



ТРИ ДЕСЯТИЛЕТИЯ ДНК-ВЫЧИСЛЕНИЙ

¹Михайленко К.И., ²Гарафутдинов Р.Р., ¹Привалов Л.Ю., ²Матниязов Р.Т.,
³Чемерис Д.А., ²Сахабутдинова А.Р., ⁴Гиниятов Ю.Р., ²Чемерис А.В.

¹Институт механики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия, E-mail: chemeris@anrb.ru

³ООО «ГЕНВЕД», Москва, Россия

³ООО «Рамстор», Уфа, Россия

Резюме

Три десятилетия назад, в ноябре 1994 г., вышла эпохальная статья Л.Адлемана, посвященная молекулярным вычислениям с помощью синтетических фрагментов ДНК, которой он пробудил дремавший у ряда исследователей интерес к небологическому применению данного биополимера. Адлеман с использованием набора олигонуклеотидов путем их лигирования Т4 ДНК-лигазой и некоторых других молекулярно-биологических операций «нашел» путь в Гамильтоновом графе из семи вершин, им самим проложенный. И это был модельный эксперимент, показавший принципиальную возможность вести ДНК-вычисления на основе Булевой алгебры с помощью молекул ДНК и решать сверхтяжелые задачи с нечеткой логикой, характеризующиеся сложностью $O(N!)$, в полиномиальное время, что часто невозможно для классических электронных компьютеров. Однако за той его статьей последовала отчасти справедливая мощная критика, сводившаяся к необходимости обращения с огромным количеством ДНК, превышающим для ряда задач, по некоторым подсчетам, вес нашей Планеты. Тем не менее, толчок развитию ДНК-вычислений был дан, и за прошедшее время опубликовано огромное количество работ, в которых описано множество иных подходов. Среди них появились принципиально новые, которые позволяют оперировать молекулами ДНК, присваивая нуклеотидным последовательностям компьютерные «0» и «1» и используя их как логические ДНК-вентили с образованием из них целых каскадов, а также просто кодируя олигонуклеотидами некие условия и формируя сложные наноконструкции, пригодные для молекулярных вычислений. В данном обзоре кратко рассмотрены особенности уникальнейшего природного биополимера, коим является ДНК, дающие возможность использовать его для молекулярных вычислений, основанных на различных принципах. Однако следует признать, что первые весьма оптимистичные ожидания от ДНК-вычислений пока так и не оправдались, хотя заметный прогресс в молекулярно-биологических технологиях в последние годы позволяет надеяться на дальнейшее совершенствование ДНК-вычислений и достижения возможности для них занять свою нишу, в том числе реализоваться в виде работающих ДНК-компьютеров. Уделено также некоторое внимание и их конкурентам в виде основанных на различных физических принципах квантовых компьютеров, которые не исключено, что в будущем смогут использовать для ведения вычислений и молекулы ДНК в виде их неприродных аналогов, несущих нужные модификации для обеспечения квантовой запутанности и квантового превосходства.

Ключевые слова: ДНК-вычисления, ДНК-компьютер, Л.Адлеман, Гамильтонов граф, ДНК-вентили, Булева алгебра, квантовый компьютер

Цитирование: Михайленко К.И., Гарафутдинов Р.Р., Привалов Л.Ю., Матниязов Р.Т., Чемерис Д.А., Сахабутдинова А.Р., Гиниятов Ю.Р., Чемерис А.В. Три десятилетия ДНК-вычислений // *Biomics*. 2024. Т.16(2). С. 149-187. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2024-9

© Авторы

THREE DECADES OF DNA COMPUTING

¹Mikhailenko K.I., ¹Garafutdinov R.R., ¹Privalov L.Yu., ²Matnyazov R.T.,
³Chemerys D.A., ²Sakhabutdinova A.R., ⁴Giniyatov Yu.R., ¹Chemerys A.V.

¹Institute of Mechanics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia
²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
Ufa, Russia, E-mail: chemerys@anrb.ru
³GENVED LLC, Moscow, Russia
⁴Ramstor LLC, Ufa, Russia

Resume

Three decades ago, in November 1994, L.Adleman's landmark article was published on molecular computings using synthetic DNA fragments, with which he awakened the dormant interest of a number of researchers in the non-biological application of this biopolymer. Adleman, using a set of oligonucleotides by ligating them with T4 DNA ligase and some other molecular biological operations, "found" a path in the Hamiltonian graph of seven vertices, which he himself paved. And it was a model experiment that showed the fundamental possibility of conducting DNA computations based on Boolean algebra using DNA molecules and solving super-heavy tasks with fuzzy logic, characterized by complexity $O(N!)$, in polynomial time, which is often impossible for classical electronic computers. However, after his article was followed in part by a fair and powerful criticism, which boils down to the need to handle a huge amount of DNA, which, according to some values, exceeds the weight of our Planet for a number of tasks. Nevertheless, the stimulus for the development of DNA computing has been given, and over the past time a huge number of works have been published, which describe many fundamentally different approaches that allow to operate with nucleic acids, assigning them computer "0" and "1", using them as logical DNA gates with the formation of whole cascades from them, and it is also simple to encode certain circumstances with oligonucleotides and form complex nanoconstructions suitable for molecular computations. This review briefly examines the features of a unique natural biopolymer, which is DNA, making it possible to use it for molecular computations based on various principles. However, it should be recognized that the first very optimistic expectations from DNA computing have not yet been fulfilled, although noticeable progress in molecular biological technologies in recent years allows to hope for further improvement of DNA computing and opportunities for them to occupy their niche, including being realized in the form of a working DNA computers. Some attention has also been paid to their competitors in the form of quantum computers based on various physical principles, which it is possible that in the future they will be able to use DNA molecules in the form of their non-natural analogues, carrying the necessary modifications to ensure quantum entanglement and quantum supremacy.

Keywords: DNA computing, DNA computer, L.Adleman, Hamiltonian graph, DNA gates, Boolean algebra, quantum computer

Citation: Mikhailenko K.I., Garafutdinov R.R., Privalov L.Yu., Matnyazov R.T., Chemerys D.A., Sakhabutdinova A.R., Giniyatov Yu.R., Chemerys A.V. Three decades of DNA computing. *Biomics*. 2024. V.16(2). P.149-187. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2024-9 (In Russian)

© The Authors

*Мы можем видеть только
на небольшое расстояние вперед,
но мы видим там многое из того,
что еще предстоит сделать.*

Алан Тьюринг
(Alan Turing)

Введение

В 2024 г. исполняется 155 лет с момента открытия в 1869 г. швейцарским ученым Ф.Мишером ранее неизвестной субстанции, названной им нуклеином, который оказался, как выяснилось через 20 лет, кислотой. Но дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) это вещество стало называться лишь в середине 1940-х гг., а в нашей стране и того позже – в середине 1950-х. Довольно подробно перипетии тех лет отражены в статьях, посвященных 150-летию юбилею открытия ДНК [Вугне, Дахм, 2019] и установлению в 1953 г. структуры этого биополимера в виде двойной спирали [Геращенко и др. (Gerachshenkov et al.), 2019], поэтому здесь на этом останавливаться не будем. Долгие годы функция нуклеина/ДНК была абсолютно неясна, хотя высказывались разные предположения на этот счет, и только в 1944 г., спустя 75 лет после его открытия, было установлено, что нуклеин/ДНК – это молекула наследственности. Неудивительно, что после этого интерес к данному биополимеру резко возрос и его исследования существенно расширились.

Впервые идею о небиологическом применении нуклеиновых кислот высказал профессор Московского авиационного института М.С.Нейман, опубликовавший в 1964-1965 гг. серию статей на эту тему [Нейман (Neiman), 1964; 1965; 1965a]. Причем приоритет нашей страны в этом вопросе признается во всем мире. Нейман тогда указал на теоретическую возможность использования молекул нуклеиновых кислот для хранения в них любой информации при неизбежной в будущем миниатюризации подобных процессов. Что касается миниатюризации всего и вся, то об этом еще раньше заговорил Нобелевский лауреат 1965 г. американский физик Р.Фейнман в своей знаменитой лекции, прочитанной в декабре 1959 г., в которой он, в частности, упомянул, что ему хотелось бы, чтобы компьютеры будущего имели субмикроскопические элементы, не вдаваясь в детали, конкретно какими таковые могут быть¹ [Feynman, 1960].

Также следует коснуться данного 24 февраля 1964 г. основоположником кибернетики американцем Н.Винером интервью для газеты U.S. News & World

Report [Interview, 1964], в котором он в ответ на просьбу журналиста заглянуть в компьютерное будущее человечества отметил, что произойдет миниатюризация, и очень важной составляющей этого процесса должно стать появление новых типов компьютерной памяти, среди которых вспомнил и нуклеиновые кислоты, выразив некую надежду, что в следующем десятилетии или несколько позднее это может стать технически доступно и подчеркнул, что он не один так думает. Трудно сказать, кого Винер имел в виду, хотя он мог и успеть ознакомиться с только что вышедшей в январском номере журнала «Радиотехника» за 1964 г. первой статьей Неймана, поступившей в редакцию еще 20 сентября 1963 г., что дополнительно подтверждает приоритет Неймана и нашей страны.

Возвращаясь к тому интервью Винера, нужно сказать, что оно было очень показательным в плане сравнения уровня компьютеризации в нашей стране и в США в те годы. Интервью было озаглавлено вопросительно («Машины умнее людей?») и несло выделенную цитату «...Советы² впереди нас в теории автоматизации». На вопросы корреспондента: «Не заметили ли вы во время вашей последней поездки в Россию, что Советы уделяют большое внимание компьютеру?» и «В полной ли мере они используют эту науку по сравнению с нами?», Винер сообщил, что этому в СССР уделяется значительное внимание, имеются институты в Москве, Ленинграде, Киеве, Ереване, Тбилиси, Самарканде, Ташкенте и Новосибирске. Возможно, и в других местах. При этом существует некоторое отставание в оборудовании, но оно не безнадежно, однако СССР опережает США в теоретизации автоматизации. И это был 1964 год, и интервью давал, еще раз повторим, основоположник кибернетики, которую в нашей стране в первой половине 1950-х гг. считали лженаукой, но за относительно короткий период смогли практически догнать и, по словам самого Винера, даже в чем-то перегнать Америку.

Однако уровень развития молекулярной биологии в середине 1960-х гг. в мире был еще недостаточно высок, чтобы начать подобную реализацию по внедрению нуклеиновых кислот в далекие от биологии дисциплины. И первых экспериментальных работ в междисциплинарной

¹ стоит отметить, что Фейнман спустя много лет в 1981 г. предложил одну из первых моделей квантовых компьютеров, к которым вернемся в конце этой статьи

² под «Советами» понимался СССР

области молекулярных ДНК-вычислений, которым и посвящена данная статья, пришлось ждать целых три десятилетия, пока в 1994 г. не вышла статья Л.Адлемана³ [Adleman, 1994]. Хотя и до нее об ином небиологическом использовании ДНК уже задумывались. Так, было показано, что молекулы ДНК могут находить применение для самосборки ДНК-наноструктур [Seeman, 1982], для хранения графической информации [Davis, 1996], для ДНК-криптографии и ДНК-стеганографии [Cleland et al., 1999], в том числе с целью хранения текстовой информации [Bancroft et al., 2001], а также долговременного сохранения в этом биополимере прочих данных, получившего позже устойчивое обозначение – ‘DNA Data Storage’ – и приобретшего современные очертания [Church et al., 2012] лишь после разработки методов секвенирования ДНК новых поколений. Важными основаниями такому разнообразному небиологическому применению ДНК послужили особенности структурной организации этой молекулы и возможность удобного обращения с данным биополимером в системах *in vitro*, включая его химический синтез, к краткому рассмотрению чего с соблюдением по возможности хронологического порядка событий и достигнутых результатов необходимо будет ниже перейти.

Все области небиологические применения ДНК так или иначе связаны друг с другом, что будет видно из дальнейшего изложения, но начало интереса к ним зародила (или точнее пробудила) именно упомянутая уже выше эпохальная статья известного американского математика-шифровальщика⁴ Л.Адлемана, опубликованная в журнале Science в 1994 г., которой он, как считается, удивил научный мир, спровоцировав появление другой упомянутой статьи с ранее неопубликованным материалом [Davis, 1996],

³ В русских переводах фамилию Adleman можно встретить и как «Эдлеман», «Эдлман» и «Адлеман». Причем последний вариант, будучи наиболее правильным для передачи иностранных фамилий с точки зрения русского языка, приводится в энциклопедии Рувики (https://ru.ruwiki.ru/wiki/Адлеман,_Леонард_Макс) и мы как раз им будем здесь пользоваться.

⁴ Л. Адлеман (L. Adleman) является одним из авторов весьма популярного продукта в виде алгоритма шифрования с открытым ключом, широко используемого в приложениях компьютерной безопасности, включая протокол HTTPS, получившего название RSA, и под данной аббревиатурой скрываются фамилии его разработчиков – Rivest, Shamir, Adleman. В 2002 г. Адлеману вручена Премия Тьюринга, часто называемая Нобелевской премией в области информатики.

поскольку еще в 1988 г. в рамках проекта *Microvenus* в последовательность ДНК J. Davis перевел иконку, соответствующую древнегерманским рунам, олицетворявшим саму жизнь и ее женское начало, что было исполнено тогда в качестве некоей альтернативы радиосигналу, отправляемым в далекий космос для поиска внеземных цивилизаций.

Справедливости ради следует заметить, что M. Conrad еще в 1990 г. опубликовал большую статью под названием ‘Molecular Computing’, в которой, употребив аббревиатуру ‘DNA’ 14 раз, хотя и довольно пространно, но упоминал молекулы ДНК в связи с молекулярными вычислениями, отметив, что ранее, до того как в 1973 г. появилась рекомбинантная ДНК, об этом не могло быть и речи [Conrad, 1990]. Несмотря на то, что это имеет не самое прямое отношение к теме данного обзора, однако стоит привести здесь основное содержание опубликованной в том же 1990 г. в этом же журнале *Advances in Computers* (но в предыдущем томе) статьи американских авторов [Judy, Clough, 1990], посвященной вопросам компьютеризации в СССР, включающей описание состояния вычислительной техники в советских научно-исследовательских и опытно-конструкторских организациях, которые до середины 1980-х годов оказывались на низком уровне в списке приоритетов при распределении компьютерных и коммуникационных технологий. Было также отмечено, что компьютерные сети в СССР развиваются очень медленно, поскольку Министерство связи неблагоприятно относится к передаче данных и создает различные препятствия на пути организаций, желающих использовать коммутируемую сеть для этой цели. При этом в статье приводится очень важный вывод, что без радикальных изменений советская индустрия программного обеспечения не сможет удовлетворить внутренний спрос на высококачественное программное обеспечение. Как следствие, западное программное обеспечение будет очень востребовано в СССР, что перед Соединенными Штатами ставит вопрос в политической плоскости.

Предметом ДНК-вычислений является исследование различных способов выполнения логических операций с помощью молекул ДНК (олигонуклеотидов), а также разработка на этих принципах ДНК-компьютеров, в том числе в виде сопряженных с электронным компьютером молекулярных (ДНК) «процессоров», что отчасти позволяет рассуждать о неких гиперкомпьютерах будущего. При этом считается, что когда технология функционирования ДНК-компьютеров будет полностью отработана, то программистам, которые будут создавать для них компьютерные программы, совсем не обязательно нужно будет знать какие

происходят операции с молекулами ДНК, подобно тому, как современные программисты могут не знать физические принципы работы транзисторов.

По данной тематике в мире опубликовано огромное количество материалов, включая сообщения, сделанные уже на 29⁵ международных рабочих совещаниях (<https://dna-computing.org>), носивших с 1995 по 2003 гг. названия 'International Meeting on DNA Based Computers', затем с 2004 по 2008 гг. называвшихся 'International Meeting on DNA Computing', а с 2009 г. по настоящее время - 'International Conference on DNA Computing and Molecular Programming'. Мы вполне допускаем, что какие-то перспективные подходы остались нами упущенными, и будем благодарны всем, кто нам на это укажет. Хотя некоторые, не получившие особого развития давние способы ДНК-вычислений намеренно оставлены здесь без внимания из-за невозможности сильно увеличивать объем данной статьи и, соответственно, список цитированной литературы. Даже уже поэтому наш обзор не может претендовать на исчерпывающую полноту. При этом большинство имеющихся публикаций представляют собой теоретические, а также обзорные статьи, многие из которых (имеются в виду обзорные) уже заметно устарели. И, к сожалению, относительно не так много работ, в которых математика дополняла бы биологию, и наоборот, а на данном этапе становления ДНК-вычислений это весьма важно. Поскольку данная обзорная статья носит междисциплинарный характер, то, где необходимо, будут даваться краткие пояснения используемых терминов и описываемых процессов.

Как известно, математика является точной наукой, тогда как биология в целом к таковым не относится. Однако молекулярная биология, благодаря секвенированию ДНК, этой своей частью вошла, можно сказать, в группу точных наук. В 1991 г. была опубликована статья [Morton, 1991], посвященная различным характеристикам генома человека (в частности, размерам хромосом, определявшимся тогда микрокопированием, радиоавтографией, проточной цитофлуориметрией), и в которой (в статье) в том числе отмечалось, что разные науки имеют параметры точного определения чего-то важного для них, и были приведены примеры: для астрономии - скорость света, а для химии - число Авогадро. Для молекулярной биологии своих констант долго не было, и она в ряде случаев продолжает использовать то же число Авогадро. Но сейчас определение последовательности нуклеотидов в ДНК с точностью не менее 99,99% и даже 99,999% дало возможность оперирования нуклеотидами, точнее их количеством и даже их

неким качеством, под которым следует понимать типы азотистых оснований - А, С, G, Т (или U для РНК), а также модификации отдельных нуклеотидов типа метилированных по разным положениям цитозинов. Теперь и размер хромосом выражают, когда это известно, в парах нуклеотидов (п.н.). Таким образом, п.н. (или нт (нуклеотид) для молекул одноцепочечной ДНК или РНК) либо звено (зв) для олигонуклеотидов могут рассматриваться как важный параметр не только для установления размеров геномов, хромосом и отдельных генов, но и для других исследований, и в частности для ДНК-вычислений. При этом точность ДНК-вычислений в первую очередь зависит от воспроизводимости тех молекулярно-биологических процедур, которые требуется применять при разных способах молекулярных вычислений. Поэтому в ДНК-вычислениях используемые методы обращения с нуклеиновыми кислотами следует считать главенствующими, и разрабатываемые алгоритмы должны опираться на знания их (методов) конкретных возможностей. Что толку выработать, казалось бы, удобные алгоритмы и написать множество красивых формул, если они не будут подкрепляться получением точных результатов непосредственно при работе с ДНК/олигонуклеотидами в «мокрых» экспериментах, хотя, как странно не покажется, но некоторые отклонения при подобных исследованиях с этими биополимерами все же могут быть допустимы, но их нужно предвидеть, в совершенстве владея методами молекулярной биологии. Но начнем с рассмотрения комбинаторных задач, которые относятся, в том числе к труднорешаемым и для которых требуется значительный перебор вариантов решений, а молекулы ДНК, обеспечивая массивный параллелизм действий с ними, могут помочь с решением таких задач.

Однако прежде чем переходить к изложению основного материала, стоит коротко коснуться используемых терминов. Так, в англоязычной литературе, помимо 'molecular computation' и 'DNA computation', широко используются 'DNA-based computing'⁶, 'DNA-computing', 'biocomputing', 'DNA-computer'. В отечественных публикациях можно встретить прямые переводы большинства из них - «молекулярные вычисления», «ДНК-вычисления», «ДНК-компьютер». Причем последнее словосочетание выведено в заголовок⁷ переводной книги «ДНК-компьютер. Новая парадигма вычислений», изданной в России в 2005 г. тиражом 2000 экземпляров и объемом 528 страниц [Паун и др. (Paun et al.), 2005]. К

⁵ в сентябре 2024 г. намечено провести 30-ое подобное совещание в Балтиморе, США

⁶ в заголовке одной из статей [Chang et al., 2004] фигурировало словосочетание 'DNA-based supercomputing'

⁷ в оригинале в заголовке слов «ДНК-компьютер» нет

сожалению, с момента написания оригинала⁸ прошло уже более четверти века, и за это время появились новые подходы к ДНК-вычислениям и книга во многом устарела. Среди других русскоязычных публикаций можно выделить тоже довольно давние обзоры сотрудников Института вычислительной математики им. М.В.Келдыша РАН Г.Г.Малинецкого и его коллег [Малинецкий, Науменко (Malinetsky, Naumenko), 2005; 2006; Малинецкий и др. (Malinetsky et al.), 2007]. Что касается прочих трудов отечественных авторов, вышедших в последующие годы, то таковых немного по сравнению с валом публикаций за рубежом. При этом почти все статьи (части которых позже коснемся) вышли не в ведущих журналах (некоторые в сборниках конференций, включая студенческие работы) и посвящены главным образом краткому рассмотрению результатов исследований зарубежных авторов, и лишь в единичных публикациях приводятся теоретические рассуждения по известным задачам, в том числе уже решенных на уровне ДНК, и совсем мало работ с «мокрыми» экспериментами при обращении с молекулами ДНК [Сергеенко (Sergeenko), 2020; Сергеенко, Граничин (Sergeenko, Granichin), 2020]. Описаны также некие ускорители, интерпретаторы и симуляторы гибридного ДНК-компьютера для учебного процесса [Караваяева, Ростовцев (Karavaeva, Rostovtsev), 2010; Ракитин (Rakitin), 2013; Поленов (Polenov), 2016]. Отечественные экспериментальные работы, выполненные совместно математиками и молекулярными биологами и опубликованные в России, отсутствуют. При этом имеется ряд публикаций отечественных авторов в зарубежной печати. Среди них нужно отметить вышедшую относительно недавно в престижном международном журнале статью, где предложен новый оригинальный подход к ДНК-вычислениям [Nikitin, 2023], а также использование спектроскопии комбинационного рассеяния с применением искусственных нейронных сетей для определения концентрации азотистых оснований бесконтактным методом при ДНК-вычислениях [Dolenko et al., 2017].

Что касается нас, то в изданной еще в 2002 г. небольшой книжке «Новая старая ДНК» мы возможно одними из первых в России уделили определенное внимание ДНК-вычислениям, посвятив им отдельную главу, хотя, конечно же, знали об основополагающей работе Адлемана вскоре после ее выхода в конце 1994 г. В настоящее время нами готовится подача заявки на патент Российской Федерации на «Способ проведения массивных параллельных ДНК-вычислений», после

⁸ оригинал ‘DNA computing. New computing paradigm’, с которого осуществлялся перевод, 1998 г. издания [Paum et al., 1998]

чего в один из профильных журналов будет направлена рукопись экспериментальной статьи, подготовленной коллективом авторов разных специальностей. Кроме интереса к ДНК-вычислениям, и помимо проводимых чисто математических и молекулярно-биологических исследований, мы уделяем определенное внимание также вопросам ДНК-цифровизации полиморфных состояний данного биополимера, в том числе для целей ДНК-криминалистики [Garafutdinov et al., 2020], хранению любой информации в этом биополимере [Garafutdinov et al., 2022], долговременному сохранению непосредственно высокомолекулярной ДНК как вещества и коротких олигонуклеотидов [Сахабутдинова и др. (Sakhabutdinova et al.), 2019] и даже кодированию мелодий олигонуклеотидами [Kiryanova et al., 2024].

Данная обзорная статья призвана заполнить имеющийся в русскоязычной печати серьезный пробел в потенциально перспективной области молекулярных вычислений. Тем более, что в ноябре 2024 г. исполняется 30 лет с момента выхода той пионерной прорывной статьи Адлемана [Adleman, 1994], и за это время появилось немало новых оригинальных решений для ДНК-вычислений. Можно считать, что на протяжении всех этих лет шло накопление информации для создания в будущем некоего ДНК-компьютера, который теоретически мог бы служить дополнением к кремниевым компьютерам для решения в полиномиальное время отдельных NP- и NPC-проблем, требующих серьезного перебора вариантов. Хотя нужно признать, что ожидания от будущих ДНК-вычислений были в целом куда более оптимистичными, вплоть до относительно легкого взлома с их помощью криптосистемы DES (Data Encryption Standard) [Boneh et al., 1996; Adleman et al., 1999], что, впрочем, могло бы представлять уже определенную угрозу для общества.

Вычислительные сложности задач

Сложные и требовательные к вычислительным ресурсам алгоритмы на практике принято классифицировать по их вычислительной сложности. При этом производится оценка временных затрат по самому ресурсоемкому параметру в зависимости от количества входных данных. Определяемая таким образом вычислительная сложность описывается выражением $O(f(N))$, где N — количество входных параметров алгоритма (число узловых точек, количество анализируемых единиц и т.д.); $f()$ — функция, описывающая характер изменения (увеличения) затрат вычислительных ресурсов в зависимости от числа входных параметров; наконец, $O()$ — оператор O -большое, определяющий,

что производится лишь оценка затрат ресурсов по самому «жадному» параметру.

Чаще всего в качестве оцениваемого ресурса используют время. Так, оценка вида $O(N)$ (т. е. когда $f(N) = N$) говорит, что затрачиваемое вычислительным алгоритмом время линейно изменяется пропорционально количеству входных параметров. Другими словами, при увеличении размеров задачи в десять раз, решаться она будет примерно в десять раз дольше. Если же вычислительная сложность задачи оценивается как $O(N^2)$, то это указывает, что увеличение размеров задачи в десять раз вызывает приблизительно стократное увеличение времени вычислений.

