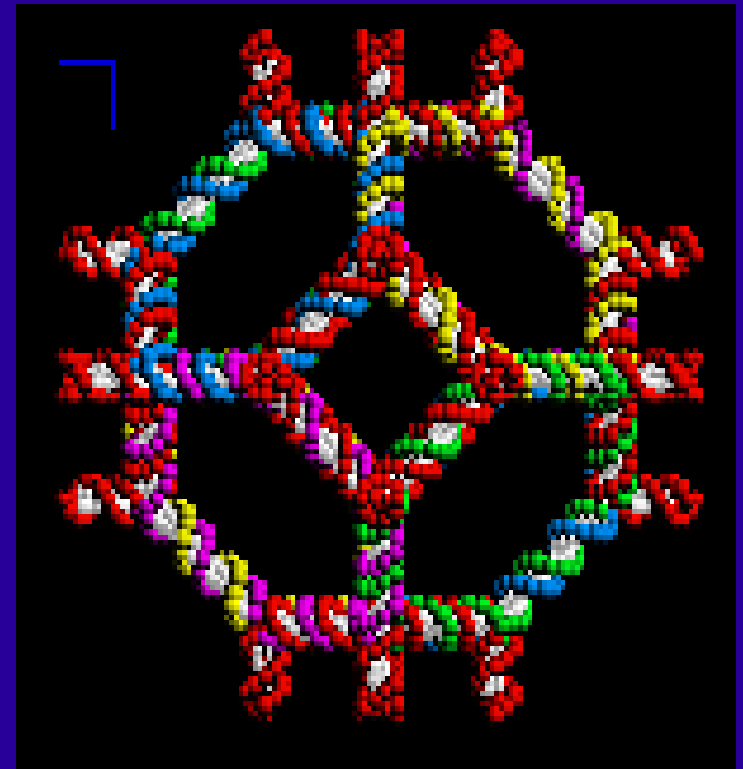
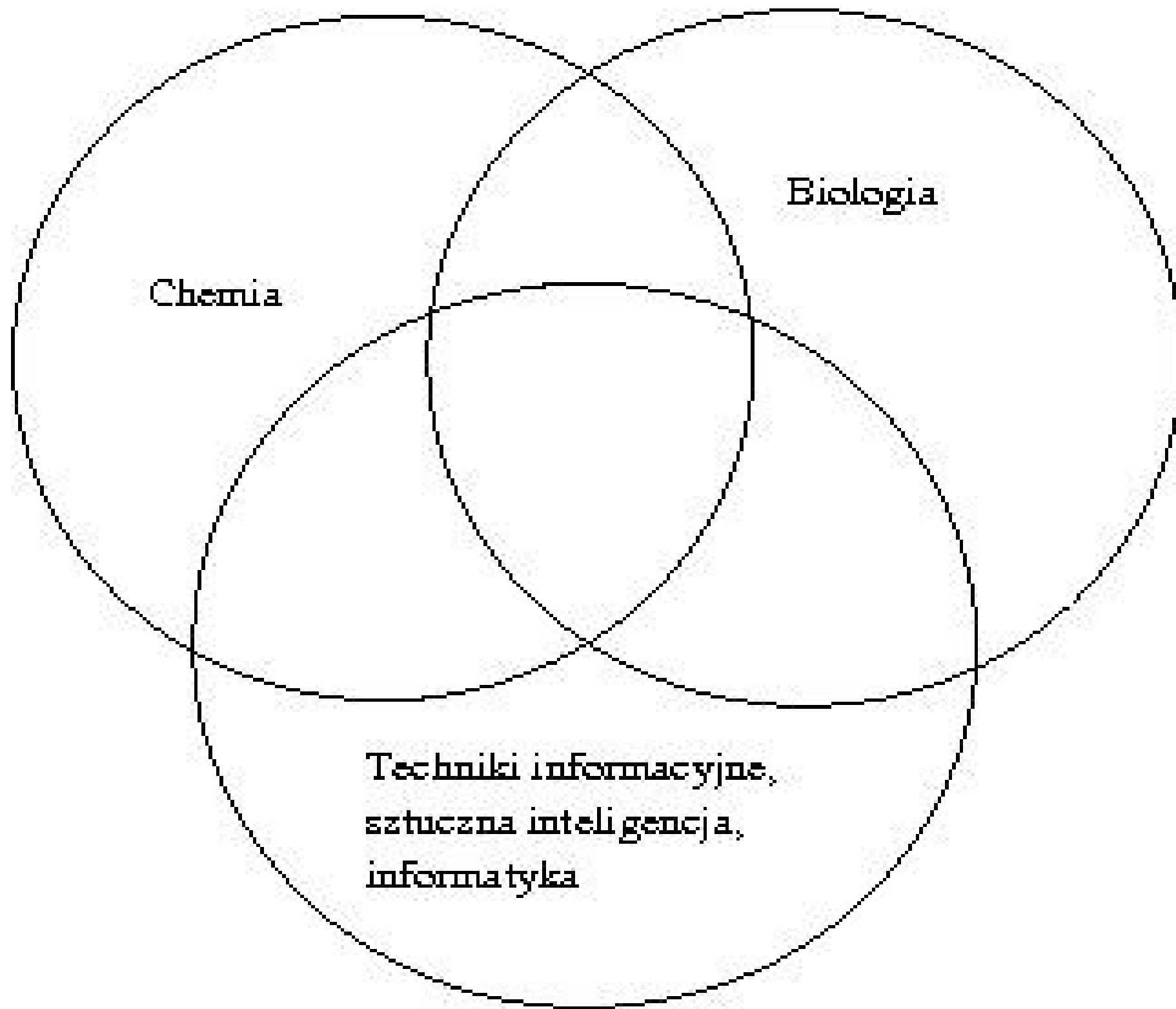


Molekularne obliczenia na DNA

Piotr Wąsiewicz





Chemia

Biologia

Techniki informacyjne,
sztuczna inteligencja,
informatyka

Komputery - zastosowania

Komputery ogólnego zastosowania

- automaty
- maszyna Turinga
- maszyna von Neumanna

Komputery dedykowane

- maszyny wnioskujące
- systemy logiczne
- smart sensors
- transducers

Komputery – medium obliczeniowe

- elektroniczne – elektrony
- nieelektroniczne
 - mechaniczne
 - kwantowe
 - chemiczne
 - DNA
 - białkowe
 - specjalne związki

Komputery – rodzaj realizacji

- w ciele stałym – półprzewodniki
- przepływowe – płyny
- przepływowe - gazy

Komputer biomolekularny - Shapiro

Jest autonomiczną programowalną maszyną liczącą, której sygnał wejściowy, sygnał wyjściowy, “software” oraz “hardware” są implementowane na molekułach

Dla komputerów na DNA (automaty)

- sygnał wejściowy, wyjściowy – cząsteczki DNA
- software: reguły zmiany stanu – zakodowane na cząsteczkach DNA
- hardware: cięcie cząsteczek DNA odpowiednimi enzymami

Rodzaje komputerów przepływowych na DNA

- DNA jest tylko medium obliczeniowym
 - hardware: odpowiednie reaktory przepływowe
 - software: sterowanie przepływami i reakcjami
- DNA odgrywa rolę medium obliczeniowego oraz może pełnić rolę procesora
 - hardware: w postaci różnych cząsteczek
 - software: odpowiedni algorytm sterujący

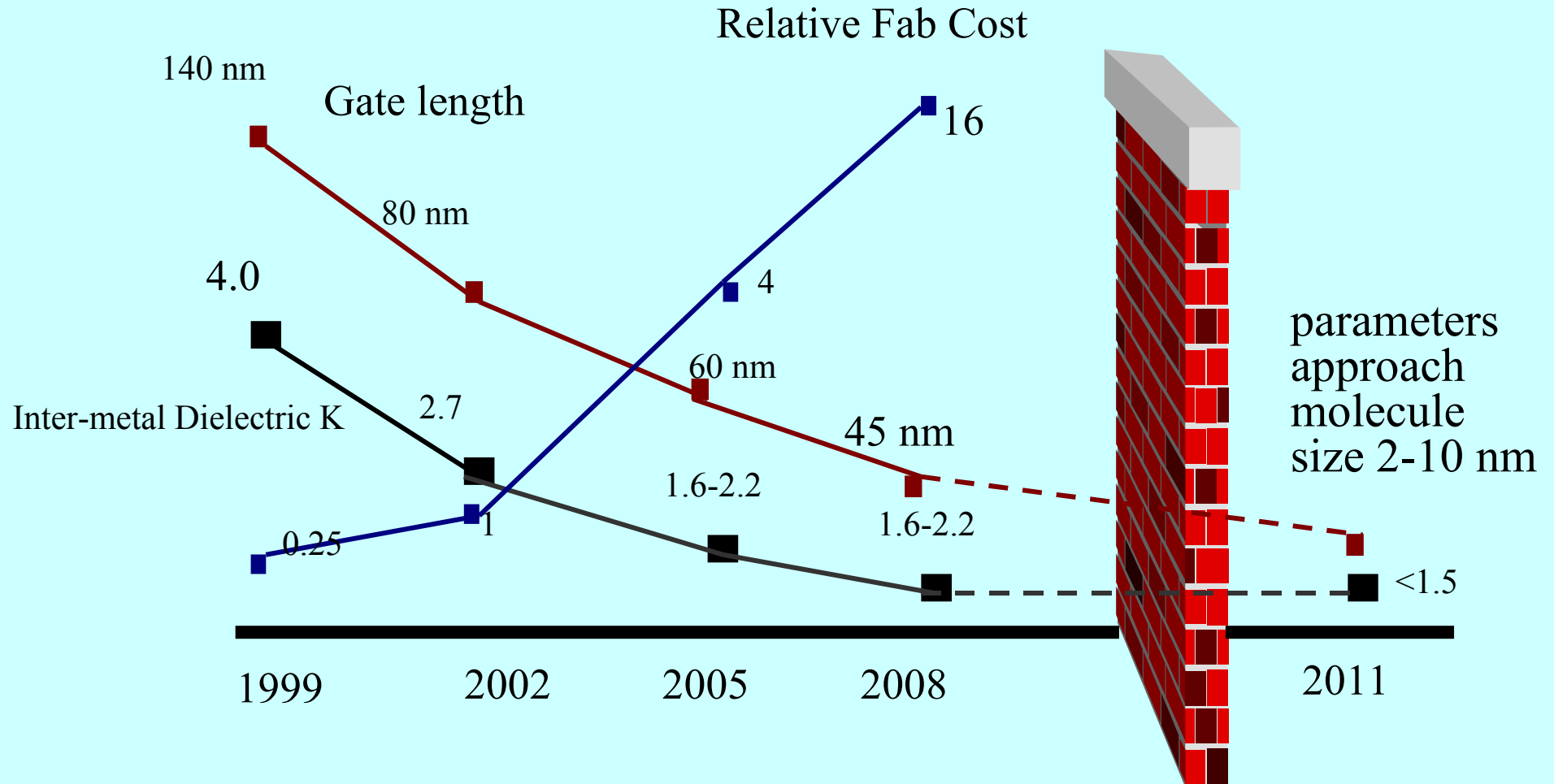
Hybrydowy komputer przepływowy na DNA

- Obliczenia molekularne na DNA realizowane w lab-on-a-chip
- Sterowanie pneumatyczne zaworami w lab-on-a-chip

Zalety komputerów molekularnych

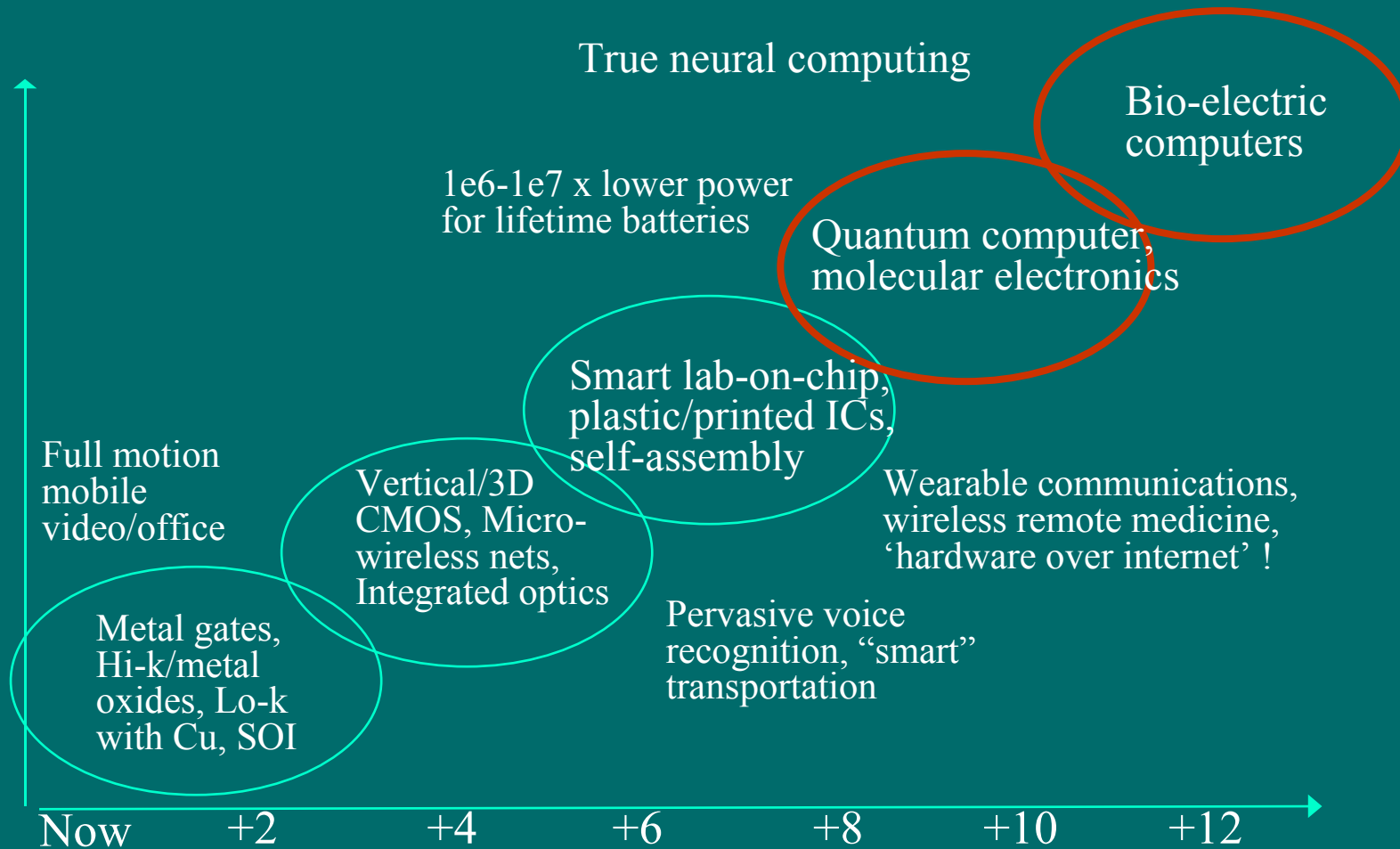
- Implementacja w nanotechnologii
- Możliwość obliczeń równoległych i wieloprocessorowych
- Obliczenia są stochastyczne
- Są one dostosowane do środowiska badawczego inżynierii genetycznej, biologii, chemii i medycyny

