

УДК 577.38;004.0031

БИОКОМПЬЮТЕРЫ: РЕШАЕМЫЕ ЗАДАЧИ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2020 г. П. М. Готовцев^{1,*}, Д. А. Кириллова¹, Р. Г. Васильев¹

¹ Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: gotovtsevpm@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

После доработки 29.04.2020 г.

Принята к публикации 13.05.2020 г.

Представлен обзор и проведен анализ подходов, направленных на создание вычислительных систем на основе биологических компонентов – биокомпьютеров. Рассмотрены подходы к вычислениям как с использованием молекул ДНК, так и с использованием живых клеток. Проведен анализ каждого из описанных подходов, отмечены основные преимущества и недостатки. На сегодня существует ряд факторов, существенным образом ограничивающих данное направление. В первую очередь, это отсутствие четко выделенных вычислительных задач, на которых было бы показано, что какой-либо из биокомпьютеров обладал бы значительным преимуществом перед современными вычислительными системами. Во-вторых, фундаментальным ограничением является низкая скорость самого процесса вычислений, ограниченная скоростью биохимических реакций. Отмечено, что ДНК-компьютеры обладают рядом интересных особенностей, которые могут стать причиной для их дальнейших исследований и разработок.

DOI: 10.1134/S1992722320010033

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Вычисления с использованием белковых молекул
 2. Компьютеры на основе нуклеиновых кислот
 3. Вычисления в отдельных клетках
 4. Многоклеточные биокомпьютеры
 5. Решаемые задачи
 6. Обсуждение
- Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Термин “биокомпьютер” гораздо чаще ассоциируется с научной фантастикой, чем с наукой. Это связано как с отсутствием законченного устройства со всеми характерными атрибутами современного компьютера, так и с отсутствием единого подхода для создания такой вычислительной машины. Существует значительный объем научных работ, направленных на реализацию вычислений с использованием различных биологических объектов – отдельных ферментов [1, 2], ДНК [3–5] или РНК [6] и даже целых клеток [7–9]. Причинами такого разнообразия подходов являются высокая сложность биологических систем [10, 11] и их способность самостоятельно хранить

и перерабатывать информацию [12, 13]. Все эти факторы дают возможность активно искать в живых системах подходы к созданию вычислительных систем на самых разных уровнях организации. Отметим, что существуют многоклеточные системы, способные выступать в роли вычислительных, самой эффективной из которых является мозг [14]. В связи с чем обсуждается использование распределенных вычислений между клетками с различной функциональной нагрузкой [15]. На рис. 1 показано разнообразие подходов в плане размера используемых компонентов, которое изучается и анализируется для создания биологических вычислительных систем.

Современный компьютер отличается рядом важнейших особенностей, таких как наличие способов ввода и вывода информации, редактируемой памятью, и самое важное – способностью реализовывать широкий спектр различных алгоритмов [16]. Если говорить о биокомпьютере, то необходимо учитывать все указанные выше элементы, чтобы считать, что речь идет именно о компьютере. В то же время существует большое количество подходов и разработок, демонстрирующих отдельные компоненты, на основе которых в перспективе возможно попробовать создать биокомпьютер. Далее рассмотрим решения, о которых можно говорить как о компьютере, и пер-

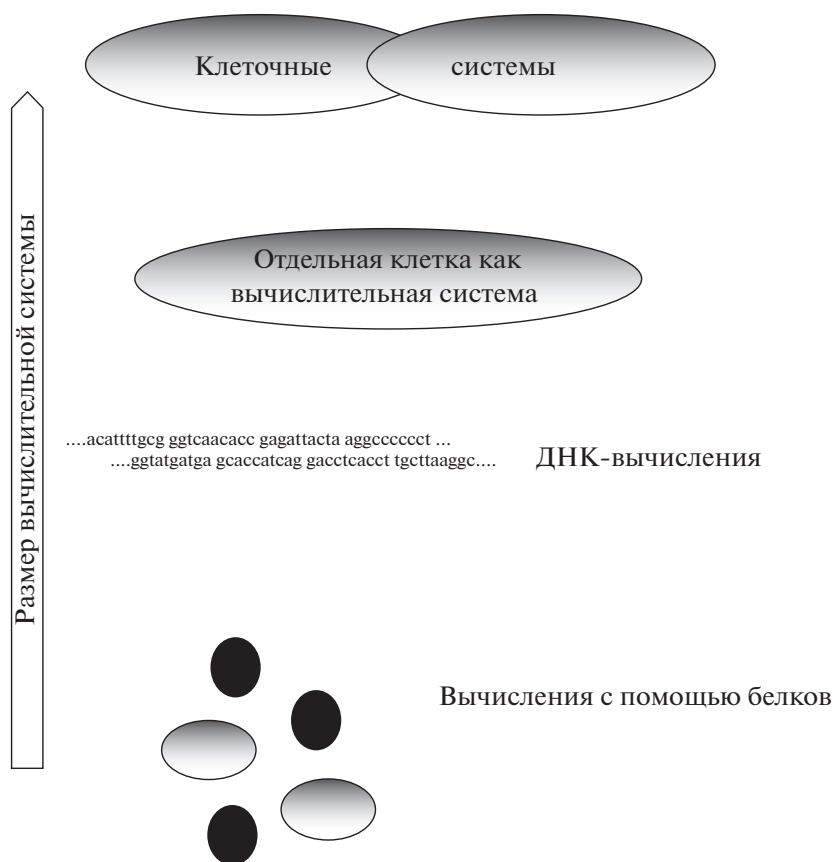


Рис. 1. Разные уровни организации живых систем, которые исследуются с целью реализации биовычислений.

спективные подходы, которые могут стать компонентом компьютера. Рассмотрим начнем в соответствии со схемой, представленной на рис. 1, начиная с наименьших по размеру компонентов.

1. ВЫЧИСЛЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ

Белки являются наиболее интересным классом биомолекул для создания вычислительных систем. Множество вариантов структуры, каталитические свойства, способность участвовать в электрохимических процессах дают широкие возможности для поиска и создания компонентов для биокомпьютеров. Однако сложности с предсказанием структуры белков по аминокислотной последовательности [17] в значительной степени тормозили проектирование белковых вычислительных систем. Тем не менее в последнее время появился ряд работ, направленных на создание биологических компонентов, которые могли бы выступать в роли компонентов вычислительных систем и в первую очередь транзисторов.