Таким образом, по характеру функции $f(N)$ задачи могут быть условно разделены на несколько групп по уровню роста их требований к ресурсам при увеличении числа параметров.

Сверхлегкие задачи. Это алгоритмы, оценить которые можно как $O(1)$, когда время вычислений не зависит от количества параметров задачи, и $O(\log N)$, когда затрачиваемое время подчиняется логарифмическому закону и с ростом размеров задачи замедляет свой рост. К сожалению, такой сложностью обладают только элементарные алгоритмы, чаще всего реализованные в виде стандартных функций языка программирования.

К задачам легким следует отнести те из них, которые могут быть оценены как $O(N)$. Если задача сведена к алгоритму с таким уровнем вычислительной сложности, то данный случай следует считать идеальным.

Задачи среднего уровня вычислительной сложности характеризуются оценкой $O(N \log(N))$. Затраты компьютерных ресурсов для таких задач растут ускоренными темпами при увеличении параметров задачи, однако не столь критично, как в случаях, рассматриваемых далее. Следует отметить, что большинство вычислительных алгоритмов характеризуются именно этой сложностью.

Тяжелые задачи, это такие, оценка сложности которых описывается степенной или показательной функциями: $O(N^a)$ и $O(2^N)$, где a — показатель степени, обычно принимающий значение $a = 2$, реже $a = 3$. Время вычисления для таких задач возрастает чрезвычайно быстро с увеличением количества параметров.

Алгоритмы, позволяющие перевести класс задач в более легкую форму, приносят значительную пользу и активно используются. В качестве примера таких алгоритмов можно рассмотреть применяемые для решения систем линейных алгебраических уравнений (СЛАУ). В частности, прямой (brutforce) метод решения СЛАУ имеет вычислительную

сложность $O(N^2)$. Однако большинство активно используемых алгоритмов позволяют свести вычислительную сложность решения СЛАУ к $O(N \log(N))$. Кроме того, существует некоторый класс СЛАУ, для которых применим так называемый метод быстрых мультиполей, который позволяет получить сложность $O(N)$ для больших значений N .

Наконец, последний класс, сверхтяжелые задачи характеризуется сложностью $O(N!)$, то есть вычислительное время растет почти неограниченно уже при небольшом увеличении количества параметров задачи. Именно к такому классу задач относится, в частности, задача коммивояжера.

Особенности молекул ДНК, делающие данный биополимер пригодным для ДНК-вычислений

Достаточно долго бытовавшее представление о нуклеине / ДНК как веществе, состоящем по причине господствующей так называемой тетрадной теории⁹ из монотонно чередующейся четверки нуклеотидов (аденина, гуанина, тимина и цитозина), не позволяло допустить существование того гигантского разнообразия, которое ему в действительности присуще. Причем даже когда в начале 1930-х гг. стало ясно, что молекулы ДНК имеют очень большой размер, автор тетрадной теории Ф. Левин от нее не отказался и продолжал считать, что нуклеотиды в ДНК монотонно повторяются только уже многократно. Но взгляды на устройство ДНК постепенно начинали меняться и окончательный перелом наступил после открытия двойной спирали, формирующейся по принципу комплементарности азотистых оснований, когда пурины спариваются с пиримидинами, а точнее – гуанин с цитозином и аденин с тимином. Было установлено, что молекулы ДНК в виде двойной спирали в наиболее типичной В-конформации имеют диаметр около 2 нм, а шаг спирали из 10,5 нуклеотидов составляет приблизительно 3,4 нм. Длина же цельных молекул ДНК может достигать сантиметровых величин. Например, если молекулу ДНК первой (наиболее крупной) хромосомы человека (≈ 249 млн. пар нуклеотидов) можно было вытянуть в длину, то она составила бы более 8 см, превысив свой диаметр приблизительно в 40 млн. раз.

Уже неоднократно упоминавшемуся Адлеману принадлежит высказывание “*DNA is essentially digital*”, в несколько вольном переводе звучащее как «ДНК, по сути, цифровая молекула». И в подтверждении этих его слов можно привести

⁹ нужно сказать, что тетрадная теория в действительности на несколько десятилетий задержала исследования ДНК и установление роли это биополимера в передаче наследственной информации

некоторые числа. Так, произвольное (до некоторой степени) чередование составляющих ДНК четырех нуклеотидов на самом деле обеспечивает поистине огромное число комбинаций из них, формируя полиморфизм ДНК, который, в свою очередь, приводит к биоразнообразию всего живого на Планете. Чтобы не быть голословными, пожалуй, следует привести ряд примеров, подтверждающих гигантское разнообразие молекул ДНК, высчитываемое по формуле 4^n , где n – длина некоей ДНК, берущейся в анализ, а 4 – азотистые основания, входящие в состав этой молекулы – аденин, гуанин, цитозин и тимин. Так, количество всех возможных комбинаций, например, декануклеотидов определяется как число размещений с повторениями из 4 элементов по 10, что составляет 1048576 (4^{10}) вариантов –

AAAAAAAAAA¹⁰ AAAAAAAAAAс AAAAAAAAAAg
 AAAAAAAAAAt AAAAAAAAAсА AAAAAAAAAgА
 AAAAAAAAAтА AAAAAAAAAсАА AAAAAAAAAgАА
 AAAAAAAAAтАА tttttttttt,

где строчными буквами показаны отличающиеся нуклеотиды от таковых в условно первом 10-ти звенном олигонуклеотиде (AAAAAAAAAA). Более длинным участкам ДНК присущи планово возрастающие количества размещений четверки азотистых оснований. Так, для олигонуклеотидов длиной 15 зв таковых будет уже миллиард (биллион), для олигонуклеотида из 30 зв – квинтиллион (10^{18}), для участков ДНК из 100 азотистых оснований количества комбинаций превысит нонадециллион (10^{60}).

* * *

Здесь мы привели наименования больших чисел фактически по двум системам, действующим в разных странах. Так, по короткой шкале за миллионом следует биллион, затем триллион, квадриллион, квинтиллион и так далее, что сразу дает возможность понять о каком классе чисел идет речь. При использовании длинной шкалы это сделать несколько сложнее, поскольку в ней после миллиона идет миллиард, затем при чередовании «...лионов» и «...лиардов», следуют биллион, биллиард, триллион и т.д. Но на самом деле необходимость оперировать названиями столь больших чисел (свыше триллиона) возникает нечасто, поскольку проще пользоваться степенями, а в обиходе уже произошло некоторое смешение систем. Так в России, например, в быту после миллиарда сразу идет триллион.

Здесь, пожалуй, стоит еще заметить, что

¹⁰ последовательности нуклеиновых кислот в виде букв-нуклеотидов по умолчанию принято приводить в направлении $5' \rightarrow 3'$ и в тех случаях, когда нет конкретного указания на направление цепи ДНК, то оно таковым и является

молекулярная биология как наука (наверное, единственная) вынуждена использовать огромный диапазон измерений различных величин как в линейном, объемном, так и в прочих форматах. В частности, нам самим, помимо необходимости оперирования для тех же молекулярных вычислений числами со многими степенями (о чем будет говориться дальше), приходится принимать во внимание нанометровые размеры (10^{-9}) и даже ангстремные (А) величины (10^{-10}) молекул ДНК, «умещающихся» в неких условных зептолитровых объемах (10^{-21} или 1000 нм^3); учитывать вес «молекул» ДНК, измеряемый для геномов высших организмов преимущественно в пикограммах (10^{-12}), но часто берущихся в конкретные исследования в виде фрагментов ДНК или как олигонуклеотиды в фемто- (10^{-15}) и аттограммовых (10^{-18}) количествах, но имеющих при этом копийность одинаковых молекул, достигающую квадриллионов (10^{15}); исходить из огромного числа комбинаций, обеспечиваемых берущимися для анализа полиморфными локусами ДНК, где ун-, до- и прочие дециллионы – обычное дело, равно как и подсчеты вероятности случайного совпадения полиморфизма ДНК у разных людей с такими же степенями, только со знаком «минус»; оценивать возможность долговременного хранения гигантского объема информации в виде эксабайтов (10^{18}) и выше в молекулах ДНК (в олигонуклеотидах), благодаря все тому же огромному числу комбинаций сочетания четырех азотистых оснований. Так, гугол¹¹ (10^{100}) комбинаций перестановок нуклеотидов будет превышен, если иметь дело с ДНК длиной 167 нуклеотидов. И это совсем короткие участки ДНК, поскольку даже небольшие ДНК-вирусы имеют длину в несколько тысяч пар нуклеотидов. Размер же генома человека составляет около 3 млрд.п.н., но так как у каждого человека имеется два несколько отличающихся ядерных генома, достаемые ему от отца и матери (от нее человеку достается еще и митохондриальный геном, но он по сравнению с ядерным ничтожно мал), то общая протяженность молекул ДНК в 46 хромосомах в каждой (несущей ядро) соматической клетке составляет уже около 6 млрд.п.н. или если этот биополимер можно было бы вытянуть в длину – почти два метра. А клеток у человека имеется около $5 \cdot 10^{13}$ и таким образом общая длина всех молекул ДНК в теле человека достигает 10^{14} метров или 10^{11} км, что на несколько порядков больше расстояния от Земли до Солнца и лишь на два

¹¹ Число «гугол» (googol), равное 10^{100} не надо путать со сходным по произношению названием поисковика Google, что, по-видимому, подразумевает претензию последнего на огромную информативность и представляет собой «игру слов».

порядка меньше астрономической величины – парсека, равного $3,09 \cdot 10^{13}$ км. Вот такая уникальная молекула природная ДНК.

Хотя это не имеет прямого отношения к теме данной статьи, но раз уж об этом зашла речь, то нужно сказать, что существующее понятие «геном человека» к какому-либо конкретному человеку отношения не имеет, поскольку у каждого из нас два ядерных генома, но эксплуатирующиеся ныне технологии секвенирования ДНК способны массово собирать в мозаичном порядке лишь квазигеномы человека из 23 хромосом, хотя секвенируются все 46. То есть в данном случае выходит, что $3 + 3 \neq 6$, а равно 3, тогда как для пресловутой медицины будущего необходимо знать диплоидные геномы (т.е. по сути два генома или 6 млрд.п.н.) из 46 хромосом, что пока составляет серьезную технологическую проблему и подобных диплоидных геномов разных организмов, включая человека, пока секвенировано не более двух сотен по сравнению с числом квазигеномов, исчисляемым сотнями тысяч, хотя процесс в этом (правильном) направлении уже идет, причем мы обращали на это внимание еще в год столетия термина «геном» [Кулуев и др. (Kuluev et al.), 2020]. И к настоящему времени для сборки фазированных гаплотипированных геномов высших организмов написано уже около полусотни специализированных компьютерных программ [Chemeris et al., 2023]. Чтобы не сложилось представление, что мы одни так думаем, можем привести ссылку на работу международного коллектива авторов, недавно указавших, что они больше не считают мозаичные сборки генома размером 3 млрд.п.н. (т.е. квазигенома) в качестве современного уровня техники, а рассматривают для каждого собранного диплоидного генома уже два генома, где родительские гаплотипы полностью фазированы [Porubsky et al., 2023].

Следует также заметить, что как в царстве растений, так и в мире животных имеются отдельные виды с размерами геномов около 150 млрд.п.н. (в 50 раз больше человеческого) с невообразимыми количествами потенциально возможных комбинаций четырех нуклеотидов, хотя в силу определенной эволюционной консервативности генетического материала (из-за общности происхождения всего Живого) подобные виды с крупными геномами неизбежно имеют схожие участки.

* * *

Огромное число комбинаций перестановок нуклеотидов в ДНК является весьма важным моментом для использования этого биополимера в молекулярных вычислениях. Причем в растворе могут одновременно находиться множество вариантов олигонуклеотидов со своими уникальными последовательностями, при этом обеспечивающими то

или иное взаимодействие их как между собой, так и с другими молекулами на основании чего можно делать далеко идущие выводы. При этом бывает нужно, чтобы некоторые олигонуклеотиды в реакционной смеси никак не взаимодействовали между собой.

Также чрезвычайно важным для небиологического применения является то, что в норме ДНК состоит из двух антипараллельных¹² цепей и, зная последовательность нуклеотидов в одной, исходя из принципа комплементарности легко восстановить таковую в другой. Это позволяет нуклеотидные последовательности при их химическом синтезе (синтезируется одна цепь) программировать с таким расчетом, что они будут формировать задуманные вторичные структуры (в первую очередь ДНК-дуплексы, а также «шпилечные» и прочие структуры более высокого порядка), находящие применение в ДНК-вычислениях, в том числе образуя довольно большие двумерные и даже объемные ДНК-наноструктуры. Причем эти наноструктурные процессы с молекулами ДНК обратимы и могут воспроизводиться многократно при приложении соответствующих условий – чаще всего температурных воздействий. Так, обычно двойная спираль ДНК «плавится» (этот процесс называется «денатурацией») при температурах несколько ниже точки кипения воды, но может «не выдерживать» и весьма низкие температуры, что зависит от длины конкретного биополимера и его нуклеотидного состава, поскольку при спаривании гуанина с цитозином образуются три водородные связи, а между аденином и тиминном – только две. Грубо температура плавления относительно небольших ДНК-дуплексов может быть рассчитана по формуле $T_m (^\circ\text{C}) = 4^\circ\text{C} \cdot (C+G) + 2^\circ\text{C} \cdot (A+T)$, действующей лишь для коротких участков ДНК¹³. При снижении температуры до величины, при которой формирующиеся водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями будут способны удерживать цепи ДНК вместе, вновь возникает двойная спираль и этот процесс носит название «ренатурации» или «отжига».

¹² При линейной записи, как уже говорилось выше, условно верхняя цепь ДНК в виде букв-нуклеотидов приводится (по умолчанию) в направлении $5' \rightarrow 3'$, тогда как комплементарная ей условно нижняя цепь в комплексе с верхней будет отображаться в направлении $3' \rightarrow 5'$. Но если нижняя цепь будет приводиться отдельно то также будет указываться в направлении $5' \rightarrow 3'$.

¹³ Больше число формул для более точного расчета температур плавления ДНК и отжига праймеров приведено в нашей обзорной статье [Гарафутдинов и др. (Garafutdinov et al., 2019)].

Стоит чуть подробнее коснуться химического синтеза олигонуклеотидов, который начавшись в середине 1950-х гг. с динуклеотидов к середине 1980-х гг., став автоматическим, вышел если так можно выразиться «на проектную мощность», и сейчас с помощью фосфорамидитного метода возможно синтезировать цепи ДНК длиной даже до 250 звеньев с относительно высоким выходом за относительно короткое время, измеряемое часами. Хотя нужно признать, что именно для небиологического¹⁴ применения ДНК крайне важно и дальше повышать производительность синтеза олигонуклеотидов с одновременным снижением стоимости этого процесса не в разы, а на порядки. В последние годы ведутся разработки ферментативного синтеза протяженных олигонуклеотидов с помощью терминальной нуклеотидтрансферазы, но пока эти подходы по эффективности заметно уступают химическому синтезу.

Еще одним важным обстоятельством работы с молекулами ДНК является их способность к «размножению» в системах *in vitro* под действием соответствующих ДНК полимераз в присутствии ионов магния и «строительных блоков» в виде дезоксирибонуклеозидтрифосфатов. Этот процесс называется «амплификацией» и осуществляется разными способами, наиболее часто используемым среди которых является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Находят применение и другие ферменты нуклеинового обмена: ДНК-лигазы, «лигирующие» или иначе «сшивающие» цепи ДНК; рестрикционные эндонуклеазы, расщепляющие цепи ДНК в строго определенных местах, а также множество других ферментов.

Установление последовательностей нуклеотидов в цепях ДНК («секвенирование»), по которому можно оценивать (био)разнообразие этих молекул, является краеугольным камнем современной физико-химической биологии и без него небиологическое применение молекул ДНК будет неполноценным, хотя в ряде подходов к ДНК-вычислениям его не требуется. При этом методов секвенирования уже достаточно много и стоимость всего процесса с появлением методов новых поколений очень сильно снизилась (почти в миллион раз) при резком возрастании производительности и получении огромного объема информации за относительно короткое время. Так, по сравнению с началом нынешнего тысячелетия скорость секвенирования возросла приблизительно в миллион раз, а если принимать во внимание первые определения коротких нуклеотидных последовательностей, произведенные еще в 1973 г., то в

триллион раз при пересчете на некий большой объем данных, например на миллион нуклеотидов.

Наконец, в молекулах ДНК в виде водородных связей, возникающих между азотистыми основаниями в двухцепочечном формате, находится скрытая энергия, которой можно не только пользоваться по мере надобности, но и управлять ею температурой или иными воздействиями, осуществляя различные автокаталитические процессы без участия ферментов. Так, в одной из статей говорится о «ДНК-топливе» для молекулярных машин и подчеркивается, что этот биополимер является не только структурным материалом [Yurke et al., 2000].

Итак, основными предпосылками к небиологическому использованию молекул ДНК в виде молекулярных вычислений являются следующие: огромное число комбинаций перестановок нуклеотидов, обеспечивающих уникальность практически любых «отрезков» ДНК, длина которых определяется стоящими задачами и масштабом эксперимента; двухцепочечная структура ДНК с действующим принципом комплементарности азотистых оснований, позволяющим уверенно программировать разнообразные ДНК-наноструктуры, в том числе «работающие» без применения ферментов, благодаря собственному «ДНК-топливу» в виде водородных связей; химический (либо ферментативный) синтез довольно протяженных олигонуклеотидов с заданными последовательностями азотистых оснований; возможность обращения с молекулами ДНК *in vitro*, в том числе в виде проведения с ними различных ферментативных реакций (амплификации, лигирования, рестрикционного расщепления и др.); секвенирования ДНК как отдельного процесса, хотя так или иначе проводимого сейчас с участием ряда ферментов. К тому же нанометровые размеры ДНК также вносят свой вклад в необходимую миниатюризацию процессов молекулярных вычислений. В довершении всего молекулы ДНК одновременно в огромных количествах присутствующие и взаимодействующие в растворе, обеспечивают массивное распараллеливание вычислений, недостижимое для обычных компьютеров. И самое главное для ДНК-вычислений – нуклеиновые кислоты вполне подходят для того чтобы ими отобразить алгебраическую или Булеву логику.

Эксперимент Адлемана и комментарии коллег

Прежде чем переходить к описанию эксперимента Адлемана, послужившим мощным толчком к небиологическому применению молекул ДНК, следует коснуться задачи, которую он в его ходе решал и как у него созрел такой замысел.

В своей научно-популярной статье 1998 г. Адлеман так описывает предшествующие события

¹⁴ для биологических применений это тоже важно, учитывая набирающую силу так называемую синтетическую биологию

[Adleman, 1998]. Будучи математиком, Адлеман в 1993 г. решил больше узнать о биологии вируса иммунодефицита человека и пришел для этого в лабораторию молекулярной биологии Калифорнийского университета. Чтобы получить соответствующую теоретическую подготовку ему понадобилось изучить книгу Дж. Уотсона "The Molecular Biology of the Gene". В один из вечеров, прочтя описание работы ДНК полимеразы, он пришел к мысли, что этот фермент может считаться аналогом машины Тьюринга, изобретенной этим известным английским математиком в 1936 г., в результате чего Адлеман решил создать некий ДНК-компьютер и для этого ему уже пришлось брать «уроки» экспериментальной молекулярной биологии у сотрудника того же университета Nickolas Chelyarov¹⁵. Поднааторев в молекулярно-биологических экспериментах, Адлеман приступил к решению проблемы Гамильтонова графа, чтобы попытаться найти в нем с помощью молекул ДНК (коротких олигонуклеотидов) направленный Гамильтонов путь между 7 вершинами с условием «побывать» в каждой из них только один раз, что схоже с задачей коммивояжера и посещением им нужных городов (рис. 1). Здесь стоит заметить, что в упоминавшейся выше книге «ДНК-компьютер. Новая парадигма вычислений», по крайней мере, в переводной версии в Гамильтоновом графе Адлемана оказался упущен один путь из вершины 5 в вершину 1, изображенный в оригинальной статье 1994 г.

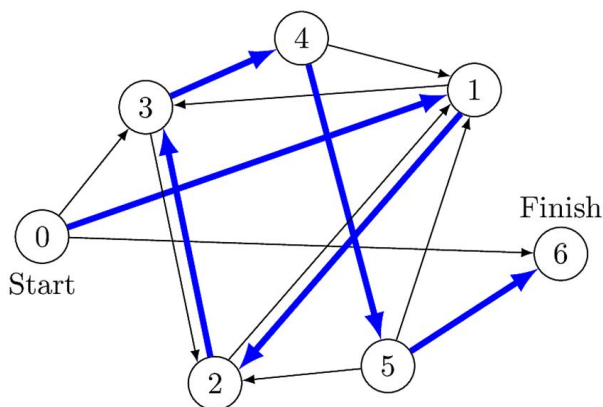


Рис. 1. Направленный Гамильтонов путь в Гамильтоновом графе, «проложенный» Адлеманом и выделенный здесь нами толстыми линиями
Fig. 1. Directed Hamiltonian path in a Hamiltonian graph "paved" by Adleman and here highlighted by us with thick lines

¹⁵ в самом конце статьи 1994 г. в журнале Science Адлеман выражает ему благодарность, но фамилия написана с ошибкой - Chelyarov

Для семи вершин найти Гамильтонов путь при условии, что он там есть не составляет большого труда и его можно за минуты проложить вручную на листке бумаги. Но когда число вершин заметно увеличивается, то задача становится труднорешаемой и требующей экспоненциального времени вычисления с помощью мощного компьютера. И в какой-то момент она даже просто перестает быть выполнимой. Однако Адлеману важно было провести по сути модельный эксперимент и доказать, что с помощью ДНК можно проводить молекулярные вычисления, что было описано им в статье¹⁶, полученной редакцией журнала Science 27 мая 1994 г. и вышедшей 11 ноября 1994 г. [Adleman, 1994]. Адлеман в ней упоминает, что его лабораторный эксперимент длился 7 дней, но определенное время заняла подготовка к нему, включая заказной синтез подобранных олигонуклеотидов. Так, Адлеман решил закодировать разными молекулами ДНК длиной 20 зв каждая все семь вершин графа. Но фактически каждая вершина приходилась на середину конкретного олигонуклеотида и как такового своего кодирования (отдельным нуклеотидом или их группой) не имела, поскольку правая и левая половины такого олигонуклеотида по 10 зв соответственно имитировали собой половину пути от одной вершины до некоей другой вершины. При этом Адлеману пришлось синтезировать вспомогательные олигонуклеотиды, сопрягающие основные олигонуклеотиды, «кодирующие» вершины. Данные вспомогательные олигонуклеотиды $O_{i \rightarrow j}$ как бы состояли из двух частей и представляли собой ребра графа в виде половины пути от одной вершины к другой из 10 зв и встречный участок, который также имел 10 зв. Всего должно было быть синтезировано около двух десятков олигонуклеотидов, но Адлеман в статье привел последовательности только 6 из них, а такого раздела как Supplement в те годы не существовало. Как это было организовано можно видеть из рис. 2.

¹⁶ Также стоит обратить внимание на то, что Адлеман в этой своей эпохальной статье задумался и о хранении информации в молекулах ДНК, приведя показатели обеспечиваемой этим биополимером высокой плотности записи при которой для одного бита может быть достаточно 1 нм^3 , тогда как прочие тогдашние носители информации для одного бита требовали около 10^{12} нм^3 . В некоторых публикациях в качестве первопроходца этого подхода называют Е.В. Ваум [1995], тогда как всех опередил Нейман [Нейман (Neiman), 1964; 1965; 1965a].

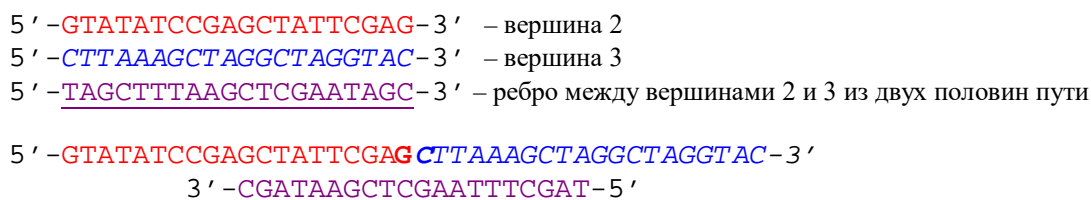


Рис. 2. Олигонуклеотиды, служащие для воссоздания пути между отдельными вершинами Гамильтонова графа (пояснения в тексте)

Fig. 2. Oligonucleotides used to recreate the path between individual vertices of the Hamiltonian graph (explanations in the text)

На рис. 2 сначала приведены в направлении 5'→3' три 20-ти звенных олигонуклеотида, из которых первые два условно кодируют вершины и показаны разными шрифтом и цветом. Вспомогательный нуклеотид, кодирующий две половины «путей» между вершинами отмечен подчеркиванием и окрашен своим цветом. При отжиге этих трех олигонуклеотидов образуется одно/двухцепочечный дуплекс ДНК, и поскольку комплементарные цепи антипараллельны, то в привычно направленном тексте этот вспомогательный олигонуклеотид «перевернут» и приведен уже в направлении 3'→5'. При отжиге этих трех олигонуклеотидов образуется так называемый «ник», представляющий собой разрыв цепи ДНК с отсутствующей фосфодиэфирной связью между соседними азотистыми основаниями (изображенный на рис. 2 чуть большим расстоянием между нуклеотидами), ликвидировать который способен фермент ДНК лигаза, которая «лигирует» этот участок. Место лигирования располагается меж двух соседних азотистых оснований из разных олигонуклеотидов, выделенных на рис. 2 жирным шрифтом. Остающиеся одноцепочечными участки справа и слева такого дуплекса предназначены для отжига на них соответствующих частей других вспомогательных олигонуклеотидов, отображающих пути (ребра графа) к другим вершинам, с образованием новых ников для их последующего аналогичного лигирования. При этом 5'-концы всех олигонуклеотидов должны нести фосфатную группу для осуществления лигирования, для чего они должны получить ее на стадии химического синтеза или быть постсинтетически фосфорилированы с помощью фермента T4 полинуклеотидкиназы.