Granica możliwości technologii krzemu - CMOS



Source: Texas Instruments and ITRS IC Design Technology Working Group

Przyszłość nanotechnologii



Source: Motorola, Inc, 2000

Transistor Nanotechnology

90nm Node

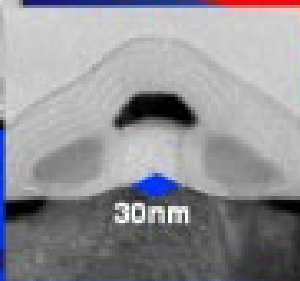
P1262
2003



50nm Length
(Production)

65nm Node

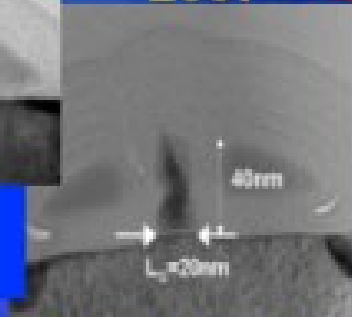
P1264
2005



30nm Length
(Development)

45nm Node

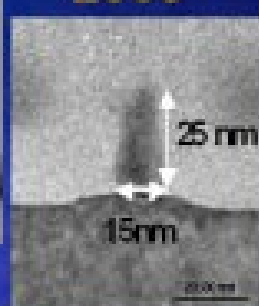
P1266
2007



20nm Length
(Development)

32nm Node

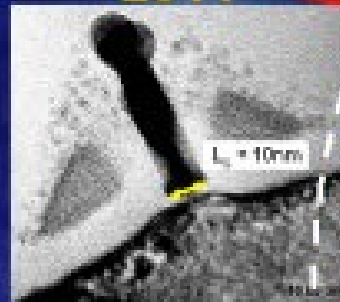
P1268
2009



15nm Length
(Research)

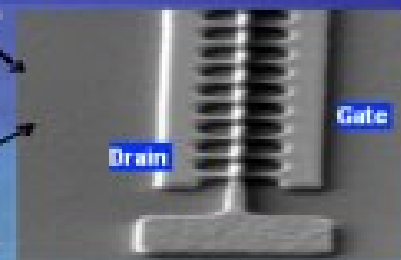
22nm Node

P1270
2011



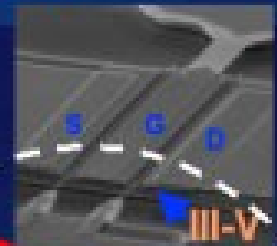
10nm Length
(Research)

Non-planar
Tri-Gate

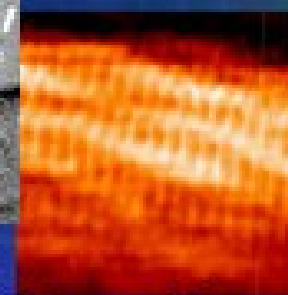


Copyright © Intel Corporation 2015

Improving performance through innovative materials, processes and structures.



III-V Device
Prototype
(Research)



C-nanotube
Prototype
(Research)



Nanowire
Prototype
(Research)

2013-2019

Uniaxial
Strain

High-K
Metal Gate

intel.

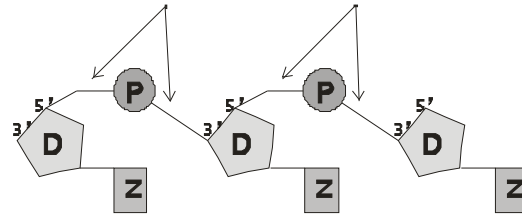
Other names and brands may be claimed as the property of others

Molekularne obliczenia

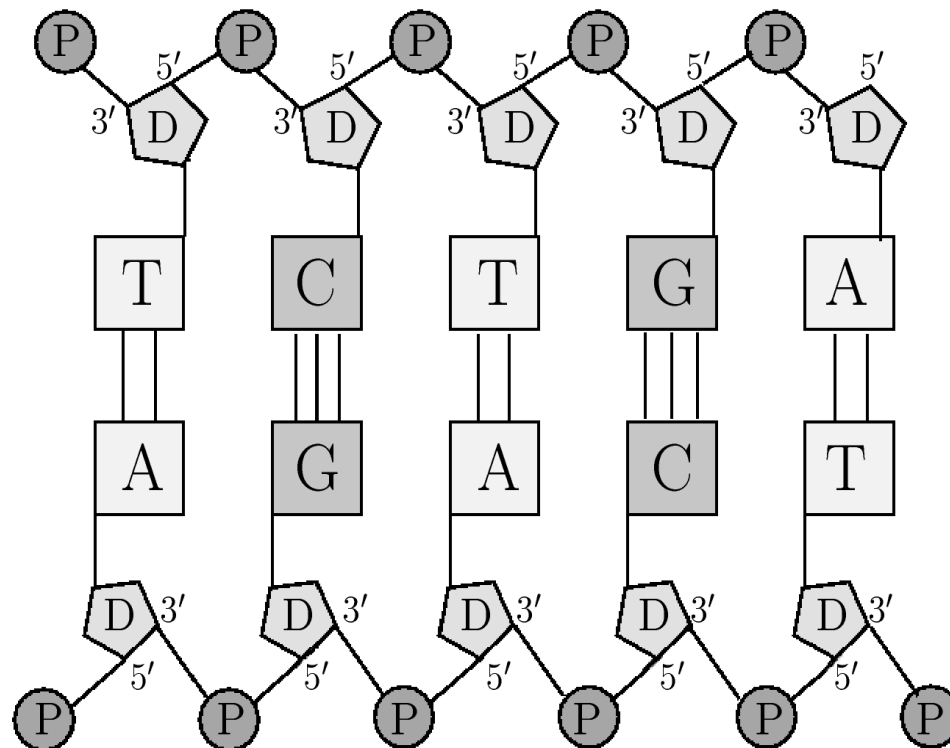
- Obliczenia molekularne to algorytmy technik informacyjnych implementowane w czasie reakcji chemicznych lub w warstwach cienkich złożonych molekuł.
- Molekuły przenoszą informację, reakcje chemiczne ją przetwarzają.
- Badania nad obliczeniami molekularnymi są sponsorowane przez uniwersytety (Princeton, MIT, USC, Rutgers, etc) oraz firmy takie jak NEC, Lucent Bell Labs, Telcordia, IBM.

DNA struktura molekularna

- Pojedyncza nić DNA zwana też oligonukleotydem, odcinkiem DNA

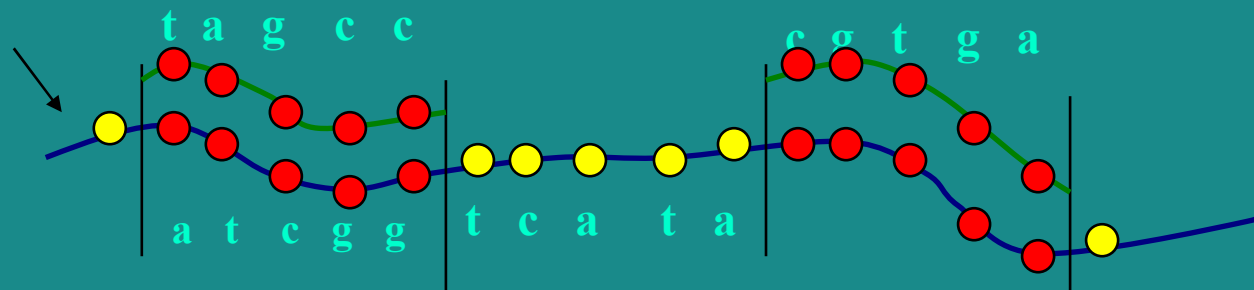
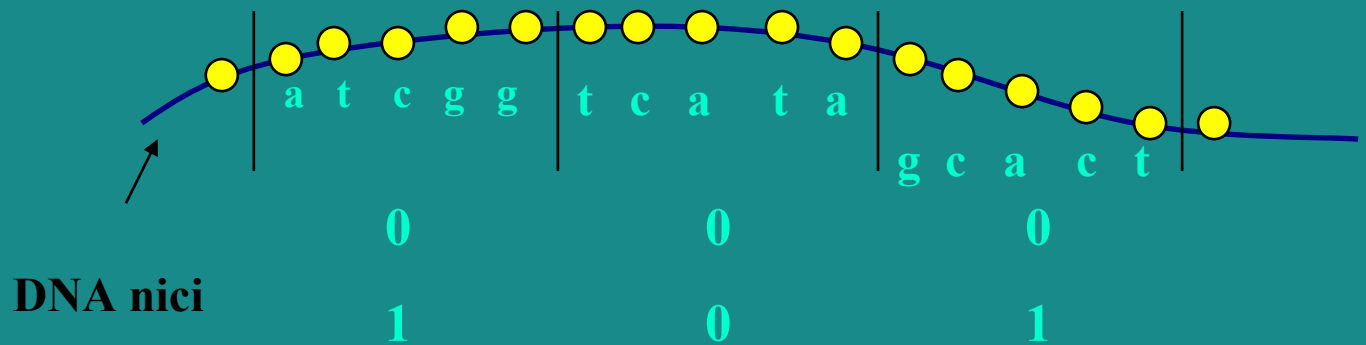


- Podwójny odcinek DNA



Zapis informacji na DNA

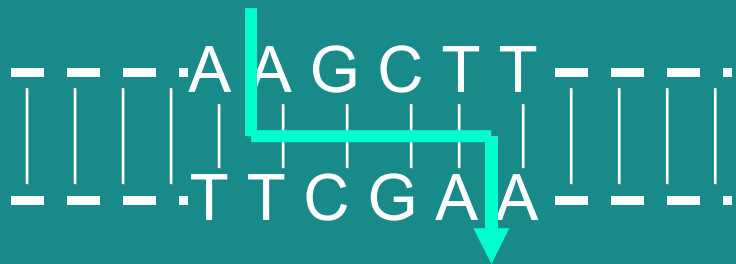
Tworzenie nici DNA



Czytanie nici DNA

Enzymy tnące

- Enzymy restryktazy przecinają DNA

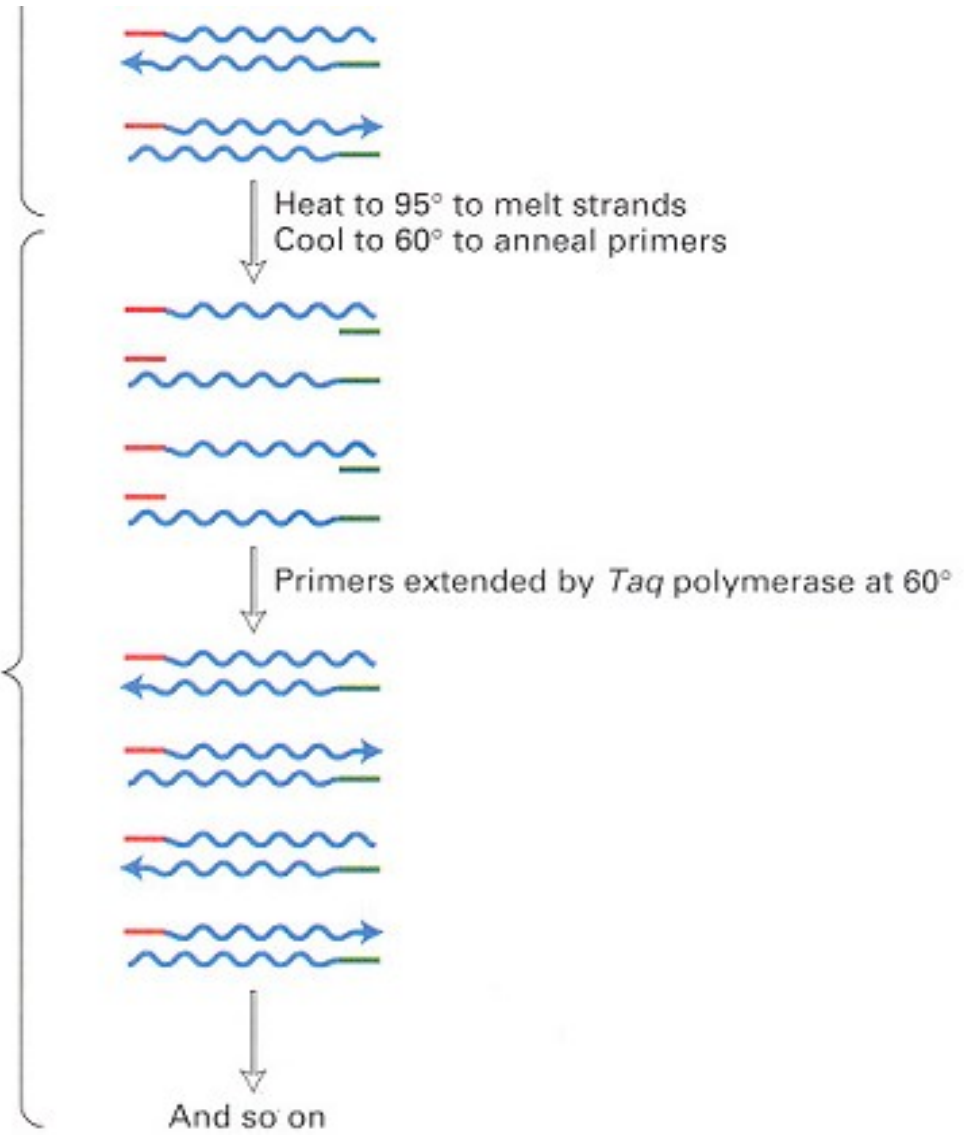
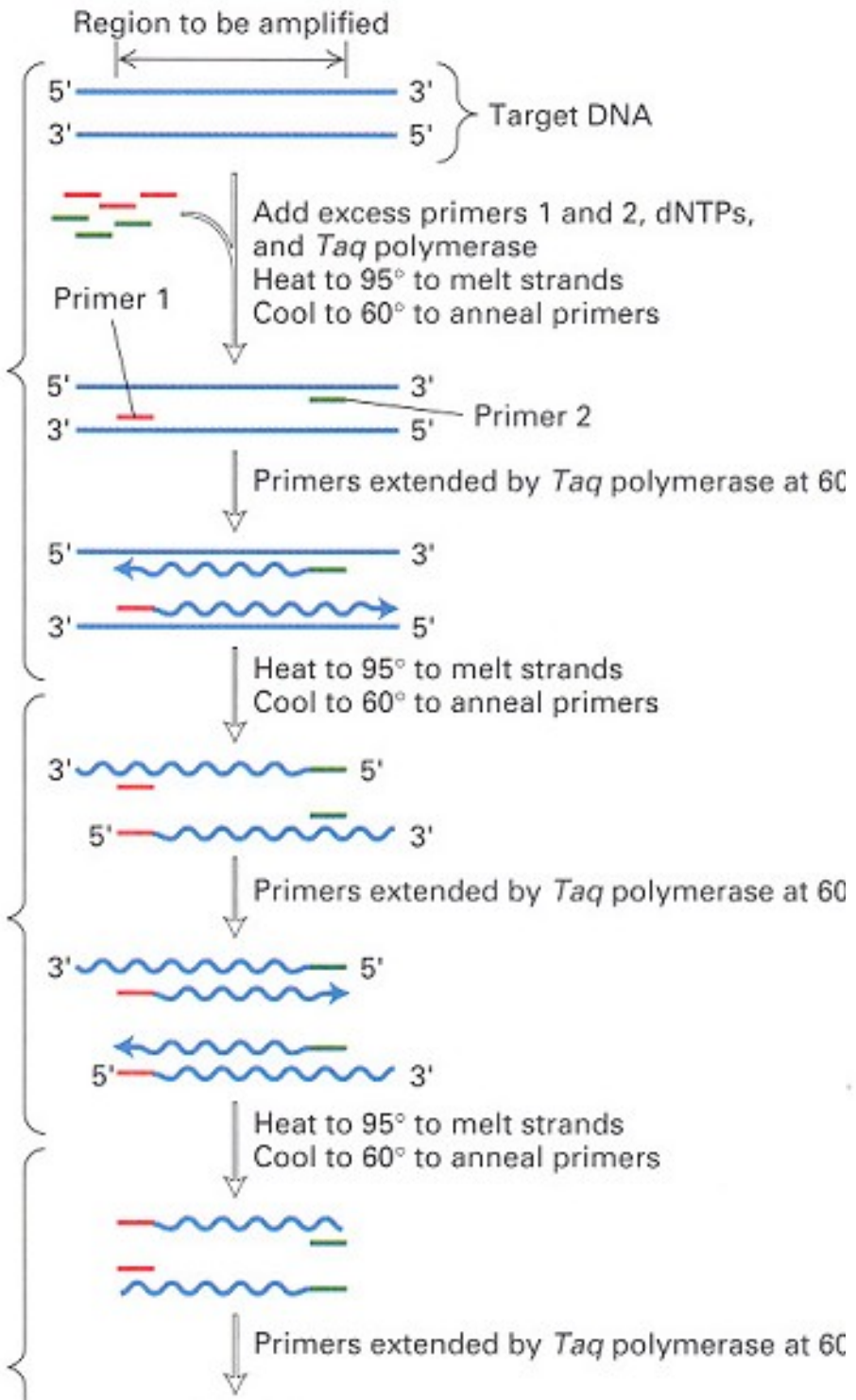