Возможность использования металлопротеинов в роли транзисторов – одно из перспективных направлений, которое активно обсуждалось в начале 2000-х годов [18, 19]. Так, в [18] показано, что за счет возможности участия в окислительно-восстановительных реакциях азурин может выступать в роли своего рода биотранзистора. Однако эксплуатация такого транзистора возможна лишь в водной среде определенного химического состава, и частота его работы сильно лимитируется скоростью окислительно-восстановительных процессов. Тем не менее такое устройство могло бы обсуждаться для аналоговых цепей, которые вызывают серьезный интерес со стороны синтетической биологии [20].

Антитело, соединенное с двумя наночастицами золота, также демонстрирует свойства, характерные для транзистора [21]. Более того, добавив в систему квантовую точку, авторы продемонстрировали возможность закрытия/открытия разработанного ими биотранзистора по оптическому сигналу.

Каскады ферментативных реакций можно использовать в качестве логических элементов и выстраивать на этом системы логического вывода

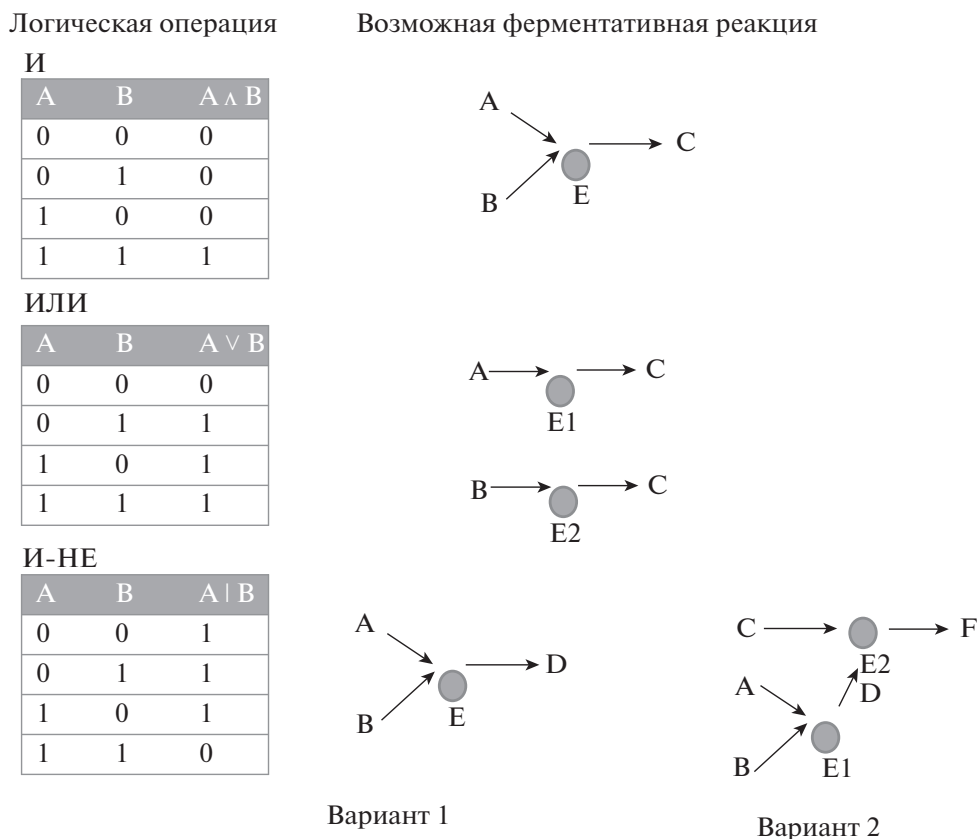


Рис. 2. Варианты логических элементов на основе ферментативных реакций. E, E1, E2 – ферменты; A, B, C, D, F – интермедиаты.

[2, 5]. На рис. 2 представлены некоторые простейшие варианты реализации логических элементов с помощью ферментативных реакций. Отметим, что таких вариантов много для каждого из звеньев, и целью таблицы является продемонстрировать теоретическую реализуемость данного подхода.

Элемент “И” может быть представлен в виде простейшей ферментативной реакции биосинтеза либо АТФ-зависимой ферментативной реакцией. Во втором случае фермент получает из вещества А вещество С, затратив аденозинтрифосфат (АТФ), за который можно принять вещество В. Элемент “ИЛИ” можно реализовать с помощью двух реакций, делающих из близких веществ тот же продукт. Элемент И-НЕ можно реализовать так же, как И, только считать продукт D нулем. Либо можно использовать двухферментную систему, где наличие вещества А является выходом, равным единице, а вещества В, равным нулю. Чтобы появилось вещество F, должно образоваться вещество D, которое участвует в ферментативной реакции с С. Для образования вещества D нужны А и В. Как видно из сказанного выше, теоретически такие схемы

разрабатываются просто, однако подбор всех компонентов будущей логической цепи является сложной задачей, особенно с учетом обязательного условия по детектируемости выходных значений [2].

Значительным шагом в преодолении указанных сложностей с системами на основе белков стало создание синтетических белковых логических цепей [1]. В данной работе авторы предложили *de novo* синтезированные небольшие белки, с помощью которых реализовали основные логические элементы. Очевидно, что уже в ближайшем будущем стоит ждать работ с различными логическими схемами на основе данного подхода.

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи и кажущуюся простоту создания логических элементов, полноценного вычислительного устройства на базе белков создано не было.

2. КОМПЬЮТЕРЫ НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Молекула ДНК вызывает значительный интерес в качестве основы для создания вычислитель-

ной системы. Во-первых, молекула кодирует в своей первичной структуре информацию и этот код легко считываем. Во-вторых, возможно считывать информацию с одной молекулы сразу в нескольких местах. В-третьих, возможно разрезать молекулу ДНК с помощью рестриктаз по определенным сайтам с образованием липких концов [22]. Таким образом, появляется теоретическая возможность получить гигантскую параллельность вычислений, используя множество молекул [23, 22]. В связи с этим наиболее нашумевшими демонстрациями биовычислительных систем стали ДНК-компьютеры.

Первые работы в данной области опубликованы в 90-х годах, сразу была показана возможность реализации параллельных вычислений теоретических задач, относящихся к NP-полным [24, 25]. Предложенные в ранних работах подходы основаны на активном использовании полимеразной реакции (ПЦР) и лигаз. Лигирование проводилось по липким концам. При этом кодирование выбиралось авторами непосредственно под выбранное ими решение. В данных работах кодирование базировалось на размерах цепочек ДНК различных добавляемых в реакционную смесь молекул. Такой подход был обусловлен единственным доступным способом прочтения итогов вычислений – путем примерного определения количества пар оснований с помощью электрофореза в геле. Добавление рестриктазы *FokI* или аналогов, способных разрезать ДНК с образованием липких концов, существенно повышало вариативность образующихся молекул и дало возможность вводить данные с использованием более длинных молекул ДНК [26, 27]. Важно отметить, что все вычисления проводятся за счет реакций с молекулами ДНК без проведения процессов транскрипции и трансляции. Таким образом, работа первых ДНК-компьютеров включала в себя следующие стадии:

- разработка системы кодирования и синтез молекул ДНК;
- выбор биохимических подходов к проведению реакций, подбор лигаз и рестриктаз;
- проведение множества параллельных реакций;
- ПЦР и электрофорез для фиксации результата вычислений.