Подобные комплекты олигонуклеотидов должны были быть подобраны для всех семи вершин графа и ребер между ними. Но Адлеман запрограммировал соответствующими олигонуклеотидами лишь конкретный путь между вершинами. Опуская некоторые детали эксперимента Адлемана, нужно сказать, что в результате проведенной ПЦР с праймерами, отжигающимися на «вершинах» 0 и 6, образовывались ампликоны

дискретных размеров – 40, 60, 80, 100, 120 и 140 п.н., что следовало из результатов агарозного гелеэлектрофореза с маркерной «лестницей» в одной из «дорожек». Именно наличие ампликона размером 140 п.н. (7 ребер/вершин по 20 п.н.) вкупе с прочими исключаящими моментами свидетельствовало, что в данном графе имеется Гамильтонов путь от первой до последней вершины. Более короткие продукты ПЦР говорили, что в ходе ДНК-вычислений находились и другие неполные решения. На тот момент этого результата в модельном эксперименте было достаточно и определения нуклеотидной последовательности не требовалось, хотя секвенирование основного (самого длинного) ампликона могло бы и быть произведено для подтверждения точности сборки ДНК-дуплексов. Впрочем, без секвенирования лигированных фрагментов ДНК нельзя определить конкретный маршрут, но это вообще, тогда как в частности в эксперименте Адлемана путь был уже им самим задан. И Адлеману на тот момент было важно показать принцип, основывающийся на следующем недетерминированном алгоритме:

1. породить случайные пути в графе (в его модельном эксперименте они были запрограммированы);
2. оставить только те пути, которые начинаются с вершины 0 (Start) и заканчиваются в вершине 6 (Finish);
3. отбросить пути, которые не пройдут через все вершины;
4. отбросить те пути, которые пройдут через какую-либо вершину не единожды;
5. если некие пути останутся, то это будет означать *True* и, следовательно, Гамильтонов путь в графе есть, в противном случае будет *False* и пути нет.

Здесь нужно заметить, что пункт 4 может быть точно установлен только при сопоставлении размеров ожидаемых ампликонов. Хотя вспомогательные олигонуклеотиды и были подобраны так что иного лигирования произойти не могло, но откуда тогда взялись ампликоны меньшего размера от 40 до 120

п.н.? Впрочем, это могло быть следствием отжига олигонуклеотидов друг на друге с допущением неспариваний, что свидетельствовало о не очень удачном подборе их нуклеотидных последовательностей.

Для того чтобы выполнить пункт 3 Адлеман использовал меченные биотином олигонуклеотиды к каждой из вершин и после их поочередной молекулярной гибридизации стрептавидин-биотин магнитной сепарацией извлекал продукты лигирования, содержавшие конкретные «вершины», обогащая тем самым итоговую лигазную смесь перед проведением ПЦР, но не удаляя из нее количественно прочие «лишние» последовательности. Тем не менее, в итоге результат был достигнут и данный модельный эксперимент в виде схемы лигирования ДНК-дуплексов можно отобразить на рис. 3.

V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
e0→1	e1→2	e2→3	e3→4	e4→5	e5→6	

Рис. 3. Гамильтонов путь в графе Адлемана, в котором прямоугольники обозначают олигонуклеотиды, соответствующие вершинам ($V_{i \rightarrow j}$) и ребрам ($e_{i \rightarrow j}$). В верхнем ряду олигонуклеотиды $V_{i \rightarrow j}$ имеют направление $5' \rightarrow 3'$, а в нижнем ряду олигонуклеотиды $e_{i \rightarrow j}$ имеют направление $3' \rightarrow 5'$.

Fig. 3. The Hamiltonian path in the Adleman's graph, in which rectangles denote oligonucleotides corresponding to vertices ($V_{i \rightarrow j}$) and edges ($e_{i \rightarrow j}$). In the upper row, oligonucleotides $V_{i \rightarrow j}$ have a $5' \rightarrow 3'$ direction, and in the lower row, oligonucleotides $e_{i \rightarrow j}$ have a $3' \rightarrow 5'$ direction.

В том же номере журнала был опубликован, по сути, комментарий к статье Адлемана, в котором отмечалась новизна подхода к компьютерным вычислениям труднорешаемых задач и что метод удивляет своей простотой при достижении поставленных целей [Gifford, 1994]. Следует отметить, что тот автор все же указал на необходимость проверки данного метода на графе с увеличенным числом вершин и при этом упомянул, что Адлеман использовал граф с 8 вершинами и 15 путями, когда на самом деле таковых в оригинальной статье 1994 г. было изображено 7 и 14 соответственно.

Однако после выхода этой работы Адлемана спустя некоторое время в виде опубликованных кратких сообщений последовала мощная критика¹⁷, которая сводилась в основном к тому, что, если число вершин будет заметно больше, то необходимые

количества олигонуклеотидов для таких молекулярных вычислений вырастут неимоверно. При этом оценки разных авторов несколько различались и не все до конца поняли сути проделанного Адлеманом эксперимента и его масштабирования именно в количественном аспекте, к чему и сводилась основная критика.

Первым в феврале 1995 г. на серьезную проблему с весовым количеством необходимых олигонуклеотидов при решении комбинаторных задач с большим числом вершин обратил внимание J.Hartmanis [1995], подсчитавший, что если граф будет содержать 200 вершин, то требуемая ДНК должна весить $3 \cdot 10^{25}$ кг, что почти на порядок больше веса самой Земли, который составляет чуть более 6 секстиллионов тонн или приблизительно $6 \cdot 10^{24}$ кг. В апрельском номере журнала Science вышло сразу несколько заметок, посвященных эксперименту Адлемана, и в одной из них авторы [Linial, Linial, 1995] пришли к близким величинам, посчитав, что в случае 70 городов (вершин графа) общий вес необходимых олигонуклеотидов составит 10^{25} кг, что в три раза меньше, чем у Hartmanis, но и городов у них в анализ было «взято» тоже во столько же раз меньше. Другая группа авторов решила, что даже для 23 городов олигонуклеотидов потребуется более килограмма весом [Lo et al., 1995]. Эти же авторы подвергли сомнению затраты энергии при молекулярном вычислении, приведенные Адлеманом, отметив, что надо также считать расход электроэнергии, затрачиваемой на работу ДНК-термоциклера при проведении ПЦР, источника питания при гель-электрофорезе и прочих энергоемких процедурах, тогда как Адлеман привел лишь величину энергии, затрачиваемую на процесс лигирования с помощью ДНК лигазы фага T4, хотя это действие в микропробирке можно считать центральным процессором его ДНК-компьютера. В еще одном возражении [Wunow, 1995] отмечалось, что для подобного вычисления с увеличенным числом вершин необходимо использовать олигонуклеотиды большей протяженности (например, 100–1000 азотистых оснований¹⁸) и их число вообще может составить 10^{70} , тогда как считается, что вся наша Вселенная состоит из приблизительно 10^{80} элементарных частиц¹⁹.

В том же апрельском номере журнала в ответном сообщении Адлеман обратил внимание публики и оппонентов на то, что молекулярные

¹⁷ в том числе затронувшая и сопровождающую публикацию Gifford [1994], большая часть которых была опубликована в том же журнале Science весной 1995 г., но были и другие

¹⁸ и сейчас синтезировать олигонуклеотиды длиной 200 – 250 нуклеотидов непросто из-за низкого выхода, но на самом деле надобности для ДНК-вычислений в таких нет

¹⁹ хотя как это можно даже грубо подсчитать?!

вычисления находятся в зародышевом состоянии и вопрос смогут ли они конкурировать с электронными компьютерами надо считать открытым [Adleman, 1995]. При этом он также заметил, что при проведении подобных работ не следует упускать из виду их первопричину, заключающуюся, по его мнению, в выяснении фундаментальных вопросов компьютерных вычислений, а также самой биологии и именно это должно вселять оптимизм.

Позже к хору возражающих в декабре 1995 г. присоединился известный специалист в ДНК-шафплинге²⁰ W.P.C.Stemmer [1995], также отметивший невозможное количество молекул ДНК (10^{70}), которое потребуется для поиска Гамильтонова пути в графе из 100 вершин. D.Beaver [1995] подошел к этому вопросу с другой стороны, заметив, что объем воды, который потребуется, должен будет исчисляться 10^{120} литрами, что несравнимо по его словам даже с библейским потопом.

Однако главная проблема заключается не столько в весе олигонуклеотидов, поскольку оно производное от их количества и с последними не все просто. Здесь стоит конкретизировать следующие понятия. Так, под числом олигонуклеотидов следует понимать разные по нуклеотидной последовательности олигонуклеотиды, каждый из которых в результате химического синтеза представлен в той или иной копияности (количестве молекул), зависящим от масштаба синтеза. Общее количество олигонуклеотидов можно считать произведением числа разных на их копияность. Так, в частности Адлеман брал в лигирование по 50 пкмоль каждого олигонуклеотида или $3 \cdot 10^{13}$ их копий. При этом он в оригинальной статье упомянул, что можно обходиться и единичными молекулами каждого олигонуклеотида. Позже была показана принципиальная возможность проведения подобных ДНК-вычислений на основе детекции единичных молекул олигонуклеотидов с помощью флуоресцентной корреляционной спектроскопии [Schmidt et al., 2004]. Но дело не столько в чувствительности того или иного метода, а в обеспечении уверенной вероятности протекания реакции лигирования с различными сочетаниями олигонуклеотидов и недопущения потери информации о возможных маршрутах из-за того, что не все олигонуклеотиды окажутся задействованы, что с единичными молекулами может произойти или не произойти по той самой теории вероятности.

²⁰ Ранее нами был опубликован обзор, в котором рассмотрены различные варианты проведения ДНК-шафплинга [Бикбулатова и др. (Bikbulatova et al.), 2009].

Для подсчета числа путей и количества комбинаций путей (маршрутов) в Гамильтоновом графе нужно опираться на число вершин в нем. При этом нельзя путать число путей и количество их комбинаций, и последнее из одного начального пункта уже соответствует факториалу, т.е. будет равно $(N-1)!$, где N – число вершин. Но, если иметь ввиду направленный путь из первой вершины в последнюю, то в этом случае уже две вершины оказываются в иной ситуации (в первую ни один путь не входит, а из последней ни один не выходит) и тогда для подсчета нужно использовать формулу $(N-2)! + 2(N-2)$. Таким образом, для графа Адлемана с его семью вершинами число направленных от вершины 0 к вершине 6 комбинаций путей (маршрутов) будет $5!$ или 120. Вместе с остальными 10 путями (из вершины 0 и в вершину 6) путей в итоге станет уже 130. Но Адлеман ограничился минимальным числом путей и для модельного эксперимента это в принципе допустимо. Но если рассчитывать граф со 100 вершинами, то количество комбинаций путей (маршрутов) в таком же направленном графе будет уже составлять $98! + 196$ или почти 10^{154} . Даже для 23 вершин количество возможных маршрутов составит более 50 квинтиллионов ($21! + 42$). И для отображения молекулами ДНК всех маршрутов в графе с 23 вершинами нужно синтезировать около 800 разных олигонуклеотидов, что в принципе возможно, тем более в наши дни. И даже если их брать в реакцию лигирования по 50 пкмоль (как делал Адлеман), то общий вес всех олигонуклеотидов составит всего несколько микрограмм. Хуже другое – чтобы проанализировать все 50 квинтиллионов маршрутов этого стартового количества (по 10^{13} копий-молекул) олигонуклеотидов попросту не хватит – не все сочетания образуются. И если для 23 городов еще можно теоретически насинтезировать необходимое количество олигонуклеотидов (при этом их общий вес увеличится лишь на несколько порядков и составит несколько грамм – не кг!), то для 100 городов с их маршрутами, количество которых измеряется 154-ой степенью, требуемые олигонуклеотиды (их необходимо синтезировать всего около 15 тысяч разных) точно невозможно подготовить как по времени, поскольку даже с помощью крупномасштабного синтеза для того, чтобы получить требуемую копияность олигонуклеотидов потребуется миллиарды в энной степени «синтезаторо/лет», так и по количеству, в виду того, что их вес будет многократно больше не только Земли, но и всех планет Солнечной системы вместе взятых. И опять-таки дело не в числе разных олигонуклеотидов (которых нужно разных, как уже говорилось, всего около 15 тысяч и это вполне доступно уже сейчас), а в их копияности для вычислений для обеспечения, как

разными, так и одинаковыми олигонуклеотидами всех 10^{154} маршрутов. Да и вес продуктов лигирования для 100 вершин составит далеко не 10^{25} кг, а далеко за гугол (10^{100}) даже не кг, а тонн.

При этом существуют также подсчеты времени для обычных и для ДНК-вычислений для Гамильтонова графа. Так, если число вершин будет равно 100, то задача поиска направленного Гамильтонова пути кремниевым компьютером становится нерешаемой, поскольку, используя стандартный алгоритм, будет необходимо выполнить 10^{154} действий, на которые самый современный суперкомпьютер с производительностью в квинтиллион операций в секунду должен будет затратить таковых 10^{136} , тогда как наша Планета существует всего-то около 10^{18} секунд. При этом, несмотря на то, что некоторые этапы в ДНК-вычислениях (ПЦР, гель-электрофорез, лигирование и даже молекулярная гибридизация) достаточно длительны, и по скорости операций обычные компьютеры опережают их на несколько порядков, благодаря массивному параллелизму, обеспечиваемому тем, что в реакционной пробирке (центральном процессоре) манипуляции со всеми молекулами ДНК (которых различных типов, т.е. с разными нуклеотидными последовательностями может быть 10^{14} и более; Адлеман упоминает что их может быть и 10^{20}) совершаются одновременно, то молекулярный ДНК-компьютер (не для задач со 100 вершинами конечно) по общему числу операций способен превзойти нынешние суперкомпьютеры, не говоря уже о том, что последние объединяют в себе тысячи процессоров, тратят массу электроэнергии и занимают значительные площади в десятки и сотни квадратных метров, тогда как непосредственно для ДНК-компьютера достаточно нескольких обычных лабораторных столов с размещенным на них соответствующим молекулярно-биологическим оборудованием. Однако это до сих пор остается делом будущего.

Все же главное, что удалось сделать Адлеману, это, что он своей пионерной статьей фактически возбудил у исследователей разных специальностей интерес к небологическому использованию молекул ДНК, среди которых ДНК-вычисления заняли свою нишу и у Адлемана появились многочисленные последователи, к рассмотрению работ которых перейдем.

Эксперименты R.Lipton и других последователей Адлемана

Ноябрьская публикация 1994 г. Адлемана так вдохновила R.Lipton из Принстонского университета, что он ее в своей статье [Lipton, 1995] охарактеризовал как прорыв. При этом его рукопись была получена

редакцией того же журнала Science 25 января 1995 г. А из печати вышла она 28 апреля 1995 г. и оказалась в том же номере, где были опубликованы упомянутые выше возражения относительно перспектив ДНК-вычислений по методу Адлемана. Там же появился отклик [Pool, 1995] на статью самого Lipton, в котором не была обойдена вниманием и работа Адлемана. Причем озаглавлен этот отклик был как 'A boom in plans for DNA computing'.

В своей работе Lipton представил решение задачи о выполнимости (SAT – satisfaction) пропозициональных формул. Эту задачу можно решить перебором 2^n комбинаций, однако с увеличением 'n' время вычисления растет экспоненциально. При этом с помощью ДНК ее решить становится проще и для этого нужно построить граф, в котором вершины отображают «1» и «0» и закодировать отрезками ДНК значения переменных. Смешивание в одной пробирке всех олигонуклеотидов даст раствор с молекулами ДНК, кодирующими все возможные комбинации входных параметров. Логические операции сводятся к извлечению последовательностей ДНК, отображающих нужное решение.

Цель математической задачи SAT - найти решение для уравнений функций AND и OR, используя формулу $F = (x \text{ OR } y) \text{ AND } (\bar{x} \text{ OR } \bar{y})$. Переменные 'x' и 'y' принимают логические значения «0» или «1» («ложь» или «истина»); 'x' и 'y' - являются отрицаниями, соответственно, так что, когда 'x' равно «0», 'y' - равно «1», и наоборот. Задача состоит в том, чтобы найти значения для 'x' и 'y', которые делают общее утверждение F истинным. Чтобы решить эту проблему, Lipton предложил кодировать бинарные цифры олигонуклеотидами. В то время как Адлеман, по сути, записывал произвольные названия узлов или маршрутов на олигонуклеотиды, схема Липтона позволяет напрямую кодировать каждый из ответов на задачу SAT. Это различие аналогично различию между компьютерным языком с символьными конструкциями и машинным языком с «0» и «1».

Концептуальный прогресс подхода Lipton заключается в том, что это позволяет напрямую извлекать решения SAT проблем из олигонуклеотидных смесей. Например, для приведенного выше уравнения можно было бы построить ряд олигонуклеотидов, которые имели бы значения для 'x' в одном положении, объединенные со значениями для 'y' в другом положении. Таким образом, после построения пула всех возможных кодированных путей просто извлекаются те последовательности, которые соответствуют условиям уравнения. В отличие от Адлемана в подходе Lipton граф всегда одинаков так как он не зависит от исходной пропозициональной формулы, что дает

возможность начинать процесс ДНК-вычисления с одной и той же пробирки, в которой в виде молекул ДНК закодированы всевозможные интерпретации.

В 1997 г. другие авторы также как и Адлеман использовали олигонуклеотиды длиной 20 зв и показали, что таковые вполне подходят для ДНК-вычислений, но было обнаружено, что при лигировании для решения Клик-задачи в виде обнаружения оптимальных путей для подмножества вершин лучше формировать перекрывающиеся последовательности, собирающиеся в единую последовательность по типу ДНК-шаффлинга [Kaplan et al., 1997]. В своей следующей статье эти авторы, эксплуатируя данный подход, предложили самый длинный путь между шестью вершинами обозначать как 000000 (равный в том эксперименте 200 п.н.), а самый короткий – 111111 (140 п.н.) [Ouyang et al., 1997]. К такому же заключению, что лигирование с перекрытием всех путей лучше пришли много позже и еще одни авторы [Ibrahim et al., 2006]. Другую стратегию для решения Clique задачи было предложено решать путем лигирования олигонуклеотидов и превращения их в кольцевую молекулу [Zhang, Liu, 2011].

Описано проведение ДНК вычислений с помощью особой ПЦР, названной авторами как ХРСР (где Х означает 'cross pairing'), обеспечивающей рост цепей ДНК за счет перекрытия последовательностей олигонуклеотидов, что, по сути, представляет собой некий ДНК-шаффлинг [Manca, Franco, 2008; Franco, Manca, 2011].

С учетом того, что в тех молекулярных вычислениях большое значение отводилось лигированию олигонуклеотидов, то неудивительно, что последовали работы, в которых исследовались качество используемых матриц для лигирования [James et al., 1998] и влияние неспариваемых нуклеотидов на эффективность и точность лигирования [Aoi et al., 1999]. В том же 1999 г. корейскими авторами [Lee et al., 1999] опубликована статья, в которой они сообщили, что повторили эксперимент Адлемана с небольшими отличиями, заключавшимися в использовании графа из 8 вершин, между которыми было «проложено» 14 путей, а длина олигонуклеотидов составила 18 зв против 20 у Адлемана, ну и сам граф имел заметно иную конфигурацию. Но главным можно считать, то, что авторы пришли в итоге к основному выводу, что подобное ДНК-вычисление «работает». Несколько лет спустя китайские авторы [Yin et al., 2002] использовали ДНК-вычисление по методу Адлемана для решения задачи китайского почтальона для чего построили граф из 6 вершин, для которых синтезировали необходимые 20-ти звенные олигонуклеотиды, но использовали в реакции

лигирования их увеличенное количество по 100 пкмоль каждого, однако главным отличием было то, что ампликоны они секвенировали методом Сэнгера, что позволило им удостовериться в правильности выполненного эксперимента. Позже уже другие корейские авторы [Lee et al., 2004] для решения задачи коммивояжера провели схожее ДНК-вычисление для графа с 7 вершинами-городами, но начальной и конечной точкой была вершина 0. Количество проложенных дорог (ребер графа) равнялось 23. Прочие отличия заключались в том, что в их вычислениях была заложена «стоимость» передвижения по тем или иным дорогам в виде специальных участков внутри основных олигонуклеотидов также длиной 20 зв, но имеющих разный GC-состав от 30 до 70% и соответственно повышающиеся в зависимости от «стоимости» температуры плавления итоговых ампликонов.

Более крупный вояж был исследован в работе [Xiong et al., 2009], в которой граф содержал 15 городов и 210 намеченных путей между ними. При этом олигонуклеотиды имели длину 20 зв и были организованы как у Адлемана, за исключением принадлежащих стартовой и конечной точке маршрута, которые имели длину 30 зв и более высокий GC-состав, служа также праймерами для проведения ПЦР. Помимо ПЦР этими авторами проводилась также и лигазная цепная реакция. В результате проведенных экспериментов они по результатам гель-электрофореза посчитали, что им удалось определить оптимальный путь передвижения торгового работника.

Используя модель Adleman-Lipton и биоэвристический алгоритм с $O(n^2)$ временем сложности, был рассчитан путь для графа с 6 вершинами²¹, образовавшаяся нуклеотидная последовательность, соответствующая которому, приведена в завершающей статью таблице 6 против обыкновения в направлении $3' \rightarrow 5'$ [Wang et al., 2019]. Можно еще указать на одну теоретическую статью, в которой исследовался граф с 14 вершинами, и в качестве дополнительной сложности предлагалось учитывать передвижения по городам целых семей и число визитов [Wu et al., 2022]. При этом работы с ДНК как таковой не велось, а тетра-нуклеотидные последовательности использовались для маркировки вершин и ребер.

Также усложненная оценка задачи коммивояжера с графом из 6 вершин была осуществлена с учетом некой квоты (Q), заключающейся в стоимости «проезда» [Wang et al., 2022]. Для того чтобы найти минимальное связующее

²¹ на приведенном в той статье графе дважды указана вершина 2 и ни разу вершина 1

дерево графа из 5 вершин и 7 ребер вычислительная сложность составила $O(3m+n)$, а сложность по времени вычислений потребовала $O(n^2+Q)$ операций [Wang et al., 2013]. Вычислительная сложность $O(n^2m)$ потребовалась для решения задачи коммивояжера, арендующего автомобиля [Wang et al., 2024a].

Индийские авторы [Sharma, Ramteke 2020] выбрали для исследования Гамильтонова цикла, как они его назвали, суперграф с 18 вершинами, для которых синтезировали 16-звенные олигонуклеотиды и такой же длины олигонуклеотиды были подобраны для ребер графа. Важным отличием было то, что эти авторы в каждую нуклеотидную последовательность для вершин вводили уникальные сайты рестрикционных эндонуклеаз, расщепление которыми продуктов лигирования позволяло удалять некорректные последовательности из итоговой реакционной смеси. Истинный путь Гамильтонова цикла в их случае составил 288 п.н. (16 зв ? 18 вершин). Для подтверждения работоспособности своего подхода они исследовали аналогичные графы из 10 и 7 вершин.

Нужно сказать, что модель Adleman-Lipton использовалась, впрочем, не только для определения Гамильтонова пути, но и для ряда других классических постановок задач класса ‘Set Cover Problem’ [Chang, Guo, 2003], ‘Job Shop Scheduling Problem’ [Wang et al., 2017; Tian et al., 2020], ‘Prize Collecting Travelling Salesman Problem’ [Wang et al., 2023]. В одной из работ ДНК-вычисления по методу Адлемана описаны для решения проблемы несбалансированного назначения, выполняемой за $O(mn)$ операций, где n – число мест работы, а m – количество работников [Wang et al., 2015]. Анализ социальных сетей [Chen, Yang, 2010] выполнялся с использованием графа с 6 вершинами, включивший поиск N-клика, N-клана, N-клуба и K-плекса, являющихся NP-полными задачами, которые нелегко решить с помощью традиционной компьютерной архитектуры. В данной работе приведены различные нуклеотидные последовательности, применяемые авторами в ДНК-вычислениях, однако на 2 и 3 рисунках изображены по три водородные связи между парами А-Т и по две – между парами G-C, тогда как в реальности – наоборот, что свидетельствует о неучастии молекулярных биологов в их работе.