EcoRI 



PCR

(Polymerase Chain Reaction)



Moc obliczeniowa molekuł

- 6.022×10^{23} molekuł na mol
- Masywnie równoległa metoda Monte Carlo
 - Desktop: 10^9 operacji na sekundę
 - Superkomputer: 10^{12} operacji na sekundę
 - $1 \mu\text{mol}$ DNA: 10^{26} reakcji
- Energooszczędność
 - $1 J$ na 2×10^{19} operacji
- Pojemność nanopamięci: 1 bit na nm^3

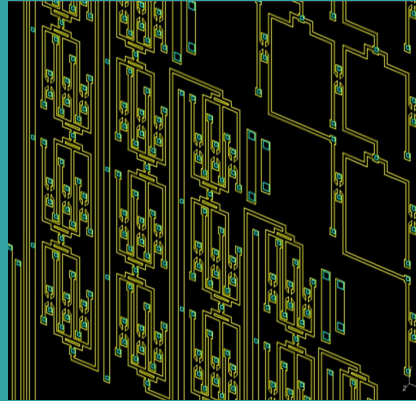
Moc obliczeniowa molekuł cd.

- Superkomputer || Obliczenia na DNA
 - 10^{12} op/sec || 10^{14} op/sec
 - 10^9 op/J || 10^{19} op/J (in ligation step)
 - 1 bit per 10^{12} nm³ || 1 bit per 1 nm³
(video taśma || molekuły)

Molecular Computer on a Chip



+

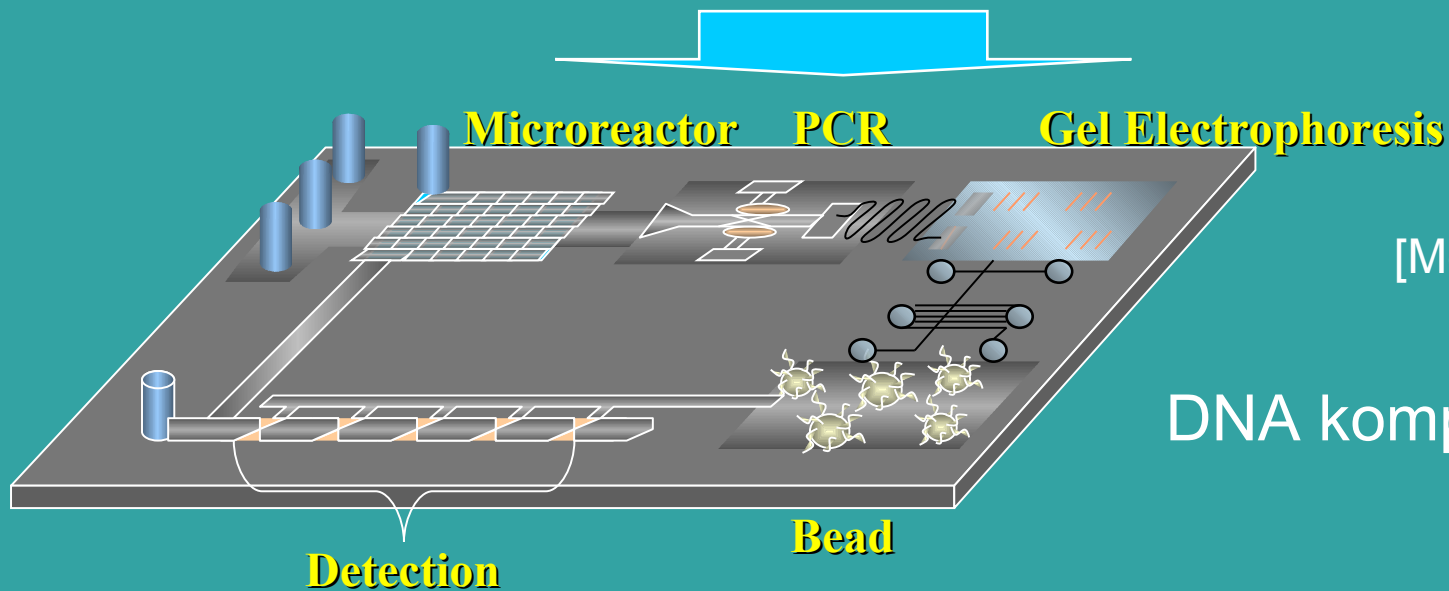


=



Algorytm
obliczeń na DNA

MEMS (Microfluidics)



[McCaskill, Zhang]

DNA komputer

Mikroprzepływowe systemy lab-on-a-chip

Są to płytki krzemowe na których wykonane są technikami jak dla scalonych układów elektronicznych – różne urządzenia do przesyłania roztworów oraz przeprowadzania reakcji, a więc: reaktory, kanały przewodzące, miejsce do przechowywania próbek, zawory, pompki, miksery, grzejniki, czujniki pomiarowe etc.

Technologia ta pozwala przeprowadzać eksperymenty chemiczne w objętościach pikolitrow.

Zalety lab-on-a-chip

- znaczna oszczędność zużycia reagentów
- mniejsze zanieczyszczenie środowiska
- duża przepustowość
- redukcja czasu
- nieosiągalny dotychczas stopień automatyzacji
- redukcja kosztów
- możliwość miniaturyzacji całego laboratorium i uczynienie go przenośnym
- możliwość prowadzenia skomplikowanych analiz chemicznych przez osoby o małych kwalifikacjach

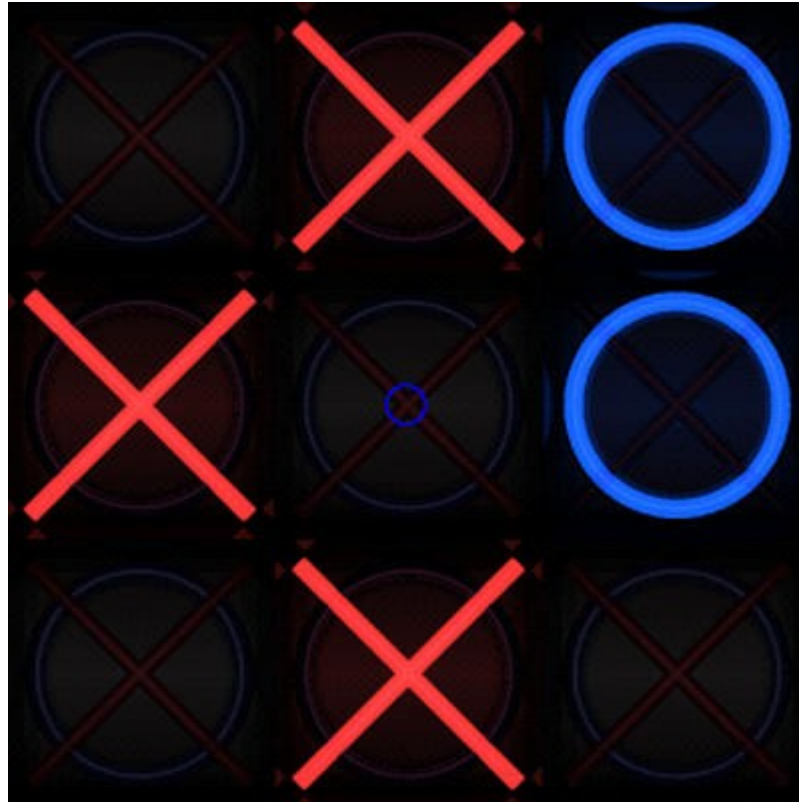
Szybki rozwój lab-on-a-chipsów

Największe obecnie realizowane systemy zawierają na chipie około 3,5 tys zaworów oraz 1 tys niezależnie adresowanych komór przechowujących próbki

