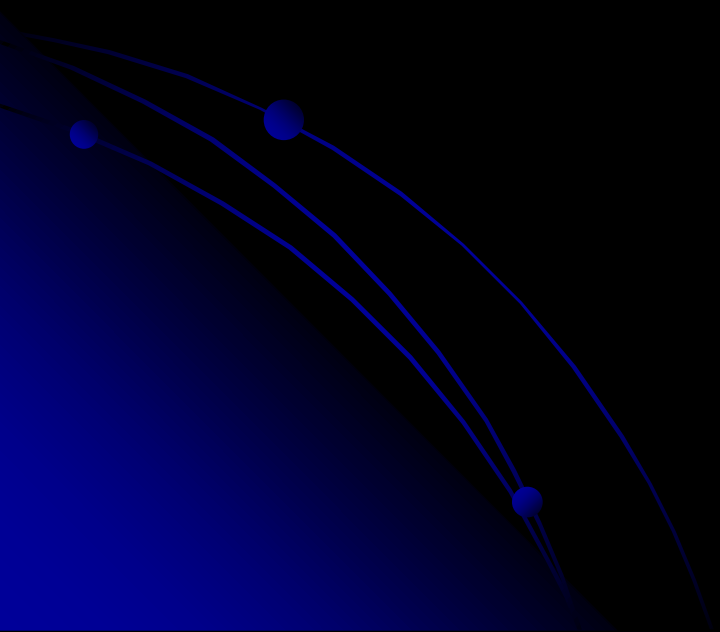


Лекция 3

ДНК как основа для вычислений

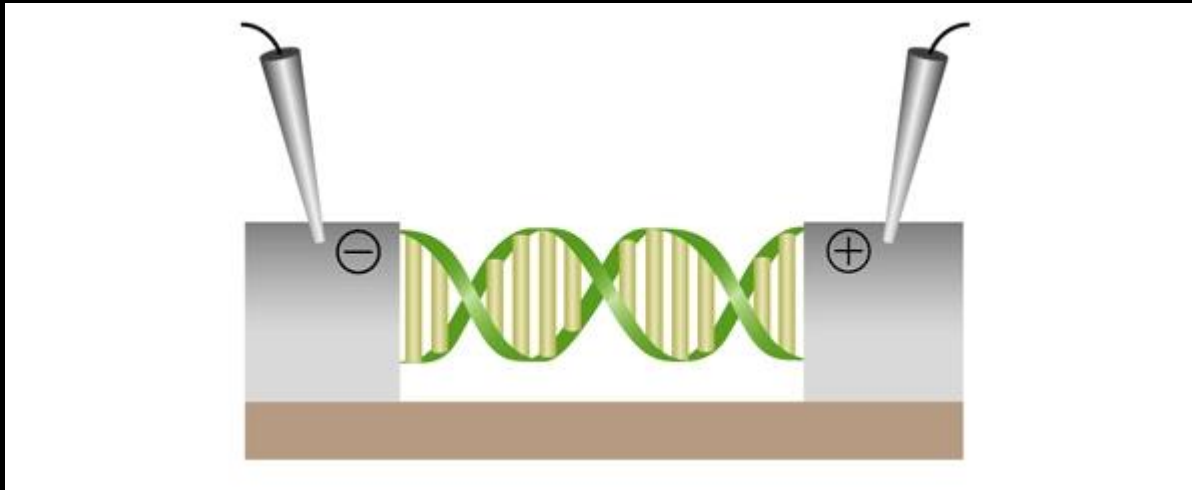


«ДНК-электроника»

Впервые в 1974 году концепция, что отдельные молекулы могут быть в качестве основы электронных устройств (Aviram, A., Ratner, M. A., «Molecular rectifiers», Chem. Phys. Lett., 29, 1974)

Молекула ДНК может обладать собственной проводимостью, что позволяет создавать молекулярные нанопровода на ее основе.

ДНК электроника

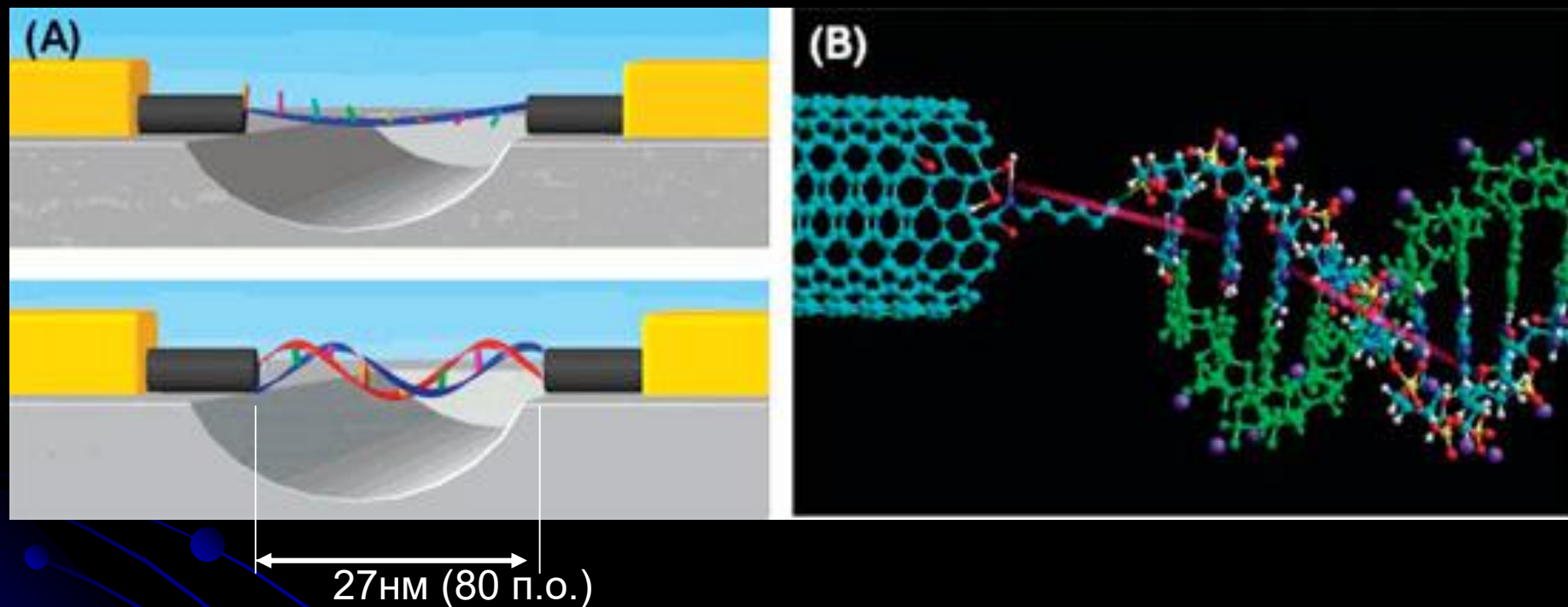


«Мир направляется к гибридной технологии, в которой транзистор будет сделан из молекул ДНК, которые связаны с углеродом нанотрубок, а другие части будут сделаны из кремния»

EMBO Rep. 2003 May; 4(5): 442–445.

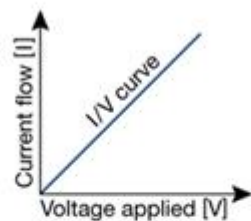
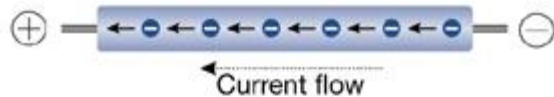
Книга: В.А. Карасев и В. В. Лучинин (каф. микроэлектроники СПбГЭТУ)
"Введение в конструирование бионических наносистем",

Измерения проводимости индивидуальной ДНК



Nano Lett., **2008**, **8** (1), pp 26–30

Conductor

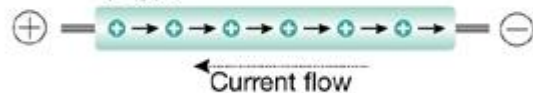


Semiconductors

n-type



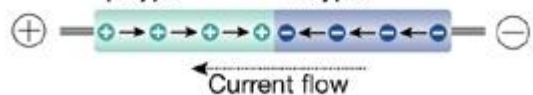
p-type



Diode

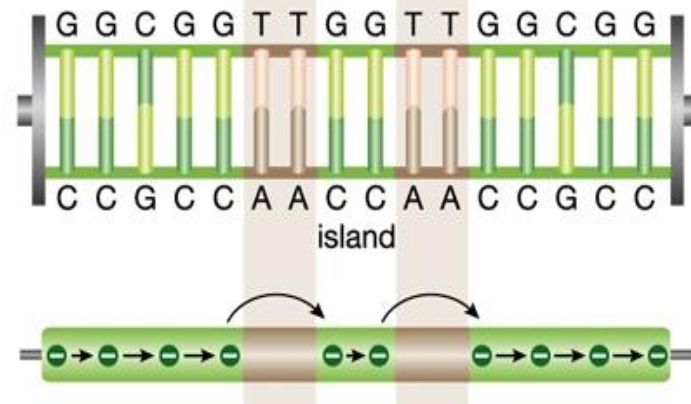
p-type

n-type



p-type

n-type



Важна последовательность

Важна вода, связанная с ДНК

Разные свойства в вакууме и атмосфере

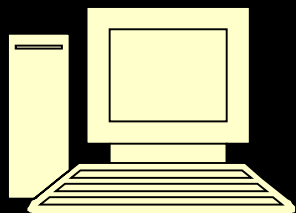
На шаг ближе к ДНК-электронике\

DNA electronics a step closer

- Исследователи улучшили электропроводность ДНК с помощью простых химических модификаций. Их работа может проложить путь для создания ДНК-микросхем.
- Просто замена аденина на deaza-аденин (Z)увеличила скорость переноса заряда на три порядка.