Отечественные авторы для решения задачи коммивояжера также обращали внимание на молекулы ДНК. Так, в частности было проведено сравнение трудоемкости метода перебора кремниевым компьютером с алгоритмом, основанным на ДНК-вычислениях, для нахождения кратчайшего пути из Санкт-Петербурга в Москву с посещением городов Ярославль, Суздаль, Владимир, Кострома, Иваново [Сергеенко (Sergeenko), 2020]. Было показано, что

если городов будет меньше 6, то быстрее будет работать классический метод перебора, но уже для 7 городов целесообразнее применять ДНК-вычисления. В другой работе [Сергеенко, Граничин (Sergeenko, Granichin), 2020] описывается использование «муравьиного» алгоритма для подбора олигонуклеотидов с учетом их термодинамики и упоминаются дополнительные вставки из 20 зв в олигонуклеотиды с целью дифференцировать их по температуре плавления и «привязать» к стоимости маршрута, как это было описано в работе J.Y.Lee et al. [2004]. Этой же группой отечественных авторов было проведено ДНК-вычисление по методу Адлемана на примере графов с 6 и 12 вершинами, в том числе сопровождавшееся «мокрыми» экспериментами [Sergeenko et al., 2020].

Важными этапами в ДНК-вычислениях по модели Adleman-Lipton являются лигирование и ПЦР. При этом в одной из работ предложено вместо них использовать лигазную цепную реакцию (ЛЦР) и при этом показано, что фермент Таq ДНК лигаза обеспечивает ряд преимуществ, включая улучшенную точность анализа и уменьшение числа олигонуклеотидов [Wang et al., 2008].

ДНК-вычисление со «стикерами»

В июне 1996 г. в Принстонском университете в США состоялось второе совещание по ДНК-вычислениям ‘Second Annual Meeting on DNA Based Computers’, на котором был сделан целый ряд докладов, послуживших затем отправными точками для развития соответствующих подходов. Среди них коллективом авторов под руководством Адлемана, часть которых была сотрудниками его лаборатории, был предложен интересный способ ДНК-вычислений. Однако эти материалы были опубликованы только в 1999 г. в 44 томе “DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science” и поэтому под тем же названием ‘A sticker-based model for DNA computation’ и с тем же авторским коллективом раньше вышла журнальная статья [Roweis et al., 1998]. В этом подходе предполагалось, что в подходящей пробирке будет иметься некая протяженная одноцепочечная ДНК (длиной, например, до 12 т.п.н.), названная цепью памяти (memory strand), на которой способны отжигаться 20-ти звенные олигонуклеотиды и те места цепи памяти, которые становятся двухцепочечными, приобретают значение «1», тогда как прочие участки, остающиеся одноцепочечными, будут соответствовать «0». И цепь ДНК-памяти (длиной ‘n’) со стикерами (длиной ‘m’ и их количеством ‘k’) получила название ‘memory complex’. При этом длина цепи ДНК-памяти равна – $n \geq k ? m$. Схематично цепь памяти с отдельными стикерами изображена на рис. 3. Был продуман

порядок действий (операций) при подобных молекулярных вычислениях в виде операций: *слить*; *разделить*; *включить*; *очистить*; *обнаружить*. И в результате последней операции возникают ответы: *истина*; *ложь*. Для повышения прочности связывания стикеров с цепью памяти предлагалось также использовать модифицированную ДНК в виде ее производных - PNA (peptide nucleic acid) и DNG (deoxyribonucleic guanidine).

AGT...CCT	GAG...CTT	CAG...CTA	ATC...CTG
	CTC...GAA	GTC...GTA	
0	1	1	0

Рис. 3 Цепь ДНК-памяти (в реальности – сплошная) со стикерами и принимаемыми значениями в виде «1» и «0».

Fig. 3 The DNA memory chain (in reality, it is unbroken) with stickers and accepted values in the form of '1' and '0'.

Также в цитируемой работе [Roweis et al., 1998] авторы предположили как может быть устроен ДНК-компьютер, основанный на стикерной модели. Он должен представлять собой роботизированную рабочую станцию с нагревающими и охлаждающими устройствами; раствор, содержащий молекулы памяти и стикеры, должен транспортироваться по трубкам с помощью насоса. При этом подчеркивалось, что все основные материалы (молекулы ДНК) потенциально могут использоваться повторно для решения других задач.

Позднее Адлеман с коллегами предложил иное устройство ДНК-компьютера, рассчитанного на молекулярные вычисления со стикерами [Braich et al., 2001]. Его особенностью было использование гель-электрофореза в среде с пришитыми к полиакриламиду в разных зонах 35 см стеклянной трубки олигонуклеотидами, которые предназначались для связывания по принципу комплементарности определенных стикеров при их прохождении таких зон. При этом сами 15-ти звенные стикеры для исключения образования димеров состояли из трех азотистых оснований – А, С, Т, но с гомополимерными участками не более 4 азотистых оснований, а гибридизационные пробы могли нести до пяти (не подряд) гуанинов. В своей следующей работе коллектив под руководством Адлемана для подобного ДНК-вычисления со стикерами предложил несколько отличающуюся конструкцию гель-электрофоретической камеры, разделенной на горячий (65°C) и холодный (15°C) отсеки [Braich et al., 2002].

Китайскими авторами в двух статьях довольно подробно рассмотрена теория проведения стикерных ДНК-вычислений и примеры их применения на практике [Xu et al., 2004; 2004a]. В другом

исследовании, используя модифицированные стикеры увеличенной длины размером 30 нуклеотидов, производился их отжиг на относительно короткой молекуле ДНК-памяти размером 90 нуклеотидов, что давало возможность каждому его подразделу узнавать стикеры как «истина», так и как «ложь», что позволило авторам решить задачу SAT [Yang, Yang, 2005]. Позже стикерная модель ДНК-вычислений была использована при решении задачи о независимом множестве, относящейся к классу NP-полных задач в области теории графов [Taghipour et al., 2012]. Другое применение стикерная технология нашла при решении теми же авторами задачи о рюкзаке²² [Taghipour et al., 2013].

В России была предложена своя архитектура ДНК-подсистемы гибридного компьютера на основе стикерной модели ДНК-вычислений, состоящая из трубок, резервуаров, насоса и некоторых других компонентов [Поленов (Polenov), 2015]. При этом была предложена расширенная стикерная модель, отличающаяся тем, что гибридизационные стикеры несли дополнительную последовательность, не комплементарную молекуле памяти, а имеющие гомологию с некими участками ДНК, которые могут быть закреплены на твердой фазе и способны связаться с соответствующими стикерами при необходимости удаления последних из реакционной смеси [Поленов, Кротов (Polenov, Krotov), 2016].

Здесь нужно еще заметить, что также в конце 1990-х гг. другим коллективом авторов был предложен свой подход к ДНК-вычислениям, основанный на иной стикерной системе, где они в качестве неких «склеек» рассматривали олигонуклеотиды, которые должны между собой по-разному лигироваться, предложив ряд моделей их взаимодействий, что представляло собой конструктивную систему, прямо не связанную с компьютерными «0» и «1» [Kari et al., 1998]. Этими же авторами была высказана мысль, что генерирующая способность систем сплайсинга может быть сопоставлена с машиной Тьюринга, и при условии добавления механизма управления она может быть использована для создания соответствующих программируемых ДНК-компьютеров.

Шпилечные ДНК-вычисления

В 2000 г. японскими авторами под руководством М.Нагиуа опубликована статья [Sakamoto et al., 2000], в которой они сообщили о молекулярных вычислениях с помощью формирования шпилечных структур,

²² NP-полная задача комбинаторной оптимизации, получившая название от конечной цели: уложить как можно большее число ценных вещей в рюкзак при условии, что вместимость рюкзака ограничена

возникающих и исчезающих в одноцепочечной ДНК при определенных температурах. В одном из подходов использовалась рестрикционная эндонуклеаза, расщепляющая свой сайт узнавания, когда он становился двухцепочечным, а в другом – применялся вариант ПЦР, названный авторами «эксклюзивным», особенностью которого было «непрохождение» шпилечных структур и обогащение молекул ДНК, таковых не содержащих. Но за год до этого этими авторами была опубликована другая статья [Sakamoto et al., 1999], где описан используемый для ДНК-вычислений процесс, названный ими 'successive localized polymerization', схожий с так называемой «кнотовой ПЦР» (Whiplash PCR - WPCR), описанной E. Winfree в его оставшейся неопубликованной работе 'Whiplash PCR for $O(1)$ Computing' (<https://www.dna.caltech.edu/Papers/whiplash.pdf>).

Причем было отмечено, что автором данного обозначения WPCR явился все тот же Адлеман. При этом стоит заметить, что на ПЦР эта реакция мало похожа и больше соответствует именно «локализованной полимеризации» (localized polymerization), поскольку предполагает формирование шпилечной структуры, в которой 3'-конец молекулы ДНК отжигается на предшествующей ей последовательности и происходит его удлинение только до места, названного «стоппером», что достигается присутствием последовательности из трех гуанинов подряд, тогда как в реакционной смеси нет дЦТФ. После такой элонгации, последующих денатурации и нового отжига вновь образовавшийся 3'-конец отжигается дальше и происходит очередная элонгация до следующего стоппера (представленного в других статьях иными нуклеотидами, например ААА при отсутствии в реакции дТТФ), что позволяет вести таким образом различные молекулярные вычисления и соответственно нашло свои применения, в том числе с использованием PNA в виде праймеров (PWPCR), а также ДНК полимераз с цепь-смещающей активностью (DWPCR - Displacement) [Rose et al., 2002; 2006; Komiya et al., 2006]. Справедливости ради следует заметить, что другими авторами было показано, что наличие шпилечных структур в целом мешает прочим молекулярным вычислениям, на них не рассчитанных [Li et al., 2003].

ДНК-вычисления на твердой фазе

Адлеман и его прямые последователи проводили свои эксперименты в реакционной пробирке с олигонуклеотидами, находящимися в растворе, однако использование фиксированных нуклеиновых кислот на некоей поверхности имеет ряд преимуществ в виде, например, определенного удобства обращения с ними, но требуются дополнительные усилия по подготовке твердофазных систем. Так, вышла целая серия статей

одной группы авторов, посвященных молекулярным вычислениям на поверхности стекла или золота [Frutos et al., 1997; 1998; Liu et al., 1998; 2000; Smith et al., 1998; Wang et al., 2001; Su, Smith, 2004]. Причем, впервые этот подход был озвучен на том же совещании 'Second Annual Meeting on DNA Based Computers' лета 1996 г.

Центральным элементом такого ДНК-вычисления служит набор из «ДНК-слов», представляющих собой 16-ти звенные олигонуклеотиды, состоящие из фиксированных (F) и переменных (v) последовательностей нуклеотидов, схему организации которых можно изобразить как 5'-FFFFvvvvvvFFFF-3'. Переменные последовательности содержат в себе от 4 до 8 бит информации, а фиксированные последовательности выступают некими метками «ДНК-слов». Именно переменные нуклеотиды и определяют специфичность действия таких «ДНК-слов». Во избежание больших различий по температурам плавления данных олигонуклеотидов на их переменные части накладывались ограничения в виде необходимости соблюдения 50%-ного GC-содержания. Для исключения негативного влияния твердой поверхности на формирование ДНК-дуплексов использовался специальный спейсер из 15 остатков тимина.

Принцип действия такого молекулярного компьютера заключается в выполнении ряда стадий (опуская подготовительные процедуры по синтезу и иммобилизации подходящих олигонуклеотидов), получивших следующие названия – MARK (молекулярная гибридизация «ДНК-слов» с анализируемыми олигонуклеотидными последовательностями, маркирующая конкретные «ДНК-слова» как «true» для произошедшей гибридизации и «false» без оной, что соответствует компьютерным «1» и «0»); DESTROY (ферментативное разрушение под действием экзонуклеазы *E. coli* не вступивших в гибридизацию одноцепочечных «ДНК-слов», фиксированных на твердой фазе); UNMARK (денатурация сформировавшихся дуплексов); READOUT (считывание оставшихся «ДНК-слов», соответствующих значениям «true» или «1») с помощью флуоресценции, поскольку зонды метятся подходящими флуорохромами. При этом три первых стадии могут неоднократно повторяться при использовании новых вводных олигонуклеотидов. Было обращено внимание на то, что если в переменной и фиксированной частях будут соседствовать 5 и более гуанинов, то они при определенной температуре могут образовывать водородные связи и вызвать образование шпилечных структур со спейсером, поскольку известно, что гуанин все же способен спариваться с тиминами [Liu et al., 1998]. В этой же работе упоминается использование гибридизационных зондов с пятью вырожденными нуклеотидами в центре переменной части. Было предложено вместо экзонуклеазы использовать рестрикционные эндонуклеазы с тетра-нуклеотидным

сайтом узнавания [Wang et al., 1999]. С помощью ДНК-вычисления на твердой фазе была показана возможность решения SAT задач [Liu et al., 2000; Wang et al., 2001]. В одной из работ этих авторов для решения более сложных вычислительных задач было предложено проводить лигирование «ДНК слов», фиксированных на твердой фазе, с помощью T4 ДНК лигазы [Frutos et al., 1998]. Увеличенное количество «ДНК-слов» в подобных олигонуклеотидах позволило этим авторам говорить о создании «ДНК-компьютера», проводящего вычисления на поверхности [Su, Smith, 2004].

Для некоторого удешевления ДНК-вычислений с использованием «ДНК-слов» было предложено создать специальную небольшую библиотеку соответствующих олигонуклеотидов, кодирующих 12 бит каждый [Penchovsky, Ackermann, 2003]. Особенностью этих олигонуклеотидов было то, что они состояли только из трех азотистых оснований – аденина, цитозина и тимина с полным отсутствием гуанинов, что практически исключало образование нежелательной вторичной структуры. Имелись и другие ограничения по последовательностям нуклеотидов. При этом температуры плавления разных олигонуклеотидов не отличались более чем на 1,5°C.

К разработке технологии молекулярного вычисления на твердой фазе подключились затем и другие исследователи. Так, некоторое улучшение оригинального метода ДНК-вычисления на твердой фазе было достигнуто за счет применения утроенных «ДНК-слов», получивших обозначение 'x', 'y', 'z' и гибридизации со всеми комплементарными им зондами, что обеспечивало связывание от одного до трех из них и позволило решить 3-SAT задачу [Wu, 2001]. Еще одними авторами отмечены ошибки при подобных ДНК-вычислениях при решении SAT и 3-SAT задач и рекомендовано добавить в конце еще одну проверочную стадию, названную 'verify' [Li et al., 2005; 2006].

Был разработан метод APEX (Ampayed Primer EXtension) и для молекулярных вычислений создан специальный ДНК-чип, несущий 16 отличающихся олигонуклеотидов, служащих праймерами для однонуклеотидного удлинения с использованием меченного флуоресцеином ддАТФ [Pittung et al., 2000]. Регистрация свечения велась с помощью флуоресцентного микроскопа и идентифицировались как 'true' и 'false' в зависимости от наличия сигнала, что позволило авторам решить SAT задачу. Позже была выполнена схожая работа, но в ней свечение пришитых олигонуклеотидов происходило в результате двойной гибридизации, в ходе которой через некие олигонуклеотиды-посредники на чипе задерживались меченные флуоресцеином комплементарные отдельным участкам олигонуклеотиды [Akin et al., 2011]. Таким образом, с

помощью 16 олигонуклеотидов происходило кодирование четырех бит информации.

Был изготовлен чип, на котором вместо природной ДНК размещены олигонуклеотиды на основе пептидно-нуклеиновой кислоты, характеризующиеся рядом преимуществ²³, среди которых более прочные связи лучшая дискриминирующая способность к неспариваниям, что позволило авторам говорить о PNA-PNA молекулярном вычислении [Totsingan et al., 2011].

На основе вышеупомянутого подхода с лигированием стикеров [Kari et al., 1998] был разработан настольный ДНК-компьютер, центральным «процессором» которого служил ДНК-чип, на котором в шесть рядов и четыре колонки (всего 24 точки) были «пришиты» короткие олигонуклеотиды, которые в определенных условиях гибридизовали с комплементарными им олигонуклеотидами, меченными зеленым (FITC) и красным (Cy3) флуоресцентными красителями, сигналы от которых отождествляли с 'true' и 'false' значениями, что позволило решить SAT задачу [Lin et al., 2007].

Логические ДНК-вентили и ДНК-вычисления с помощью вытеснения цепей ДНК

Логические вентили представляют собой схемы с двумя входами и одним выходом, которых известно немало, но наиболее распространенными являются AND, NOT, YES, OR, XOR, NAND, NOR. Если в обычных компьютерах они работают, пропуская или не пропуская электрический ток, то работа ДНК-вентилей основана главным образом на взаимодействии цепей ДНК, несущих соответствующие метки. Первоначально подобные ДНК-вентили работали с помощью каталитических молекул ДНК - дезоксирибозимов [Stojanovic et al., 2002; Stojanovic, Stefanovic, 2003]. С помощью ДНК-вычислений с дезоксирибозимами были решены отдельные задачи, в том числе проводились некоторые игры, в частности известная игра в «крестики-нолики», когда против человека «играли» молекулы ДНК [Stojanovic et al., 2014]. Причем, когда игру начинала «ДНК», то «она» никогда не проигрывала и противостоящий ей человек в лучшем случае добивался ничьей. В одной из своих более поздних работ эти авторы показали, что возможно повторное использование подобных ДНК-вентилей [Harding et al., 2019]. Ранее ДНК-вентили 'YES' и 'AND' было предложено восстанавливать с помощью ферменты λ экзонуклеазы, разрушающей цепи ДНК в дуплексах с их фосфорилированного 5'-конца [O'Steen et al., 2012].

²³ хотя есть и недостатки в виде высокой гидрофобности

Упоминание безэнзимных ДНК-вентилей встречается в статье 2004 г., в которой использовались короткие ДНК-дуплексы, несущие специально синтезированный олигонуклеотид, несущий модифицированный цитозин, обеспечивающий эффективный транспорт «дырок» по цепи ДНК [Okamoto et al., 2004]. Но широкое распространение получили ДНК-вентили, в основе действия которых лежит принцип миграции цепей ДНК в виде вытеснения одной цепи ДНК с помощью некоей «опоры» (toehold) в виде дополнительной нуклеотидной последовательности и ее замены другой цепью, что за счет присоединенных к ним разных флуоресцентных меток обеспечивает новое значение [Seelig et al., 2006]. Данный подход получил название TMSD (Toehold-Mediated Strand Displacement). Другими авторами был предложен ДНК-вентиль, получивший название 'seesaw', особенностью которого был реверсивный характер, достигаемый за счет смены опор [Qian, Winfree, 2011]. В одной из работ исследовалось так называемое «подтекание» ДНК-вентилей, которое может происходить не благодаря 'toehold', а вопреки в виде 'toeless' смещения цепи ДНК [Wang et al., 2018]. Помимо TMSD есть еще масса других подходов для организации логических ДНК-вентилей, управляемых, в том числе прочими способами воздействия (ионами металлов, рН, светом, небольшими молекулами), что довольно подробно изложено в недавнем обзоре [Liu et al., 2024].

Показано, что благодаря иммобилизации одной цепи ДНК на твердой фазе имеется возможность заменять комплементарную ей цепь на другую комплементарную, присутствующую в жидкой фазе цепь, что осуществляется без использования каких-либо ферментов за счет образующегося в новом ДНК-дуплексе большего количества водородных пар между комплементарными азотистыми основаниями [Frezza et al., 2007]. Причем, благодаря пришивке основного олигонуклеотида к твердой фазе появляется возможность выходной молекулы (output) выступить в качестве входной (input) для следующего ДНК-вентилей, обеспечивая их целый каскад при необходимости.

Способ ДНК-вычислений на основе ДНК-вентилей получил широкое развитие и опубликовано множество экспериментальных и обзорных статей, в которых исследуются и рассматриваются различные вариации подобных молекулярных «устройств», в том числе со множественными последовательными входами [Chen, Ellington, 2010; Cardelli, 2011; Song et al., 2016; Guo et al., 2018; Chen et al., 2022; Jingjing, 2023]. Поскольку вытеснение цепи ДНК происходит в TMSD ДНК-вычислениях без участия ферментов и процесс небыстрый, то было предложено использовать

повторяющиеся циклы замораживания/оттаивания (при -196°C , 1 мин / $+37^{\circ}\text{C}$, 5 мин), чтобы ускорить замену старых цепей ДНК новыми [Zhu et al., 2023].

В одной из недавних работ произведено объединение хранения информации в молекулах ДНК и ДНК-вычисления, что закладывает основу для молекулярных алгоритмов для параллельного манипулирования цифровой информацией, сохраненной в ДНК [Wang et al., 2023]. Для этого был задействован подход с вытеснением цепи ДНК с помощью TMSD, причем произведен большой каскад таких событий, в ходе которых последовательными и параллельными обходами вытеснено 244 цепи с использованием природной последовательности ДНК бактериофага M13²⁴, что потенциально может улучшить масштаб молекулярных вычислений и снизить их стоимость. Объединение технологий ДНК-вычислений с DNA Data Storage весьма детально затронуто в недавнем обзоре [Yang et al., 2024].

Было показано, что оксид графена является подходящим наноматериалом для молекулярных вычислений, поскольку он прочно фиксирует одноцепочечную ДНК и гасит свечения связанного с ней флуорохрома, но при появлении в среде комплементарной ДНК флуоресценция восстанавливается, что позволяет на этой основе разрабатывать различные логические вентили [Zhou et al., 2018]. Позже другими авторами в подобное взаимодействие была вовлечена G-квадруплексная структура [Wang et al., 2020].

Оригинальный подход к ДНК-вычислениям на основе смещения цепей ДНК для организации ДНК-вентилей был предложен М.П.Никитиным, назвавшим его «коммутацией цепей» [Nikitin, 2023]. Регистрация процесса велась измерением флуоресценции в паре «тушитель-флуорохром» в том числе с помощью микропланшетного ридера. Главным отличием от других работ, делающих акцент на полном спаривании комплементарных цепей ДНК, Никитин предложил оперировать «недокомплементарными» молекулами, что при определенных температурных условиях резко повышает возможности их спаривания, но при этом затрудняет расчет взаимодействий. Тем не менее, используя данный подход, автору удалось вычислить квадратный корень из 4-х битного числа менее чем за 5 мин и для этого потребовалось всего девять коротких 15-ти звенных олигонуклеотидов.

Вообще, вычисления квадратных и кубических корней с помощью молекул ДНК служат даже неким критерием успешности применяемого подхода и этим вопросам посвящен ряд статей. Так,

²⁴ ДНК-вычисления *in vivo* в живых организмах или с использованием природных ДНК, в том числе плазмид требуют отдельной статьи.

Qian и Winfree [2011a] потребовалось для извлечения квадратного корня из 4-х битного числа 130 олигонуклеотидов и 10 часов времени. Помимо квадратных корней из 4-х битных чисел с помощью ДНК-вычислений извлекались и кубические корни в том числе из 10-ти битных чисел [Zhou et al., 2019; 2020; 2023]. Квадратный корень из 6-ти битного числа и кубический из 9-ти битного путем ДНК-вычислений извлекали с помощью оксида графена [Geng et al., 2020]. В одной из работ для извлечения квадратного корня из 4-х битного числа вместо TMSD смещения цепей ДНК использовали ДНК полимеразу со смещающей активностью Bst 2.0 [Song et al., 2019].

Нашедшая широкое применение в последние годы в генной инженерии CRISPR/Cas технология проникла и в ДНК-вычисления. Так, CRISPR/Cas систему предложено использовать в случаях безопорного (w/o toehold) вытеснения цепей ДНК [Montagud-Martinez et al., 2021]. Другими авторами недавно продемонстрировано, что с помощью CRISPR/Cas технологии с использованием золотых наночастиц в качестве твердой фазы можно создать целый каскад ДНК-вентилей 'YES/NOT', 'AND/NAND', 'OR/NOR XOR', 'INHIBIT' [Fu et al., 2024].

С использованием ряда логических ДНК-вентилей и вытеснением цепей ДНК показана возможность проведения ДНК-вычислений с единичными молекулами, обращаться с которыми пришлось с помощью так называемых «молекулярных пинцетов» [Pei et al., 2022].

ДНК-вычисления и нанотехнология

«Отцом» нанотехнологий по праву считается Фейнман, обративший в своем эпохальном докладе в декабре 1959 г. внимание человечества на необходимость миниатюризации многих технологических и иных процессов [Feynman, 1960]. Однако непосредственно слов «нанотехнология» в нем не прозвучало и впервые термин 'nanotechnology' употребил профессор N.Taniguchi в своем выступлении 'On the Basic Concept of 'Nanotechnology' на совещании 'Japan Society of Precision Engineering' в Токио в 1974 [Taniguchi, 1974].