Выбор такой схемы во многом обусловлен тем, что процесс секвенирования, несмотря на появление нанопоровых секвенаторов, до сих пор остается достаточно длительным и трудоемким [28, 29], даже по сравнению с описанными выше стадиями. Кроме того, значительные сложности вызывало направленное редактирование молекул ДНК, комбинация рестрикции с образованием

липких концов/лигирование оказалась наиболее простой и доступной большому количеству лабораторий.

В данном подходе молекулы ДНК выступают в роли и памяти, и системы кодирования. Исходными молекулами и/или подбором ферментов задается алгоритм. При этом уже показана возможность реализации ряда классических задач вроде задачи коммивояжера с использованием ДНК-компьютеров [6, 24, 26, 30]. Также показана возможность вычисления квадратного корня, используя бинарные операции с молекулами ДНК [31].

Расширить возможности описанного выше подхода возможно не только за счет модификации системы кодирования, но и за счет использования новых молекулярно-биологических подходов. Так, в [32] комбинируют ПЦР и сайт-направленный мутагенез, при этом авторы выбрали весьма не тривиальный подход к кодированию на основе языка Thue [33]. Данный язык относится к так называемым эзотерическим языкам программирования и по сути представляет собой нулевой тип в иерархии Хомского [34]. Используя подобные нестандартные подходы, авторам удалось добиться возможности проводить процессы во множестве реакционных пробирок, также продемонстрировав возможность решать NP-полные задачи. Кроме того, авторы доказывают, что разработанная ими система может быть отнесена к недетерминированным машинам Тьюринга, категории машин, которые теоретически способны решать NP-полные задачи [35, 36].

Рассмотрим техническую сторону обсуждаемых выше подходов. Серьезным недостатком всех этих систем является значительное время между вводом информации (сбором всех нужных молекул в пробирки) и прочтением результата (проведение гель-электрофореза). Если прибавить к этому синтез необходимых молекул ДНК, т.е. подготовку информации к вводу, то получится, что это время может составлять порядка десяти часов. Отметим, что речь идет об одном цикле вычисления. На сегодня возможны автоматизация и роботизация всех требуемых процессов [37] настолько, что человеку требуется задать программу для работы всех систем по приготовлению реагентов и проведению реакций, установить емкости с расходными веществами и материалами. Однако это не приведет к существенному сокращению времени работы, так как лимитирующими факторами является само время протекания необходимых реакций. Упрощенно весь процесс вычислений представлен на рис. 3а.

Важной особенностью работы [32] является то, что благодаря выбранной системе кодирования и подходу к проведению ПЦР и сайт-направ-

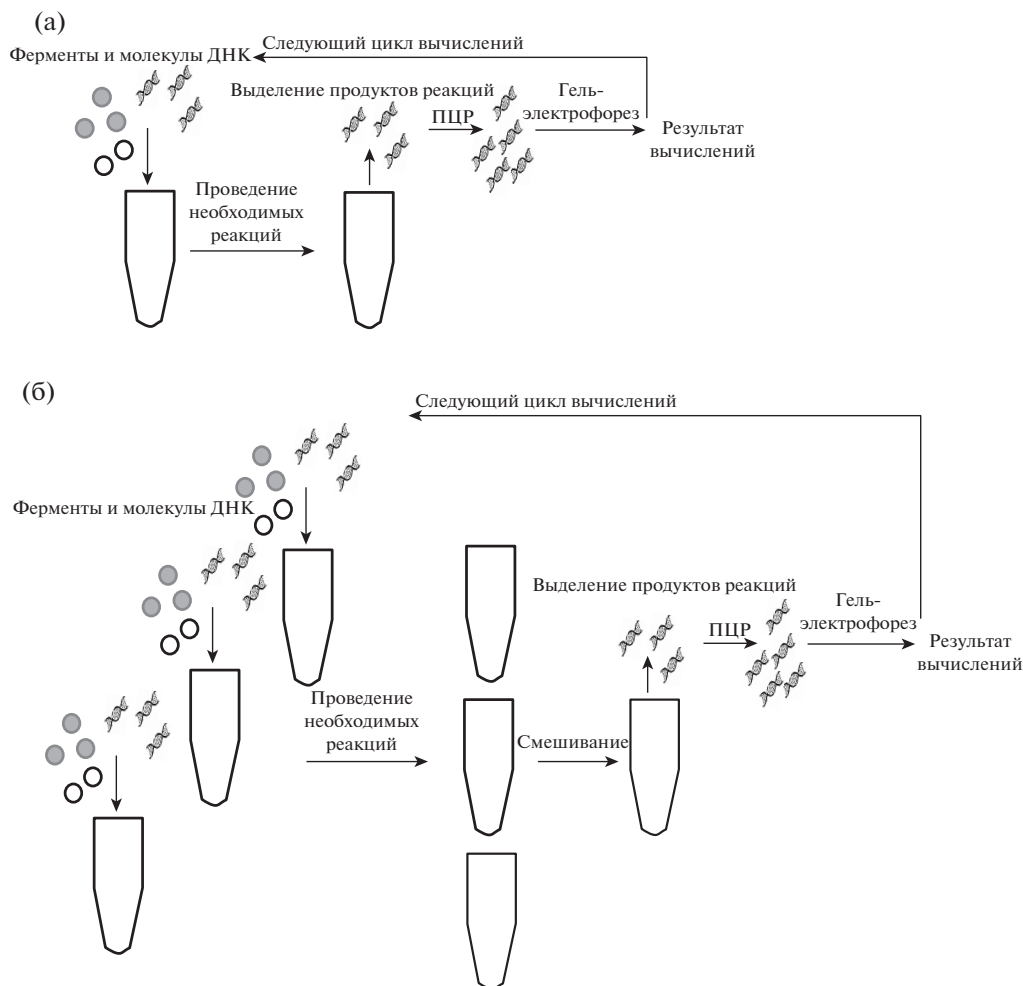


Рис. 3. Схематичное представление работы ДНК-компьютера: а – при обычном кодировании; б – при кодировании, позволяющем распределить процесс на различные емкости.