Вычисления на основе ДНК: блочная сборка



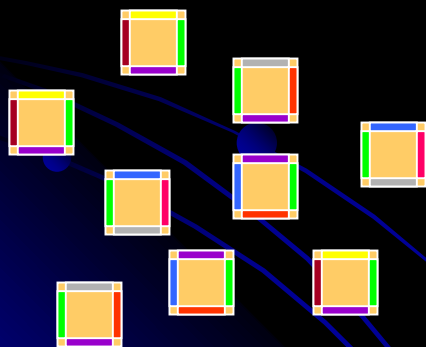
+



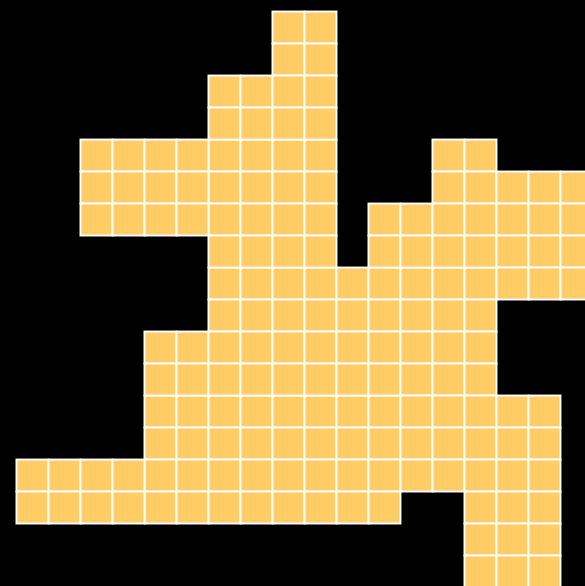
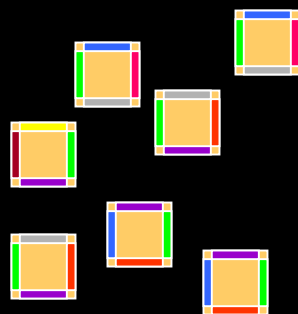
решение

Программа

Исходные данные



+



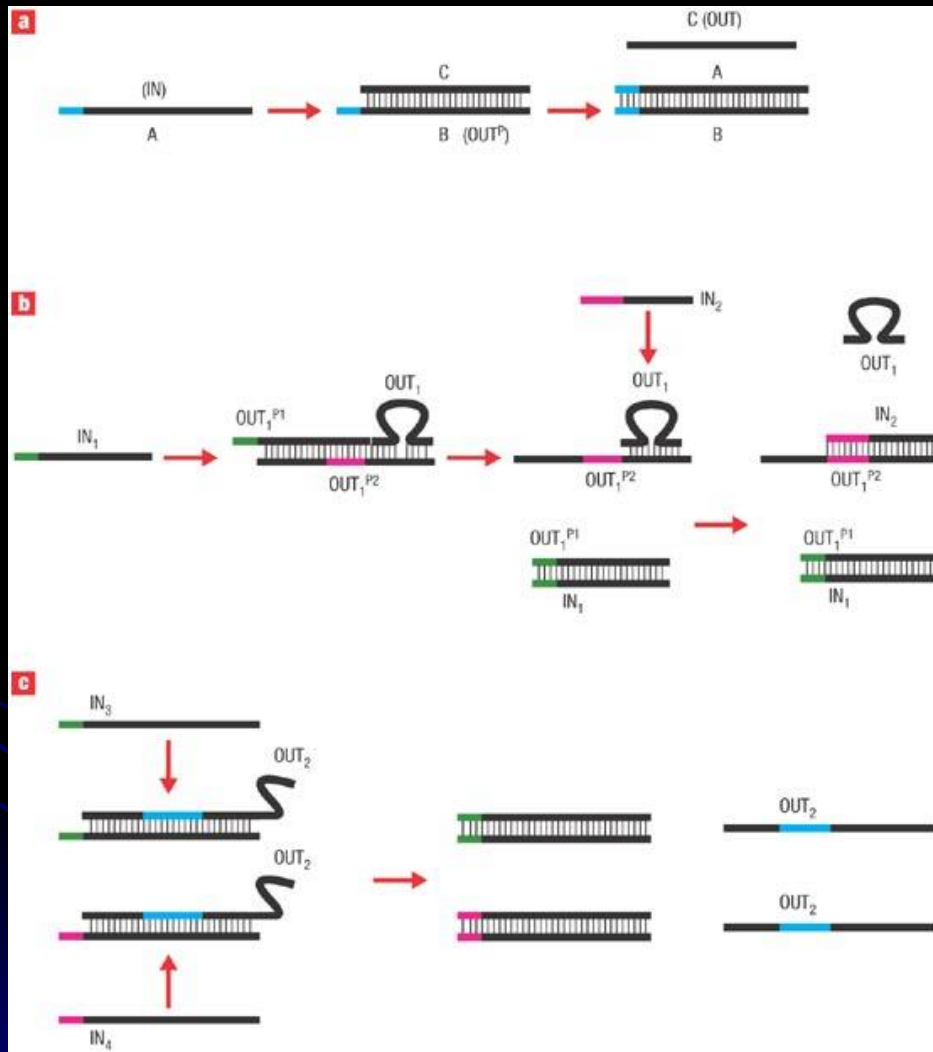
Программа

Исходные данные

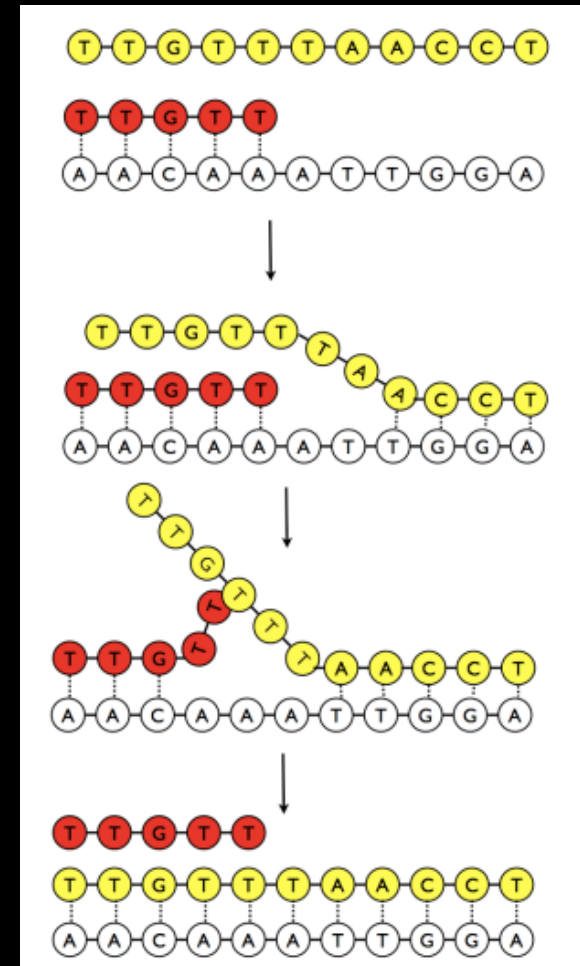
решение

Вычисления на основе ДНК: вытеснение цепи

А



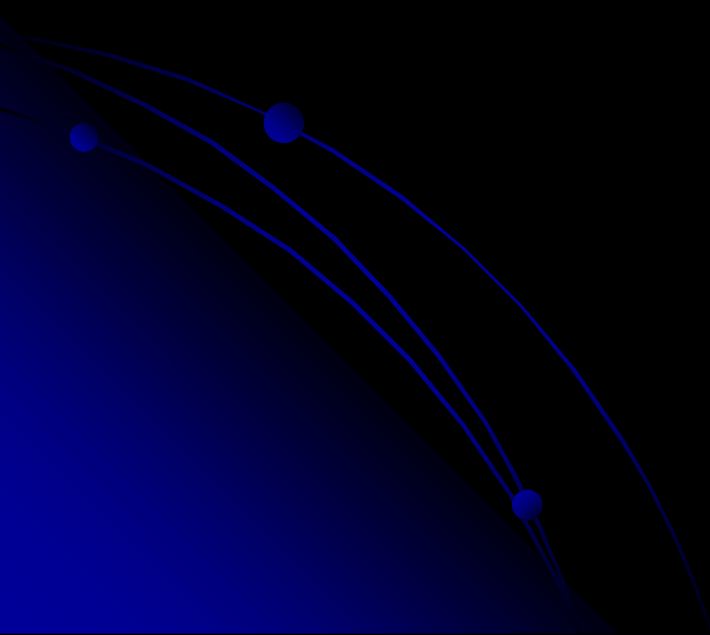
Б



а, замена цепи является основой логических операций. Входная нить ДНК (ввод информации), связывается с фиксатором нити В (несвязанная часть цепи В, участвующая в образовании дуплекса ВС) и вытесняет нить С, которая представляет собой выходные данные. Логические операции «и» (b) и «или» (c) могут быть образованы различными комбинациями процесса в (a).

Нанокомпьютер, который использует ДНК, чтобы хранить информацию и выполнить сложные вычисления.