В мировой практике нанотехнологии определяют как технологии, с помощью которых осуществляется управление веществом или контроль над ним на атомно-молекулярном уровне, представленном, по крайней мере, в одном из измерений в пределах от 1 до 100 нм. Однако с учетом нанометровых размеров молекул ДНК все эксперименты с этим биополимером²⁵ казалось бы

²⁵ в таком разе и все химические реакции должны считаться нанотехнологией, что, конечно же, неверно

можно отнести к нано(био)технологии, но это безусловно не так. Ж.И.Алферов вместе с коллегами дали уточняющее определение нанотехнологии - «Если при уменьшении объема какого-либо вещества по одной, двум или трем координатам до размеров нанометрового масштаба возникает новое качество, или это качество возникает в композиции из таких объектов, то эти образования следует отнести к наноматериалам, а технологии их получения и дальнейшую работу с ними - к нанотехнологиям» [Алферов и др. (Alferov et al.), 2003]. И это абсолютно справедливо. Поэтому когда N.Seeman продемонстрировал возможность сборки не имеющих аналогов в Природе неких ДНК-наноструктур из специально подобранных олигонуклеотидов путем гибридизации по принципу комплементарности и последующего лигирования генерируемых их «липких» концов ДНК лигазой фага T4, то с этого момента можно считать и началась ДНК-нанотехнология, а сам Seeman явился первооткрывателем этой области [Seeman, 1982].

За прошедшие с того времени больше четырех десятилетий от довольно простых наноструктур, помимо ДНК-вычислений на их основе, стали конструировать разнообразные молекулярные машины, где молекулам ДНК отводится ключевая роль. При этом, не имея возможности уделять этому значительное внимание, можем порекомендовать заинтересовавшимся данным вопросом прекрасную обзорную статью Х.Мао и соавторов [Mao et al., 2022], в которой детально рассмотрены ДНК-наноструктуры в виде плиток и оригами, а также их применение в различных процессах, включая молекулярные вычисления.

Что касается интересующих нас здесь ДНК-вычислений с помощью ДНК-наноструктур, то корни этого уходят во вторую половину 1990-х гг., когда E.Winfree доложил об этом на первом совещании DNA Based Computer Workshop в 1995 г. и затем в 1998 г. подготовил PhD диссертацию на тему 'Algorithmic Self-Assembly of DNA' [Winfree, 1998], где ДНК-наноструктуры в виде самособирающихся двумерных плиток различной формы с липкими концами имитировали собой так называемые «плитки Вана», предложенные Х.Ваном еще в 1961 г., а также известную фрактальную структуру - «ковер Серпинского», датированный 1916 г. Для молекулярных вычислений подобные ДНК-плитки различной конфигурации предлагались разными авторами [Gerasimova, Kolpashchikov, 2015; Woods et al., 2019]. Для ДНК-вычислений были разработаны двумерные и трехмерные наноконструкции из ДНК, а также из двукратно и трехкратно перекрученных молекул этого биополимера [Winfree et al., 1998;

Jonoska et al., 1999; Mao et al., 2000; Winfree, 2000; Rothemund et al., 2004].

Следующим этапом использования ДНК-наноструктур в молекулярных вычислениях стали их более сложные конструкции, предложенные в 2006 г. как ДНК-оригами, особенностью которых явилось наличие протяженного каркаса из одноцепочечной ДНК в виде фага M13 и множественных олигонуклеотидных скреп, формирующих определенные геометрические формы из всех этих молекул ДНК [Rothemund, 2006]. К настоящему времени разработаны разнообразные варианты ДНК-оригами, пригодные для ДНК-вычислений [Zadegan et al., 2015; Chatterjee et al., 2017; Bui et al., 2018; Tang et al., 2019; Lv et al., 2023; Zhang et al., 2023]. Но к одной из них, пожалуй, стоит отнестись внимательнее. Так, в работе Н.Вуй и соавт. [2018] была задействована предложенная еще в 2004 г. гибридационная цепная реакция (ГЦР), неферментативный рост цепей при которой под действием инициаторных молекул (олигонуклеотидов) начинался в определенных местах созданного прямоугольника оригами, не допуская их диффузии, что весьма важно для подобных молекулярных вычислений и при этом детекция растущих наноконструкций велась при помощи атомно-силового микроскопа, а также путем регистрации меняющейся флуоресценции. Здесь можем заметить, что еще в 2008 г. нами предложено контролировать рост цепей ДНК в ходе ГЦР в режиме реального времени в том числе с использованием FRET-эффекта²⁶ [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2008].

Прочие ДНК-вычисления

Израильскими авторами опубликован цикл статей, в которых описывается созданный ими для ДНК-вычислений программируемый конечный автомат, состоящий из молекул ДНК и ферментов - рестрикционной эндонуклеазы и ДНК лигазы [Benenson et al., 2001; 2003; 2004; Adar et al., 2005]. В реакционной смеси объемом 120 мкл с входной молекулой производился каскад циклов рестрикции, гибридизации и лигирования в количестве 10^9 действий в секунду, создавая обнаруживаемую выходную молекулу, которая кодировала конечное состояние автомата и, следовательно, выдавала результат вычислений. Позже другими авторами в таком подходе было использовано вместо одной две и четыре рестрикционных эндонуклеазы, что дало определенные преимущества [Sakowski et al., 2017; 2017a]. Справедливости ради нужно заметить, что еще в 1995 г. на первом совещании по 'DNA based Computers' в апреле 1995 г. один из докладов (за авторством P.W.K.Rothemund) был посвящен использованию

рестрикционной эндонуклеазы *FokI* и ДНК лигазы для молекулярных вычислений в виде некоей реализации машины Тьюринга.

Кроме молекул ДНК для молекулярных вычислений вместе с этим биополимером использовался и другой тип нуклеиновых кислот – РНК. Так, для решения модельной задачи перемещения шахматных коней на поле 3×3 проводился целый ряд молекулярно-биологических экспериментов, включая мультиплексную ПЦР, *in vitro* транскрипцию молекул РНК, расщепление РНК с помощью РНКазы Н в гетеродуплексах ДНК/РНК, гель-электрофорез и определение значений 'true' («1») и 'false' («0») [Faulhammer et al., 2000].

При проведении ДНК-вычислений было предложено оперировать вместо последовательностей нуклеотидов некими абстрактными символами [Nishikawa et al., 2001]. Так, например, вместо 'ATC', 'CTTAGC' и 'AAGCCGGAT' использовались 'X', 'ZW' и 'zyx' соответственно, что, по мнению авторов, может иметь определенные преимущества и дало им основания называть подобные симуляции как 'VNA' – 'Virtual Nucleic Acids'.

В отличие от большинства предложенных ДНК-вентилей, основанных на смещении цепей ДНК, одной из работ эксплуатировалась ассоциация цепей, включая образование структур Холлидея вкупе с использованием для детекции флуоресценции молекулярных биконов [Gerasimova, Kolpashchikov, 2012].

Отчасти желание уменьшить объем реагентов при ДНК-вычислениях привело ряд авторов к созданию специализированных микрофлюидных систем [Gehani, Reif, 1999; McGaskill, 2001; Grover, Mathies, 2005; Van Noort, Landweber, 2005; Lee et al., 2021; He et al., 2022]. На некоторых стоит остановиться чуть подробнее. Так, в работе [Grover, Mathies, 2005] ДНК-вычисления основаны на однонуклеотидном полиморфизме (SNP) для чего были синтезированы фиксированные через стрептавидин-биотиновую систему на магнитных частицах олигонуклеотиды длиной 11 зв, из которых три представляли собой варианты последовательности в виде аденина или тимина (W в однобуквенном коде для групп нуклеотидов) типа *agWtcWcaWgt* и при гибридизации в 16 микрофлюидных сосудах с мечеными флуоресцеином отличающимися по переменным позициям гибридизационными зондами происходила детекция, свидетельствующая о 'TRUE' или 'FALSE' сигналах в конкретных случаях. В статье [Lee et al., 2021] описывается управляемое с обычного компьютера или смартфона микрофлюидное процессорное устройство, действующими элементами которого служат олигонуклеотиды разной длины. Так, для вентиля

²⁶ Forster Resonance Energy Transfer

‘AND’ использовались три олигонуклеотида длиной 40, 20, 20 зв и последние два были комплементарны своим участкам 40-звенного олигонуклеотида, что приводило к возможности формирования полноценного дуплекса из трех олигонуклеотидов или к двум разным одно/двухцепочечным конструкциям. Для вентилей ‘OR’ использовалось также три олигонуклеотида длиной 24, 20, 20 зв, при этом последние два были комплементарны разным (левой и правой) частям 24-звенного олигонуклеотида и формировали только два варианта дуплексов из 24-звенного олигонуклеотида с одним из 20-звенных. Для вентилей ‘XOR’ требовались уже более сложные взаимодействия олигонуклеотидов. Причем во всех случаях детекция происходящих гибридизаций велась с помощью гель-электрофореза.

В большинстве работ по ДНК-вычислениям детекция результатов ведется с помощью регистрации флуоресценции, но имеются также предложения вести транслокацию ДНК-конструкций через нанопоры, что в определенных случаях дает некоторые преимущества в виде масштабирования процесса при использовании приборов MinION фирмы Oxford Nanopore Technologies без секвенирования последовательностей [Yasuga et al., 2016; Zhang et al., 2022; Zhu et al., 2022].

В ряде статей описываются предлагаемые решения для объединения электронных и ДНК-компьютеров, включая создание ДНК-нанопроцессора [Gerasimova, Kolpashchikov, 2016; Dunn et al., 2018].

Программное обеспечение ДНК-вычислений

Дизайн молекул ДНК в различных вариантах ДНК-вычислений во многом является ключевым и для этого создано уже немало специальных компьютерных программ, которым должно быть уделено соответствующее внимание в отдельной статье. Здесь следует только заметить, что в ряде случаев можно пользоваться программами дизайна праймеров для проведения ПЦР, которых уже известно более полутора сотен [Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2016] и их число продолжает постоянно расти.

Заключение или от кремния к углероду

Взятую в качестве эпиграфа фразу Тьюринга ‘*We can only see a short distance ahead, but we can see plenty there that needs to be done*’, которой он завершил одну из своих статей [Turing, 1950], можно с уверенностью отнести к любой развивающейся научной дисциплине, но в случае с молекулярными вычислениями она звучит особенно актуально, поскольку, несмотря на тридцатилетний период их изучения и разработки принципов, остается еще много неясного, хотя определенные продвижения имеют место быть, что дает некоторую надежду на

дальнейший прогресс в этой области, который должен идти с ускорением, вслед за бурным развитием молекулярно-биологических технологий в последние годы, поскольку им принадлежит главенствующая роль в ДНК-вычислениях.

Если говорить образно, то основная идея внедрения ДНК-вычислений заключается в переходе от компьютерного кремния к биологическому углероду в составе нуклеиновых кислот и замене электрических сигналов химическими связями, но по прочтении вышеизложенного материала становится очевидно, что подобный переход на основе уже предложенных решений невозможен. Главным образом по причине плохой масштабируемости процессов существующих ДНК-вычислений и регистрации конечных результатов такими непроизводительными методами как гель-электрофорез, измерение флуоресценции микроскопией или микропланшетным ридером, атомно-силовая микроскопия, электрохимическая детекция, спектрометрия, транслокации через нанопоры и обычное секвенирование²⁷. ДНК-компьютеры, если и смогут составить конкуренцию кремниевым компьютерам в будущем, то только в узкой области вычислений для труднорешаемых задач с нечеткой логикой.

При этом нельзя не учитывать ведущихся разработок неких конкурентов ДНК-компьютерам и основанных на различных физических платформах потенциально гораздо более мощных квантовых компьютеров, по которым уже есть определенные и даже вполне ощутимые успехи. Причем по этой теме гораздо больше отечественных публикаций, включая в частности недавние труды Ю.И.Ожигова «Квантовый компьютер» [Ожигов (Ozhigov), 2020; 2023]. Тем не менее, область молекулярных ДНК-вычислений все же заслуживает дальнейшего внимания, тем более, что полученные результаты могут оказаться полезными также для иных компьютерных исследований и разработки новых перспективных технологий. К тому же нужно учесть, что составных частей ДНК – нуклеотидов – четыре и они (их пары в одноразрядном формате) теоретически могут принимать значения не только в виде «1» и «0». Отечественными авторами из Института машиноведения им. А.А.Благонравова РАН [Petoukhov et al., 2019] в статье, посвященной симметрии алфавита геномной ДНК, были предложены разные подходы к дифференциации азотистых оснований на основе их физикохимии, что позволило прийти в том числе к следующему

²⁷ разработанный нами способ ДНК-вычислений, требующий патентования и имеющий определенный потенциал, здесь в виду не имеем, поскольку он как раз вполне высокопроизводительный

решению - $|C\rangle=|00\rangle$; $|T\rangle=|01\rangle$; $|G\rangle=|10\rangle$; $|A\rangle=|11\rangle$. Попутно ими введен новый термин ‘genetic qubits’ или ‘g-qubits’. Собственно такое кодирование нуклеотидов совпадает с распространенной двухбитной оцифровкой азотистых оснований, для которой существует 24 варианта и мы в своих исследованиях придерживаемся иной, а именно такой кодировки – $A = 00$; $C = 01$; $G = 10$; $T = 11$ ²⁸.

Теоретически можно допустить некую квантовую запутанность со спариванием азотистых оснований, введя в синтетическую ДНК универсальное основание вроде нитроиндола. Квантовая суперпозиция может возникать в триплексных структурах типа $Pu|Pu|Pu$ и им подобным с образованием не только Уотсон-Криковских пар, но и Хугстиновских, отличающихся тем, что пуриновые основания в них поворачиваются на 180° и GC-пары формируют уже две водородные связи вместо трех. Это все дает определенные основания думать о возможном квантовом ДНК-компьютере. Так, недавняя статья в журнале семейства Nature, вышедшая 21 мая 2024 г., озаглавлена как ‘DNA as a perfect quantum computer based on the quantum physics principles’ [Riera Aroche et al., 2024], причем авторы, посчитав, что ДНК представляет собой совершенный квантовый компьютер, даже допустили не научное высказывание – ‘God created the perfect quantum computer: the DNA’, повторив его в тексте дважды. Но получат ли развитие квантовые вычисления на основе молекул ДНК – покажет только время.

Ожигов в Заключении отмечает, что вызов современности заключается в управлении биологией и для этого нужна мощь квантового компьютера. Но на самом деле может статься и так, что именно биология через действительно уникальнейшее творение Природы - молекулу ДНК может помочь создать то, в чем сама сильно нуждается. И тогда это точно будет новой парадигмой компьютерных вычислений. Хотя возможно даже лучше будет использовать вместо природной неприродную ДНК в виде ее многочисленных ксенопроизводных – XNA (PNA, GNA, HNA, TNA, L-DNA и пр.), поскольку такие олигонуклеотиды, сохраняющие базовый принцип комплементарности азотистых оснований, но лишённые привычной фосфодиэфирной связи, либо имеющие другую конформацию, не подвержены разрушительному воздействию нуклеаз и им при химическом синтезе можно придать необходимые

²⁸ в целом нам встречалось в статьях разных авторов из 24 возможных 8 подобных кодировок, выбранных, исходя из той или иной логики организации либо взаимодействия азотистых оснований; при этом среди прочих 16 комбинаций оцифровок есть и такие что не поддаются никакой логике

дополнительные характеристики для обеспечения уверенного квантового превосходства вычислений с ними. Например, ввести в некие модифицированные олигонуклеотиды с помощью соответствующих синтонов квантованные спиновые метки на основе нитроксида или изотопа фтора ^{19}F . К тому же некоторые из этих XNA-(био)полимеров могут формировать более прочные триплексные структуры, что также может быть полезным для квантовых вычислений.

Что касается фтора ^{19}F , то на его основе китайская компания SpinQ (<https://spinq.com>) уже производит «домашний» 3-х кубитный «квантоп» Triangulum в дополнение к ранее выведенному ими на рынок 2-х кубитному Gemini²⁹, квантовые вычисления на которых осуществляются с помощью ЯМР³⁰, регистрирующего меняющиеся под действием постоянного магнита силой в 1 тесла направления спинов в молекулах йодтрифторэтилена (C_2F_3I) и диметилфосфита $((CH_3O)_2PH)$ соответственно [Feng et al., 2022; Hou et al., 2021]. Эти персональные «лаптопы/десктопы» довольно портативны, весят всего около полусотни кг и стоят пока приблизительно столько же тысяч долларов, но при этом они относительно маломощны и нужны больше для того, чтобы облегчить внедрение «в жизнь» квантовых компьютеров с большим числом кубитов. Впрочем, персональные квантовые компьютеры «игровыми» вряд ли станут, поскольку квантовые вычисления имеют другое предназначение в виде обращений с большими базами данных, обчетом различных вероятностей, работы с искусственным интеллектом и поэтому мощные квантовые компьютеры представляют интерес для финансовых, научно-исследовательских организаций и им подобным структурам. Собственно и ДНК-компьютеры, если когда-либо и появятся, то домашнего использования не получат.

Выше уже говорилось про несостоявшиеся в конце прошлого столетия возможности взлома DES систем шифрования с помощью ДНК-вычислений, тогда как квантовые компьютеры будущего смогут легко взламывать все шифры, сгенерированные классическими компьютерами, и поэтому уже сейчас уделяется внимание так называемой постквантовой кибербезопасности, а с учетом того, что ДНК, будучи фактически «живой» молекулой, формирует геномы организмов и ответственна за их функционирование, то нужно думать и о кибербиобезопасности, тем более, что проведение ДНК-вычислений разрабатывается и для систем *in vivo*, но этому должна быть посвящена другая статья.

²⁹ существуют еще уменьшенные ‘Mini’ модели этих компьютеров

³⁰ ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

Литература

1. Алферов Ж.И., Асеев А.Л., Гапонов С.В., Копьев П., Панов В.И., Полторацкий Э.А., Сибельдин Н.Н., Сурис Р.А. Наноматериалы и нанотехнологии // Микросистемная техника. 2003. № 8. С. 3-13.
2. Бикбулатова С.М., Мингазетдинова С.Р., Чемерис А.В., Вахитов В.А. Эволюция *in vitro* – есть ли предел методам «перетасовки» генов? // Успехи современной биологии. 2009. Т. 129. № 4. С. 323-335.
3. Гарафутдинов Р.Р., Баймиев Ан.Х., Малеев Г.В., Алексеев Я.И., Зубов В.В., Чемерис Д.А., Кирьянова О.Ю., Губайдуллин И.М., Матниязов Р.Т., Сахабутдинова А.Р., Никоноров Ю.М., Кулуев Б.Р., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Разнообразие праймеров для ПЦР и принципы их подбора // Биомика. 2019. Т.11(1). С. 23 – 70. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-04
4. Геращенко Г.А., Гарафутдинов Р.Р., Баймиев Ан.Х., Кулуев Б.Р., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Два величайших открытия двух столетий - нуклеин и двойная спираль ДНК // Биомика. 2019. Т.11(3). С. 259-265. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-24
5. Караваева О.В., Ростовцев В.С. Аппаратная реализация ДНК-процессора // Перспективы науки. 2010. №6. С.1-4.
6. Кулуев Б.Р., Баймиев Ан.Х., Геращенко Г.А., Юнусбаев У.Б., Гарафутдинов Р.Р., Алексеев Я.И., Баймиев Ал.Х., Чемерис А.В. Сто лет гаплоидным геномам. Сейчас наступает время диплоидных // Биомика. 2020. Т.12(4). С. 411-434. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-33
7. Малинецкий Г.Г., Митин Н.А., Науменко С.А. Нанобиология и синергетика. Проблемы и идеи // Нанотехника. 2007. №2. С.103-132.
8. Малинецкий Г.Г., Науменко С.А. Вычисления на ДНК. Эксперименты. Модели. Алгоритмы. Инструментальные средства // Информационные технологии и вычислительные системы. 2006. №1. С.5-27.
9. Малинецкий Г.Г., Науменко С.А. Вычисления на ДНК. Эксперименты. Модели. Алгоритмы. Инструментальные средства // Препринты ИПМ им. М.В. Келдыша. 2005. С.1-24.
10. Нейман М.С. Некоторые принципиальные вопросы микроминиатюризации // Радиотехника. 1964. Т.19(1), с. 3-12.
11. Нейман М.С. О связях между надежностью, быстродействием и степенью микроминиатюризации на молекулярно-атомном уровне // Радиотехника. 1965. Т.20(1). С. 1-9.
12. Нейман М.С. О молекулярных системах памяти и о направленных мутациях // Радиотехника. 1965а. Т.20(6). С. 1-8.
13. Ожигов Ю.И. Квантовый компьютер. Москва : МАКС Пресс. 2020. 172 С.
14. Ожигов, Ю.И. Квантовый компьютер: учебное пособие. 2-е изд., доп. и перераб. Москва : Издательство Московского университета. 2023. 326 С.
15. Паун Г., Розенберг Г., Саломая А. ДНК-компьютер. Новая парадигма вычислений. М., Мир. 2005. 528 С.
16. Поленов А.С. Архитектура ДНК-подсистемы гибридного компьютера на базе расширенной стикерной модели ДНК-вычислений // Наука и бизнес: пути развития. 2015. №8. С.49-51.
17. Поленов А.С. Программный интерфейс для ДНК-подсистемы гибридного компьютера на базе расширенной стикерной модели ДНК-вычислений // Глобальный научный потенциал. 2016. №12. С.133-135.
18. Поленов А.С., Кротов Л.Н. Расширенная стикерная модель для ДНК-вычислений // Естественные и технические науки. 2016. №12. С.269-272.
19. Ракитин А.Г. Интерпретатор ДНК-вычислений на функциональном языке программирования // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2014. № 170. С. 34-37.
20. Сахабутдинова А.Р., Михайленко К.И., Гарафутдинов Р.Р., Кирьянова О.Ю., Сагитова М.А., Сагитов А.М., Чемерис А.В. Небиологическое применение молекул ДНК // Биомика. 2019. Т.11(3). С. 344-377. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-28
21. Сергеев А.Н. Сравнение трудоемкостей метода перебора и алгоритма, основанного на ДНК-вычислениях, на примере решения задачи о коммивояжере // В сборнике: Неделя науки СПбПУ. Материалы научной конференции с международным участием. Лучшие доклады. 2018. С. 167-169.
22. Сергеев А.Н., Граничин О.Н. ДНК-вычисления как способ решения задачи коммивояжера // Восемнадцатая национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием КИИ-2020. С.137-144.
23. Чемерис Д.А., Кирьянова О.Ю., Губайдуллин И.М., Чемерис А.В. Дизайн праймеров для полимеразной цепной реакции (краткий обзор компьютерных программ и баз данных) // Биомика. 2016. Т. 8. № 3. С. 215-238.
24. Чемерис Д.А., Никоноров Ю.М., Вахитов В.А. Гибридная цепная реакция в режиме реального времени // Доклады Академии наук. 2008. Т. 419(1). С. 123-125.
25. Adar R, Benenson Y, Linshiz G, Rosner A, Tishby N, Shapiro E. Stochastic computing with biomolecular automata // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. V.101(27). P.9960-9965. doi: 10.1073/pnas.0400731101

26. Adleman LM. Molecular computation of solutions to combinatorial problems // *Science*. 1994. V.266(5187). P.1021-1024. DOI: 10.1126/science.7973651
27. Adleman LM. Response // *Science*. 1995. V.268(5210). P.483-484. DOI: 10.1126/science.268.5210.483
28. Adleman L. Computing with DNA // *Scientific American*. 1998. V.279. P.34-41. doi: 10.1038/scientificamerican0898-54
29. Adleman LM, Rothmund PW, Roweis S, Winfree E. On applying molecular computation to the data encryption standard // *J Comput Biol*. 1999. V.6(1). P.53-63. doi: 10.1089/cmb.1999.6.53
30. Akin HE, Karabay DA, Kyle JR, Mills AP Jr, Ozkan CS, Ozkan M. Electronic microarrays in DNA computing // *J Nanosci Nanotechnol*. 2011. V.11(6). P.4717-4723. doi: 10.1166/jnn.2011.38844717
31. Aoi Y, Yoshinobu T, Tanizawa K, Kinoshita K, Iwasaki H. Ligation errors in DNA computing // *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.181-187. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00045-3
32. Bancroft C., Bowler T., Bloom B., Clelland C.T. Long-term storage of information in DNA // *Science*. 2001. V.293(5536). P.1763-1765. DOI: 10.1126/science.293.5536.1763c
33. Beaver D. Computing with DNA // *J Comput Biol*. 1995. V.2(1). P.1-7. doi: 10.1089/cmb.1995.2.1
34. Benenson Y, Adar R, Paz-Elizur T, Livneh Z, Shapiro E. DNA molecule provides a computing machine with both data and fuel // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. V.100(5). P.2191-2196. doi: 10.1073/pnas.0535624100
35. Benenson Y, Gil B, Ben-Dor U, Adar R, Shapiro E. An autonomous molecular computer for logical control of gene expression // *Nature*. 2004. V.429(6990). P.423-429. doi: 10.1038/nature02551
36. Benenson Y, Paz-Elizur T, Adar R, Keinan E, Livneh Z, Shapiro E. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules // *Nature*. 2001. V.414(6862). P.430-434. doi: 10.1038/35106533
37. Boneh D., Dunworth C., Lipton R.J. Breaking DES using a molecular computer. In: R. J. Lipton and E. B. Baum, Eds., *DNA Based Computers: Proceedings of a DIMACS Workshop*, Princeton, 1996. P.37-66.
38. Braich RS, Chelyapov N, Johnson C, Rothmund PW, Adleman L. Solution of a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer // *Science*. 2002. V.296(5567). P.499-502. doi: 10.1126/science.1069528
39. Braich RS, Johnson C, Rothmund PWK, Hwang D, Chelyapov N, Adleman LM. Solution of a satisfiability problem on a gel-based DNA computer. In: Condon E. (ed.). *DNA2000. LNCS 2054*. 2001. P.27-42.
40. Bui H, Shah S, Mokhtar R, Song T, Garg S, Reif J. Localized DNA Hybridization Chain Reactions on DNA Origami // *ACS Nano*. 2018. V.12(2). P.1146-1155. doi: 10.1021/acsnano.7b06699
41. Bunow B. On the potential of molecular computing // *Science*. 1995. V.268(5210). P.482-483. doi: 10.1126/science.7725087
42. Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA // *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 249-258. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-23
43. Cardelli L. Strand algebras for DNA computing // *Nat. Comp*. 2011. V.10. P.407-428.
44. Chang WL, Guo M. Solving the set cover problem and the problem of exact cover by 3-sets in the Adleman-Lipton model // *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.263-275. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00149-7
45. Chang WL, Ho MS, Guo M. Molecular solutions for the subset-sum problem on DNA-based supercomputing // *Biosystems*. 2004. V.73(2). P.117-130. doi: 10.1016/j.biosystems.2003.11.001
46. Chang WL, Guo M. Solving the set cover problem and the problem of exact cover by 3-sets in the Adleman-Lipton model // *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.263-275. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00149-7
47. Chatterjee G, Dalchau N, Muscat RA, Phillips A, Seelig G. A spatially localized architecture for fast and modular DNA computing // *Nat Nanotechnol*. 2017. V.12(9). P.920-927. doi: 10.1038/nnano.2017.127
48. Chemeris D.A., Kuluev B.R., Patrushev M.V., Garafutdinov R.R., Chemeris A.V. Progress in sequencing of the complete haplotype-resolved diploid genomes of plants // *Biomics*. 2023. V.15(4). P. 297-309. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-26
49. Chen RC, Yang SJ. Applying DNA computation to intractable problems in social network analysis // *Biosystems*. 2010. V.101(3). P.222-232. doi: 10.1016/j.biosystems.2010.05.006
50. Chen X, Ellington AD. Shaping up nucleic acid computation // *Curr Opin Biotechnol*. 2010. V.21(4). P.392-400. doi: 10.1016/j.copbio.2010.05.003
51. Chen X, Liu X, Wang F, Li S, Chen C, Qiang X, Shi X. Massively Parallel DNA Computing Based on Domino DNA Strand Displacement Logic Gates // *ACS Synth Biol*. 2022. V.11(7). P.2504-2512. doi: 10.1021/acssynbio.2c00270
52. Church G.M., Gao Y., Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA // *Science*. 2012. V.337(6102). P.1628. DOI: 10.1126/science.1226355
53. Clelland C.T., Risca V., Bancroft C. Hiding messages in DNA microdots // *Nature*. 1999. V.399(6736). P.533-534. DOI: 10.1038/21092
54. Conrad M. Molecular computing // *Advances in Computers*. 1990. V.31. P.235-324. doi: 10.1016/S0065-2458(08)60155-2
55. Davis J. Microvenus // *Art Journal*. 1996. V. 55(1). P. 70-74. DOI: 10.2307/777811
56. Dolenko T.A., Burikov S.A., Vervalde E.N., Efitov A.O., Laptinskiy K.A., Sarmanova O.E., Dolenko S.A.