Prawo Moore'a dla lab-on-a-chipsów

Liczba zaworów na chipsie na jednostkę powierzchni podwaja się co 4,5 miesiąca

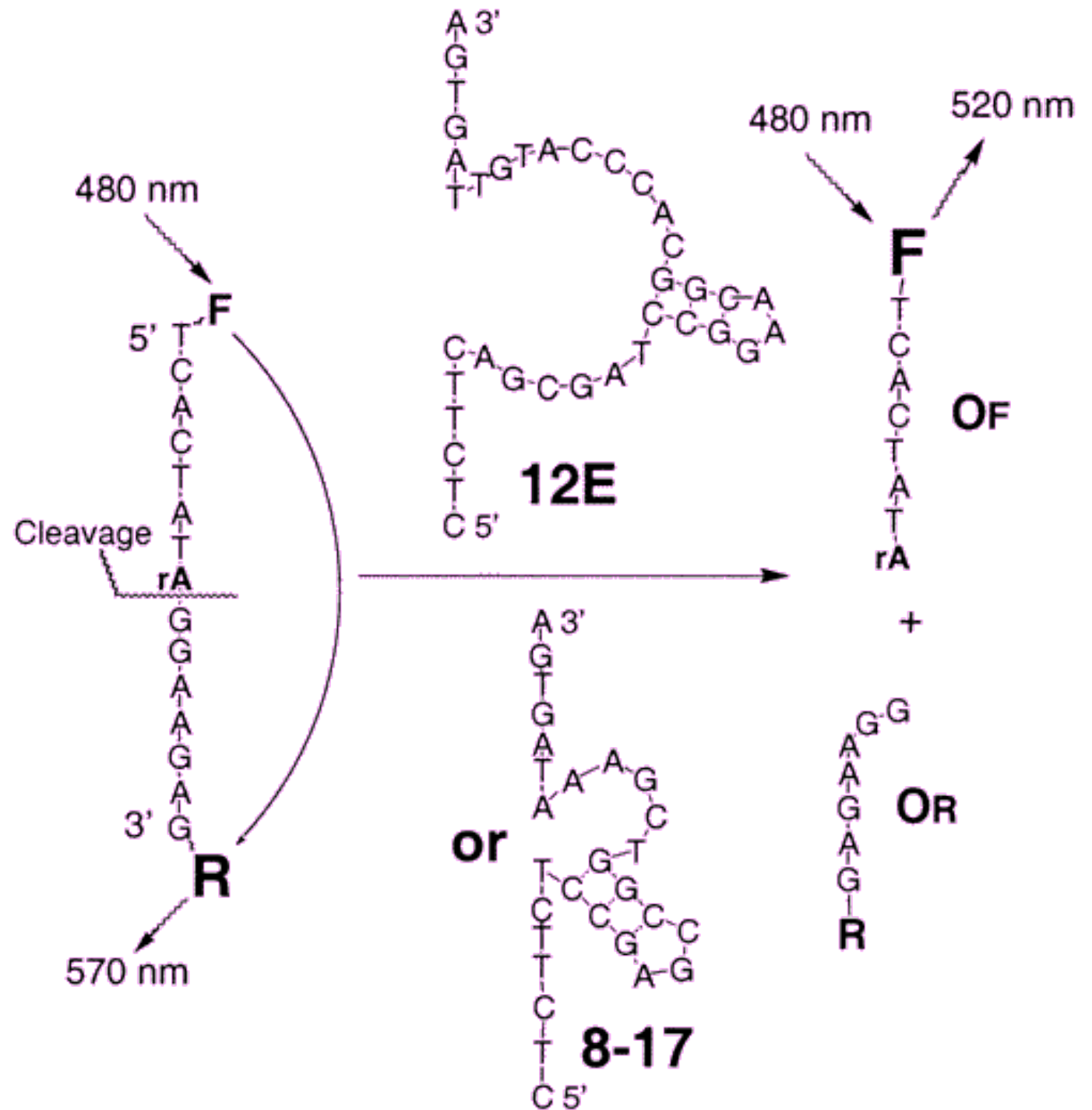
Gra w kółko i krzyżyk

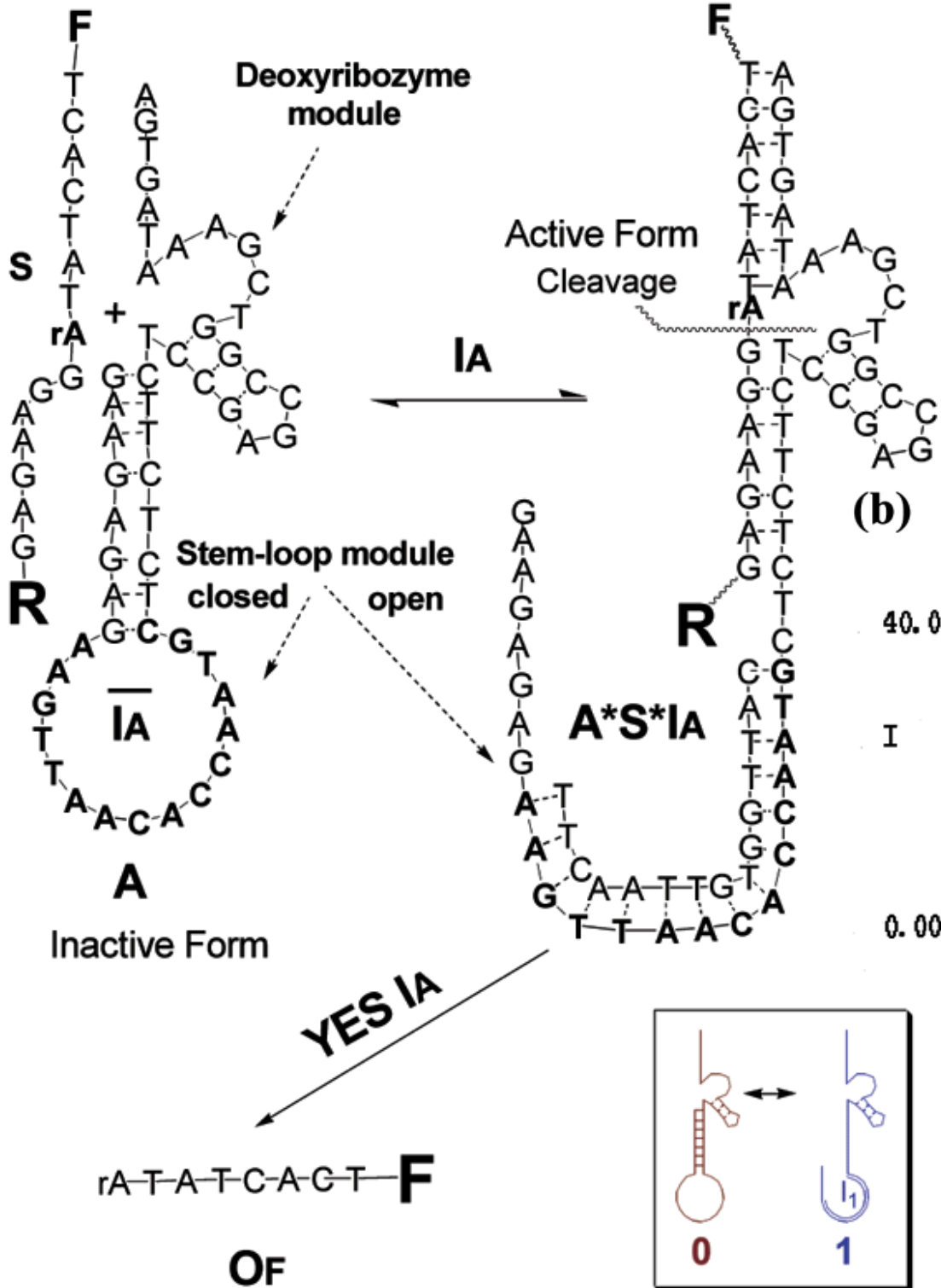


M.Stojanovic, D.Stefanovic, A deoxyribozyme-based molecular automaton, *Nature Biotechnology*, 21 (9) 2003: 1069-1074.

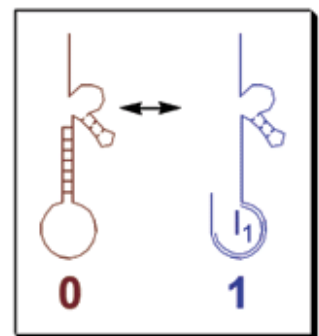
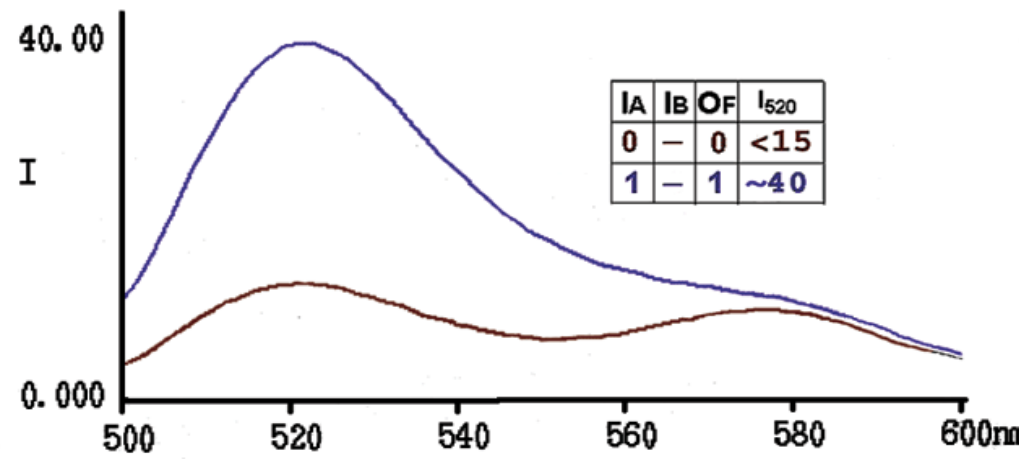
Struktura RNA tnąca odcinek FR

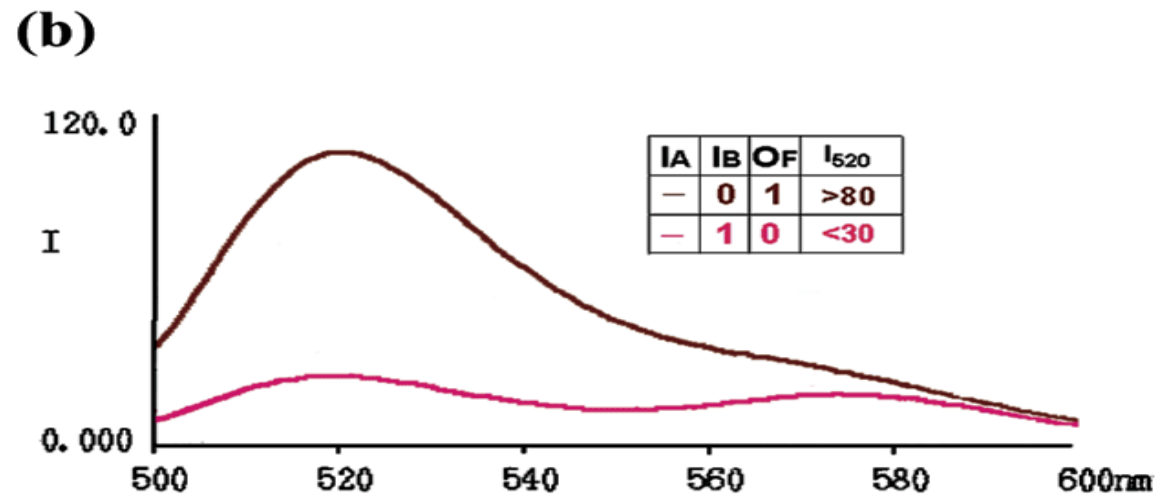
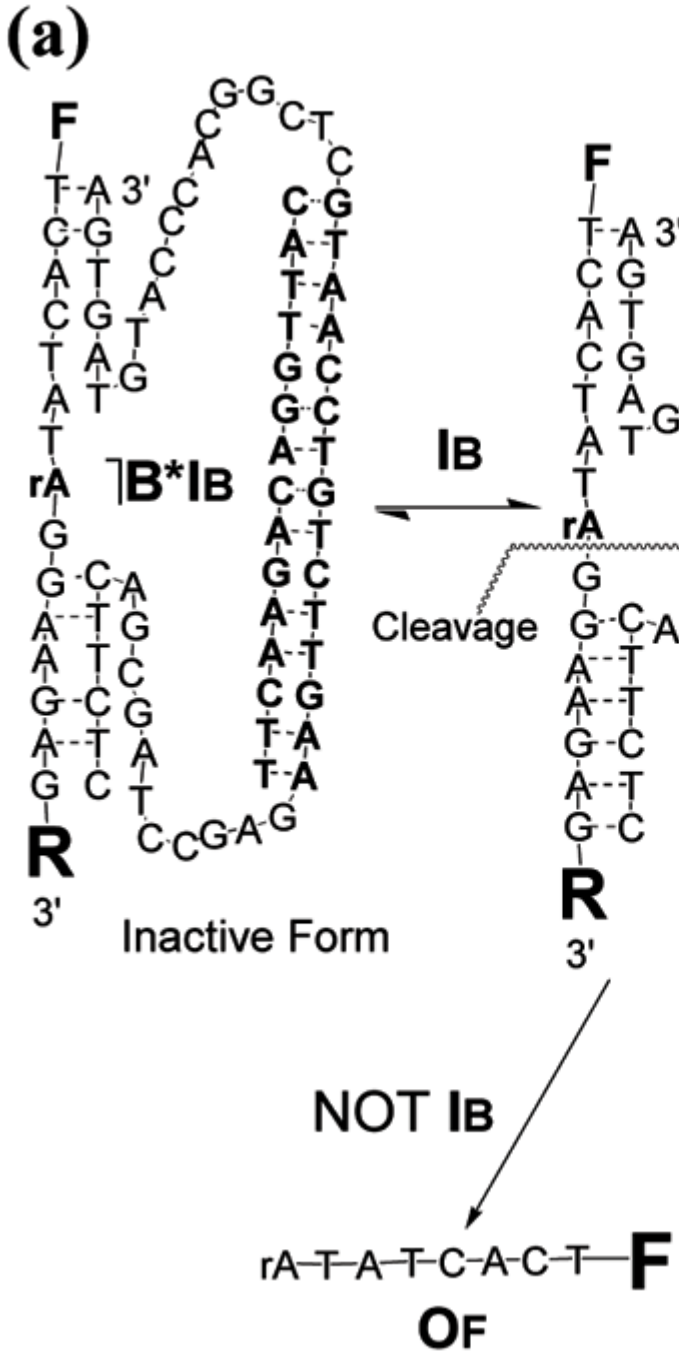
Po przecięciu
fluorescencja
się zwiększa.



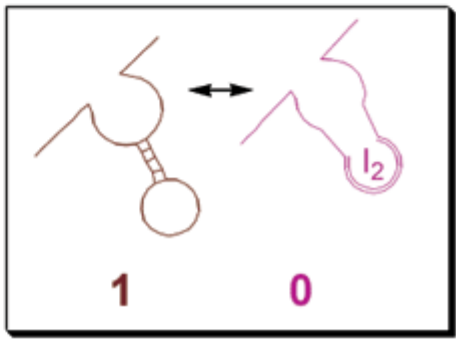
(a)

Detektor sygnału IA

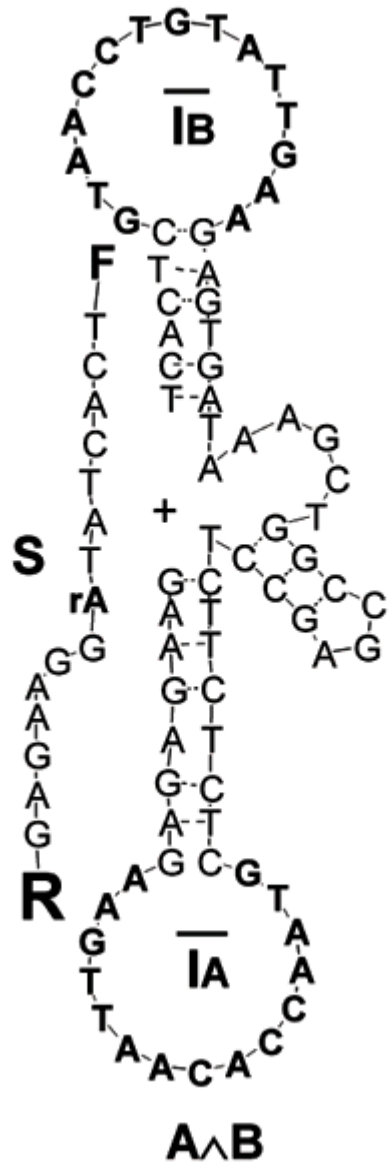
(b)



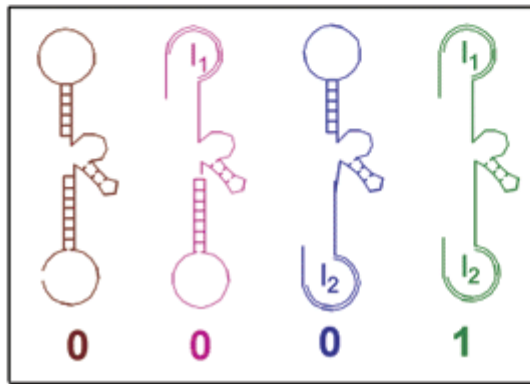
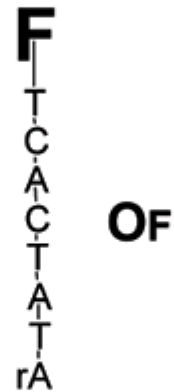
**Negator molekularny
NOT IB**