ленного мутагенеза авторам удалось добиться возможности разбивать процесс вычисления на параллельные, не дублирующие друг друга реакции (рис. 3б). Таким образом, процесс вычислений возможно проводить в многолуночных планшетах, проводя параллельно сотни различных реакций. Это приводит к интересной особенности ДНК-компьютера – усложнение задачи приводит не к увеличению времени вычислений, а к увеличению занимаемого для вычислений пространства.

Перспективы развития ДНК-вычислений авторы [32] связывают в первую очередь с адаптацией системы редактирования CRISPR/Cas9 для *in vitro*-редактирования молекул ДНК для замены или в дополнение к сайт-направленному мутагенезу. Со времени своего появления данная система претерпела ряд усовершенствований, которые существенно повысили ее точность, эффективность применения в различных организмах и рас-

ширили возможности по редактированию ДНК [38–40]. В связи с чем можно ожидать развития работ в области создания ДНК-компьютеров, но уже с использованием системы CRISPR/Cas9.

Очевидно, что серьезнейшим недостатком всех описанных выше ДНК-компьютеров является долгое время работы при расчете по одному алгоритму. К этому стоит прибавить постоянный расход реагентов, высокую стоимость автоматизации и роботизации этого процесса. Кроме того, на выходе ответ содержится в молекулах ДНК, следовательно, для его анализа требуется провести ряд действий, чтобы перевести его в электронный вид.

Если говорить о ДНК-компьютерах со всеми атрибутами именно компьютера, о которых было сказано, то на сегодня описанный выше подход является единственным. В то же время существует ряд работ, в которых используются вычислительные особенности молекул ДНК.

Так, в [41] показана возможность создания логических элементов с использованием молекул ДНК. В данной работе молекулы иммобилизуются на подложке и проводимые с этими молекулами реакции с использованием АТФ и дополнительных ДНК-сенсоров позволяют реализовывать логический вывод. Важное преимущество этого подхода — выходом является электрический сигнал, который в дальнейшем легко обрабатывать.

Еще одним перспективным направлением является ДНК-нанотехнология — создание различных нанобъектов (оригами, молекулярных машин и т.д.) с использованием молекул ДНК [42]. Теоретически изменяя морфологию ДНК-структур под действием тех или иных внешних факторов и различных ферментов, можно открывать/закрывать доступ к функциональным участкам молекулы и выстраивать на этом вычислительный процесс.

Таким образом, существуют научные заделы в области молекулярной биологии, нанотехнологии и биохимии, которые позволили бы в значительной степени продвинуться в разработке более совершенных ДНК-компьютеров.

3. ВЫЧИСЛЕНИЯ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

В живых клетках происходит множество процессов, которые можно использовать как базу для проведения вычислений [7, 43, 44]. Хотя в литературе отдельные клетки и особенно нейроны называют компьютерами, но если рассматривать термин компьютер исходя из тех предпосылок, о которых говорилось выше, то очевидно, что говорить о клетке-компьютере преждевременно. Рассмотрим подходы, направленные на создание синтетических систем в клетках, которые могут позволить проводить отдельные вычисления, а возможности использования данных подходов для создания перспективных вычислительных устройств с различными клетками рассмотрим в следующем разделе.

Регулирование работы генов представляет собой прекрасную природную систему, с помощью которой можно проводить различные вычисления [45, 46]. Развитие методов генетической инженерии дало возможность создавать подобные регулируемые системы и генерировать ответ, чаще всего, в виде биосинтеза флуоресцентных белков [47, 49].

Наиболее распространенным подходом является разработка генетических логических цепей [48, 50, 51], которая является важной частью современной синтетической биологии [52]. В основе этого метода лежит возможность регулирова-

ния процесса транскрипции за счет использования репрессоров и активаторов, а также процесса трансляции, используя РНК-переключатели [48, 53]. При этом можно последовательно выстраивать каскады реакций, с помощью которых реализовывать стандартные логические операторы [50]. Таким образом, можно реализовать генетическую логическую сеть, благодаря которой клетка сможет делать логическую обработку нескольких входных сигналов (химические вещества, добавленные в среду) и генерировать выходной сигнал за счет биосинтеза [54, 55].

Данный подход широко используется для разработки биосенсоров [15], создания перспективных штаммов-продуцентов [48] и при разработке функциональных материалов, содержащих бактерии [56, 57]. Его главным преимуществом является относительная простота в разработке и реализации за счет использования программного обеспечения для проектирования генетических логических цепей и накопленных больших библиотек биочастей, компонентов для этих цепей [50, 58–60]. Отметим, что в качестве базы для программного обеспечения для разработки генетических логических цепей использовалась та же среда Verilog, которая активно используется в электронике [50].

Процессы в живых организмах носят аналоговый характер, но задача их математического моделирования для последующего создания является более сложной в силу многообразия протекающих в клетках взаимосвязанных процессов [61]. Тем не менее в этой области ведутся многочисленные исследования, а также работы по созданию аналоговых синтетических цепей в клетках [20, 62]. Для моделирования процессов активно используются методы теории автоматического управления и теории аналоговых электрических цепей [20, 63–66].

Все перечисленные в данном разделе подходы являются важной областью синтетической биологии, так как нацелены на создание новых для организма генетических цепей, которые придадут организму новые функции [20, 50]. Все эти подходы основываются на таких инженерных подходах, как теоретические основы электроники и теория автоматического управления.

Отметим, что возможности по интеграции в клетку большого количества новых генетических цепей ограничены. Работа цепи — это постоянный биосинтез, требующий ресурсов и энергии [67, 60]. Очевидно, что клетка получает ресурсы из окружающей среды, однако ее способности к их потреблению не бесконечны. Таким образом, даже если клетка находится в богатой питательной среде, то часть потребляемых ею ресурсов бу-

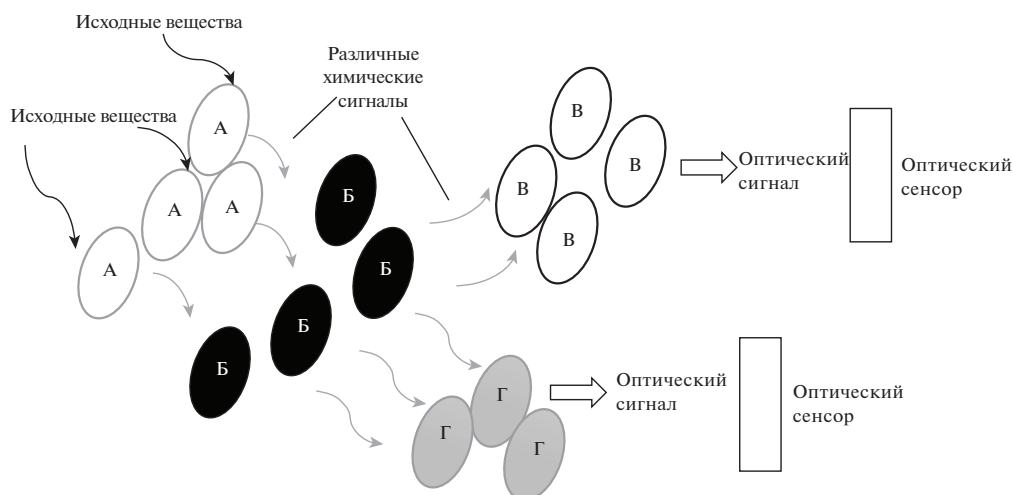


Рис. 4. Вариант создания вычислительной системы на основе клеток микроорганизмов с различными генетическими логическими цепями.