- Improvement of reliability of molecular DNA computing: solution of inverse problem of Raman spectroscopy using artificial neural networks // *Laser Physics*. 2017. V.27(2). 025203. DOI 10.1088/1555-6611/aa51a7
57. Dunn KE, Trefzer MA, Johnson S, Tyrrell AM. Towards a Bioelectronic Computer: A Theoretical Study of a Multi-Layer Biomolecular Computing System That Can Process Electronic Inputs // *Int J Mol Sci*. 2018. V.19(9). 2620. doi: 10.3390/ijms19092620
58. Faulhammer D, Cukras AR, Lipton RJ, Landweber LF. Molecular computation: RNA solutions to chess problems // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. V.97(4). P.1385-1389. doi: 10.1073/pnas.97.4.1385
59. Feng G, Hou S-Y, Zou H. et al. SpinQ Triangulum: a commercial three-qubit desktop quantum computer // *arXiv*. 2022. 2202.02983v1.
60. Feynman R.P. There's Plenty of Room at the Bottom: An Invitation to Enter a New Field of Physics // *Engineering and Science* (California Institute of Technology). 1960. V.23. P.22-36.
61. Franco G, Manca V. Algorithmic applications of XPCR // *Natural Computing*. 2011. V.10(2). P. 805 – 819. doi: 10.1007/s11047-010-9199-8
62. Frezza BM, Cockroft SL, Ghadiri MR. Modular multi-level circuits from immobilized DNA-based logic gates // *J Am Chem Soc*. 2007. V.129(48). P.14875-14879. doi: 10.1021/ja0710149
63. Frutos AG, Liu Q, Thiel AJ, Sanner AM, Condon AE, Smith LM, Corn RM. Demonstration of a word design strategy for DNA computing on surfaces // *Nucleic Acids Res*. 1997. V.25(23). P.4748-4757. DOI: 10.1093/nar/25.23.4748
64. Frutos A.G., Smith, L.M., Corn R.M. Enzymatic ligation reactions of DNA "words" on surfaces for DNA computing // *Journal of the American Chemical Society*. 1998. V. 120. P. 10277-10282.
65. Fu R, Hou J, Wang Z, Xianyu Y. DNA Molecular Computation Using the CRISPR-Mediated Reaction and Surface Growth of Gold Nanoparticles // *ACS Nano*. 2024. V.18(22). P.14754-14763. doi: 10.1021/acsnano.4c04265
66. Garafutdinov RR, Chemeris DA, Sakhabutdinova AR, Kiryanova OY, Mikhaylenko CI, Chemeris AV. Encoding of non-biological information for its long-term storage in DNA // *Biosystems*. 2022. V.215-216. 104664. doi: 10.1016/j.biosystems.2022.104664
67. Garafutdinov RR, Sakhabutdinova AR, Slominsky PA, Aminev FG, Chemeris AV. A new digital approach to SNP encoding for DNA identification // *Forensic Sci Int*. 2020. V.317. 110520. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110520
68. Gehani A, Reif J. Micro flow bio-molecular computation // *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.197-216. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00048-9
69. Geng H, Yin Z, Zhou C, Guo C. Construction of a simple and intelligent DNA-based computing system for multiplexing logic operations // *Acta Biomater*. 2020. V.118. P.44-53. doi: 10.1016/j.actbio.2020.09.054
70. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Connectable DNA logic gates: OR and XOR logics // *Chem Asian J*. 2012. 7(3). P.534-540. doi: 10.1002/asia.201100664
71. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Divide and control: split design of multi-input DNA logic gates // *Chem Commun (Camb)*. 2015. V.51(5). P.870-872. doi: 10.1039/c4cc08241a
72. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Towards a DNA Nanoprocessor: Reusable Tile-Integrated DNA Circuits // *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016. V.55(35). P.10244-10247. doi: 10.1002/anie.201603265
73. Gifford DK. On the path to computation with DNA // *Science*. 1994. V.266(5187). P.993-994. doi: 10.1126/science.7973681
74. Grover WH, Mathies RA. An integrated microfluidic processor for single nucleotide polymorphism-based DNA computing // *Lab Chip*. 2005. V.5(10). P.1033-1040. doi: 10.1039/b505840f
75. Guo Y., Wei B., Sun X., Yao D., Zhou X., Xiao S., Liang H. DNA and DNA computation based on toehold-mediated strand displacement reactions // *International Journal of Modern Physics B*. Vol. 32, No. 18, 1840014 (2018) doi: 10.1142/S0217979218400143
76. Harding BI, Pollak NM, Stefanovic D, Macdonald J. Repeated Reuse of Deoxyribozyme-Based Logic Gates // *Nano Lett*. 2019. V.19(11). P.7655-7661. doi: 10.1021/acs.nanolett.9b02326
77. Hartmanis J. On the weight of computation // *EATCS Bulletin*. 1995. No 55. P.136-138.
78. He S, Cui R, Zhang Y, Yang Y, Xu Z, Wang S, Dang P, Dang K, Ye Q, Liu Y. Design and Realization of Triple dsDNA Nanocomputing Circuits in Microfluidic Chips // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022. V.14(8). P.10721-10728. doi: 10.1021/acsnano.1c24220
79. Hou S-Y, Feng G, Wu Z. et al. SpinQ Gemini: a desktop quantum computer for education and research // *arXiv*. 2021. 2101.10017v2.
80. James KD, Boles AR, Henckel D, Ellington AD. The fidelity of template-directed oligonucleotide ligation and its relevance to DNA computation // *Nucleic Acids Res*. 1998. V.26(22). P.5203-5211. doi: 10.1093/nar/26.22.5203
81. Jingjing MA. Three-input logic gate based on DNA strand displacement reaction // *Sci Rep*. 2023. V.13(1). 15210. doi: 10.1038/s41598-023-42383-9
82. Jonoska N, Karl SA, Saito M. Three dimensional DNA structures in computing // *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.143-153. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00041-6
83. Judy R.W, Clough R.W. Soviet Computing in the 1980s: A Survey of the Software and Its Applications //

- Advances in Computers. 1990. V.30, P.223-306. doi: 10.1016/S0065-2458(08)60301-0
84. Ibrahim Z, Tsuboi Y, Ono O. Hybridization-ligation versus parallel overlap assembly: an experimental comparison of initial pool generation for direct-proportional length-based DNA computing // *IEEE Trans Nanobioscience*. 2006. V.5(2). P.103-109. doi: 10.1109/tnb.2006.875043
85. Interview. Machines smarter than men? // *U.S. News & World Report*. 1964. Feb., 24. P.84-86.
86. Kaplan PD, Ouyang Q, Thaler DS, Libchaber A. Parallel overlap assembly for the construction of computational DNA libraries // *J Theor Biol*. 1997. V.188(3). P.333-341. doi: 10.1006/jtbi.1997.0475
87. Kari, L., Păun, G., Rozenberg, G. et al. DNA computing, sticker systems, and universality // *Acta Informatica*. 1998. V. 35. P. 401-420. doi: 10.1007/s002360050125
88. Kiryanova OY, Garafutdinov RR, Gubaydullin IM, Chemeris AV. A novel approach to encode melodies in DNA // *Biosystems*. 2024. V.237. 105136. doi: 10.1016/j.biosystems.2024.105136
89. Komiya K, Sakamoto K, Kameda A, Yamamoto M, Ohuchi A, Kiga D, Yokoyama S, Hagiya M. DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing // *Biosystems*. 2006. V.83(1). P.18-25. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.07.005
90. Lee JY, Shin SY, Park TH, Zhang BT. Solving traveling salesman problems with DNA molecules encoding numerical values // *Biosystems*. 2004. V.78(1-3). P.39-47. doi: 10.1016/j.biosystems.2004.06.005
91. Lee CM, Kim SW, Kim SM, Sohn U. DNA computing the Hamiltonian path problem // *Mol Cells*. 1999. V.9(5). P.464-469.
92. Lee W, Yu M, Lim D, Kang T, Song Y. Programmable DNA-Based Boolean Logic Microfluidic Processing Unit // *ACS Nano*. 2021. V.15(7). P.11644-11654. doi: 10.1021/acsnano.1c02153
93. Li D, Li X, Huang H, Li X. Scalability of the surface-based DNA algorithm for 3-SAT // *Biosystems*. 2006. V.85(2). P.95-98. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.12.002
94. Li D, Huang H, Li X, Li X. Hairpin formation in DNA computation presents limits for large NP-complete problems // *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.203-207. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00145-x
95. Li D, Li X, Huang H, Li X. The surface-based approach for DNA computation is unreliable for SAT // *Biosystems*. 2005. V.82(1). P.20-25. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.05.007
96. Lin CH, Cheng HP, Yang CB, Yang CN. Solving satisfiability problems using a novel microarray-based DNA computer // *Biosystems*. 2007. V.90(1). P.242-252. doi: 10.1016/j.biosystems.2006.08.009
97. Linial M, Linial N. On the potential of molecular computing // *Science*. 1995. V.268(5210). P.481. DOI: 10.1126/science.7725085
98. Lipton RJ. DNA solution of hard computational problems // *Science*. 1995. V.268(5210). P.542-545. DOI: 10.1126/science.7725098
99. Liu Q, Frutos AG, Thiel AJ, Corn RM, Smith LM. DNA computing on surfaces: encoding information at the single base level // *J Comput Biol*. 1998. V.5(2). P.269-278. DOI: 10.1089/cmb.1998.5.269
100. Liu Q, Wang L, Frutos AG, Condon AE, Corn RM, Smith LM. DNA computing on surfaces // *Nature*. 2000. V.403(6766). P.175-179. DOI: 10.1038/35003155
101. Liu LS, Leung HM, Cai Y, Lo PK. Recent progress in stimuli-responsive DNA-based logic gates: Design, working principles and biological applications // *Smart Molecules*. 2024. V.2. e20230023. doi: 10.1002/smo.20230023
102. Lo YM, Yiu KF, Wong SL. On the potential of molecular computing // *Science*. 1995. V.268(5210). P.481-482. DOI: 10.1126/science.7725086
103. Lv H, Xie N, Li M, Dong M, Sun C, Zhang Q, Zhao L, Li J, Zuo X, Chen H, Wang F, Fan C. DNA-based programmable gate arrays for general-purpose DNA computing // *Nature*. 2023. V.622(7982). P.292-300. doi: 10.1038/s41586-023-06484-9
104. McCaskill JS. Optically programming DNA computing in microflow reactors // *Biosystems*. 2001. V.59(2). P.125-138. doi: 10.1016/s0303-2647(01)00099-5
105. Manca V, Franco G. Computing by polymerase chain reaction // *Math Biosci*. 2008. V.211(2). P.282-298. doi: 10.1016/j.mbs.2007.08.010
106. Mao C, LaBean TH, Relf JH, Seeman NC. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-crossover molecules // *Nature*. 2000. V.407(6803). P.493-496. doi: 10.1038/35035038
107. Mao X, Liu M, Li Q, Fan C, Zuo X. DNA-Based Molecular Machines // *JACS Au*. 2022. V.2(11). P.2381-2399. doi: 10.1021/jacsau.2c00292
108. Montagud-Martinez R, Heras-Hernandez M, Goiriz L, Daros JA, Rodrigo G. CRISPR-Mediated Strand Displacement Logic Circuits with Toehold-Free DNA // *ACS Synth Biol*. 2021. V.10(5). P.950-956. doi: 10.1021/acssynbio.0c00649
109. Morton N.E. Parameters of the human genome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. V. 88. P. 7474-7476. doi: 10.1073/pnas.88.17.7474
110. Nikitin MP. Non-complementary strand commutation as a fundamental alternative for information processing by DNA and gene regulation // *Nat Chem*. 2023. V.15(1). P.70-82. doi: 10.1038/s41557-022-01111-y
111. Nishikawa, A., Yamamura, M., Hagiya, M. DNA computation simulator based on abstract bases // *Soft Computing*. 2001. V.5. P.25-38. doi: 10.1007/s005000000062

- 112.Okamoto A, Tanaka K, Saito I. DNA logic gates // *J Am Chem Soc.* 2004. V.126(30). P.9458-9463. doi: 10.1021/ja047628k
- 113.O'Steen MR, Cornett EM, Kolpashchikov DM. Nuclease-containing media for resettable operation of DNA logic gates // *Chem Commun (Camb).* 2015. V.51(8). P.1429-1431. doi: 10.1039/c4cc09283j
- 114.Ouyang Q, Kaplan PD, Liu S, Libchaber A. DNA solution of the maximal clique problem // *Science.* 1997. V.278(5337). P.446-449. doi: 10.1126/science.278.5337.446
- 115.Pei Y, Bian T, Liu Y, Liu Y, Xie Y, Song J. Single-Molecule Resettable DNA Computing via Magnetic Tweezers // *Nano Lett.* 2022. V.22(7). P.3003-3010. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c00183
- 116.Petoukhov SV, Petukhova ES, Svirin VI. Symmetries of DNA alphabets and quantum informational formalisms // *Symmetry: Culture and Science.* 2019. V.30(2). P.161-179. doi: 10.26830/symmetry_2019_2_161
- 117.Penchovsky R, Ackermann J. DNA library design for molecular computation // *J Comput Biol.* 2003. V.10(2). P.215-229. doi: 10.1089/106652703321825973
- 118.Pirrung M.C., Connors R.A., Odenbaugh A.L., Montague-Smith M.P., Walcott N.G., Tollett J.J. The Arrayed Primer Extension Method for DNA Microchip Analysis. *Molecular Computation of Satisfaction Problems // J. Am. Chem. Soc.* 2000. V.122(9). P. 1873–1882. doi: 10.1021/ja992392j
- 119.Pool R. A boom in plans for DNA computing // *Science.* 1995. V.268(5210). P.498-499. doi: 10.1126/science.7725093
- 120.Porubsky D, Vollger MR, Harvey WT. et al.; Human Pangenome Reference Consortium. Gaps and complex structurally variant loci in phased genome assemblies // *Genome Res.* 2023. V.33(4). P.496-510. doi: 10.1101/gr.277334.122
- 121.Qian L, Winfree E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits // *J R Soc Interface.* 2011. V.8(62). P.1281-1297. doi: 10.1098/rsif.2010.0729
- 122.Qian L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades // *Science.* 2011a. V.332(6034). P.1196-1201. doi: 10.1126/science.1200520
- 123.Riera Aroche R, Ortiz Garcia YM, Martinez Arellano MA, Riera Leal A. DNA as a perfect quantum computer based on the quantum physics principles // *Sci Rep.* 2024. V.14(1). 11636. doi: 10.1038/s41598-024-62539-5
- 124.Rose J, Komiya K, Yaegashi S, Hagiya M. Displacement whiplash PCR: Optimized architecture and experimental validation. In: Mao C, Yokomori T. (eds). *DNA12. LNCS 4287.* 2006. P.393-403.
- 125.Rose J, Deaton RJ, Hagiya M, Suyama A. Equilibrium analysis of the efficiency of an autonomous molecular computer // *Physical Rev. E.* 2002. V.65. 021910.
- 126.Rothemund PW. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns // *Nature.* 2006. V.440(7082). P.297-302. doi: 10.1038/nature04586
- 127.Rothemund PW, Papadakis N, Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA Sierpinski triangles // *PLoS Biol.* 2004. V.2(12). e424. doi: 10.1371/journal.pbio.0020424
- 128.Roweis S, Winfree E, Burgoyne R, Chelyapov NV, Goodman MF, Rothemund PW, Adleman LM. A sticker-based model for DNA computation // *J Comput Biol.* 1998. V.5(4). P.615-629. doi: 10.1089/cmb.1998.5.615
- 129.Sakamoto K, Gouzu H, Komiya K, Kiga D, Yokoyama S, Yokomori T, Hagiya M. Molecular computation by DNA hairpin formation // *Science.* 2000. V.288(5469). P.1223-1226. doi: 10.1126/science.288.5469.1223
- 130.Sakamoto K, Kiga D, Komiya K, Gouzu H, Yokoyama S, Ikeda S, Sugiyama H, Hagiya M. State transitions by molecules // *Biosystems.* 1999. V.52(1-3). P.81-91. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00035-0
- 131.Sakowski S, Krasinski T, Sarnik J, Blasiak J, Waldmajer J, Poplawski T. A detailed experimental study of a DNA computer with two endonucleases // *Z Naturforsch C J Biosci.* 2017. V.72(7-8). P.303-313. doi: 10.1515/znc-2016-0137
- 132.Sakowski S, Krasinski T, Waldmajer J, Sarnik J, Blasiak J, Poplawski T. Biomolecular computers with multiple restriction enzymes // *Genet Mol Biol.* 2017. V.40(4). P.860-870. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0132
- 133.Schmidt KA, Henkel CV, Rozenberg G, Spaink HP. DNA computing using single-molecule hybridization detection // *Nucleic Acids Res.* 2004. V.32(17). P.4962-4968. doi: 10.1093/nar/gkh817
- 134.Seelig G, Soloveichik D, Zhang DY, Winfree E. Enzyme-free nucleic acid logic circuits // *Science.* 2006. V.314(5805). P.1585-1588. doi: 10.1126/science.1132493
- 135.Seeman NC. Nucleic acid junctions and lattices // *J Theor Biol.* 1982. V.99(2). P.237-247. doi: 10.1016/0022-5193(82)90002-9
- 136.Sergeenko A., Yakunina M., Granichin O. Hamiltonian path problem solution using DNA computing // *Cybernetics and Physics.* 2020. V.9. P.69-74.
- 137.Sharma D, Ramteke M. In Vitro Identification of the Hamiltonian Cycle Using a Circular Structure Assisted DNA Computer // *ACS Comb Sci.* 2020. V.22(5). P.225-231. doi: 10.1021/acscombsci.9b00150
- 138.Smith LM, Corn RM, Condon AE, Lagally MG, Frutos AG, Liu Q, Thiel AJ. A surface-based approach to DNA computation // *J Comput Biol.* 1998. V.5(2). P.255-267. doi: 10.1089/cmb.1998.5.255
- 139.Song T, Eshra A, Shah S, Bui H, Fu D, Yang M, Mokhtar R, Reif J. Fast and compact DNA logic circuits based on single-stranded gates using strand-displacing

- polymerase // *Nat Nanotechnol.* 2019. V.14(11). P.1075-1081. doi: 10.1038/s41565-019-0544-5
140. Song T, Garg S, Mokhtar R, Bui H, Reif J. Analog Computation by DNA Strand Displacement Circuits // *ACS Synth Biol.* 2016. V.5(8). P.898-912. doi: 10.1021/acssynbio.6b00144
141. Stemmer WP. The evolution of molecular computation // *Science.* 1995. V.270(5241). P.1510. doi: 10.1126/science.270.5241.1510
142. Stojanovic MN, Mitchell TE, Stefanovic D. Deoxyribozyme-based logic gates // *J Am Chem Soc.* 2002. V.124(14). P.3555-3561. doi: 10.1021/ja016756v
143. Stojanovic MN, Stefanovic D. A deoxyribozyme-based molecular automaton // *Nat Biotechnol.* 2003. V.21(9). P.1069-1074. doi: 10.1038/nbt862
144. Stojanovic MN, Stefanovic D, Rudchenko S. Exercises in molecular computing // *Acc Chem Res.* 2014. V.47(6). P.1845-1852. doi: 10.1021/ar5000538
145. Su X, Smith LM. Demonstration of a universal surface DNA computer // *Nucleic Acids Res.* 2004. V.32(10). P.3115-3123. doi: 10.1093/nar/gkh635
146. Taghipour, H., Taghipour, A., Rezaei M., Esmaili H. Solving the independent set problem by sticker based DNA computers // *American Journal of Molecular Biology.* 2012. V.2. P. 153-158. doi: 10.4236/ajmb.2012.22017
147. Taghipour H, Rezaei M, Esmaili HA. Solving the 0/1 knapsack problem by a biomolecular DNA computer // *Adv Bioinformatics.* 2013. 341419. doi: 10.1155/2013/341419
148. Tang Z, Yin ZX, Sun X, Cui JZ, Yang J, Wang RS. Dynamically NAND gate system on DNA origami template // *Comput Biol Med.* 2019. V.109. P.112-120. doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.04.026
149. Taniguchi N. On the Basic Concept of Nanotechnology // *Proceedings of the International Conference on Production Engineering.* Tokyo. 1974. P.18-23.
150. Tian X, Liu X, Zhang H, Sun M, Zhao Y. A DNA algorithm for the job shop scheduling problem based on the Adleman-Lipton model // *PLoS One.* 2020. V.15(12). e0242083. doi: 10.1371/journal.pone.0242083
151. Totsingan F, Marchelli R, Corradini R. Molecular computing by PNA:PNA duplex formation // *Artif DNA PNA XNA.* 2011. V.2(1). P.16-22. doi: 10.4161/adna.2.1.15459
152. Turing AM. *Computing Machinery and Intelligence* // *Mind.* 1950. V. 49. P. 433-460.
153. van Noort, D., Landweber, L.F. Towards a Re-programmable DNA Computer. In: Chen, J., Reif, J. (eds) *DNA Computing.* DNA 2003. Lecture Notes in Computer Science. 2004. V.2943. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-24628-2_18
154. Wang B, Thachuk C, Ellington AD, Winfree E, Soloveichik D. Effective design principles for leakless strand displacement systems // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018. V.115(52). E12182-E12191. doi: 10.1073/pnas.1806859115
155. Wang B, Wang SS, Chalk C, Ellington AD, Soloveichik D. Parallel molecular computation on digital data stored in DNA // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023. V.120(37). e2217330120. doi: 10.1073/pnas.2217330120
156. Wang L, Hall JG, Lu M, Liu Q, Smith LM. A DNA computing readout operation based on structure-specific cleavage // *Nat Biotechnol.* 2001. V.19(11). P.1053-1059. doi: 10.1038/nbt1101-1053
157. Wang L, Liu Q, Frutos AG, Gillmor SD, Thiel AJ, Strother TC, Condon AE, Corn RM, Lagally MG, Smith LM. Surface-based DNA computing operations: DESTROY and READOUT // *Biosystems.* 1999. V.52(1-3). P.189-191. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00046-5
158. Wang X, Bao Z, Hu J, Wang S, Zhan A. Solving the SAT problem using a DNA computing algorithm based on ligase chain reaction // *Biosystems.* 2008. V.91(1). P.117-125. doi: 10.1016/j.biosystems.2007.08.006
159. Wang Y, Wei Y, Zhang Y, Wang L, Dong Y. Enzyme-free and DNA-based universal platform for the construction of various logic devices based on graphene oxide and G-quadruplex // *Comput Biol Chem.* 2020. V.89. 107374. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107374
160. Wang Z, Huang D, Meng H, Tang C. A new fast algorithm for solving the minimum spanning tree problem based on DNA molecules computation // *Biosystems.* 2013. V.114(1). P.1-7. doi: 10.1016/j.biosystems.2013.07.007
161. Wang Z, Ji Z, Wang X, Wu T, Huang W. A new parallel DNA algorithm to solve the task scheduling problem based on inspired computational model // *Biosystems.* 2017. V.162. P.59-65. doi: 10.1016/j.biosystems.2017.09.001
162. Wang Z, Pu J, Cao L, Tan J. A Parallel Biological Optimization Algorithm to Solve the Unbalanced Assignment Problem Based on DNA Molecular Computing // *Int J Mol Sci.* 2015. V.16(10). P.25338-25352. doi: 10.3390/ijms161025338
163. Wang Z, Ren X, Ji Z, Huang W, Wu T. A novel bio-heuristic computing algorithm to solve the capacitated vehicle routing problem based on Adleman-Lipton model // *Biosystems.* 2019. V.184. 103997. doi: 10.1016/j.biosystems.2019.103997
164. Wang Z, Wu X, Wu T. A Parallel DNA Algorithm for Solving the Quota Traveling Salesman Problem Based on Biocomputing Model // *Comput Intell Neurosci.* 2022. V.2022. 1450756. doi: 10.1155/2022/1450756
165. Wang ZC, Wu X, Liang K, Wu TH. Exploring the Potential of DNA Computing for Complex Big Data Problems: A Case Study on the Traveling Car Renter Problem // *IEEE Trans Nanobioscience.* 2024a. PP. doi: 10.1109/TNB.2024.3396142