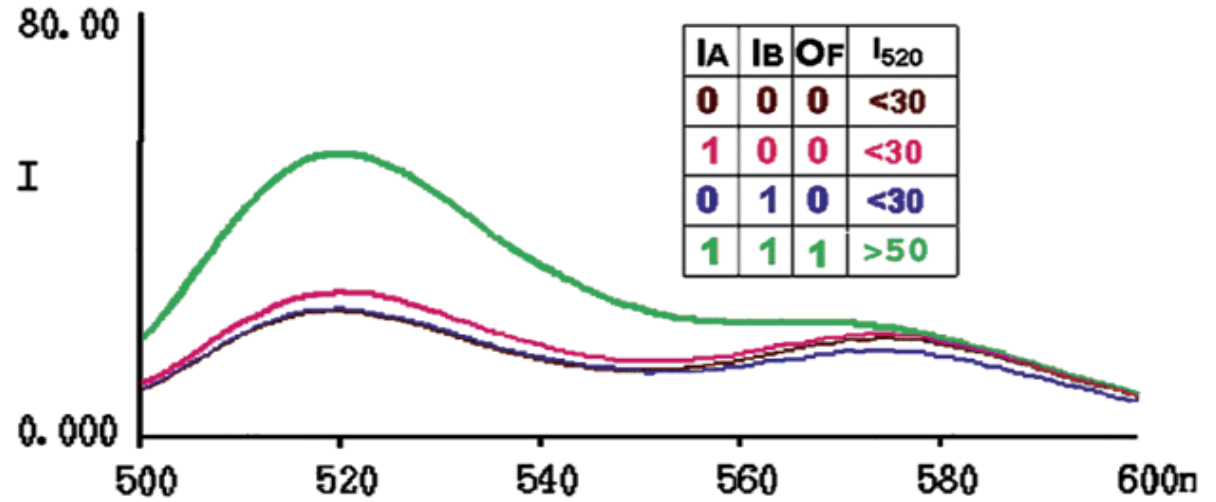
(a)



IA AND IB



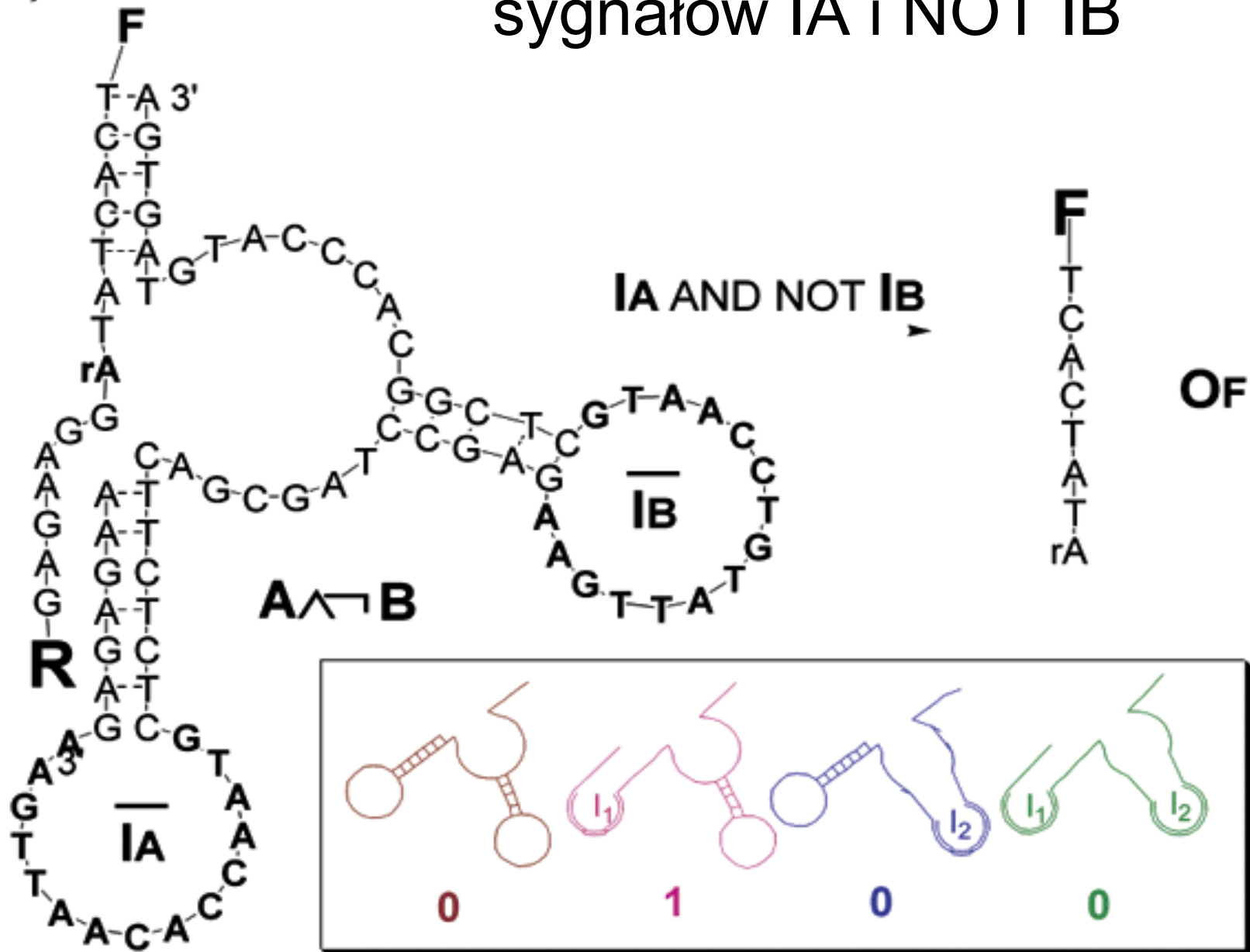
(b)



Bramka AND
sygnałów IA i IB

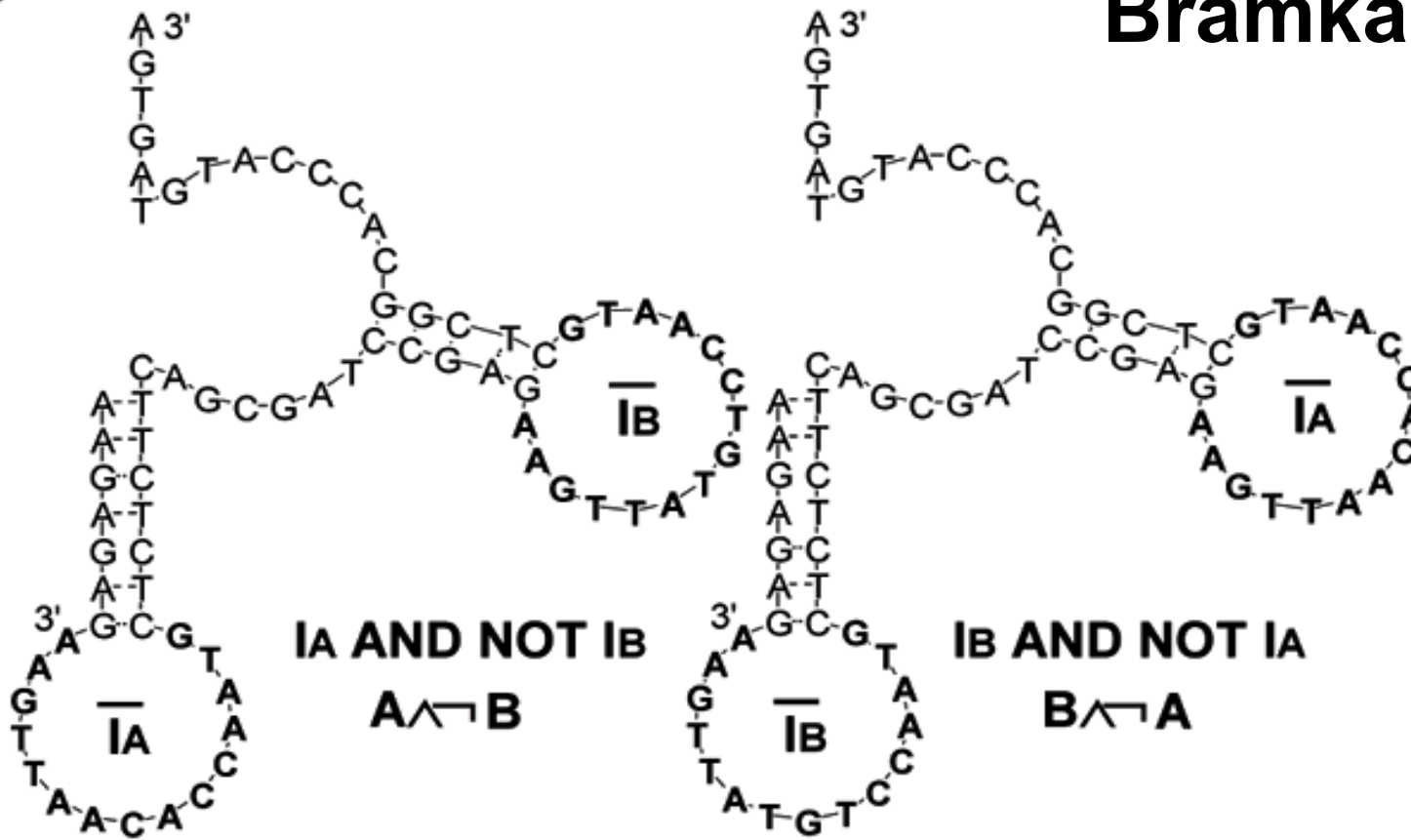
Bramka AND sygnałów IA i NOT IB

(a)

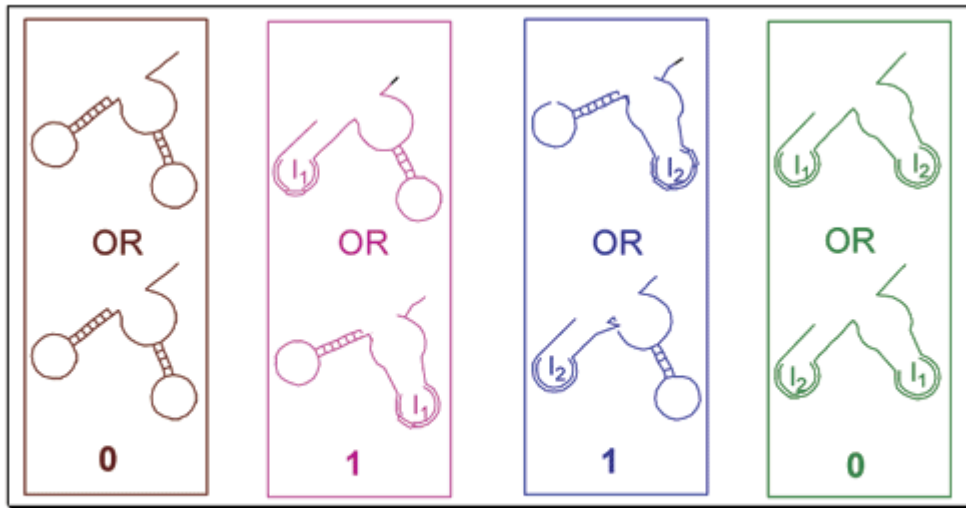


(a)