дет расходоваться на работу цепи и, следовательно, меньше ресурсов будет использоваться на все остальные внутриклеточные процессы. Вопрос, сколько новых, не связанных с жизнедеятельностью клетки конкретного микроорганизма, генов можно в эту клетку вставить, остается открытым. Сомнительно, что клетку бактерий или дрожжей получится превратить в вычислительную машину с тысячами логических элементов. Более перспективным подходом является создание синтетической клетки, в которой процессы поддержания жизнедеятельности будут связаны с вычислительными и оптимизированы функции транспорта питательных веществ в клетку. При этом специальным образом должна быть подобрана среда, существенно обогащенная аминокислотами. В [68] создана синтетическая бактериальная клетка и продемонстрирована принципиальная возможность синтеза минимального генома *de novo* и замены в бактерии всей ДНК на синтетическую. Данный эксперимент сопровождался разработкой математической модели, которая описывала внутриклеточные процессы [61]. Таким образом, в перспективе разработка синтетических клеток с использованием стандартных базовых микроорганизмов может быть реализована в соответствии с базовым инженерным подходом: разработка математической модели, ее исследование и только потом работа с клетками.

Другим подходом к использованию модифицированных клеток для вычислений является распределение вычислительных задач между клетками, что приводит к клеточным системам (рис. 2).

4. МНОГОКЛЕТОЧНЫЕ БИОКОМПЬЮТЕРЫ

Высокая эффективность работы мозга вызывает значительный интерес исследователей к поиску биологических энергоэффективных вычислительных систем [14]. Однако при сегодняшнем уровне исследований можно обсуждать только системы на основе различных одноклеточных микроорганизмов.

В природе микроорганизмы образуют биопленки, причем они могут включать в себя множество различных организмов с разными свойствами. В одной биопленке можно обнаружить как фототрофные микроорганизмы вроде микроводорослей, так и различные бактерии и дрожжи, между которыми существуют активные взаимодействия [69–71]. Микроорганизмы синтезируют биополимеры для матрикса и обмениваются химическими сигналами, которые регулируют существование всей биопленки [69, 70]. Свойства биопленок не могли не привлечь внимание биотехнологов. Сегодня как естественно выращенные биопленки, так и системы с иммобилизованными микроорганизмами активно используются в различных областях, от очистки сточных вод до биотехнологического производства [72, 73]. Именно способность микроорганизмов в биопленках обмениваться химическими сигналами, кворум-сенсинг биопленок, может быть основой для создания клеточных вычислительных систем [15]. В настоящее время активно развиваются подходы в части синтетической биологии для управления биопленками [74].

Рисунок 4 схематично показывает общий подход к созданию подобной вычислительной системы. Основа данного подхода – это распределение вычислений между клетками и передача между

ними сигнала за счет небольших молекул. Каждая из разновидностей клеток А, Б, В и Г содержит собственные генетические логические цепи, для запуска которых необходимо получение химического сигнала. Все вычисления завершаются в клетках В и Г, выходным сигналом из которых является синтез флюоресцентных белков, что фиксируется оптическим сенсором. В целом возможно реализовать выходной сигнал в виде легко детектируемых химических соединений или, что более перспективно, в виде электрохимического сигнала за счет ферментативных окислительно-восстановительных процессов. Значительный опыт накоплен в области микробных биоэлектрохимических систем, включая биотопливные элементы, с иммобилизацией микроорганизмов на различных электропроводящих материалах [75–79]. Данный опыт позволяет говорить о том, что существуют значительные заделы для регистрации такого рода сигналов.

Биоэлектрохимические сигналы проще детектировать, они также являются аналоговыми, следовательно, можно перейти к аналоговым вычислениям в клетках. Существует ряд работ, посвященных математическому моделированию микробных биотопливных элементов и получению корреляции между концентрацией субстрата или субстратов и электрическим сигналом [80–82].

5. РЕШАЕМЫЕ ЗАДАЧИ

В [24, 25, 32] было показано, что ДНК-компьютеры теоретически способны решать NP-полные задачи. Многие задачи из этой категории успешно решаются и с помощью существующих вычислительных систем с использованием различных алгоритмических подходов [83–85]. Однако главным преимуществом ДНК-вычислений является то, что с увеличением сложности задачи возможно не увеличивать время вычислений, а увеличивать пространство для вычислений, т.е. количество вовлеченных в вычисление молекул ДНК. Тем не менее анализа теоретических вычислительных ограничений высоко автоматизированного и роботизированного ДНК-компьютера при решении каких-либо задач указанного выше класса не проведено.

Еще одно направление, которое стоит проанализировать с точки зрения использования ДНК-компьютеров, — это эволюционные вычисления и в особенности генетические алгоритмы. Данный вид вычислений становится очень популярным в последние десятилетия для решения целого спектра задач, включая задачи оптимизации [86, 87]. Для работы генетических алгоритмов при решении некоторых задач важную роль играет размер исходной попу-

ляции возможных решений [88]. Однако рост популяции повышает требования к аппаратной базе и увеличивает время вычислений даже с учетом подходов, позволяющих проводить параллельные вычисления [89]. При этом необходимо решать многие задачи, опираясь на большие объемы данных [90, 91], что повышает вариативность исходной популяции и ее размер при использовании генетических алгоритмов. Более того, именно анализ больших данных становится одним из самых востребованных направлений в информационных технологиях сегодня. Как уже говорилось выше, повышение сложности задачи при ДНК-вычислениях решается не за счет использования времени, а за счет использования пространства. При реализации на ДНК-компьютере генетического алгоритма первичная популяция решений может быть закодирована в исходных молекулах ДНК, таким образом может быть использована та возможность параллельных вычислений, которая является еще одним важным преимуществом ДНК-компьютеров. Главной сложностью является синтез большого количества различных молекул ДНК, из которых формируется первичная популяция.

