" в отличие от машин макроскопического мира.
4. Необходимо создать маломолекулярную "машину Тьюринга", то есть молекулярную машину, которая может считывать информацию из кодируемой символом молекулярной цепи.

В будущем на основе биомолекулярных систем можно будет создавать сложные системы "умных" материалов. А связывание электронных схем и биомолекулярных устройств может позволить создавать маломощные биосовместимые интеллектуальные системы для высокопараллельной и потенциально отказоустойчивой обработки информации [20].

За последние 20 лет исследовано и разработано огромное количество биомолекулярных систем на основе ДНК/РНК и ферментов/белков, однако пока не разработано подходов для создания универсальной биомолекулярной

вычислительной машины подобной классическому компьютеру. Эти новые биомолекулярные системы находят свое применение в реальных биомедицинских приложениях (тераностика) [21]. Шаг за шагом человечество приближается к созданию сложных гетерогенных систем, в которых объединятся микроэлектронные, биохимические системы и умные материалы.

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках выполнения государственного задания 16.12976.2018/8.9.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Qian L., Winfree E.** Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades // *Science*. 2011. Т. 332. № 6034. С. 1196–1201.
2. **Zhang D.Y., Seelig G.** Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions // *Nature chemistry*. 2011. Т. 3. № 2. С. 103.
3. **Stojanovic M.N., Mitchell T.E., Stefanovic D.** Deoxyribozyme-based logic gates // *Journal of the American Chemical Society*. 2002. Т. 124. № 14. С. 3555–3561.
4. **Stojanovic M.N., Stefanovic D.** A deoxyribozyme-based molecular automaton // *Nature biotechnology*. 2003. Т. 21. № 9. С. 1069.
5. **Seelig G. et al.** Enzyme-free nucleic acid logic circuits // *Science*. 2006. Т. 314. № 5805. С. 1585–1588.

the circuits for DNA processing [15].

Majority of methods used for reading the results of computation include the use of probes or complexes for reading that carry fluorescent marks which seriously restricts opportunities for multiplexing and complicates the process of measuring. These limitations can be taken off in the hybrid bioelectronic systems, where biomolecular computation are integrated into regular electronics through immobilization of DNA-machines on the surface of electronic circuits [16, 17].

Molecules of DNA and proteins are the basic structural elements

of molecular nanosystems. In the foundation of any significant biological process there are nanomotors and machines of the molecular level: transporting cargo around the cell (kinesin), stimulating the motion of organisms (bacterial flagellum propellers), synthesizing proteins (ribosomes) and separating strands of DNA (helicases).

Molecular systems can be built both on the basis of biological systems and as well on the basis of microscopic objects of non-biological origin, for example, "molecular elevators" of J. F. Stoddart, "molecular pistons",

"nanocars" and so on. It is impossible to say unambiguously which of the approaches will be used for building molecular systems in future.

In 1980-1990 the first methods of creating mechanically connected synthetic molecular systems were invented (catenanes – Jean Pierre Sauvage, rotaxanes – James Frazer Stoddart, molecular motor – Bernard Lucas Feringa). In 2016 this team received the Nobel Prize in Chemistry for designing and synthesizing molecular machines. They developed molecules the movements of which can be controlled.

6. Qian L., Winfree E., Bruck J. Neural network computation with DNA strand displacement cascades // Nature. 2011. T. 475. № 7356. С. 368.
7. Song T. et al. Analog computation by DNA strand displacement circuits // AC. synthetic biology. 2016. T. 5. № 8. С. 898-912.
8. Engelen W., Wijnands S.P.W., Merks M. Accelerating DNA-based computing on a supramolecular polymer // Journal of the American Chemical Society. 2018. T. 140. № 30. С. 9758-9767.
9. Shimada N. et al. DNA Computing Boosted by a Cationic Copolymer // Advanced Functional Materials. 2018. T. 28. № 17. С. 1707406.
10. Peng R. et al. Engineering a 3D DNA-Logic Gate Nanomachine for Bispecific Recognition and Computing on Target Cell Surfaces // Journal of the American Chemical Society. 2018. T. 140. № 31. С. 9793-9796.
11. Schlosser K., Li Y. Biologically inspired synthetic enzymes made from DNA // Chemistry & biology. 2009. T. 16. № 3. С. 311-322.
12. Radzicka A., Wolfenden R. A proficient enzyme // Science. 1995. T. 267. № 5194. С. 90-93.
13. Katz E., Privman V. Enzyme-based logic systems for information processing // Chemical Society Reviews. 2010. T. 39. № 5. С. 1835-1857.
14. Molinnus D. et al. Coupling of biomolecular logic gates with electronic transducers: from single enzyme logic gates to Sense/Act/Treat chips // Electroanalysis. 2017. T. 29. № 8. С. 1840-1849.
15. Mailloux S. et al. Bridging the two worlds: a universal interface between enzymatic and DNA computing systems // Angewandte Chemie International Edition. 2015. T. 54. № 22. С. 6562-6566.
16. Frezza B.M., Cockcroft S.L., Ghadiri M.R. Modular multi-level circuits from immobilized DNA-based logic gates // Journal of the American Chemical Society. 2007. T. 129. № 48. С. 14875-14879.
17. Dunn K.E. et al. Assessing the potential of surface-immobilized molecular logic machines for integration with solid state technology // Biosystems. 2016. T. 146. С. 3-9.
18. Erbas-Cakmak S. et al. Artificial molecular machines // Chemical reviews. 2015. T. 115. № 18. С. 10081-10206.
19. Zhirnov V.V., Cavin R.K. Future microsystems for information processing: limits and lessons from the living systems // IEEE Journal of the Electron Devices Society. 2013. T. 1. № 2. С. 29-47.
20. Dunn K.E. et al. Towards a bioelectronic computer: A theoretical study of a multi-layer biomolecular computing system that can process electronic inputs // bioRxiv. 2018. С. 290775.
21. Tregubov A.A., Nikitin P.I., Nikitin M.P. Advanced Smart Nanomaterials with Integrated Logic-Gating and Biocomputing: Dawn of Theranostic Nanorobots // Chemical reviews. 2018.

For realization of the molecular systems potential, several main tasks should be solved:

1. It is necessary to create chemically controlled autonomous synthetic small-molecular systems;
2. It is necessary to develop systems with multiple integrated components, where each small-molecular machine performs a certain role;
3. It is necessary to take into consideration the stochastic nature of molecular dynamics. Biological machines are capable of making "mistakes" in contrast to the machines of the macroscopic world.

4. It is necessary to create the small-molecular "Turing machine", i.e. the molecular machine, which can read information from the symbol coded molecular chain.

In future, on the basis of biomolecular systems it will be possible to create compound systems of "smart" materials. And binding of electronic circuits and biomolecular devices may enable the creation of low-power biocompatible intellectual systems for highly-parallel and potentially fault-tolerant processing of information[20].

Within the last 20 years a great amount of biomolecular systems on the basis of DNA/RNA and enzymes/proteins have been

developed, although the methods for creating a universal biomolecular computing machine similar to a classic computer haven't been developed. These new biomolecular systems find its implementation in real biomedical applications (theranostics) [21]. Step by step humanity is approaching the creation of compound heterogeneous systems, where microelectronic, biochemical systems and smart materials will be combined. ■

The article was prepared with the financial support of the Ministry of Education and Science (Minobrnauka) within the frames of performing state assignment 16.12976.2018/8.9.

выставка IPhEB

ЦИФРОВОЕ БУДУЩЕЕ ФАРМАЦЕВТИКИ



02-04 апреля 2019
Санкт-Петербург

gotoipheb.com