- Главная выгода использования компьютеров на основе ДНК- решение сложных проблем - различные возможные решения создаются одновременно. Это известно как **параллельная обработка**. Люди и большинство электронно-вычислительных машин попытаются решить проблему - один процесс за один раз (линейная обработка).
- В перспективе больше чем 10 триллионов молекул ДНК может вписаться в область, не большую чем 1 кубический сантиметр. Так компьютер ДНК мог бы держать 10 терабайт данных и выполнить 10 триллионов вычислений за один раз.



Вычисления на основе ДНК: на основе комплементарных взаимодействий.

Задача коммивояжера (Adleman (1994), Science 266 (11))

Нужно выбрать самый короткий путь и побывать в каждом городе только один раз.



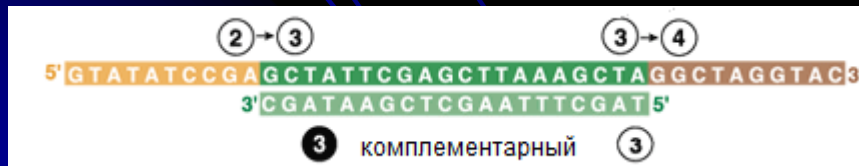
1. Каждому городу присвоим уникальную последовательность ДНК

② 5'-TATCGGATCGGTATATCCGA-3'
③ 5'-GCTATTTCGAGCTTAAAGCTA-3'
④ 5'-GGCTAGGTACCAGCATGCTT-3'

2. Каждому пути присвоим свою уникальную последовательность, объединяя последовательности городов:

② → ③ 5'-GTATATCCGAGCTATTTCGAG-3'
③ → ④ 5'-CTTAAAGCTAGGCTAGGTAC-3'

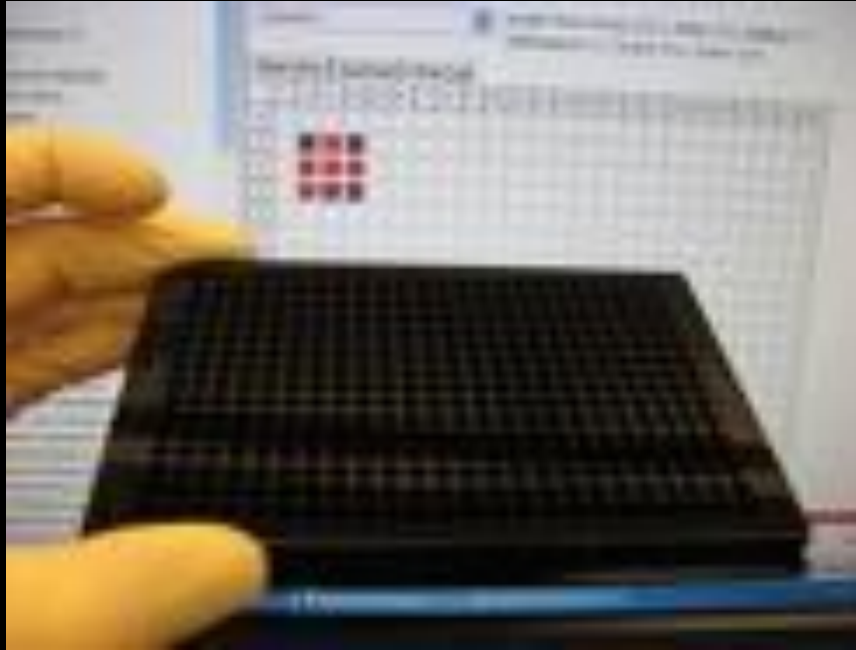
3. Мгновенная генерация всех решений добавлением последовательностей комплементарных последовательностям городов



4. Отбор правильного решения (физическими методами)

“Эти компьютеры не будут конкурировать с вычислением на основе кремния с точки зрения скорости, но их преимущество состоит в том, что они могут использоваться в жидкостях, таких как образец крови или в теле, и принимать решения на уровне единственной клетки.”

MAYAI и MAYAII

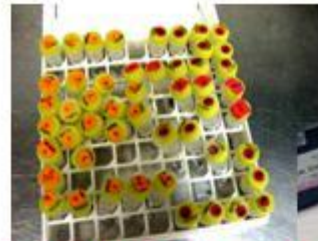
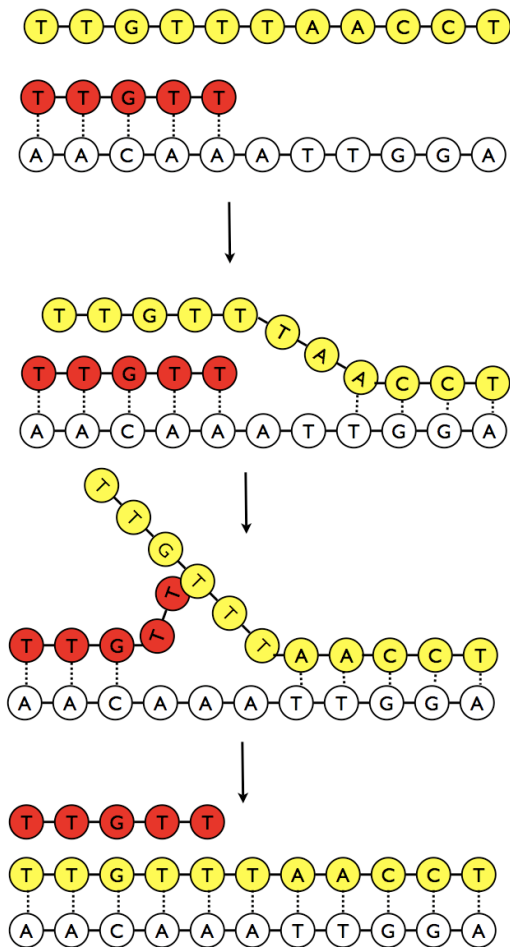


Состоит из девяти колодцев, расположение которых напоминает сетку для игры в крестики нолики.

Каждый колодец содержит ДНК, которые синтезированы с "красной" или "зеленой" флуоресцентной краской.

Каждый шаг занимает приблизительно 30 минут.

Замена цепи:



Selection of logic gates

Mixing Fluorescent outputs

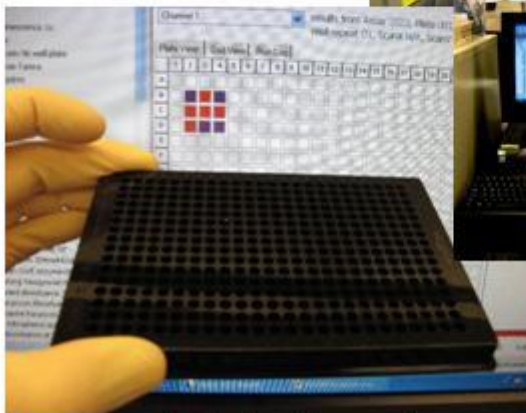


Preparing gate mixes & inputs

Joanne adding inputs



Distributing MAYA-II into wells

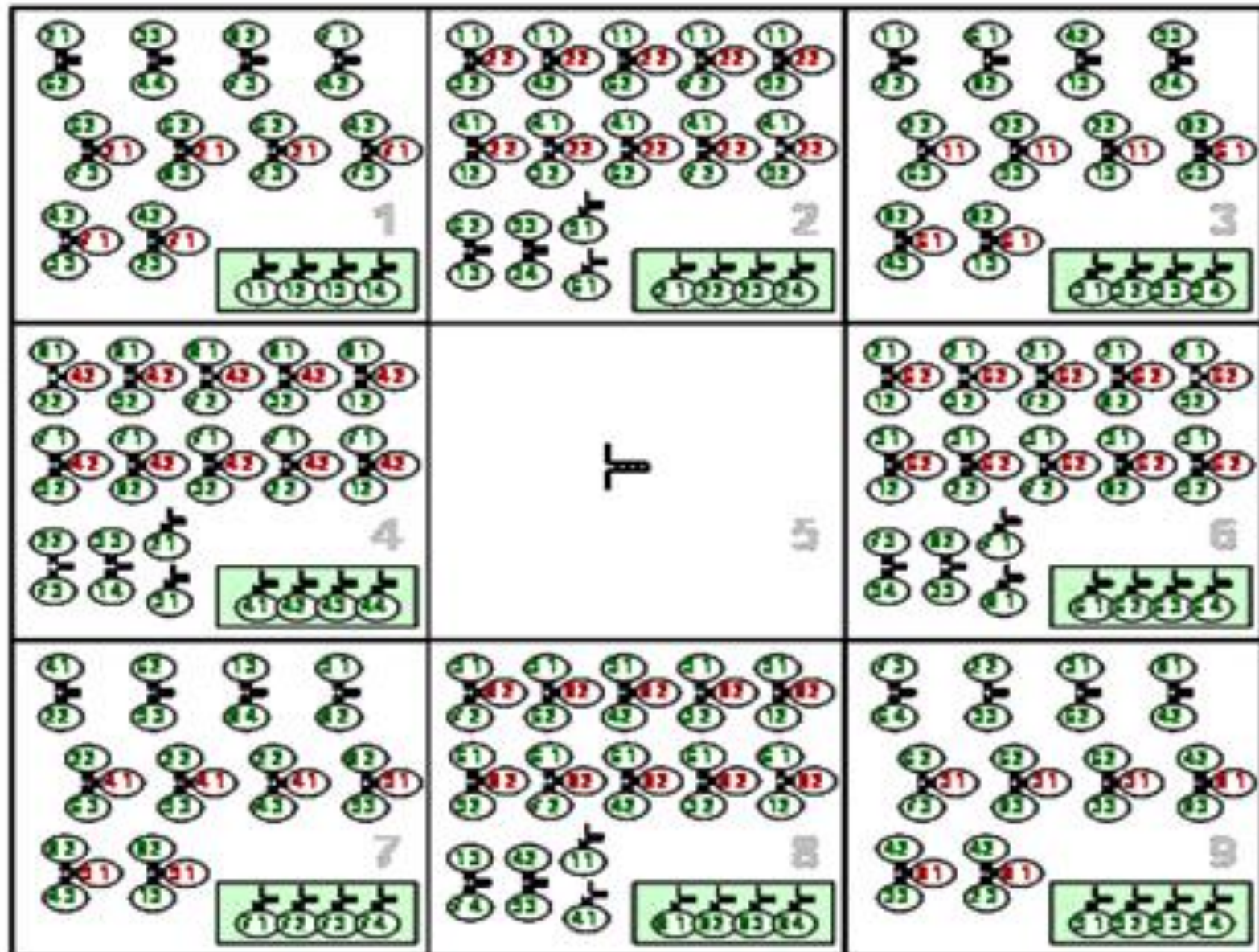


Analyzing the results

Reading the fluorescence

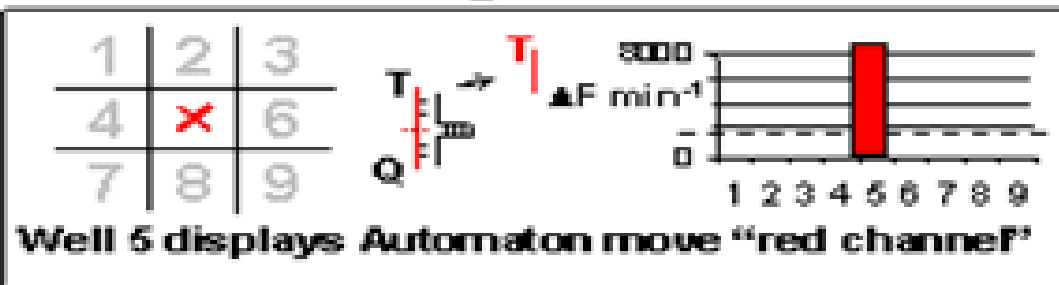


A. MAYA-II gate distribution



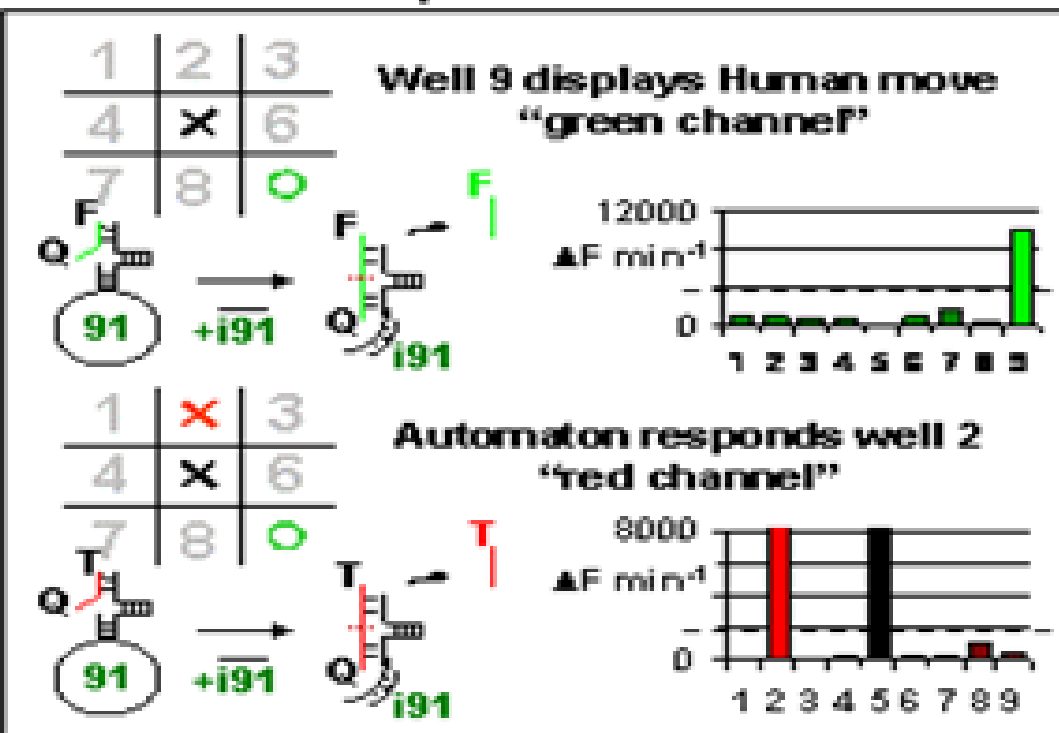
B. Example game:

0. Automaton goes first - well 5



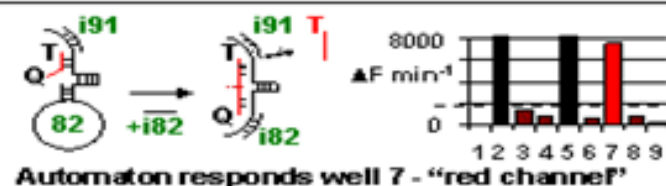
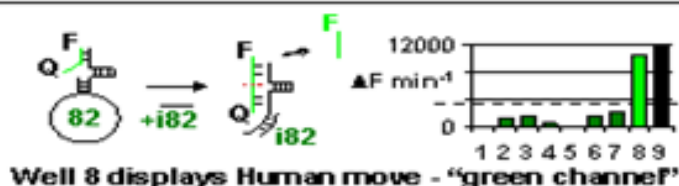
1. Human chooses well 9

- Adds input i91 to all wells



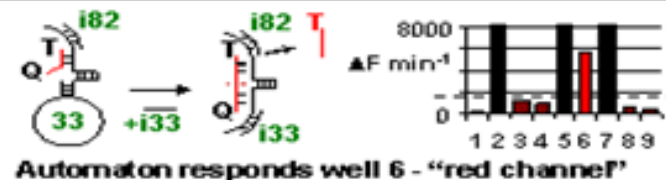
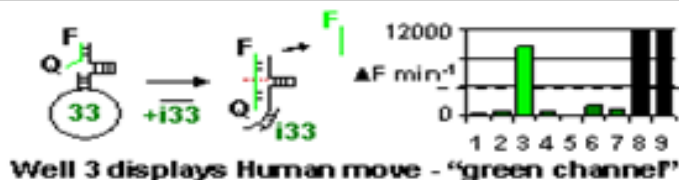
2. Human chooses well 8 – adds i82

1	X	3
4	X	6
X	O	O



3. Human chooses well 3 – adds i33

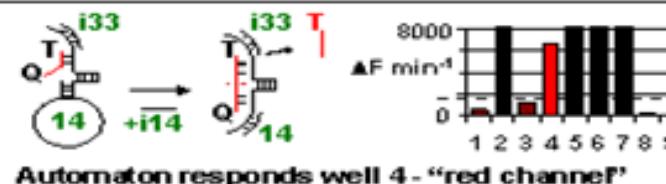
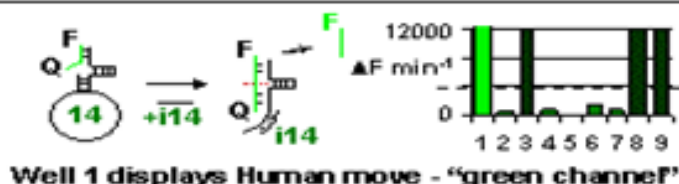
1	X	O
4	X	X
X	O	O



4. Human chooses well 1 – adds i14

O	X	O
X	X	X
X	O	O

Automaton wins!