В данном обзоре кроме ДНК-компьютеров рассмотрены подходы к созданию логических цепей с использованием реакций различных белков и пептидов или с использованием подходов синтетической биологии. Все перечисленные решения базируются на существующей и активно используемой вычислительной парадигме, поэтому с точки зрения решаемых вычислительных задач никаких новых перспектив они не привносят. Однако могут найти применение в ряде практических областей, о чем будет сказано далее.

6. ОБСУЖДЕНИЕ

Существует множество подходов к созданию биокомпьютеров, которые могут быть реализованы. Однако ни один из них не доведен до создания полноценной вычислительной машины, что объясняется следующими факторами:

— большое время, затрачиваемое на вычисления. Биологические процессы, которые обсуждались выше, гораздо медленнее в сравнении с современными вычислительными машинами. Причем существует нижний предел времени вычислений, преодолеть который невозможно, так как это время, необходимое на проведение базовых биохимических реакций;

— сложность технической реализации, особенно в случае ДНК-компьютеров. Чтобы какой-то из описанных биокомпьютеров работал так,

чтобы участие человека ограничивалось вводом данных и получением результатов, необходима высокая степень автоматизации и роботизации для работы с микролитровыми объемами жидкостей;

– высокая стоимость вычислений, так как они требуют либо синтеза ДНК, либо использования чистых химических веществ. Кроме того, ДНК-компьютеры в случае их автоматизации и роботизации требуют значительных энергозатрат;

– отсутствие востребованности решения каких-либо задач, которые не решались бы существующими вычислительными средствами;

– сильнейшая конкуренция со стороны как быстро развивающихся традиционных компьютеров, так и перспективных квантовых компьютеров [92, 93].

Таким образом, развитие биокомпьютеров именно в том понимании термина компьютер, который был отражен во введении, крайне заторможено. Важным стимулом к их развитию может стать формулировка вычислительной задачи или спектра задач, которые были бы трудноразрешимыми или требовали бы значительного количества ресурсов от традиционных компьютеров.

Технические трудности в виде большой и сложной роботизации процессов вычислений для ДНК-компьютеров могут быть преодолены в будущем за счет использования микрофлюидных решений. Данная область последние десятилетия активно развивается, включая создание микрофлюидных ПЦР-систем и устройств ДНК-анализа [94–96]. Таким образом, можно ожидать, что накопленный опыт позволит создать решения и для ДНК-компьютеров, в которых одной из ключевых стадий является проведение ПЦР.

Описанные подходы находят широкое применение в самых разных областях. Так, именно вычислительные свойства генетических логических цепей могут быть использованы в системах распределенных клеточных биосенсоров или биоинтерфейсов [15, 97], в качестве компонента умных материалов, демонстрируя обратную связь в виде цветовой индикации [56, 57], в биомедицине как для создания умных лекарств, так и для создания умных материалов [98–101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биокомпьютеры по-прежнему остаются чем-то редко обсуждаемым даже в научных лабораториях. Основным сдерживающим фактором является отсутствие каких-то узко специфичных вычислительных задач, при решении которых какой-либо из биологических подходов оказался бы более эффективен в сравнении с традиционными

вычислительными системами. Однако фундаментальное ограничение по времени вычислений сильно снижает перспективную универсальность биокомпьютеров как средства, которое может быстро дать решение. В то же время исследования в данной области в целом оказали позитивное влияние как на изучение физико-химических свойств ДНК, так и на создание новых подходов в синтетической биологии.

Работа выполнена при поддержке НИЦ “Курчатовский институт” в рамках тематического плана “Разработка технологических решений по созданию бионических имплантируемых сенсорных устройств и метаболических преобразователей энергии”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chen Z., Kibler R.D., Hunt A. et al.* // *Science*. 2020. V. 84. P. 78.
<https://doi.org/10.1126/science.aay2790>
2. *Katz E.* // *Chem. Phys. Chem.* 2019. V. 20. № 1. P. 9.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201800900>
3. *Qian L., Winfree E.* // *Science*. 2011. V. 332 (6034). P. 1196.
<https://doi.org/10.1126/science.1200520>
4. *Regev A., Shapiro E.* // *Nature*. 2002. V. 419. P. 343.
5. *Katz E.* // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2015. V. 34. P. 202.
6. *Faulhammer D., Cukras A.R., Lipton R.J., Landweber L.F.* // *Proc. National Academy Sciences*. 2000. V. 97 (4). P. 1385.
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1385>
7. *Castelli L., Pesenti R., Segrè D.* // *IEEE Life Sci. Lett.* 2016. V. XX(99). P. 0–3.
<https://doi.org/10.1109/LLS.2016.2644648>
8. *Simpson M.L., Saylor G.S., Fleming J.T., Applegate B.* // *Trends Biotechnol.* 2001. V. 19. P. 317.
9. *Yehl K., Lu T.* // *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2017. V. 4. P. 143.
10. *Oltvai Z.N., Barabási A-L.* // *Science*. 2002. V. 298 (5594). P. 763.
<https://doi.org/10.1126/science.1078563>
11. *Kitano H.* // *Science*. 2002. V. 295. P. 1662.
12. *Westerhoff H.V., Winder C., Messiha H.* // *FEBS Lett.* 2009. V. 583 (24). P. 3882.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.018>
13. *Hartwell L.H., Hopfield J.J., Leibler S., Murray A.W.* // *Nature*. 1999. V. 402 (6761). P. S47.
<https://doi.org/10.1038/35011540>
14. *Kovalchuk M.* // *Nanotechnologies in Russia*. 2011. V. 6. № 1–2. P. 1.
<https://doi.org/10.1134/S1995078011010149>
15. *Gotovtsev P.M., Konova I.A.* // 2019 International Conference on Sensing and Instrumentation in IoT Era (ISSI). IEEE. 2019. P. 1.
<https://doi.org/10.1109/ISSI47111.2019.9043737>