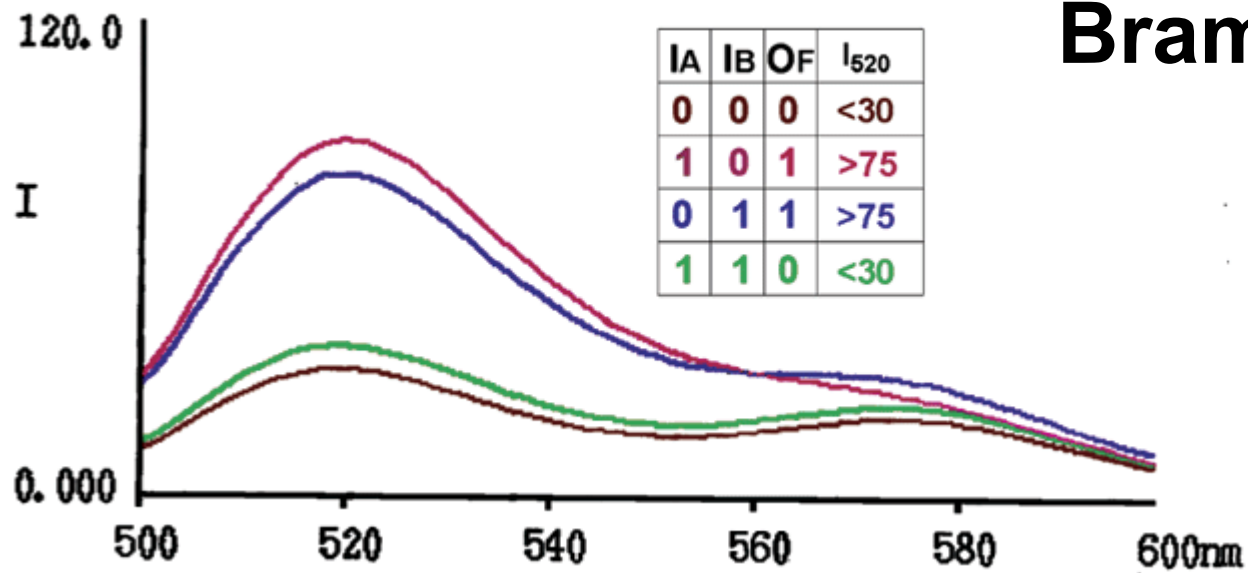
Bramka XOR



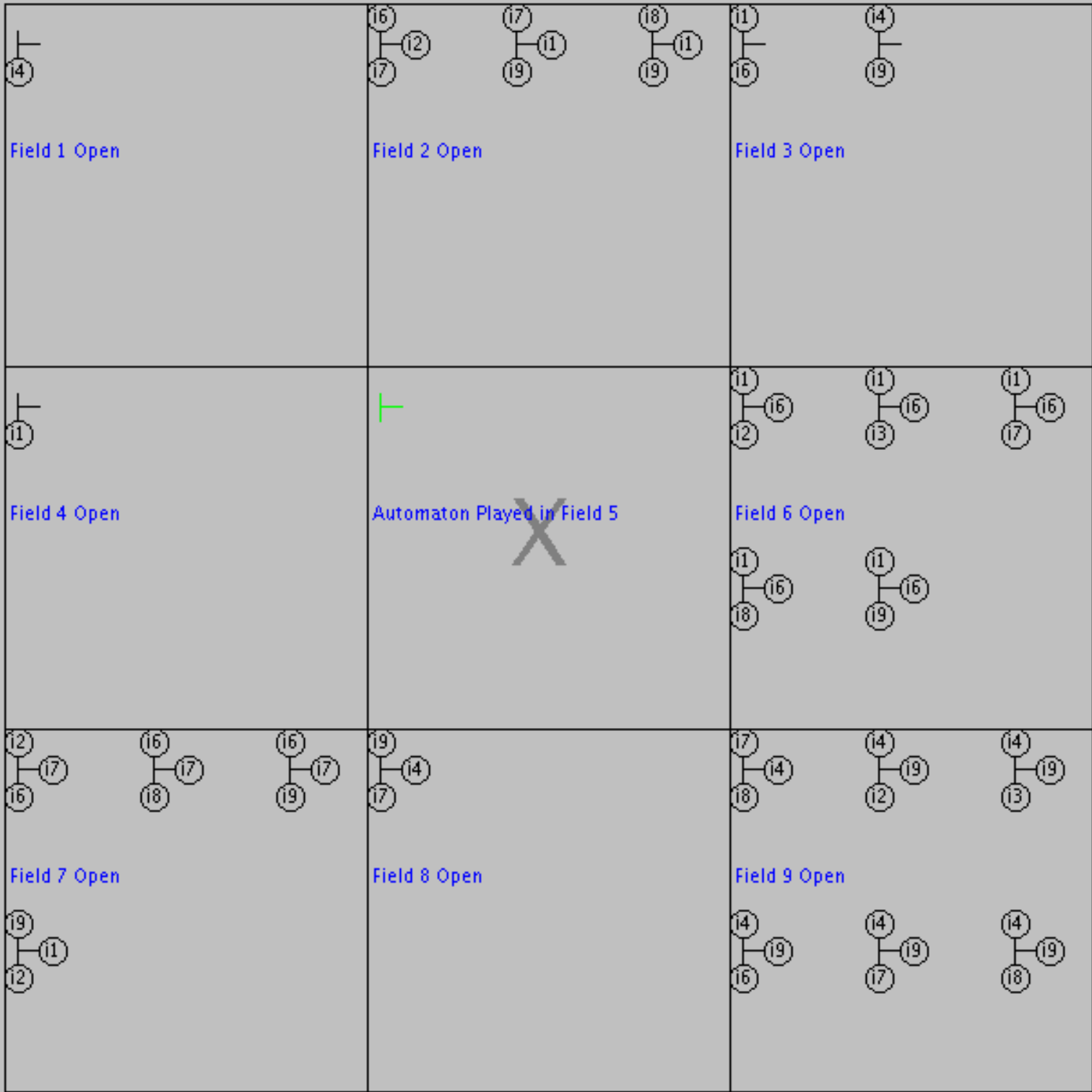
OF rA-T-A-T-C-A-C-T-F

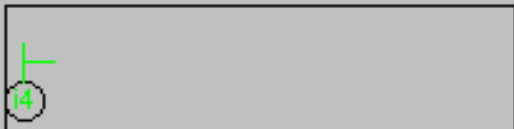
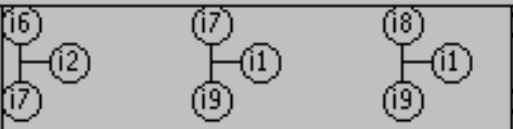
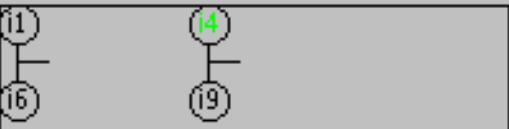
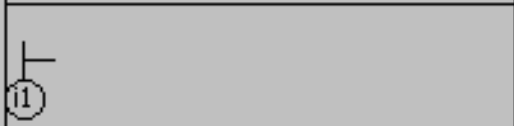
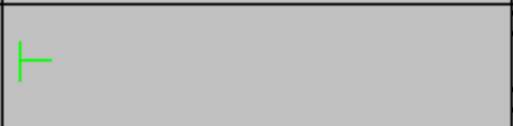
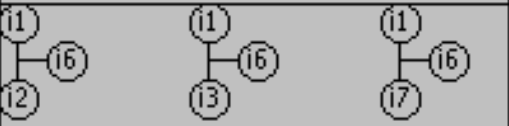
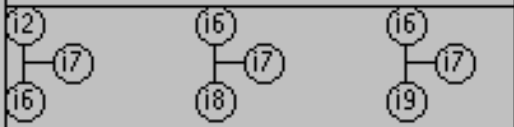
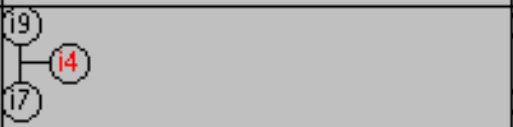
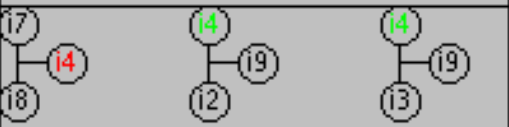


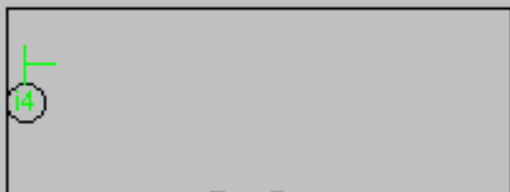
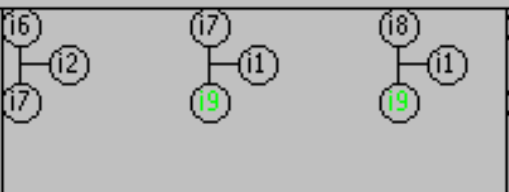
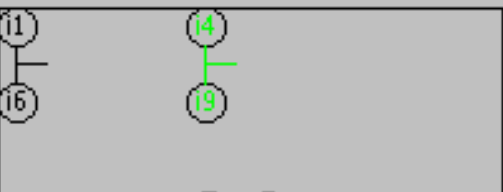

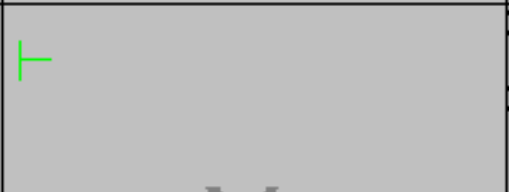
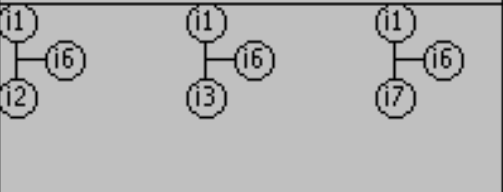
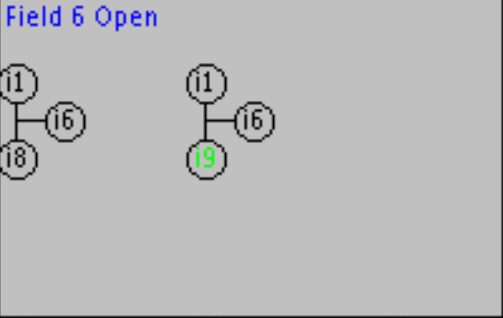
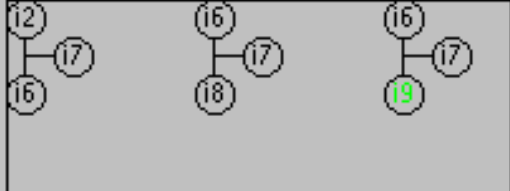
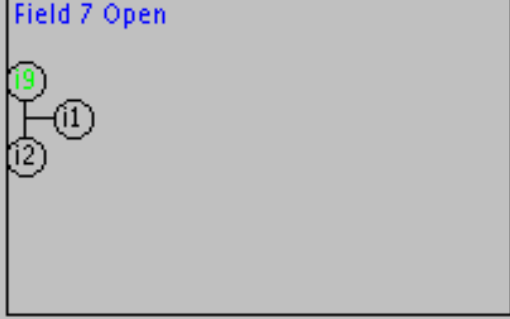

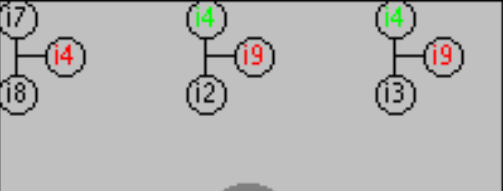
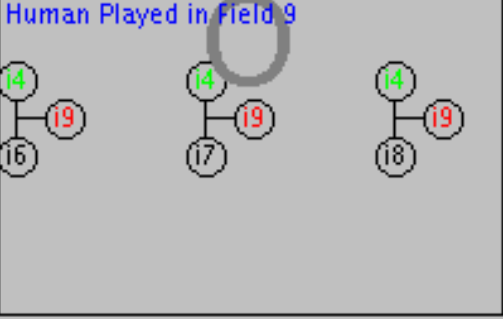
(b)



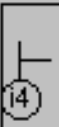
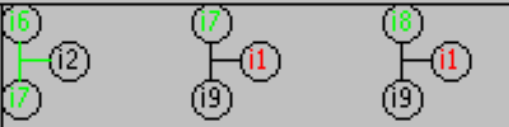
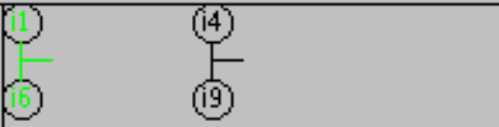


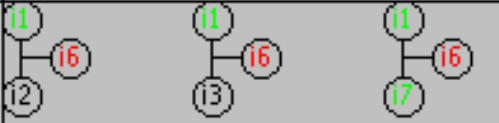

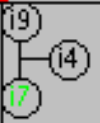

Bramka XOR c.d.



 <p>Automaton Played in Field 1</p>	 <p>Field 2 Open</p>	 <p>Field 3 Open</p>
 <p>Human Played in Field 4</p>	 <p>Automaton Played in Field 5</p>	 <p>Field 6 Open</p>
 <p>Field 7 Open</p>	 <p>Field 8 Open</p>	 <p>Field 9 Open</p>

 <p>Automaton Played in Field 1</p> <p style="text-align: center; font-size: 48px; opacity: 0.5;">X</p>	 <p>Field 2 Open</p>	 <p>Automaton Played in Field 3</p> <p style="text-align: center; font-size: 48px; opacity: 0.5;">X</p>
 <p>Human Played in Field 4</p> <p style="text-align: center; font-size: 48px; opacity: 0.5;">O</p>	 <p>Automaton Played in Field 5</p> <p style="text-align: center; font-size: 48px; opacity: 0.5;">X</p>	 <p>Field 6 Open</p> 
 <p>Field 7 Open</p> 	 <p>Field 8 Open</p>	 <p>Human Played in Field 9</p>  <p style="text-align: center; font-size: 48px; opacity: 0.5;">O</p>



 <p>Human Played in Field 1</p>	 <p>Automaton Played in Field 2</p>	 <p>Automaton Played in Field 3</p>
 <p>Automaton Played in Field 4</p>	 <p>Automaton Played in Field 5</p>	 <p>Human Played in Field 6</p>
 <p>Human Played in Field 7</p>	 <p>Human Played in Field 8</p>	 <p>Automaton Played in Field 9</p>