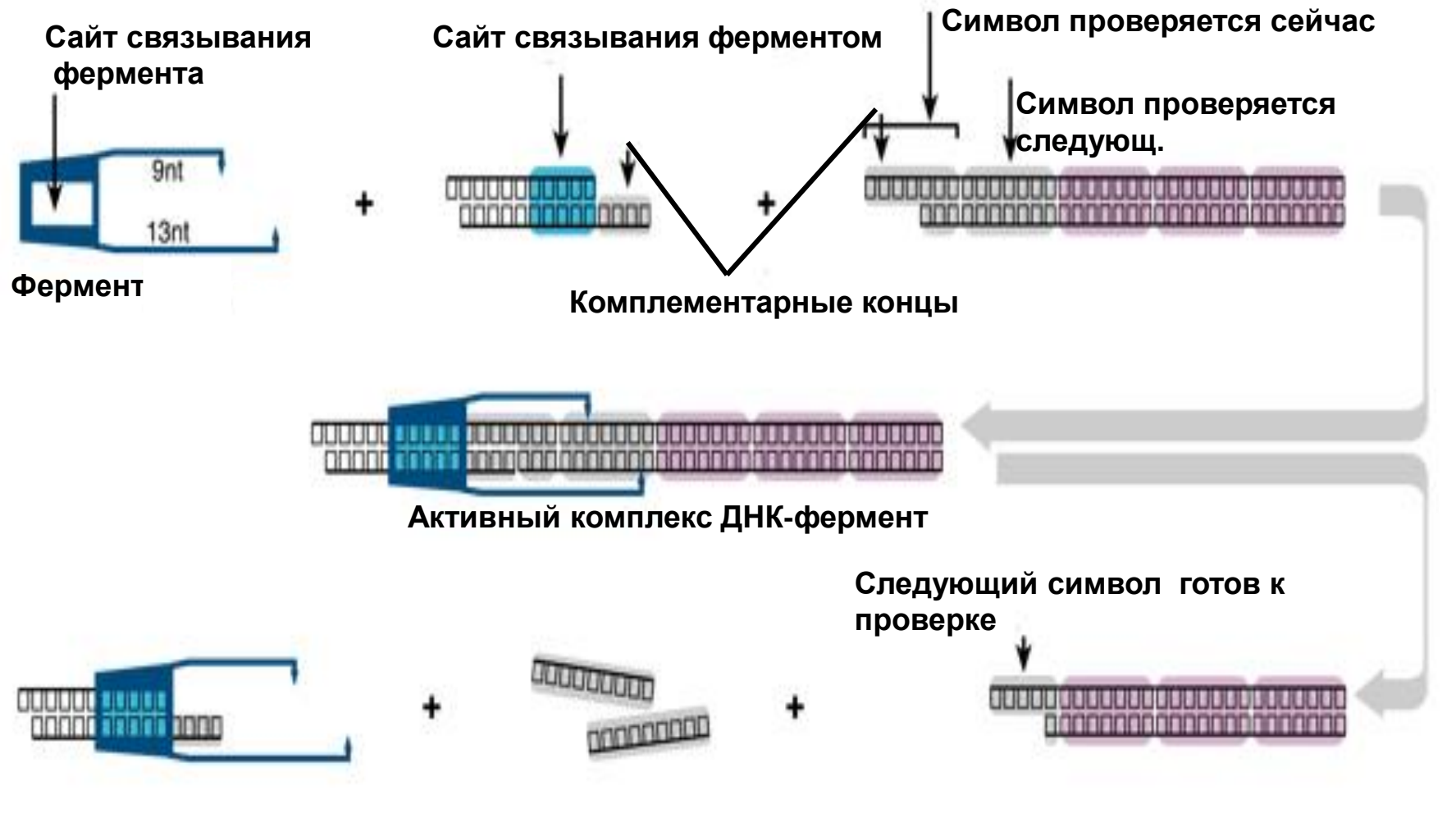
Использование последовательности DNAzyme приводит к расширению возможностей вычислений

- DNAzyme: вычислительное устройство – логические ворота
- DNAzyme: переход к вероятностным автоматам и недетерминированным автоматам

Другие возможности использования DNAzyme :

- Маршрутизатор - DNAzyme: для программируемого направления nanostructures
- DNAzyme -швейцар : для загрузки и разгрузки транспортируемых наночастиц
- DNAzyme –лекарства : может быть запрограммирован, чтобы ответить на суперэкспрессию различных мРНК, работает без использования любых ферментов белка.

● Конечный биоавтомат Бененсона-Шапира



**ДНК система,
способная к выполнению простых логических выводов.**

Nature Nanotechnology 4, 642 - 648 (2009)

- Компилятор переводит факты, правила и вопросы в их молекулярные представления и впоследствии управляет автоматизированной системой, которая собирает логические выводы и предоставляет результат.
- Этот опытный образец - первый простой язык программирования с выполнением молекулярного масштаба.

Задача: Человек смертен. Бог - нет. Сократ –человек. Вопросы: Смертен ли Сократ? Кто смертен?

- Используем молекулярные представления фактов
- Человек (Сократ) и правило, такое как Смертный (X) Человек (X) (Каждый Человек Смертен)
- Система может ответить на вопросы, такие как Сократ смертен? и Смертный (X)? (Кто Смертен?) и др .

Универсальная ДНК система,
способная к выполнению простых логических операций.

Задача о Сократе (*Nature Nanotechnology* 4, 642 - 648 (2009)):

Человек смертен. Сократ – человек. Смертен ли Сократ?

Предположение:

5' AATCCCTATATA 3' Т
| | | |
ATATAT Ф

Смертен?

Вопрос:

5' 3' 5' 3'
TTTAAACCCGGG 3'
| | | | | | | |
AAATTTGGGCCCATATAT 5'
3'

Сократ

Значение:

5' TATATATATATATTAGGG
| | | | | | | |
3' ATATATAATCCC

TT TAA
GG GC

Вспомогательная :

5' CCCGGGTTTAAA 3'

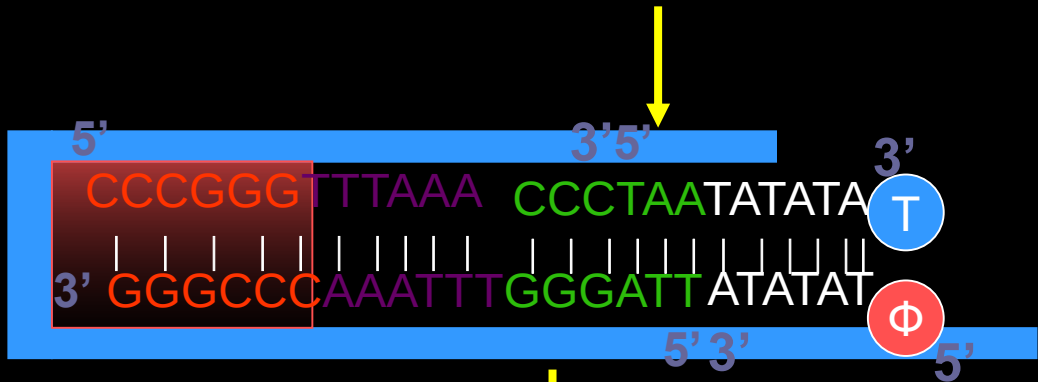
Сократ - человек.

1. Сократ человек? Проверка:



5' CCCGGGTTTAAA 3'
|||||
3' GGGCCCAAATTTGGGATT 5'

5' CCCTAATATATA T 3'
|||||
ATATAT Φ 5'

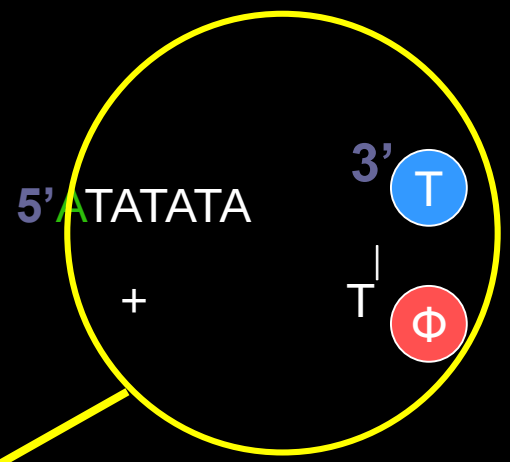


5' CCCGGGTTTAAA 3'
|||||
GGGCCCAAATTTGGGATT 5'

+

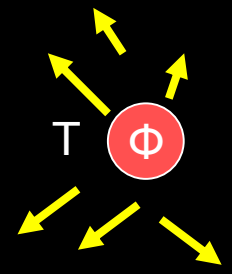
5' CCCTA 3'

3' ATATA 5'



5' ATATATA

3' T



Molecular representation of propositions, implications and queries

Proposition molecule:



Предположение

Query molecule:



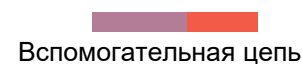
Вопрос

Implication molecule:



Утверждение

Auxiliary strand



Вспомогательная цепь

Reducing a query with a proposition

Specification:

Query:



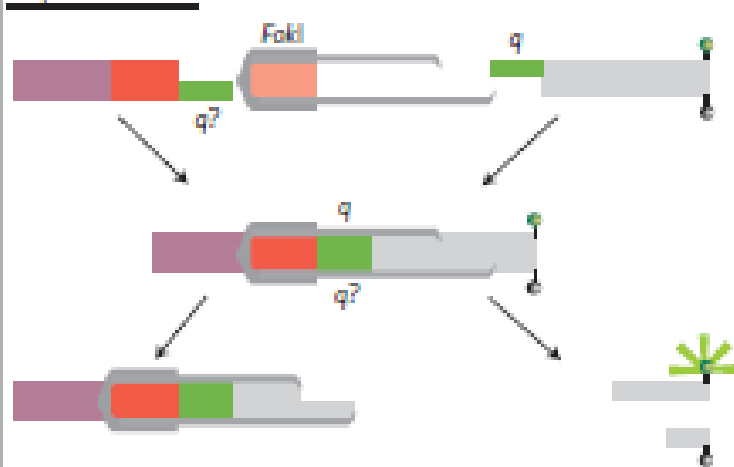
Proposition:



Answer:



Implementation:



Reducing a query with an implication

Specification:

Query:



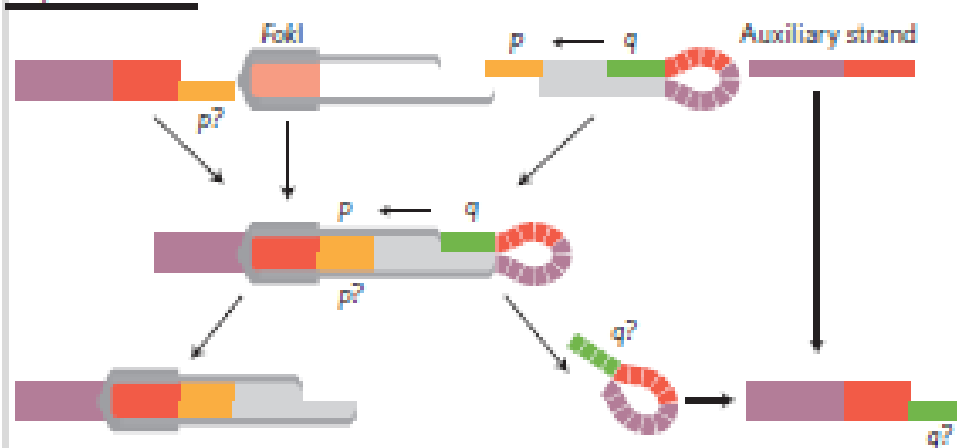
Implication:

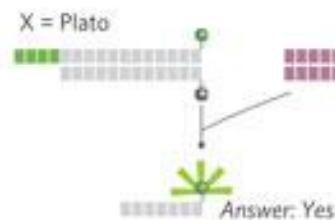
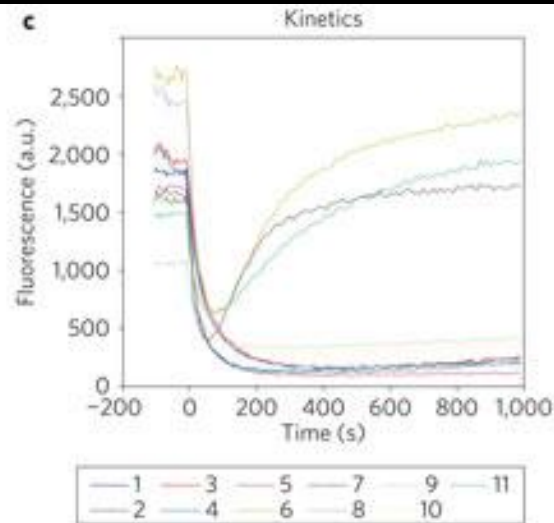


Reduced query:

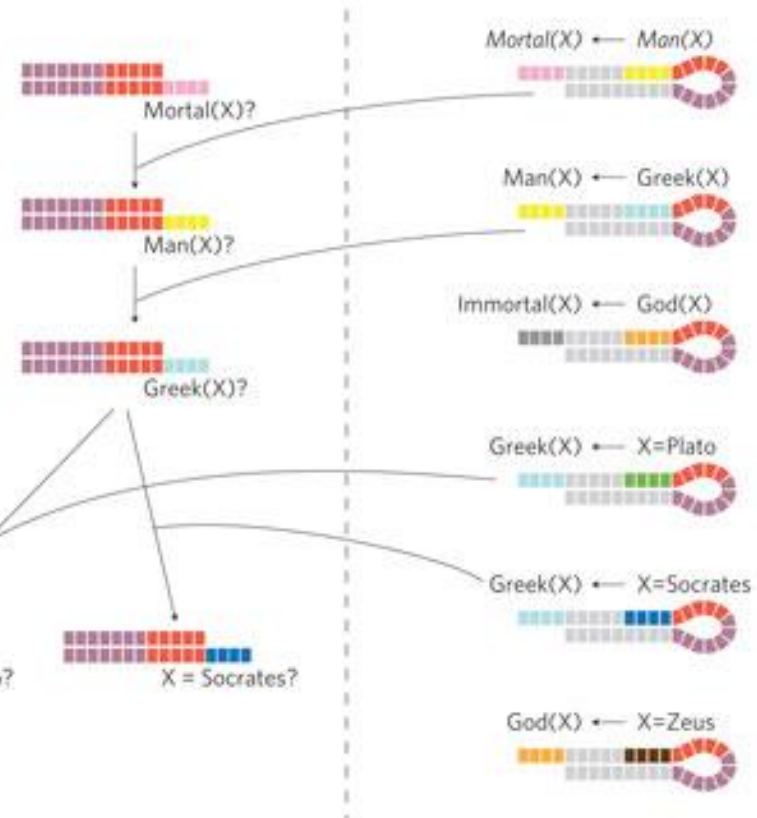


Implementation:





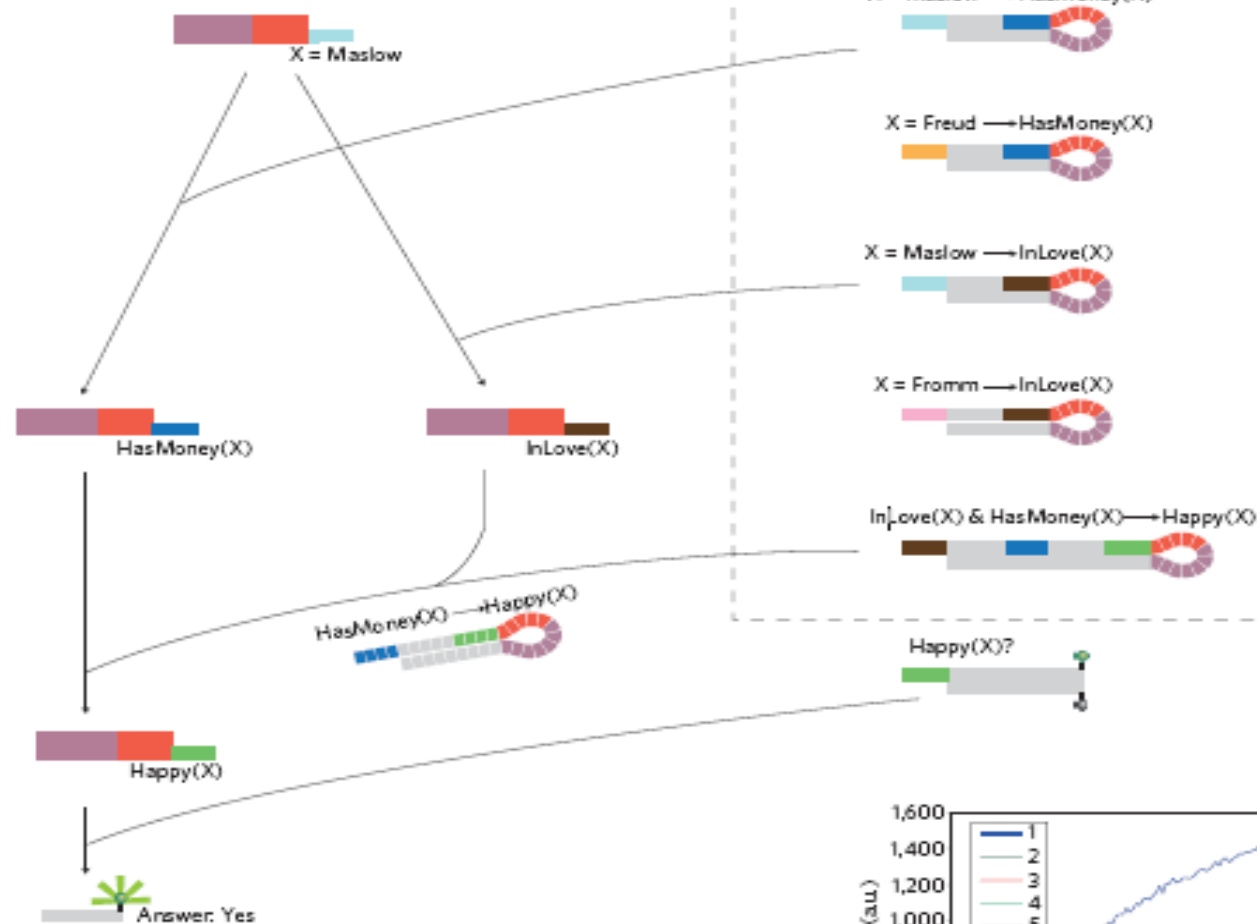
a Answering the query *Mortal(Plato)?* with a logic program



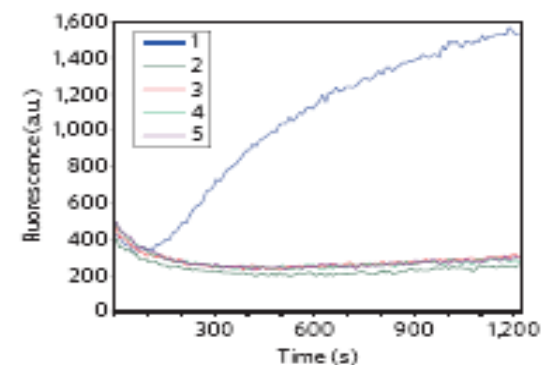
b

	Program	Query	Capillary electrophoresis
1	$Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Socrates)$	$Mortal(Socrates)?$	No (26nt)
2	$Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Plato)$	$Mortal(Plato)?$	
3	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Greek(Socrates)$	$Mortal(Socrates)?$	Yes (17nt)
4	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Greek(Plato)$	$Mortal(Plato)?$	
5	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Plato)$	$Mortal(Socrates)?$	No (26nt)
6	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Plato)$	$Mortal(Plato)?$	
7	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Socrates)$	$Mortal(Socrates)?$	Yes (17nt)
8	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Man(X) \leftarrow Greek(X), Greek(Socrates)$	$Mortal(Plato)?$	
9	$Mortal(X) \leftarrow Man(X), Man(X) \leftarrow Greek(X), God(Zeus)$	$Mortal(Zeus)?$	No (26nt)
10	$God(Zeus)$	$Immortal(Zeus)?$	
11	$Immortal(X) \leftarrow God(X), God(Zeus)$	$Immortal(Zeus)?$	