16. Turing A.M. // *Mind*. 1950. V. 59 (236). P. 433.
17. Senior A.W., Evans R., Jumper J. et al. // *Nature*. 2020. V. 577 (7792). P. 706.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1923-7>
18. Alessandrini A., Salerno M., Frabboni S., Facci P. // *Appl. Phys. Lett.* 2005. V. 86 (13). P. 1.
<https://doi.org/10.1063/1.1896087>
19. De Silva A.P., Uchiyama S. // *Nature Nanotechnol.* 2007. V. 2. P. 399.
20. Sarpeshkar R. // *Philos. Trans. A*. 2014. V. 372 (2012). P. 20130110.
<https://doi.org/10.1098/rsta.2013.0110>
21. Chen Y.S., Hong M.Y., Huang G.S. // *Nature Nanotechnology*. 2012. V. 7 (3). P. 197.
<https://doi.org/10.1038/nnano.2012.7>
22. Benenson Y., Paz-Elizur T., Adar R. et al. // *Nature*. 2001. V. 414 (6862). P. 430.
<https://doi.org/10.1038/35106533>
23. Livstone M.S., Van Noort D., Landweber L.F. // *Trends Biotechnol.* 2003. V. 21. P. 98.
24. Lipton R.J. // *Science*. 1995. V. 268 (5210). P. 542.
<https://doi.org/10.1126/science.7725098>
25. Adleman L.M. // *Science*. 1994. V. 266 (5187). P. 1021.
<https://doi.org/10.1126/science.7973651>
26. Benenson Y., Adar R., Paz-Elizur T. et al. // *Proc. National Academy Sciences*. 2003. V. 100 (5). P. 2191.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0535624100>
27. Adar R., Benenson Y., Linshiz G. et al. // *Proc. National Academy Sciences*. 2004. V. 101 (27). P. 9960.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0400731101>
28. Shendure J., Balasubramanian S., Church G.M. et al. // *Nature*. 2017. V. 550 (7676). P. 345.
<https://doi.org/10.1038/nature24286>
29. Kono N., Arakawa K. // *Development, Growth Differentiation*. 2019. V. 61 (5). P. 316.
<https://doi.org/10.1111/dgd.12608>
30. Cull P. // *Bio Systems* 2013. V. 112 (3). P. 196.
<https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2012.12.005>
31. Zhou C., Geng H., Wang P., Guo C. // *Small*. 2019. V. 15 (49). P. 1903489.
<https://doi.org/10.1002/smll.201903489>
32. Currin A., Korovin K., Ababi M. et al. // *J. Royal Society. Interface*. 2017. V. 14 (128). P. 20160990.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0990>
33. McNaughton R., Narendran P., Otto F. // *J. ACM*. 1988. V. 35 (2). P. 324.
<https://doi.org/10.1145/42282.42284>
34. Chomsky N. // *IRE Trans. Information Theory*. 1956. V. 2 (3). P. 113.
<https://doi.org/10.1109/TIT.1956.1056813>
35. Maass W. // *Trans. Am. Mathematical Soc.* 1985. V. 292 (2). P. 675.
<https://doi.org/10.1090/s0002-9947-1985-0808746-4>
36. Galil Z., Kannan R., Szemerédi E. // *J. ACM*. 1986. P. 39.
37. Boles K.S., Kannan K., Gill J. et al. // *Nature Biotechnol.* 2017. V. 35 (7). P. 672.
<https://doi.org/10.1038/nbt.3859>
38. Jakočiūnas T., Jensen M.K., Keasling J.D. // *Metab. Eng.* 2015. V. 34. P. 44.
<https://doi.org/10.1016/j.ymben.2015.12.003>
39. Anzalone A.V., Randolph P.B., Davis J.R. et al. // *Nature*. 2019. V. 576 (7785). P. 149.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
40. Simon A.J., D'Oelsnitz S., Ellington A.D. // *Nature Biotechnol.* 2019. V. 37 (7). P. 730.
<https://doi.org/10.1038/s41587-019-0157-4>
41. Wei T., Li M., Zhang Y.Y. et al. // *Nucl. Sci. Techniq.* 2017. V. 28 (3). P. 35.
<https://doi.org/10.1007/s41365-017-0191-1>
42. Seeman N.C., Sleiman H.F. // *Nature Rev. Mater.* 2017. V. 3 P. 1.
<https://doi.org/10.1038/natrevmats.2017.68>
43. Daniel R., Rubens J.R., Sarpeshkar R., Lu T.K. // *Nature*. 2013. V. 497 (7451). P. 619.
<https://doi.org/10.1038/nature12148>
44. Atay O., Doncic A., Skotheim J.M. // *Cell Systems*. 2016. V. 3(2). P. 121.
<https://doi.org/10.1016/j.cels.2016.06.010>
45. McAdams H.H., Shapiro L. // *Science*. 1995. V. 269 (5224). P. 650.
<https://doi.org/10.1126/science.7624793>
46. Lauffenburger D.A. // *Proc. National Academy Sciences*. 2000. V. 97 (10). P. 5031.
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5031>
47. Collins J.J., Gardner T.S., Cantor C.R. // *Nature*. 2000. V. 403 (6767). P. 339.
<https://doi.org/10.1038/35002131>
48. Vaidyanathan P., Der B.S., Bhatia S. et al. // *Proc. IEEE*. 2015. V. 103 (11). P. 2196.
<https://doi.org/10.1109/JPROC.2015.2443832>
49. Shin J., Zhang S., Der B.S. et al. // *Molecular Systems Biology*. 2020. 16 (3). 1.
<https://doi.org/10.15252/msb.20199401>
50. Nielsen A.K., Der B.S., Shin J. et al. // *Science*. 2016. V. 352 (6281). P. 53.
<https://doi.org/10.1126/science.aac7341>
51. Andrews L.B., Nielsen A.K., Voigt C.A. // *Science*. 2018. V. 361 (6408). eaap8987.
<https://doi.org/10.1126/science.aap8987>
52. Hanczyc M.M. // *Artif. Life*. 2020. P. 1.
https://doi.org/10.1162/artl_a_00318
53. Green A.A., Kim J., Ma D. et al. // *Nature*. 2017. V. 548 (7665). P. 117.
<https://doi.org/10.1038/nature23271>
54. Tamsir A., Tabor J.J., Voigt C.A. // *Nature*. 2011. V. 469 (7329). P. 212.
<https://doi.org/10.1038/nature09565>
55. Clancy K., Voigt C.A. // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2010. V. 21 (4). P. 572.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.07.005>