166. Wang ZC, Liang K, Bao XG, Wu TH. A Novel Algorithm for Solving the Prize Collecting Traveling Salesman Problem Based on DNA Computing // *IEEE Trans Nanobioscience*. 2024. V.23(2). P.220-232. doi: 10.1109/TNB.2023.3307458
167. Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA. PhD Thesis. 1998. 109 P.
168. Winfree E. Algorithmic Self-Assembly of DNA: Theoretical Motivations and 2D Assembly Experiments // *J Biomol Struct Dyn*. 2000. V.17(Suppl 1). P.263-270. doi: 10.1080/07391102.2000.10506630
169. Winfree E, Liu F, Wenzler LA, Seeman NC. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals // *Nature*. 1998. V.394(6693). P.539-544. doi: 10.1038/28998
170. Woods D, Doty D, Myhrvold C, Hui J, Zhou F, Yin P, Winfree E. Diverse and robust molecular algorithms using reprogrammable DNA self-assembly // *Nature*. 2019. V.567(7748). P.366-372. doi: 10.1038/s41586-019-1014-9.
171. Wu H. An improved surface-based method for DNA computation // *Biosystems*. 2001. V.59(1). P.1-5. doi: 10.1016/s0303-2647(00)00133-7
172. Wu X, Wang Z, Wu T, Bao X. Solving the Family Traveling Salesperson Problem in the Adleman-Lipton Model Based on DNA Computing // *IEEE Trans Nanobioscience*. 2022. V.21(1). P.75-85. doi: 10.1109/TNB.2021.3109067
173. Xiong F, Spetzler D, Frasch WD. Solving the fully-connected 15-city TSP using probabilistic DNA computing // *Integr Biol (Camb)*. 2009. V.1(3). P.275-280. doi: 10.1039/b821735c
174. Xu J., Dong Y., Wei X. Sticker DNA computer model —Part I: Theory // *Chin. Sci. Bull*. 2004. V.49. P.772–780. doi: 10.1007/BF02889745
175. Xu J., Li S. Dong Y. et al. Sticker DNA computer model — Part II: Application // *Chin. Sci. Bull*. 2004a. V.49. P. 863–871. doi: 10.1007/BF03183999
176. Yasuga H, Kawano R, Takinoue M, Tsuji Y, Osaki T, Kamiya K, Miki N, Takeuchi S. Logic Gate Operation by DNA Translocation through Biological Nanopores // *PLoS One*. 2016. V.11(2). e0149667. doi: 10.1371/journal.pone.0149667
177. Yang S, Bogels BWA, Wang F, Xu C, Dou H, Mann S, Fan C, de Greef TFA. DNA as a universal chemical substrate for computing and data storage. *Nat Rev Chem*. 2024. V.8(3). P.179-194. doi: 10.1038/s41570-024-00576-4
178. Yang CN, Yang CB. A DNA solution of SAT problem by a modified sticker model // *Biosystems*. 2005. V.81(1). P.1-9. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.01.001
179. Yin Z., Zhang F., Xu J. A Chinese postman problem based on DNA computing // *J. Chem. Inf. Comp. Sci*. 2002. V.42. P.222-224.
180. Yurke B, Turberfield AJ, Mills AP Jr, Simmel FC, Neumann JL. A DNA-fuelled molecular machine made of DNA // *Nature*. 2000. V.406(6796). P.605-608. doi: 10.1038/35020524
181. Zadegan RM, Jepsen MD, Hildebrandt LL, Birkedal V, Kjems J. Construction of a fuzzy and Boolean logic gates based on DNA // *Small*. 2015. V.11(15). P.1811-1817. doi: 10.1002/smll.201402755
182. Zhang K, Chen YJ, Wilde D, Doroschak K, Strauss K, Ceze L, Seelig G, Nivala J. A nanopore interface for higher bandwidth DNA computing // *Nat Commun*. 2022. V.13(1). 4904. doi: 10.1038/s41467-022-32526-3
183. Zhang H, Liu X. A CLIQUE algorithm using DNA computing techniques based on closed-circle DNA sequences // *Biosystems*. 2011. V.105(1). P.73-82. doi: 10.1016/j.biosystems.2011.03.004
184. Zhang Y, Yin X, Cui C, He K, Wang F, Chao J, Li T, Zuo X, Li A, Wang L, Wang N, Bo X, Fan C. Prime factorization via localized tile assembly in a DNA origami framework // *Sci Adv*. 2023. V.9(13). eadf8263. doi: 10.1126/sciadv.adf8263
185. Zhou C, Geng H, Guo C. Design of DNA-based innovative computing system of digital comparison // *Acta Biomater*. 2018. V.80. P.58-65. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.018
186. Zhou C, Geng H, Wang P, Guo C. Programmable DNA Nanoindicator-Based Platform for Large-Scale Square Root Logic Biocomputing // *Small*. 2019. V.15(49). e1903489. doi: 10.1002/smll.201903489
187. Zhou C, Song Y, Jin X, Li B, Zhou C, Geng H, Wang P, Guo C. Ten-Input Cube Root Logic Computation with Rational Designed DNA Nanoswitches Coupled with DNA Strand Displacement Process // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020. V.12(2). P.2601-2606. doi: 10.1021/acsami.9b15180
188. Zhou C, Song Y, Jin X, Li B, Pang C. Construction of a scalable DNA computing nano-system for large-scale and complex logical operations // *Nanoscale Horiz*. 2023. V.8(2). P.176-184. doi: 10.1039/d2nh00525e
189. Zhu J, Kong J, Keyser UF, Wang E. Parallel DNA circuits by autocatalytic strand displacement and nanopore readout // *Nanoscale*. 2022. V.14(41). P.15507-15515. doi: 10.1039/d2nr04048d
190. Zhu Y, Xiong X, Cao M, Li L, Fan C, Pei H. Accelerating DNA computing via freeze-thaw cycling // *Sci Adv*. 2023. V.9(34). eaax7983. doi: 10.1126/sciadv.aax7983

References

1. Adar R, Benenson Y, Linshiz G, Rosner A, Tishby N, Shapiro E. Stochastic computing with biomolecular automata. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. V.101(27). P.9960-9965. doi: 10.1073/pnas.0400731101
2. Adleman LM. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. *Science*. 1994. V.266(5187). P.1021-1024. DOI: 10.1126/science.7973651

3. Adleman LM. Response. *Science*. 1995. V.268(5210). P.483-484. DOI: 10.1126/science.268.5210.483
4. Adleman L. Computing with DNA. *Scientific American*. 1998. V.279. P.34-41. doi: 10.1038/scientificamerican0898-54
5. Adleman LM, Rothmund PW, Roweis S, Winfree E. On applying molecular computation to the data encryption standard. *J Comput Biol*. 1999. V.6(1). P.53-63. doi: 10.1089/cmb.1999.6.53
6. Akin HE, Karabay DA, Kyle JR, Mills AP Jr, Ozkan CS, Ozkan M. Electronic microarrays in DNA computing. *J Nanosci Nanotechnol*. 2011. V.11(6). P.4717-4723. doi: 10.1166/jnn.2011.38844717
7. Alferov Zh.I., Aseev A.L., Gaponov S.V., Kop'ev P., Panov V.I., Poltorackij Je.A., Sibel'din N.N., Suris R.A. Nanomaterialy i nanotehnologii. *Mikrosistemnaja tehnika*. 2003. № 8. S. 3-13. [Nanomaterials and nanotechnologies] (In Russian)
8. Aoi Y, Yoshinobu T, Tanizawa K, Kinoshita K, Iwasaki H. Ligation errors in DNA computing. *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.181-187. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00045-3
9. Bancroft C., Bowler T., Bloom B., Clelland C.T. Long-term storage of information in DNA. *Science*. 2001. V.293(5536). P.1763-1765. DOI: 10.1126/science.293.5536.1763c
10. Beaver D. Computing with DNA. *J Comput Biol*. 1995. V.2(1). P.1-7. doi: 10.1089/cmb.1995.2.1
11. Benenson Y, Adar R, Paz-Elizur T, Livneh Z, Shapiro E. DNA molecule provides a computing machine with both data and fuel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. V.100(5). P.2191-2196. doi: 10.1073/pnas.0535624100
12. Benenson Y, Gil B, Ben-Dor U, Adar R, Shapiro E. An autonomous molecular computer for logical control of gene expression. *Nature*. 2004. V.429(6990). P.423-429. doi: 10.1038/nature02551
13. Benenson Y, Paz-Elizur T, Adar R, Keinan E, Livneh Z, Shapiro E. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules. *Nature*. 2001. V.414(6862). P.430-434. doi: 10.1038/35106533
14. Bikbulatova SM, Mingazetdinova SR, Chemeris AV, Vakhitov VA. In Vitro Evolution – Is There Any Limit for Methods of Gene Shuffling? *Uspekhi sovremennoi Biologii*. 2009. V.129(4). P.323-335. (In Russian)
15. Boneh D., Dunworth C., Lipton R.J. Breaking DES using a molecular computer. In: R. J. Lipton and E. B. Baum, Eds., *DNA Based Computers: Proceedings of a DIMACS Workshop, Princeton, 1996*. P.37-66.
16. Braich RS, Chelyapov N, Johnson C, Rothmund PW, Adleman L. Solution of a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer. *Science*. 2002. V.296(5567). P.499-502. doi: 10.1126/science.1069528
17. Braich RS, Johnson C, Rothmund PWK, Hwang D, Chelyapov N, Adleman LM. Solution of a satisfiability problem on a gel-based DNA computer. In: Condon E. (ed.). *DNA2000. LNCS 2054*. 2001. P.27-42.
18. Bui H, Shah S, Mokhtar R, Song T, Garg S, Reif J. Localized DNA Hybridization Chain Reactions on DNA Origami. *ACS Nano*. 2018. V.12(2). P.1146-1155. doi: 10.1021/acsnano.7b06699
19. Bunow B. On the potential of molecular computing. *Science*. 1995. V.268(5210). P.482-483. doi: 10.1126/science.7725087
20. Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 249-258. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-23
21. Cardelli L. Strand algebras for DNA computing. *Nat. Comp*. 2011. V.10. P.407-428.
22. Chang WL, Guo M. Solving the set cover problem and the problem of exact cover by 3-sets in the Adleman-Lipton model. *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.263-275. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00149-7
23. Chang WL, Ho MS, Guo M. Molecular solutions for the subset-sum problem on DNA-based supercomputing. *Biosystems*. 2004. V.73(2). P.117-130. doi: 10.1016/j.biosystems.2003.11.001
24. Chang WL, Guo M. Solving the set cover problem and the problem of exact cover by 3-sets in the Adleman-Lipton model. *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.263-275. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00149-7
25. Chatterjee G, Dalchau N, Muscat RA, Phillips A, Seelig G. A spatially localized architecture for fast and modular DNA computing. *Nat Nanotechnol*. 2017. V.12(9). P.920-927. doi: 10.1038/nnano.2017.127
26. Chemeris D.A., Kiryanova O.Yu., Gubaydullin I.M., Chemeris A.V. Design of primers for polymerase chain reaction (Brief review of software and databases). *Biomics*. 2016. V. 8(3). P.215-238. (In Russian)
27. Chemeris DA, Nikonorov YM, Vakhitov VA. Real-time hybridization chain reaction. *Dokl Biochem Biophys*. 2008. V.419. P.53-55. doi: 10.1134/s1607672908020014
28. Chemeris D.A., Kuluev B.R., Patrushev M.V., Garafutdinov R.R., Chemeris A.V. Progress in sequencing of the complete haplotype-resolved diploid genomes of plants. *Biomics*. 2023. V.15(4). P. 297-309. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-26
29. Chen RC, Yang SJ. Applying DNA computation to intractable problems in social network analysis. *Biosystems*. 2010. V.101(3). P.222-232. doi: 10.1016/j.biosystems.2010.05.006
30. Chen X, Ellington AD. Shaping up nucleic acid computation. *Curr Opin Biotechnol*. 2010. V.21(4). P.392-400. doi: 10.1016/j.copbio.2010.05.003
31. Chen X, Liu X, Wang F, Li S, Chen C, Qiang X, Shi X. Massively Parallel DNA Computing Based on Domino DNA Strand Displacement Logic Gates. *ACS Synth Biol*. 2022. V.11(7). P.2504-2512. doi: 10.1021/acssynbio.2c00270

32. Church G.M., Gao Y., Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science*. 2012. V.337(6102). P.1628. DOI: 10.1126/science.1226355
33. Clelland C.T., Risca V., Bancroft C. Hiding messages in DNA microdots. *Nature*. 1999. V.399(6736). P.533-534. DOI: 10.1038/21092
34. Conrad M. Molecular computing. *Advances in Computers*. 1990. V.31. P.235-324. doi: 10.1016/S0065-2458(08)60155-2
35. Davis J. Microvenus. *Art Journal*. 1996. V. 55(1). P. 70-74. DOI: 10.2307/777811
36. Dolenko T.A., Burikov S.A., Vervalde E.N., Efitorov A.O., Laptinskiy K.A., Sarmanova O.E., Dolenko S.A. Improvement of reliability of molecular DNA computing: solution of inverse problem of Raman spectroscopy using artificial neural networks. *Laser Physics*. 2017. V.27(2). 025203. DOI 10.1088/1555-6611/aa51a7
37. Dunn KE, Trefzer MA, Johnson S, Tyrrell AM. Towards a Bioelectronic Computer: A Theoretical Study of a Multi-Layer Biomolecular Computing System That Can Process Electronic Inputs. *Int J Mol Sci*. 2018. V.19(9). 2620. doi: 10.3390/ijms19092620
38. Faulhammer D, Cukras AR, Lipton RJ, Landweber LF. Molecular computation: RNA solutions to chess problems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. V.97(4). P.1385-1389. doi: 10.1073/pnas.97.4.1385
39. Feng G, Hou S-Y, Zou H. et al. SpinQ Triangulum: a commercial three-qubit desktop quantum computer. *arXiv*. 2022. 2202.02983v1.
40. Feynman R.P. There's Plenty of Room at the Bottom: An Invitation to Enter a New Field of Physics. Engineering and Science (California Institute of Technology). 1960. V23. P.22-36.
41. Franco G, Manca V. Algorithmic applications of XPCR. *Natural Computing*. 2011. V.10(2). P. 805 – 819. doi: 10.1007/s11047-010-9199-8
42. Frezza BM, Cockroft SL, Ghadiri MR. Modular multi-level circuits from immobilized DNA-based logic gates. *J Am Chem Soc*. 2007. V.129(48). P.14875-14879. doi: 10.1021/ja0710149
43. Frutos AG, Liu Q, Thiel AJ, Sanner AM, Condon AE, Smith LM, Corn RM. Demonstration of a word design strategy for DNA computing on surfaces. *Nucleic Acids Res*. 1997. V.25(23). P.4748-4757. DOI: 10.1093/nar/25.23.4748
44. Frutos A.G., Smith, L.M., Corn R.M. Enzymatic ligation reactions of DNA "words" on surfaces for DNA computing. *Journal of the American Chemical Society*. 1998. V. 120. P. 10277-10282.
45. Fu R, Hou J, Wang Z, Xianyu Y. DNA Molecular Computation Using the CRISPR-Mediated Reaction and Surface Growth of Gold Nanoparticles. *ACS Nano*. 2024. V.18(22). P.14754-14763. doi: 10.1021/acsnano.4c04265
46. Garafutdinov R.R., Baymiev An.Kh., Maleev G.V., Alexeyev Ya.I., Zubov V.V., Chemeris D.A., Kiryanova J.Yu., Gubaydullin I.M., Matniyazov R.T., Sakhabutdinova A.R., Nikonorov Yu.M., Kuluev B.R., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. Diversity of PCR primers and principles of their design. *Biomics*. 2019. V.11(1). P. 23 – 70. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-04 (In Russian)
47. Garafutdinov RR, Chemeris DA, Sakhabutdinova AR, Kiryanova OY, Mikhaylenko CI, Chemeris AV. Encoding of non-biological information for its long-term storage in DNA. *Biosystems*. 2022. V.215-216. 104664. doi: 10.1016/j.biosystems.2022.104664
48. Garafutdinov RR, Sakhabutdinova AR, Slominsky PA, Aminev FG, Chemeris AV. A new digital approach to SNP encoding for DNA identification. *Forensic Sci Int*. 2020. V. 317. 110520. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110520
49. Gehani A, Reif J. Micro flow bio-molecular computation. *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.197-216. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00048-9
50. Geng H, Yin Z, Zhou C, Guo C. Construction of a simple and intelligent DNA-based computing system for multiplexing logic operations. *Acta Biomater*. 2020. V.118. P.44-53. doi: 10.1016/j.actbio.2020.09.054
51. Gerashchenkov G.A., Garafutdinov R.R., Baymiev An.Kh., Kuluev B.R., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. The two greatest discoveries of two centuries - the nuclein and the double helix of DNA. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 259-265. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-24 (In Russian)
52. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Connectable DNA logic gates: OR and XOR logics. *Chem Asian J*. 2012. 7(3). P.534-540. doi: 10.1002/asia.201100664
53. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Divide and control: split design of multi-input DNA logic gates. *Chem Commun (Camb)*. 2015. V.51(5). P.870-872. doi: 10.1039/c4cc08241a
54. Gerasimova YV, Kolpashchikov DM. Towards a DNA Nanoprocessor: Reusable Tile-Integrated DNA Circuits. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016. V.55(35). P.10244-10247. doi: 10.1002/anie.201603265
55. Gifford DK. On the path to computation with DNA. *Science*. 1994. V.266(5187). P.993-994. doi: 10.1126/science.7973681
56. Grover WH, Mathies RA. An integrated microfluidic processor for single nucleotide polymorphism-based DNA computing. *Lab Chip*. 2005. V.5(10). P.1033-1040. doi: 10.1039/b505840f
57. Guo Y., Wei B., Sun X., Yao D., Zhou X., Xiao S., Liang H. DNA and DNA computation based on toehold-mediated strand displacement reactions. *International Journal of Modern Physics B*. 2018. V.32(18). 1840014 (2018) doi: 10.1142/S0217979218400143
58. Harding BI, Pollak NM, Stefanovic D, Macdonald J. Repeated Reuse of Deoxyribozyme-Based Logic Gates.

- Nano Lett.* 2019. V.19(11). P.7655-7661. doi: 10.1021/acs.nanolett.9b02326
59. Hartmanis J. On the weight of computation. *EATCS Bulletin*. 1995. No 55. P.136-138.
60. He S, Cui R, Zhang Y, Yang Y, Xu Z, Wang S, Dang P, Dang K, Ye Q, Liu Y. Design and Realization of Triple dsDNA Nanocomputing Circuits in Microfluidic Chips. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022. V.14(8). P.10721-10728. doi: 10.1021/acsami.1c24220
61. Hou S-Y, Feng G, Wu Z. et al. SpinQ Gemini: a desktop quantum computer for education and research. *arXiv*. 2021. 2101.10017v2.
62. James KD, Boles AR, Henckel D, Ellington AD. The fidelity of template-directed oligonucleotide ligation and its relevance to DNA computation. *Nucleic Acids Res.* 1998. V.26(22). P.5203-5211. doi: 10.1093/nar/26.22.5203
63. Jingjing MA. Three-input logic gate based on DNA strand displacement reaction. *Sci Rep*. 2023. V.13(1). 15210. doi: 10.1038/s41598-023-42383-9
64. Jonoska N, Karl SA, Saito M. Three dimensional DNA structures in computing. *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.143-153. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00041-6
65. Judy R.W, Clough R.W. Soviet Computing in the 1980s: A Survey of the Software and Its Applications. *Advances in Computers*. 1990. V.30, P.223-306. doi: 10.1016/S0065-2458(08)60301-0
66. Ibrahim Z, Tsuboi Y, Ono O. Hybridization-ligation versus parallel overlap assembly: an experimental comparison of initial pool generation for direct-proportional length-based DNA computing. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2006. V.5(2). P.103-109. doi: 10.1109/tnb.2006.875043
67. Interview. Machines smarter than men? *U.S. News & World Report*. 1964. Feb., 24. P.84-86.
68. Kaplan PD, Ouyang Q, Thaler DS, Libchaber A. Parallel overlap assembly for the construction of computational DNA libraries. *J Theor Biol*. 1997. V.188(3). P.333-341. doi: 10.1006/jtbi.1997.0475
69. Karavaeva O.V., Rostovtsev V.S. Apparatnaja realizacija DNK-processora. *Perspektivy nauki*. 2010. No.6. S.1-4. [Hardware implementation of DNA-based processor] (In Russian)
70. Kari, L., Päun, G., Rozenberg, G. et al. DNA computing, sticker systems, and universality. *Acta Informatica*. 1998. V. 35. P. 401-420. doi: 10.1007/s002360050125
71. Kiryanova OY, Garafutdinov RR, Gubaydullin IM, Chemeris AV. A novel approach to encode melodies in DNA. *Biosystems*. 2024. V.237. 105136. doi: 10.1016/j.biosystems.2024.105136
72. Komiya K, Sakamoto K, Kameda A, Yamamoto M, Ohuchi A, Kiga D, Yokoyama S, Hagiya M. DNA polymerase programmed with a hairpin DNA incorporates a multiple-instruction architecture into molecular computing. *Biosystems*. 2006. V.83(1). P.18-25. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.07.005
73. Kuluev B.R., Baymiev An.Kh., Gerashchenkov G.A., Yunusbaev U.B., Garafutdinov R.R., Alekseev Ya.I., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. One hundred years of haploid genomes. Now time comes for diploid genomes. *Biomics*. 2020. Vol. 12(4). P. 411-434. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-33 (In Russian)
74. Lee JY, Shin SY, Park TH, Zhang BT. Solving traveling salesman problems with DNA molecules encoding numerical values. *Biosystems*. 2004. V.78(1-3). P.39-47. doi: 10.1016/j.biosystems.2004.06.005
75. Lee CM, Kim SW, Kim SM, Sohn U. DNA computing the Hamiltonian path problem. *Mol Cells*. 1999. V.9(5). P.464-469.
76. Lee W, Yu M, Lim D, Kang T, Song Y. Programmable DNA-Based Boolean Logic Microfluidic Processing Unit. *ACS Nano*. 2021. V.15(7). P.11644-11654. doi: 10.1021/acsnano.1c02153
77. Li D, Li X, Huang H, Li X. Scalability of the surface-based DNA algorithm for 3-SAT. *Biosystems*. 2006. V.85(2). P.95-98. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.12.002
78. Li D, Huang H, Li X, Li X. Hairpin formation in DNA computation presents limits for large NP-complete problems. *Biosystems*. 2003. V.72(3). P.203-207. doi: 10.1016/s0303-2647(03)00145-x
79. Li D, Li X, Huang H, Li X. The surface-based approach for DNA computation is unreliable for SAT. *Biosystems*. 2005. V.82(1). P.20-25. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.05.007
80. Lin CH, Cheng HP, Yang CB, Yang CN. Solving satisfiability problems using a novel microarray-based DNA computer. *Biosystems*. 2007. V.90(1). P.242-252. doi: 10.1016/j.biosystems.2006.08.009
81. Linial M, Linial N. On the potential of molecular computing. *Science*. 1995. V.268(5210). P.481. DOI: 10.1126/science.7725085
82. Lipton RJ. DNA solution of hard computational problems. *Science*. 1995. V.268(5210). P.542-545. DOI: 10.1126/science.7725098
83. Liu Q, Frutos AG, Thiel AJ, Corn RM, Smith LM. DNA computing on surfaces: encoding information at the single base level. *J Comput Biol*. 1998. V.5(2). P.269-278. DOI: 10.1089/cmb.1998.5.269
84. Liu Q, Wang L, Frutos AG, Condon AE, Corn RM, Smith LM. DNA computing on surfaces. *Nature*. 2000. V.403(6766). P.175-179. DOI: 10.1038/35003155
85. Liu LS, Leung HM, Cai Y, Lo PK. Recent progress in stimuli-responsive DNA-based logic gates: Design, working principles and biological applications. *Smart Molecules*. 2024. V.2. e20230023. doi: 10.1002/smo.20230023
86. Lo YM, Yiu KF, Wong SL. On the potential of molecular computing. *Science*. 1995. V.268(5210). P.481-482. DOI: 10.1126/science.7725086