DRAW





110-036-42

HATW 1T

This is a 100 µl pipette
Wed - 10/11/09
Thru - 10/12/09

ThermoFisher

HEPES Buffer
WATER
DNase & RNase FREE

1-50µl Reversed Filter Tips

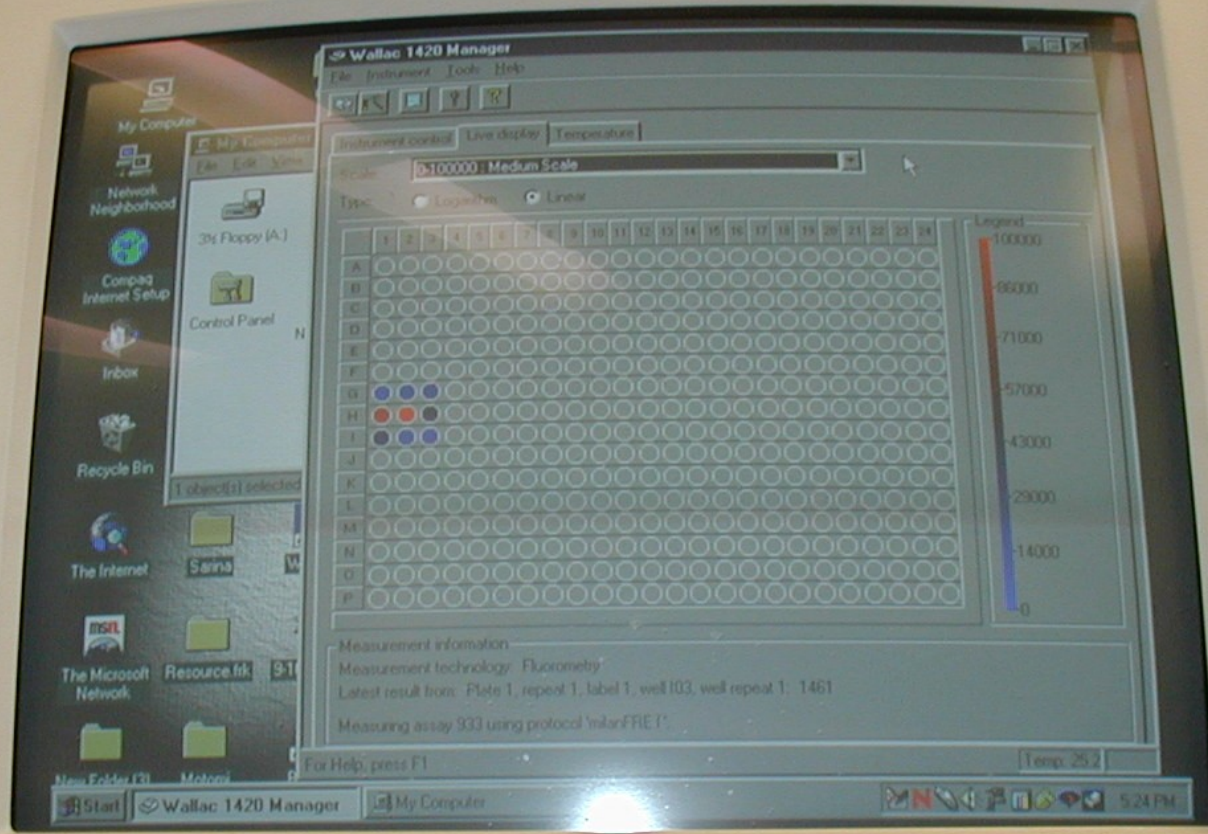
1-50µl Reversed Filter Tips

1-50µl Reversed Filter Tips

Eppendorf
100

Eppendorf
20

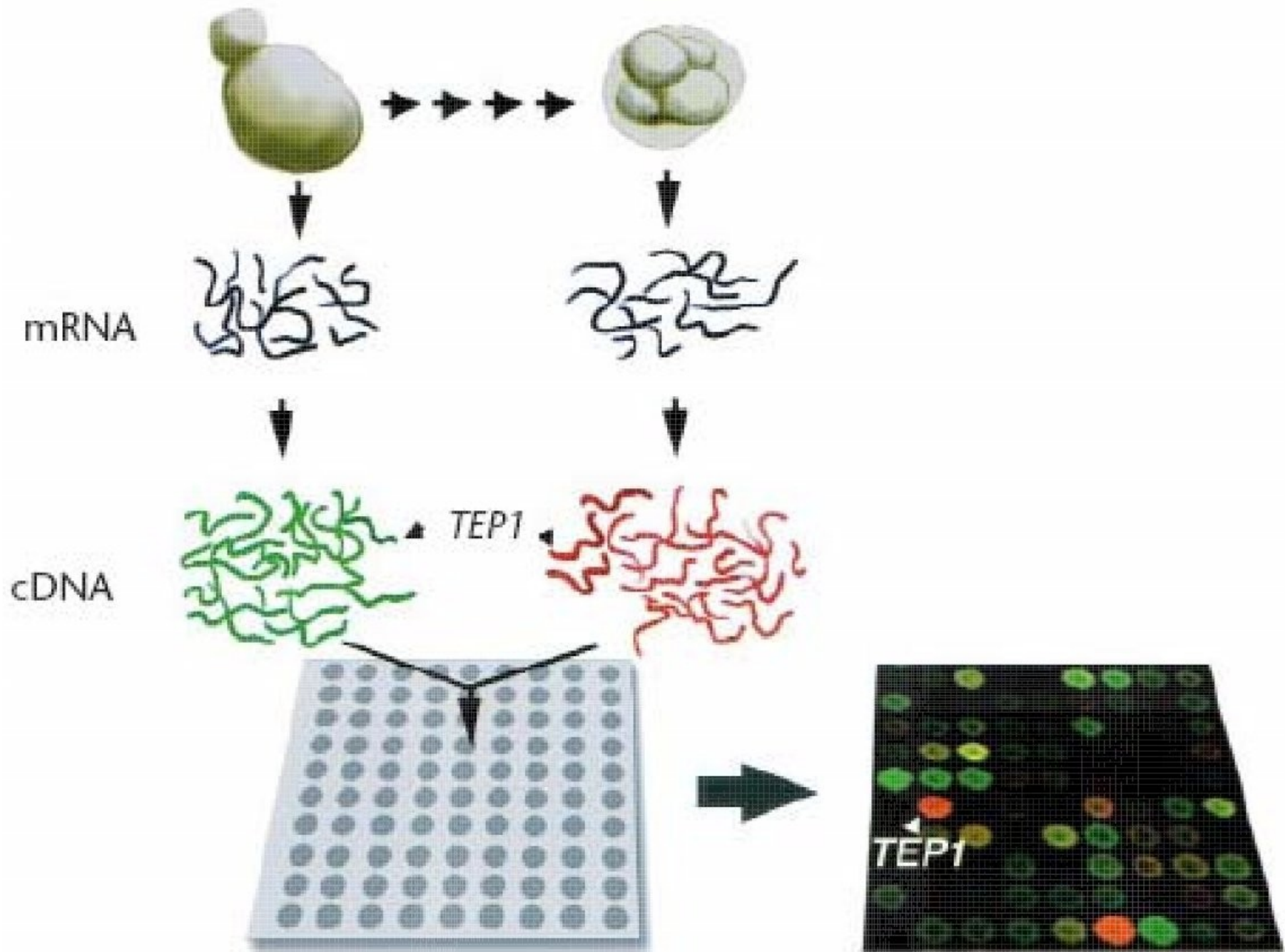
Eppendorf
1000

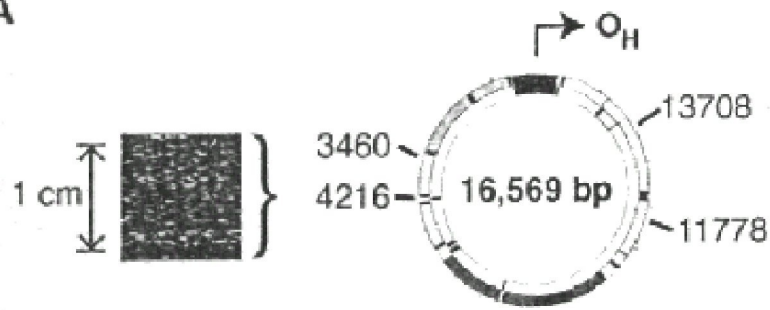
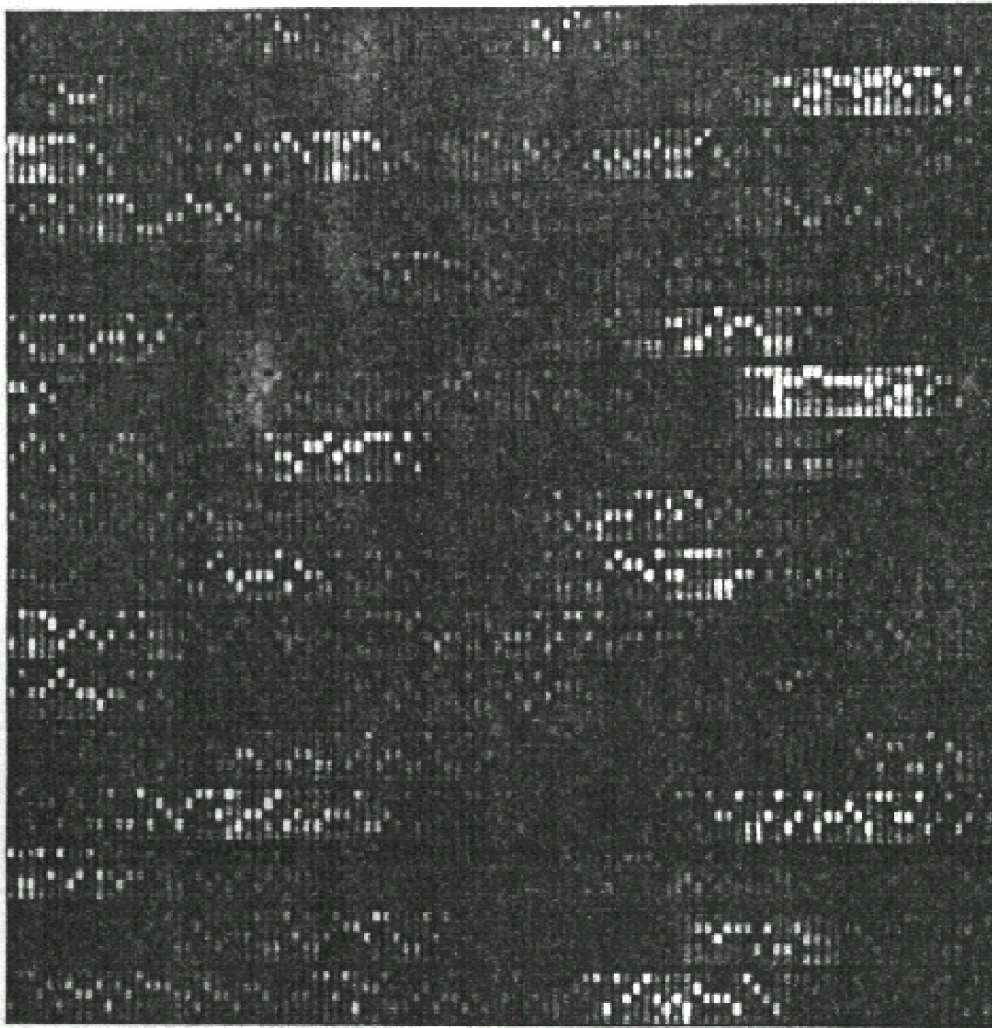
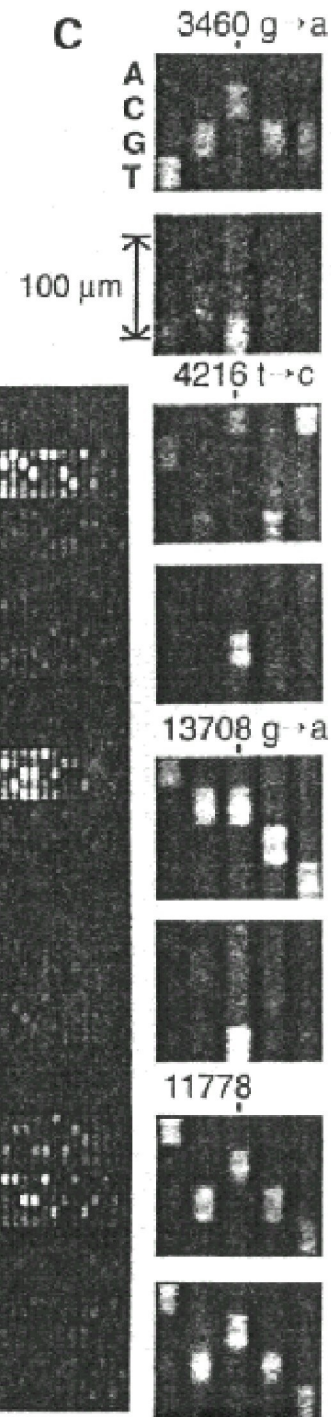