56. *Smith R.S.H., Bader C., Sharma S. et al.* // *Adv. Funct. Mater.* 2020. V. 30 (7). P. 1907401.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201907401>
57. *Moser F., Tham E., González L.M. et al.* // *Adv. Funct. Mater.* 2019. P. 1901788.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201901788>
58. *Shetty R.P., Endy D., Knight T.F.* // *J. Biol. Eng.* 2008. V. 2 (1). P. 5.
<https://doi.org/10.1186/1754-1611-2-5>
59. *Shetty R., Lizarazo M., Rettberg R., Knight T.F.* // *Methods Enzymol.* 2011. V. 498. P. 311.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385120-8.00013-9>
60. *Konig H., Frank D., Heil R., Coenen C.* // *Curr. Genomics.* 2013. V. 14 (1). P. 11.
<https://doi.org/10.2174/1389202911314010003>
61. *Karr J.R., Sanghvi J.C., MacKlin D.N. et al.* // *Cell.* 2012. V. 150 (2). P. 389.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.044>
62. *Mishra D., Rivera P.M., Lin A. et al.* // *Nature Biotechnol.* 2014. (November).
<https://doi.org/10.1038/nbt.3044>
63. *Del Vecchio D.* // *Trends Biotechnol.* 2015. V. 33 (2). P. 111.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.11.009>
64. *Bonnet J., Yin P., Ortiz M.E., Subsoontorn P., Endy D.* // *Science.* 2013. V. 340 (6132). P. 599.
<https://doi.org/10.1126/science.1232758>
65. *Wellstead P., Bullinger E., Kalamatianos D. et al.* // *Ann. Rev. Control.* 2008. V. 32 (1). P. 33.
<https://doi.org/10.1016/j.arcontrol.2008.02.001>
66. *Hori Y., Kim T.-H., Hara S.* // *Automatica.* 2011. V. 47 (6). P. 1203.
<https://doi.org/10.1016/j.automatica.2011.02.042>
67. *Purnick P.E.M., Weiss R.* // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2009. V. 10 (6). P. 410.
<https://doi.org/10.1038/nrm2698>
68. *Hutchison C.A., Chuang R.-Y., Noskov V.N. et al.* // *Science.* 2016. V. 351 (6280). aad6253–aad6253.
<https://doi.org/10.1126/science.aad6253>
69. *Klapper I., Dockery J.* // *SIAM Rev.* 2010. V. 52 (2). P. 21.
<https://doi.org/10.1137/080739720>
70. *Selvarajoo K.* // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 1721.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01721>
71. *Niu B., Wang H.* // *Discrete Dynamics Nature Society.* 2012. P. 1.
<https://doi.org/10.1155/2012/698057>
72. *Zhang H., Wang H., Jie M. et al.* // *Bioresour. Technol.* 2020. V. 295. P. 122302.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122302>
73. *Gotovtsev P.M., Yuzbasheva E.Y., Gorin K.V. et al.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2015. V. 51 (8). P. 792.
<https://doi.org/10.1134/S0003683815080025>
74. *Fang K., Park O.J., Hong S.H.* // *Biotechnol. Adv.* 2020. V. 40. P. 107518.
75. *Jiang Y., Liang P., Liu P. et al.* // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 94. P. 344.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.02.052>
76. *Logan B.E.* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. V. 7(5). P. 375.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2113>
77. *Santoro C., Arbizzani C., Erable B., Ieropoulos I.* // *J. Power Sources.* 2017. V. 356. P. 225.
<https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2017.03.109>
78. *Antipova K., Parunova Y., Vishnevskaya M. et al.* // 2019 12th International Conference on Developments in eSystems Engineering (DeSE). 2019. P. 513.
<https://doi.org/10.1109/DeSE.2019.00099>
79. *Vishnevskaya M., Gazizova D., Victorenko A., Konova I.* // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Institute of Physics Publishing. 2019.
<https://doi.org/10.1088/1755-1315/337/1/012002>
80. *Reshetilov A.N., Plekhanova Y.V., Tarasov S.E. et al.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2017. V. 53 (1). P. 123.
<https://doi.org/10.1134/S0003683817010161>
81. *Do T.Q.N., Varničić M., Flassig R.J. et al.* // *Bioelectrochem.* 2015. V. 106. Pt. A. P. 3.
<https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2015.07.007>
82. *Su L., Jia W., Hou C., Lei Y.* // *Biosens. Bioelectron.* 2011. V. 26 (5). P. 1788.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2010.09.005>
83. *Arabi B.H.* // *Proceedings – 2016 UKSim-AMSS 18th International Conference on Computer Modelling and Simulation, UKSim.* 2016. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. 2016. P. 43.
84. *Prates M., Avelar P.H.C., Lemos H. et al.* // *Proc. AAAI Conf. Artificial Intelligence.* 2019. V. 33 (01). P. 4731.
<https://doi.org/10.1609/aaai.v33i01.33014731>
85. *Manjunath T.D., Samarth S., Prafulla N., Nayak J.S.* // *Hopfield Network Based Approximation Engine for NP Complete Problems.* Springer, Cham. 2020. P. 319.
86. *Kar A.K.* // *Expert Systems With Applications.* 2016. V. 59. P. 20.
87. *Lee C.K.H.* // *Eng. Applications Artificial Intelligence.* 2018. V. 76. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.engappai.2018.08.011>
88. *Piotrowski A.P.* // *Swarm Evolutionary Comput.* 2017. V. 32. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.swevo.2016.05.003>
89. *Alba E., Tomassini M.* // *IEEE Trans. Evolutionary Comput.* 2002. V. 6 (5). P. 443.
<https://doi.org/10.1109/TEVC.2002.800880>
90. *Michael K., Miller K.W.* // *Computer.* 2013. V. 46 (6). P. 22.
<https://doi.org/10.1109/mc.2013.196>
91. *Tannahill B.K., Jamshidi M.* // *Computers Electrical Eng.* 2014. V. 40 (1). P. 2.
<https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2013.11.016>
92. *Harrow A.W., Montanaro A.* // *Nature.* 2017. V. 549. P. 203.

93. *Arute F., Arya K., Babbush R. et al.* // Nature. 2019. V. 574 (7779). P. 505.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1666-5>
94. *Boyd-Moss M., Baratchi S., Di Venere M., Khoshmanesh K.* // Lab Chip. 2016. V. 16. P. 3177.
95. *Zhang Y., Jiang H.R.* // Anal. Chim. Acta. 2016. V. 914. P. 7.
96. *Bruijns B., van Asten A., Tiggelaar R., Gardeniers H.* // Biosensors. 2016. V. 6 (3). P. 41.
<https://doi.org/10.3390/bios6030041>
97. *Gotovtsev P.M., Dyakov A.V.* // 2016 IEEE 3rd World Forum on Internet of Things (WF-IoT). IEEE. 2016. P. 542.
<https://doi.org/10.1109/WF-IoT.2016.7845476>
98. *Wagner H.J., Sprenger A., Rebmann B., Weber W.* // Adv. Drug Delivery Rev. 2016. V. 105. P. 77.
99. *Chen B., Dai Z.* // Quantitative Biology. 2020.
<https://doi.org/10.1007/s40484-020-0197-2>
100. *Scheller L., Fussenegger M.* // Curr. Opin. Biotechnol. 2019. V. 58. P. 108.
101. *Hoffman T., Antovski P., Tebon P. et al.* // Adv. Funct. Mater. 2020.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201909882>