87. Lv H, Xie N, Li M, Dong M, Sun C, Zhang Q, Zhao L, Li J, Zuo X, Chen H, Wang F, Fan C. DNA-based programmable gate arrays for general-purpose DNA computing. *Nature*. 2023. V.622(7982). P.292-300. doi: 10.1038/s41586-023-06484-9
88. McCaskill JS. Optically programming DNA computing in microflow reactors. *Biosystems*. 2001. V.59(2). P.125-138. doi: 10.1016/s0303-2647(01)00099-5
89. Malinetsky G.G., Mitin N.A., Naumenko S.A. Nanobiologija i sinergetika. Problemy i idei. *Nanotekhnika*. 2007. No.2. S.103-132. [Nanobiology and synergetics. Problems and ideas] (In Russian)
90. Malinetsky G.G., Naumenko S.A. Vychislenija na DNK. Eksperimenty. Modeli. Algoritmy. Instrumental'nye sredstva. *Informacionnye tehnologii i vychislitel'nye sistemy*. 2006. No. 1. S.5-27. [Calculations on DNA. Experiments. Models. Algorithms. Instrumental tools] (In Russian)
91. Malinetsky G.G., Naumenko S.A. Vychislenija na DNK. Jeksperimenty. Modeli. Algoritmy. Instrumental'nye sredstva. *Preprinty IPM im. M.V. Keldysha*. 2005. S.1-24. [Experiments. Models. Algorithms. Instrumental tools] (In Russian)
92. Manca V, Franco G. Computing by polymerase chain reaction. *Math Biosci*. 2008. V.211(2). P.282-298. doi: 10.1016/j.mbs.2007.08.010
93. Mao C, LaBean TH, Relf JH, Seeman NC. Logical computation using algorithmic self-assembly of DNA triple-crossover molecules. *Nature*. 2000. V.407(6803). P.493-496. doi: 10.1038/35035038
94. Mao X, Liu M, Li Q, Fan C, Zuo X. DNA-Based Molecular Machines. *JACS Au*. 2022. V.2(11). P.2381-2399. doi: 10.1021/jacsau.2c00292
95. Montagud-Martinez R, Heras-Hernandez M, Goiriz L, Daros JA, Rodrigo G. CRISPR-Mediated Strand Displacement Logic Circuits with Toehold-Free DNA. *ACS Synth Biol*. 2021. V.10(5). P.950-956. doi: 10.1021/acssynbio.0c00649
96. Morton N.E. Parameters of the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. V. 88. P. 7474-7476. doi: 10.1073/pnas.88.17.7474
97. Neiman M.S. Some fundamental issues of microminiaturisation. *Radiotekhnika*. 1964. V.19(1). P. 3-12. (In Russian)
98. Neiman M.S. On the relationships between the reliability, performance and degree of microminiaturisation at the molecular-atomic level. *Radiotekhnika*. 1965. V.20(1). P. 1-9. (In Russian)
99. Neiman M.S. On the molecular memory systems and the directed mutations. *Radiotekhnika*. 1965a. V.20(6). P. 1-8. (In Russian)
100. Nikitin MP. Non-complementary strand commutation as a fundamental alternative for information processing by DNA and gene regulation. *Nat Chem*. 2023. V.15(1). P.70-82. doi: 10.1038/s41557-022-01111-y
101. Nishikawa, A., Yamamura, M. & Hagiya, M. DNA computation simulator based on abstract bases. *Soft Computing*. 2001. V.5. P.25-38. doi: 10.1007/s005000000062
102. Ozhigov Yu.I. Quantum computer. Moscow. MAKS Press. 2020. 172 P.
103. Ozhigov, Yu.I. Kvantovyy komp'yuter: uchebnoe posobie. 2-e izd., dop. i pererab. Moskva : Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta. 2023. 326 S. [Quantum computer: a textbook] (In Russian)
104. Okamoto A, Tanaka K, Saito I. DNA logic gates. *J Am Chem Soc*. 2004. V.126(30). P.9458-9463. doi: 10.1021/ja047628k
105. O'Steen MR, Cornett EM, Kolpashchikov DM. Nuclease-containing media for resettable operation of DNA logic gates. *Chem Commun (Camb)*. 2015. V.51(8). P.1429-1431. doi: 10.1039/c4cc09283j
106. Ouyang Q, Kaplan PD, Liu S, Libchaber A. DNA solution of the maximal clique problem. *Science*. 1997. V.278(5337). P.446-449. doi: 10.1126/science.278.5337.446
107. Paun G., Rozenberg G., Salomaa A. DNA computing. New computing paradigms. Springer. 1998
108. Pei Y, Bian T, Liu Y, Liu Y, Xie Y, Song J. Single-Molecule Resettable DNA Computing via Magnetic Tweezers. *Nano Lett*. 2022. V.22(7). P.3003-3010. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c00183
109. Petoukhov SV, Petukhova ES, Svirin VI. Symmetries of DNA alphabets and quantum informational formalisms. *Symmetry: Culture and Science*. 2019. V.30(2). P.161-179. doi: 10.26830/symmetry_2019_2_161
110. Pechovsky R, Ackermann J. DNA library design for molecular computation. *J Comput Biol*. 2003. V.10(2). P.215-229. doi: 10.1089/106652703321825973
111. Pirrung M.C., Connors R.A., Odenbaugh A.L., Montague-Smith M.P., Walcott N.G., Tollett J.J. The Arrayed Primer Extension Method for DNA Microchip Analysis. *Molecular Computation of Satisfaction Problems. J. Am. Chem. Soc*. 2000. V.122(9). P. 1873-1882. doi: 10.1021/ja992392j
112. Polenov A.S. Arhitektura DNK-podsistemy gibridnogo komp'yutera na baze rasshirennoj stikernoj modeli DNK-vychislenij. *Nauka i biznes: puti razvitija*. 2015. No. 8. S.49-51. [Architecture of hybrid computer DNA-subsystem based on extended sticker model of DNA-computation] (In Russian)
113. Polenov A.S. Programmnyj interfejs dlja DNK-podsistemy gibridnogo komp'yutera na baze rasshirennoj stikernoj modeli DNK-vychislenij. *Global'nyj nauchnyj potencial*. 2016. No. 12. S.133-135. [Software interface for the DNA subsystem of a hybrid computer based on an extended sticker model of DNA computing] (In Russian)
114. Polenov A.S., Krotov L.N. Rasshirennaja stikernaja model' dlja DNK-vychislenij. *Estestvennye i tehniczeskie*

- nauki*. 2016. No.12. Sju269-272. [Extended sticker model for DNA computing] (In Russian)
- 115.Pool R. A boom in plans for DNA computing. *Science*. 1995. V.268(5210). P.498-499. doi: 10.1126/science.7725093
- 116.Porubsky D, Vollger MR, Harvey WT, Rozanski AN, Ebert P, Hickey G, Hasenfeld P, Sanders AD, Stober C; Human Pangenome Reference Consortium; Korbel JO, Paten B, Marschall T, Eichler EE. Gaps and complex structurally variant loci in phased genome assemblies. *Genome Res*. 2023. V.33(4). P.496-510. doi: 10.1101/gr.277334.122
- 117.Qian L, Winfree E. A simple DNA gate motif for synthesizing large-scale circuits. *J R Soc Interface*. 2011. V.8(62). P.1281-1297. doi: 10.1098/rsif.2010.0729
- 118.Qian L, Winfree E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*. 2011a. V.332(6034). P.1196-1201. doi: 10.1126/science.1200520
- 119.Rakitin A.G. Interpretator DNK-vychislenij na funkcion'al'nom jazyke programmirovaniya. *Izvestija Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universitete im. A.I. Gercena*. 2014. No. 170. S. 34-37. [Interpreter of DNA-computing in a functional programming language] (In Russian)
- 120.Riera Aroche R, Ortiz Garcia YM, Martinez Arellano MA, Riera Leal A. DNA as a perfect quantum computer based on the quantum physics principles. *Sci Rep*. 2024. V.14(1). 11636. doi: 10.1038/s41598-024-62539-5
- 121.Rose J, Komiya K, Yaegashi S, Hagiya M. Displacement whiplash PCR: Optimized architecture and experimental validation. In: Mao C, Yokomori T. (eds). DNA12. LNCS 4287. 2006. P.393-403.
- 122.Rose J, Deaton RJ, Hagiya M, Suyama A. Equilibrium analysis of the efficiency of an autonomous molecular computer. *Physical Rev. E*. 2002. V.65. 021910.
- 123.Rothemund PW. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*. 2006. V.440(7082). P.297-302. doi: 10.1038/nature04586
- 124.Rothemund PW, Papadakis N, Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA Sierpinski triangles. *PLoS Biol*. 2004. V.2(12). e424. doi: 10.1371/journal.pbio.0020424
- 125.Roweis S, Winfree E, Burgoyne R, Chelyapov NV, Goodman MF, Rothemund PW, Adleman LM. A sticker-based model for DNA computation. *J Comput Biol*. 1998. V.5(4). P.615-629. doi: 10.1089/cmb.1998.5.615
- 126.Sakamoto K, Gouzu H, Komiya K, Kiga D, Yokoyama S, Yokomori T, Hagiya M. Molecular computation by DNA hairpin formation. *Science*. 2000. V.288(5469). P.1223-1226. doi: 10.1126/science.288.5469.1223
- 127.Sakamoto K, Kiga D, Komiya K, Gouzu H, Yokoyama S, Ikeda S, Sugiyama H, Hagiya M. State transitions by molecules. *Biosystems*. 1999. V.52(1-3). P.81-91. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00035-0
- 128.Sakhabutdinova A.R., Mikhailenko K.I., Garafutdinov R.R., Kiryanova O.Yu., Sagitova M.A., Sagitov A.M., Chemeris A.V. Non-biological application of DNA molecules. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 344-377. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-28 (In Russian)
- 129.Sakowski S, Krasinski T, Sarnik J, Blasiak J, Waldmajer J, Poplawski T. A detailed experimental study of a DNA computer with two endonucleases. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2017. V.72(7-8). P.303-313. doi: 10.1515/znc-2016-0137
- 130.Sakowski S, Krasinski T, Waldmajer J, Sarnik J, Blasiak J, Poplawski T. Biomolecular computers with multiple restriction enzymes. *Genet Mol Biol*. 2017. V.40(4). P.860-870. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0132
- 131.Schmidt KA, Henkel CV, Rozenberg G, Spink HP. DNA computing using single-molecule hybridization detection. *Nucleic Acids Res*. 2004. V.32(17). P.4962-4968. doi: 10.1093/nar/gkh817
- 132.Seelig G, Soloveichik D, Zhang DY, Winfree E. Enzyme-free nucleic acid logic circuits. *Science*. 2006. V.314(5805). P.1585-1588. doi: 10.1126/science.1132493
- 133.Seeman NC. Nucleic acid junctions and lattices. *J Theor Biol*. 1982. V.99(2). P.237-247. doi: 10.1016/0022-5193(82)90002-9
- 134.Sergeenko A.N. Sravnenie trudoemkostej metoda perebora i algoritma, osnovannogo na DNK-vychislenijah, na primere reshenija zadachi o kommivojazhere. V *sbornike: Nedelja nauki SPbPU. Materialy nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Luchshie doklady*. 2018. S. 167-169. [Comparison of the labor intensity of the brute force method and the algorithm based on DNA calculations, using the example of solving the traveling salesman problem] (In Russian)
- 135.Sergeenko A.N., Granichin O.N. DNK-vychislenija kak sposob reshenija zadachi kommivojazhera. *Vosemnadcataja nacional'naja konferencija po iskusstvennomu intellektu s mezhdunarodnym uchastiem KII-2020*. S.137-144. [DNA computing as a way to solve the traveling salesman problem] (In Russian)
- 136.Sergeenko A., Yakunina M., Granichin O. Hamiltonian path problem solution using DNA computing. *Cybernetics and Physics*. 2020. V.9. P.69-74.
- 137.Sharma D, Ramteke M. In Vitro Identification of the Hamiltonian Cycle Using a Circular Structure Assisted DNA Computer. *ACS Comb Sci*. 2020. V.22(5). P.225-231. doi: 10.1021/acscombsci.9b00150
- 138.Smith LM, Corn RM, Condon AE, Lagally MG, Frutos AG, Liu Q, Thiel AJ. A surface-based approach to DNA computation. *J Comput Biol*. 1998. V.5(2). P.255-267. doi: 10.1089/cmb.1998.5.255

139. Song T, Eshra A, Shah S, Bui H, Fu D, Yang M, Mokhtar R, Reif J. Fast and compact DNA logic circuits based on single-stranded gates using strand-displacing polymerase. *Nat Nanotechnol.* 2019. V.14(11). P.1075-1081. doi: 10.1038/s41565-019-0544-5
140. Song T, Garg S, Mokhtar R, Bui H, Reif J. Analog Computation by DNA Strand Displacement Circuits. *ACS Synth Biol.* 2016. V.5(8). P.898-912. doi: 10.1021/acssynbio.6b00144
141. Stemmer WP. The evolution of molecular computation. *Science.* 1995. V.270(5241). P.1510. doi: 10.1126/science.270.5241.1510
142. Stojanovic MN, Mitchell TE, Stefanovic D. Deoxyribozyme-based logic gates. *J Am Chem Soc.* 2002. V.124(14). P.3555-3561. doi: 10.1021/ja016756v
143. Stojanovic MN, Stefanovic D. A deoxyribozyme-based molecular automaton. *Nat Biotechnol.* 2003. V.21(9). P.1069-1074. doi: 10.1038/nbt862
144. Stojanovic MN, Stefanovic D, Rudchenko S. Exercises in molecular computing. *Acc Chem Res.* 2014. V.47(6). P.1845-1852. doi: 10.1021/ar5000538
145. Su X, Smith LM. Demonstration of a universal surface DNA computer. *Nucleic Acids Res.* 2004. V.32(10). P.3115-3123. doi: 10.1093/nar/gkh635
146. Taghipour, H., Taghipour, A., Rezaei M., Esmaili H. Solving the independent set problem by sticker based DNA computers. *American Journal of Molecular Biology.* 2012. V.2. P. 153-158. doi: 10.4236/ajmb.2012.22017
147. Taghipour H, Rezaei M, Esmaili HA. Solving the 0/1 knapsack problem by a biomolecular DNA computer. *Adv Bioinformatics.* 2013. 341419. doi: 10.1155/2013/341419
148. Tang Z, Yin ZX, Sun X, Cui JZ, Yang J, Wang RS. Dynamically NAND gate system on DNA origami template. *Comput Biol Med.* 2019. V.109. P.112-120. doi: 10.1016/j.compbio.2019.04.026
149. Taniguchi N. On the Basic Concept of Nanotechnology. *Proceedings of the International Conference on Production Engineering.* Tokyo. 1974. P.18-23.
150. Tian X, Liu X, Zhang H, Sun M, Zhao Y. A DNA algorithm for the job shop scheduling problem based on the Adleman-Lipton model. *PLoS One.* 2020. V.15(12). e0242083. doi: 10.1371/journal.pone.0242083
151. Totsingan F, Marchelli R, Corradini R. Molecular computing by PNA:PNA duplex formation. *Artif DNA PNA XNA.* 2011. V.2(1). P.16-22. doi: 10.4161/adna.2.1.15459
152. Turing AM. Computing Machinery and Intelligence. *Mind.* 1950. V. 49. P. 433-460.
153. van Noort, D., Landweber, L.F. Towards a Re-programmable DNA Computer. In: Chen, J., Reif, J. (eds) DNA Computing. DNA 2003. Lecture Notes in Computer Science. 2004. V.2943. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-24628-2_18
154. Wang B, Thachuk C, Ellington AD, Winfree E, Soloveichik D. Effective design principles for leakless strand displacement systems. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018. V.115(52). E12182-E12191. doi: 10.1073/pnas.1806859115
155. Wang B, Wang SS, Chalk C, Ellington AD, Soloveichik D. Parallel molecular computation on digital data stored in DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023. V.120(37). e2217330120. doi: 10.1073/pnas.2217330120
156. Wang L, Hall JG, Lu M, Liu Q, Smith LM. A DNA computing readout operation based on structure-specific cleavage. *Nat Biotechnol.* 2001. V.19(11). P.1053-1059. doi: 10.1038/nbt1101-1053
157. Wang L, Liu Q, Frutos AG, Gillmor SD, Thiel AJ, Strother TC, Condon AE, Corn RM, Lagally MG, Smith LM. Surface-based DNA computing operations: DESTROY and READOUT. *Biosystems.* 1999. V.52(1-3). P.189-191. doi: 10.1016/s0303-2647(99)00046-5
158. Wang X, Bao Z, Hu J, Wang S, Zhan A. Solving the SAT problem using a DNA computing algorithm based on ligase chain reaction. *Biosystems.* 2008. V.91(1). P.117-125. doi: 10.1016/j.biosystems.2007.08.006
159. Wang Y, Wei Y, Zhang Y, Wang L, Dong Y. Enzyme-free and DNA-based universal platform for the construction of various logic devices based on graphene oxide and G-quadruplex. *Comput Biol Chem.* 2020. V.89. 107374. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107374
160. Wang Z, Huang D, Meng H, Tang C. A new fast algorithm for solving the minimum spanning tree problem based on DNA molecules computation. *Biosystems.* 2013. V.114(1). P.1-7. doi: 10.1016/j.biosystems.2013.07.007
161. Wang Z, Ji Z, Wang X, Wu T, Huang W. A new parallel DNA algorithm to solve the task scheduling problem based on inspired computational model. *Biosystems.* 2017. V.162. P.59-65. doi: 10.1016/j.biosystems.2017.09.001
162. Wang Z, Pu J, Cao L, Tan J. A Parallel Biological Optimization Algorithm to Solve the Unbalanced Assignment Problem Based on DNA Molecular Computing. *Int J Mol Sci.* 2015. V.16(10). P.25338-25352. doi: 10.3390/ijms161025338
163. Wang Z, Ren X, Ji Z, Huang W, Wu T. A novel bio-heuristic computing algorithm to solve the capacitated vehicle routing problem based on Adleman-Lipton model. *Biosystems.* 2019. V.184. 103997. doi: 10.1016/j.biosystems.2019.103997
164. Wang Z, Wu X, Wu T. A Parallel DNA Algorithm for Solving the Quota Traveling Salesman Problem Based on Biocomputing Model. *Comput Intell Neurosci.* 2022. V.2022. 1450756. doi: 10.1155/2022/1450756
165. Wang ZC, Wu X, Liang K, Wu TH. Exploring the Potential of DNA Computing for Complex Big Data Problems: A Case Study on the Traveling Car Renter Problem. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2024a. PP. doi: 10.1109/TNB.2024.3396142

166. Wang ZC, Liang K, Bao XG, Wu TH. A Novel Algorithm for Solving the Prize Collecting Traveling Salesman Problem Based on DNA Computing. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2024. V.23(2). P.220-232. doi: 10.1109/TNB.2023.3307458
167. Winfree E. Algorithmic self-assembly of DNA. PhD Thesis. 1998. 109 P.
168. Winfree E. Algorithmic Self-Assembly of DNA: Theoretical Motivations and 2D Assembly Experiments. *J Biomol Struct Dyn*. 2000. V.17(Suppl 1). P.263-270. doi: 10.1080/07391102.2000.10506630
169. Winfree E, Liu F, Wenzler LA, Seeman NC. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals. *Nature*. 1998. V.394(6693). P.539-544. doi: 10.1038/28998
170. Woods D, Doty D, Myhrvold C, Hui J, Zhou F, Yin P, Winfree E. Diverse and robust molecular algorithms using reprogrammable DNA self-assembly. *Nature*. 2019. V.567(7748). P.366-372. doi: 10.1038/s41586-019-1014-9.
171. Wu H. An improved surface-based method for DNA computation. *Biosystems*. 2001. V.59(1). P.1-5. doi: 10.1016/s0303-2647(00)00133-7
172. Wu X, Wang Z, Wu T, Bao X. Solving the Family Traveling Salesperson Problem in the Adleman-Lipton Model Based on DNA Computing. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2022. V.21(1). P.75-85. doi: 10.1109/TNB.2021.3109067
173. Xiong F, Spetzler D, Frasch WD. Solving the fully-connected 15-city TSP using probabilistic DNA computing. *Integr Biol (Camb)*. 2009. V.1(3). P.275-280. doi: 10.1039/b821735c
174. Xu J., Dong Y., Wei X. Sticker DNA computer model — Part I: Theory. *Chin. Sci. Bull*. 2004. V.49. P.772–780. doi: 10.1007/BF02889745
175. Xu J., Li S. Dong Y. et al. Sticker DNA computer model — Part II: Application. *Chin. Sci. Bull*. 2004a. V.49. P. 863–871. doi: 10.1007/BF03183999
176. Yasuga H, Kawano R, Takinoue M, Tsuji Y, Osaki T, Kamiya K, Miki N, Takeuchi S. Logic Gate Operation by DNA Translocation through Biological Nanopores. *PLoS One*. 2016. V.11(2). e0149667. doi: 10.1371/journal.pone.0149667
177. Yang S, Bogels BWA, Wang F, Xu C, Dou H, Mann S, Fan C, de Greef TFA. DNA as a universal chemical substrate for computing and data storage. *Nat Rev Chem*. 2024. V.8(3). P.179-194. doi: 10.1038/s41570-024-00576-4
178. Yang CN, Yang CB. A DNA solution of SAT problem by a modified sticker model. *Biosystems*. 2005. V.81(1). P.1-9. doi: 10.1016/j.biosystems.2005.01.001
179. Yin Z., Zhang F., Xu J. A Chinese postman problem based on DNA computing. *J. Chem. Inf. Comp. Sci*. 2002. V.42. P.222-224.
180. Yurke B, Turberfield AJ, Mills AP Jr, Simmel FC, Neumann JL. A DNA-fuelled molecular machine made of DNA. *Nature*. 2000. V.406(6796). P.605-608. doi: 10.1038/35020524
181. Zadegan RM, Jepsen MD, Hildebrandt LL, Birkedal V, Kjems J. Construction of a fuzzy and Boolean logic gates based on DNA. *Small*. 2015. V.11(15). P.1811-1817. doi: 10.1002/sml.201402755
182. Zhang K, Chen YJ, Wilde D, Doroschak K, Strauss K, Ceze L, Seelig G, Nivala J. A nanopore interface for higher bandwidth DNA computing. *Nat Commun*. 2022. V.13(1). 4904. doi: 10.1038/s41467-022-32526-3
183. Zhang H, Liu X. A CLIQUE algorithm using DNA computing techniques based on closed-circle DNA sequences. *Biosystems*. 2011. V.105(1). P.73-82. doi: 10.1016/j.biosystems.2011.03.004
184. Zhang Y, Yin X, Cui C, He K, Wang F, Chao J, Li T, Zuo X, Li A, Wang L, Wang N, Bo X, Fan C. Prime factorization via localized tile assembly in a DNA origami framework. *Sci Adv*. 2023. V.9(13). eadf8263. doi: 10.1126/sciadv.adf8263
185. Zhou C, Geng H, Guo C. Design of DNA-based innovative computing system of digital comparison. *Acta Biomater*. 2018. V.80. P.58-65. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.018
186. Zhou C, Geng H, Wang P, Guo C. Programmable DNA Nanoindicator-Based Platform for Large-Scale Square Root Logic Biocomputing. *Small*. 2019. V.15(49). e1903489. doi: 10.1002/sml.201903489
187. Zhou C, Song Y, Jin X, Li B, Zhou C, Geng H, Wang P, Guo C. Ten-Input Cube Root Logic Computation with Rational Designed DNA Nanoswitches Coupled with DNA Strand Displacement Process. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020. V.12(2). P.2601-2606. doi: 10.1021/acsami.9b15180
188. Zhou C, Song Y, Jin X, Li B, Pang C. Construction of a scalable DNA computing nano-system for large-scale and complex logical operations. *Nanoscale Horiz*. 2023. V.8(2). P.176-184. doi: 10.1039/d2nh00525e
189. Zhu J, Kong J, Keyser UF, Wang E. Parallel DNA circuits by autocatalytic strand displacement and nanopore readout. *Nanoscale*. 2022. V.14(41). P.15507-15515. doi: 10.1039/d2nr04048d
190. Zhu Y, Xiong X, Cao M, Li L, Fan C, Pei H. Accelerating DNA computing via freeze-thaw cycling. *Sci Adv*. 2023. V.9(34). eaax7983. doi: 10.1126/sciadv.aax7983