Answering the query $\text{Happy}(\text{Maslow})?$ with a logic program

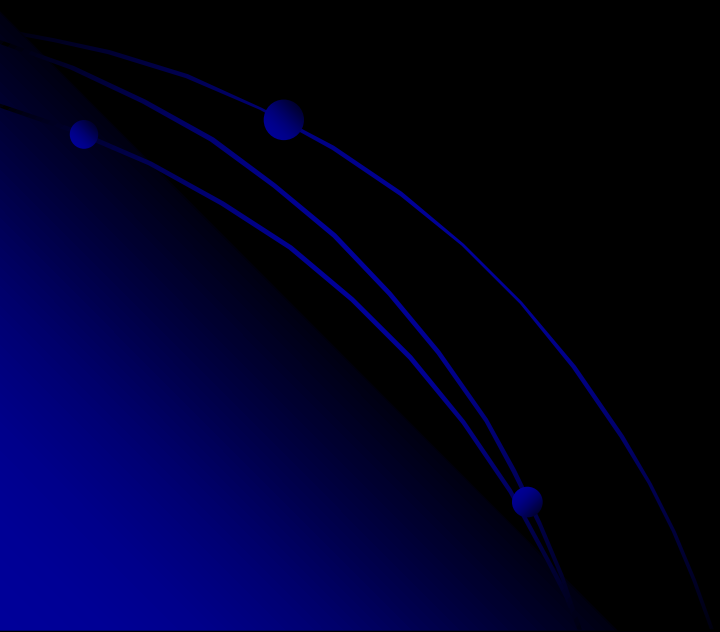


	Program	Query
1	$\text{in_love}(\text{Maslow}), \text{Has_Money}(\text{Maslow}),$ $\text{in_love}(X) \wedge \text{Has_Money}(X) \rightarrow \text{Happy}(X)$	$\text{Happy}(\text{Maslow})?$
2	$\text{in_love}(\text{Maslow}), \text{in_Love}(X) \wedge \text{Has_Money}(X) \rightarrow \text{Happy}(X)$	$\text{Happy}(\text{Maslow})?$
3	$\text{Has_Money}(\text{Maslow}), \text{in_Love}(X) \wedge \text{Has_Money}(X) \rightarrow \text{Happy}(X)$	$\text{Happy}(\text{Maslow})?$
4	$\text{Has_Money}(\text{Freud}), \text{in_Love}(X) \wedge \text{Has_Money}(X) \rightarrow \text{Happy}(X)$	$\text{Happy}(\text{Freud})?$
5	$\text{in_Love}(\text{Fromm}), \text{in_Love}(X) \wedge \text{Has_Money}(X) \rightarrow \text{Happy}(X)$	$\text{Happy}(\text{Fromm})?$



Автономный молекулярный компьютер для логического контроля экспрессии генов

Nature 429, 423-429 (27 May 2004)



Вычисления на основе ДНК

Пример применения:

Автономный молекулярный компьютер
для логического контроля экспрессии генов

мРНК,
изменяющиеся
при болезни



Рак легкого

ASCL1↑ & *GRIA2*↑ & *INSM1*↑ & *PTTG*↑ ➔

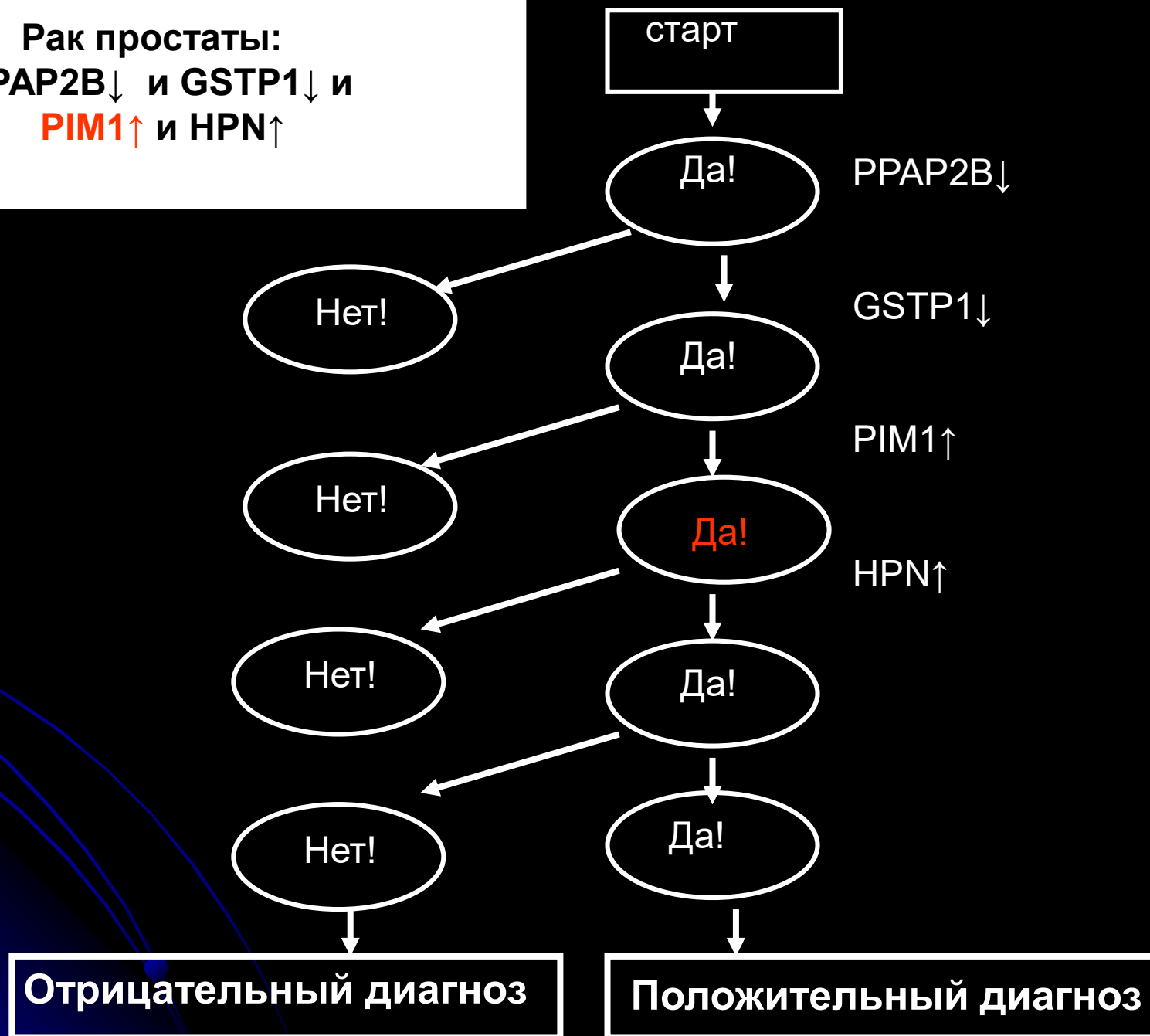
Administer TCTCCCAGCGTGCGCCAT

PPAP2B↓ & *GSTP1*↓ & *PIM1*↑ & *HPN*↑ ➔

Administer GTTGGTATTGCACAT

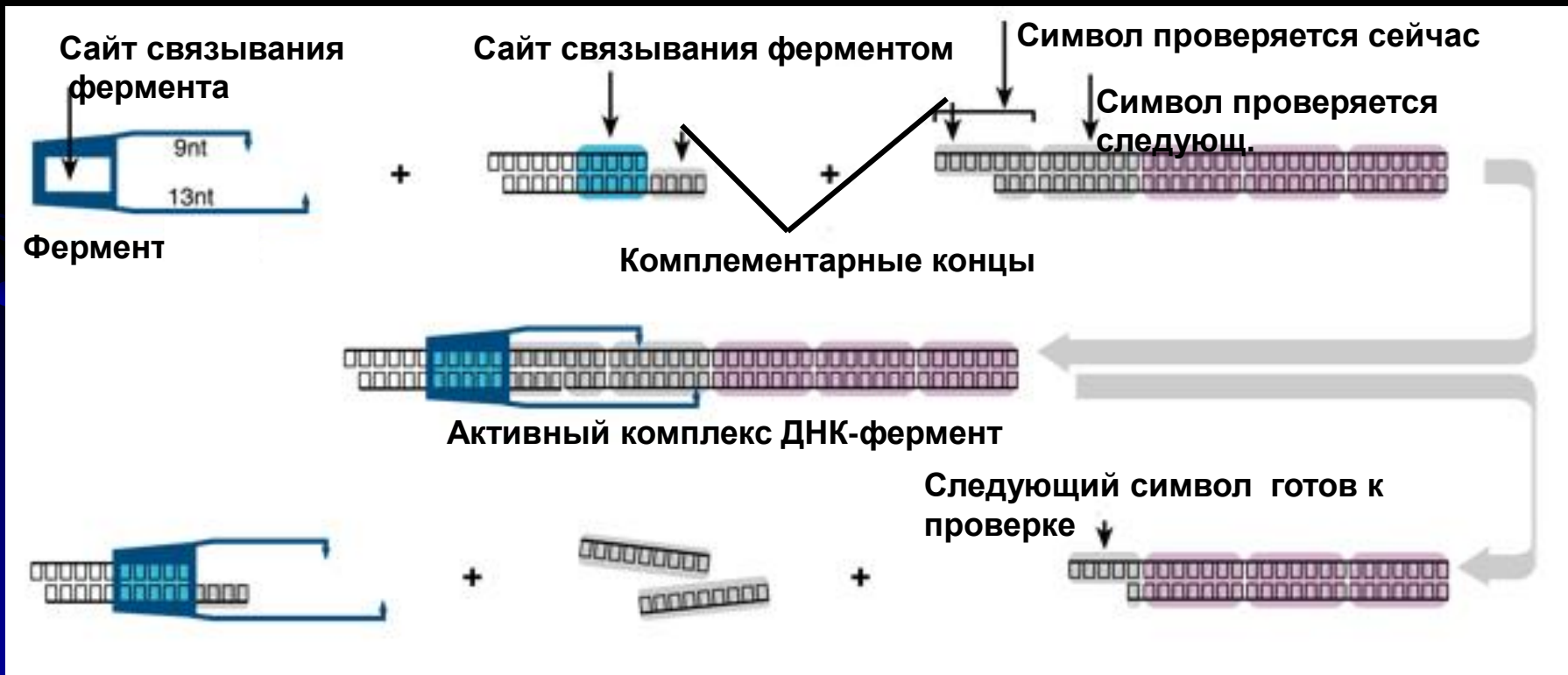
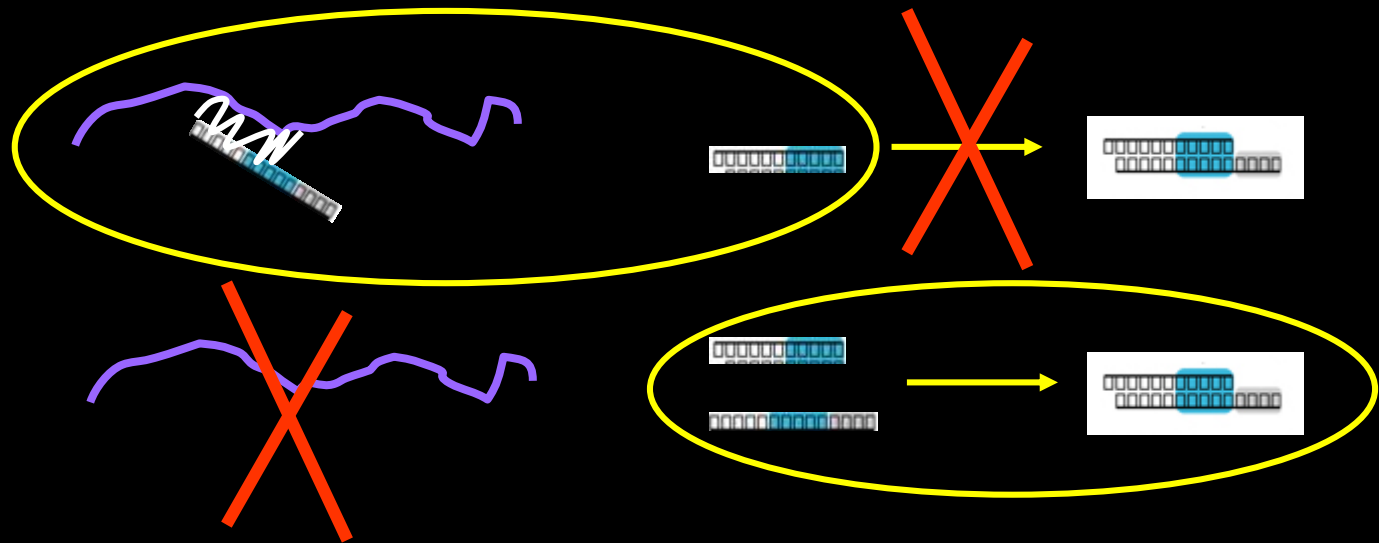
Рак простаты

Рак простаты:
PPAP2B↓ и GSTP1↓ и
PIM1↑ и HPN↑

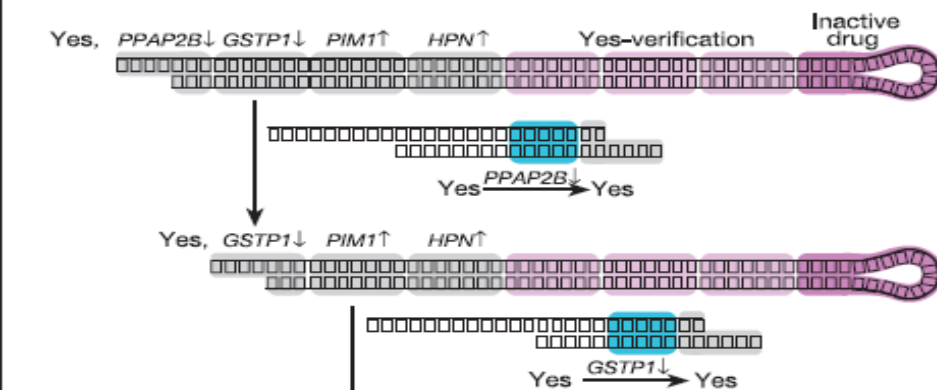


PPAP2B

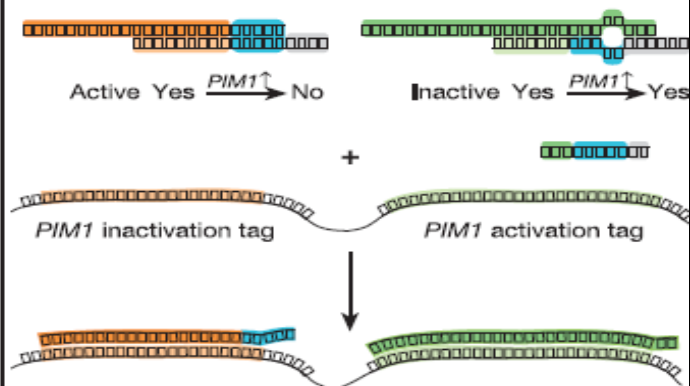
PPAP2B↓



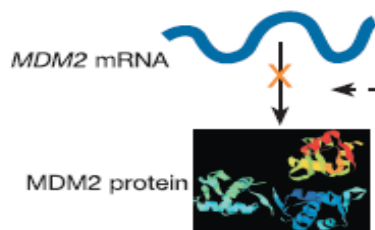
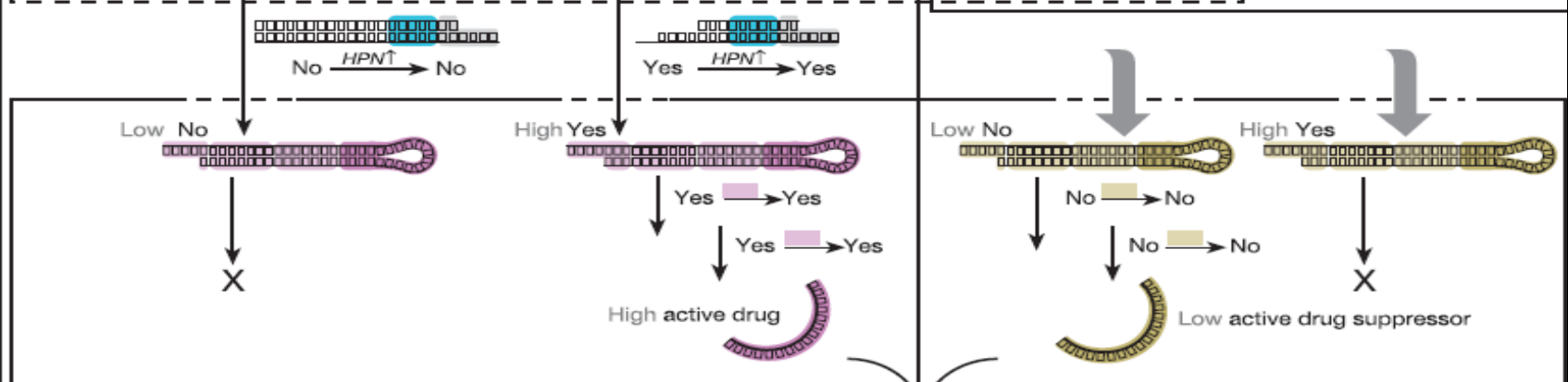
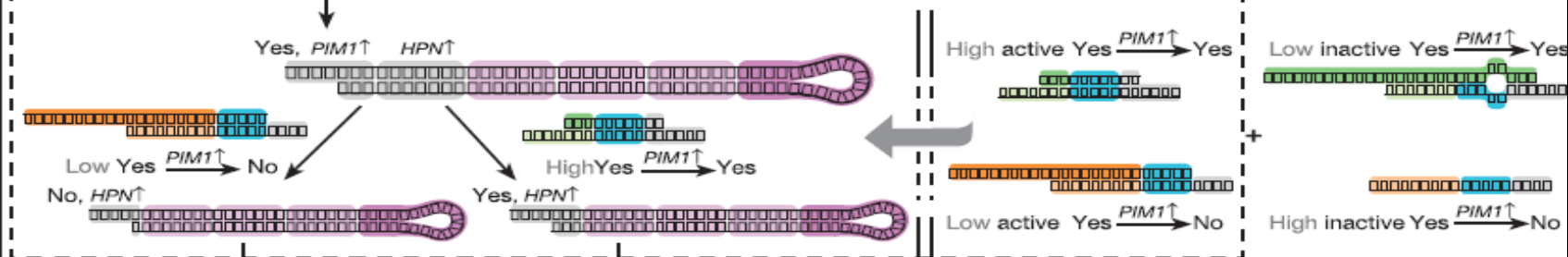
a Computation module: logical analysis of disease indicators



b Input module: software regulation by mRNA levels



c Probabilistic check for *PIM1*↑ indicator



High administered drug

Low suppressed drug

d Output module: drug administration