NEC

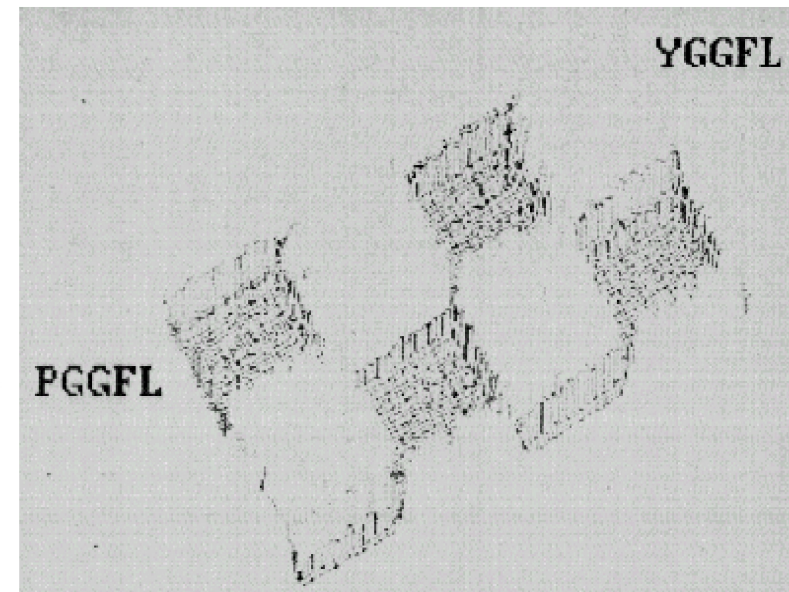
MultiSync A500

DNA Matryca



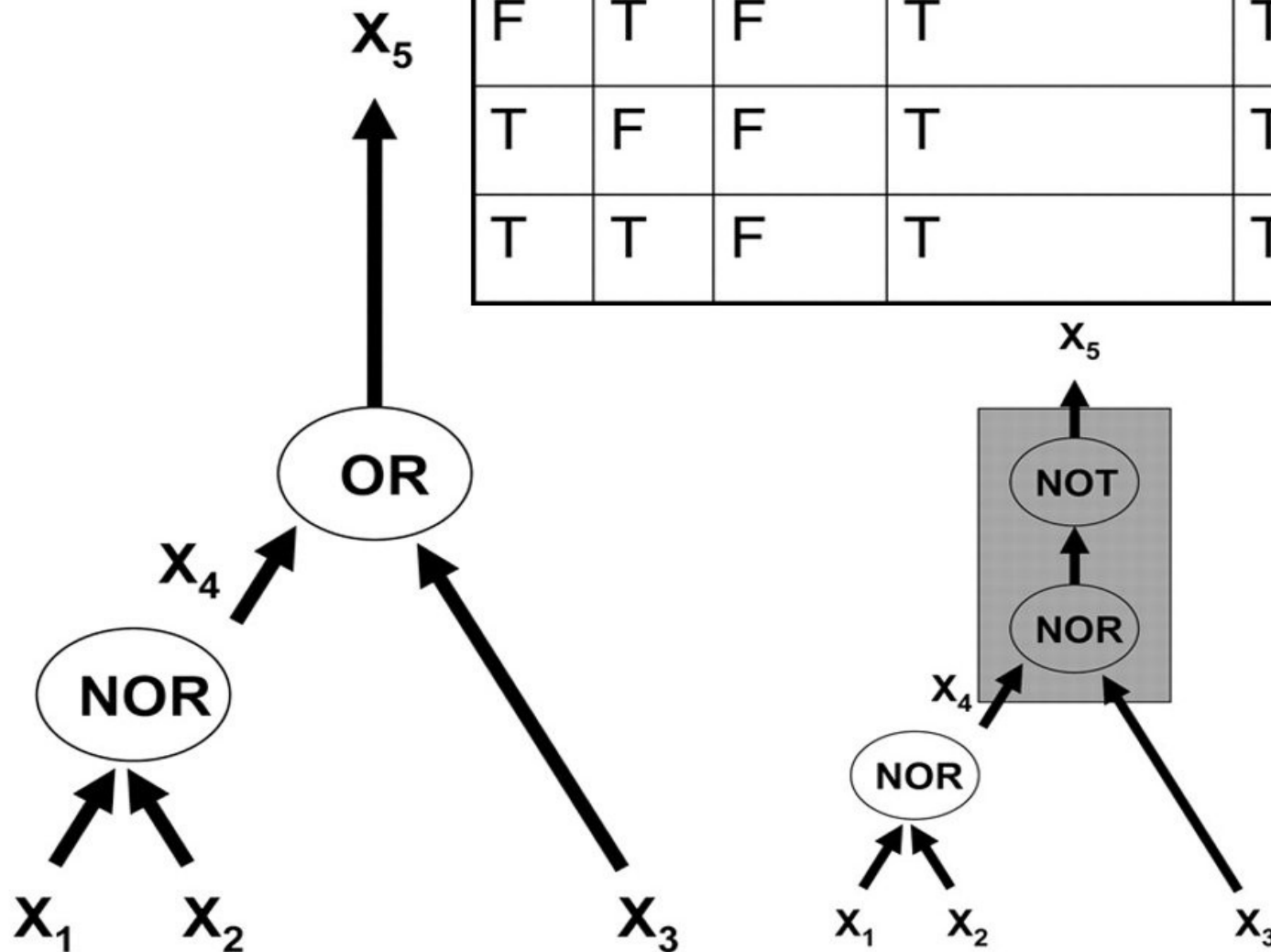
A**B****C**

DNA Chip

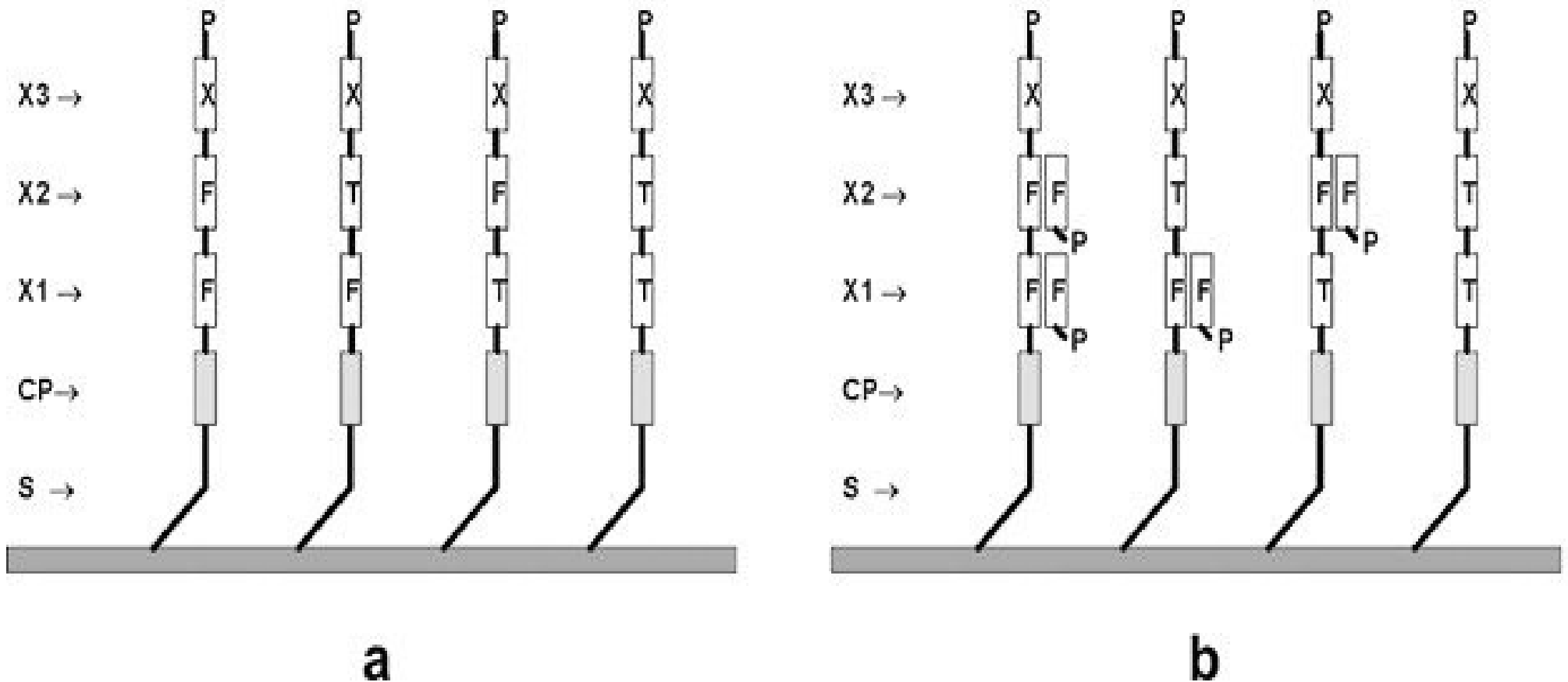


Bramki logiczne na DNA chipie Su i Smitha

INPUT		OUTPUT		
1	2	NOR	NOR+NOT	OR
F	F	T	F	F
F	T	F	T	T
T	F	F	T	T
T	T	F	T	T



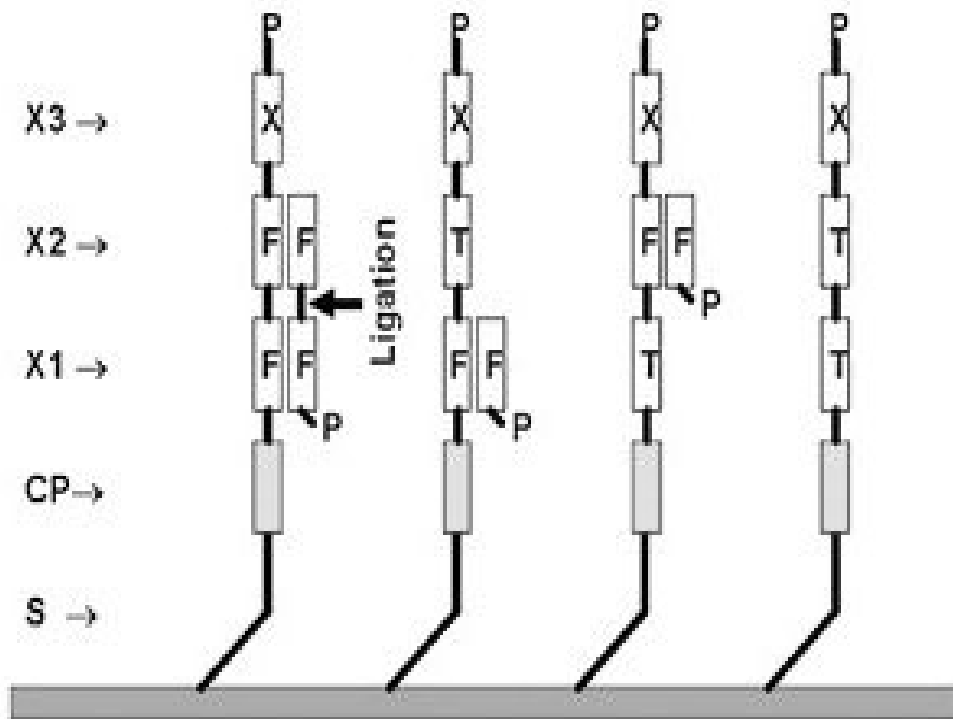
Bramki logiczne na DNA chipie Su i Smitha



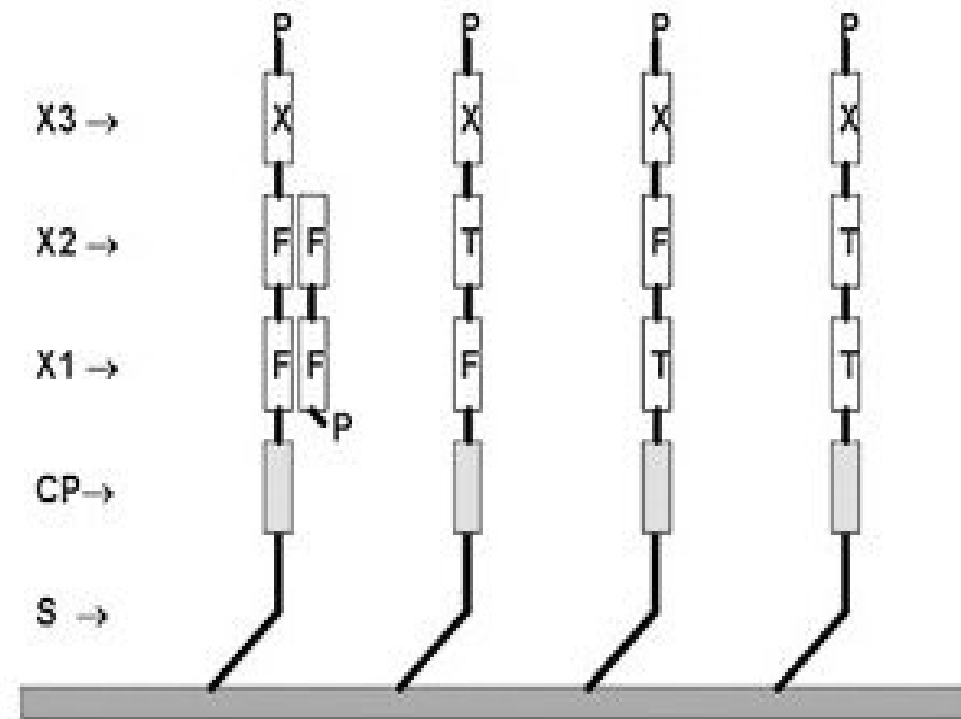
X.Su, L.M. Smith, Demonstration of a universal surface DNA computer, *Nucleic Acids Research*, 32 (10) 2004: 3115-3123.

Bramki logiczne na DNA chipie c.d.

Usuwanie krótkich odcinków



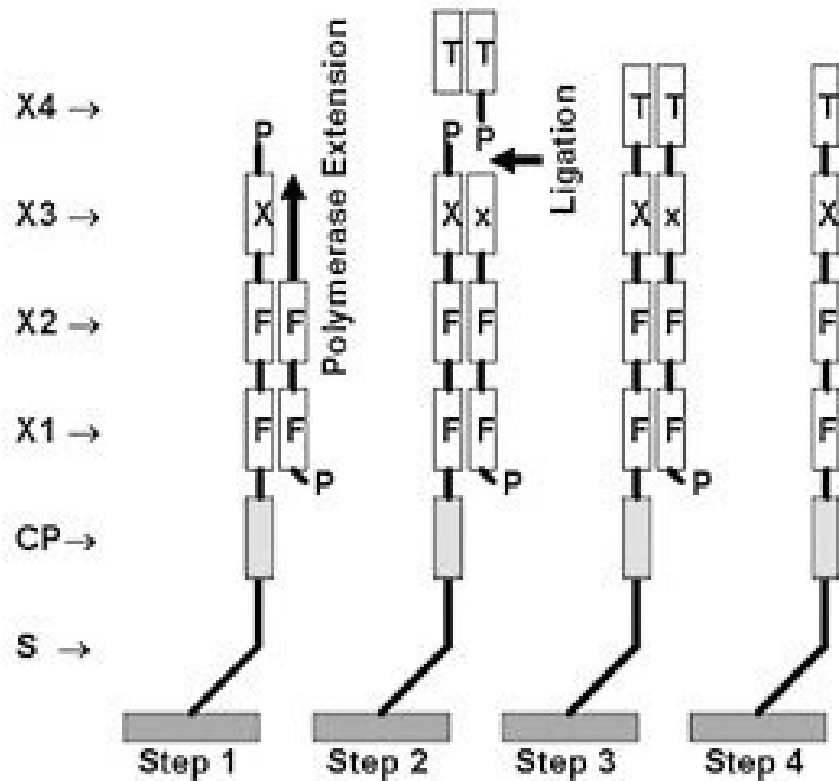
c



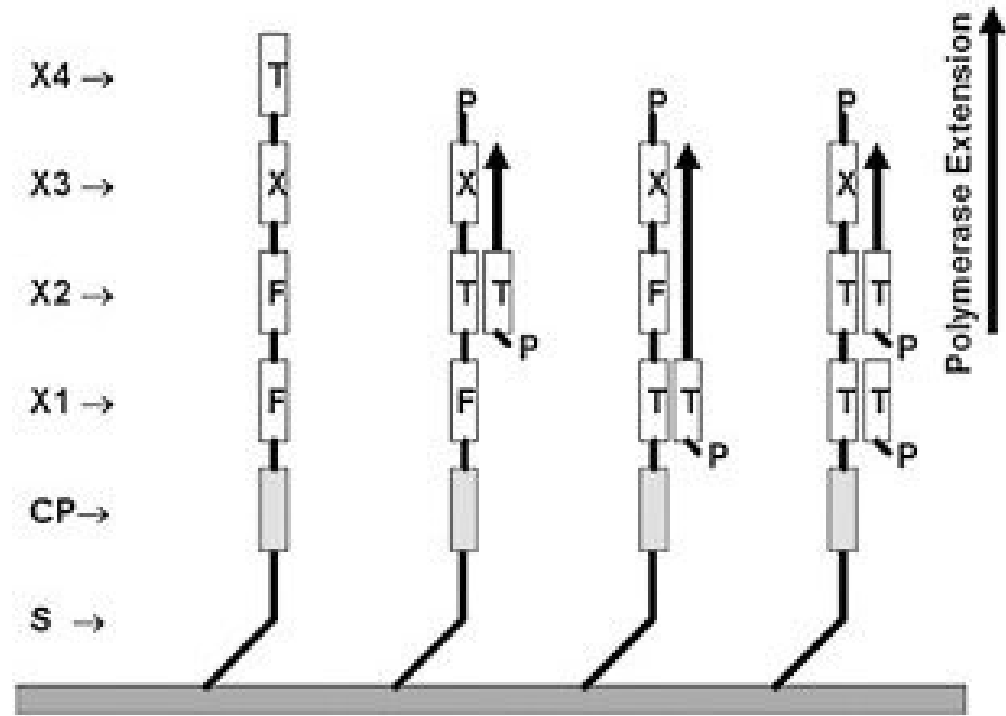
d

Bramki logiczne na DNA chipie c.d.

Generacja sygnału wyjściowego bramki NOR



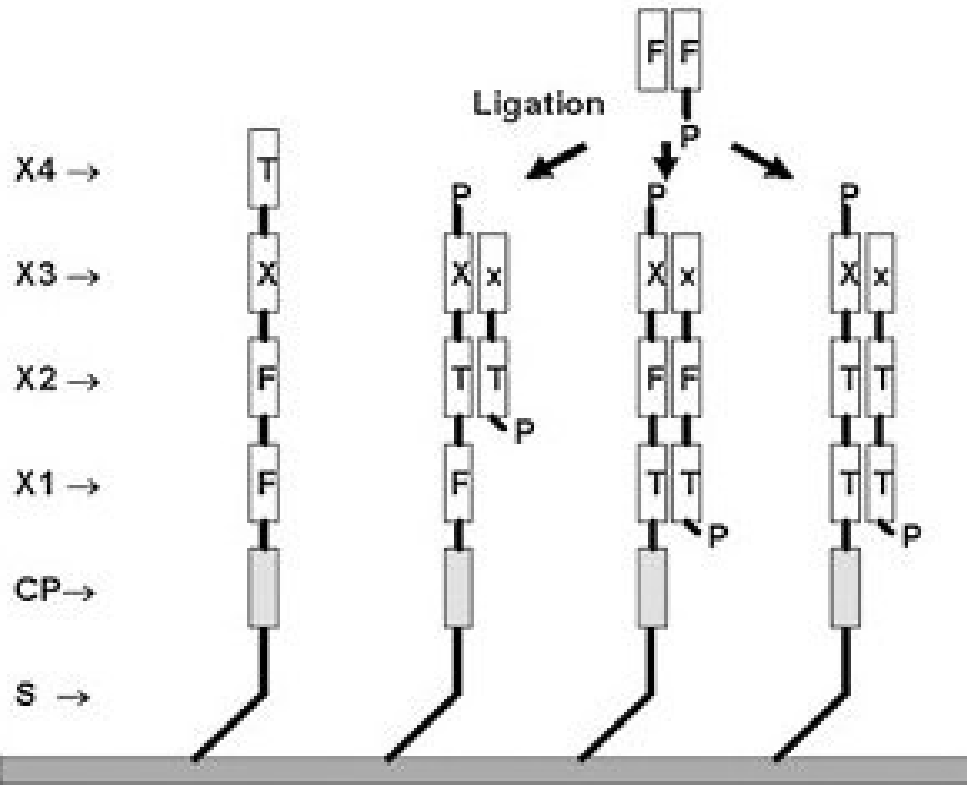
e



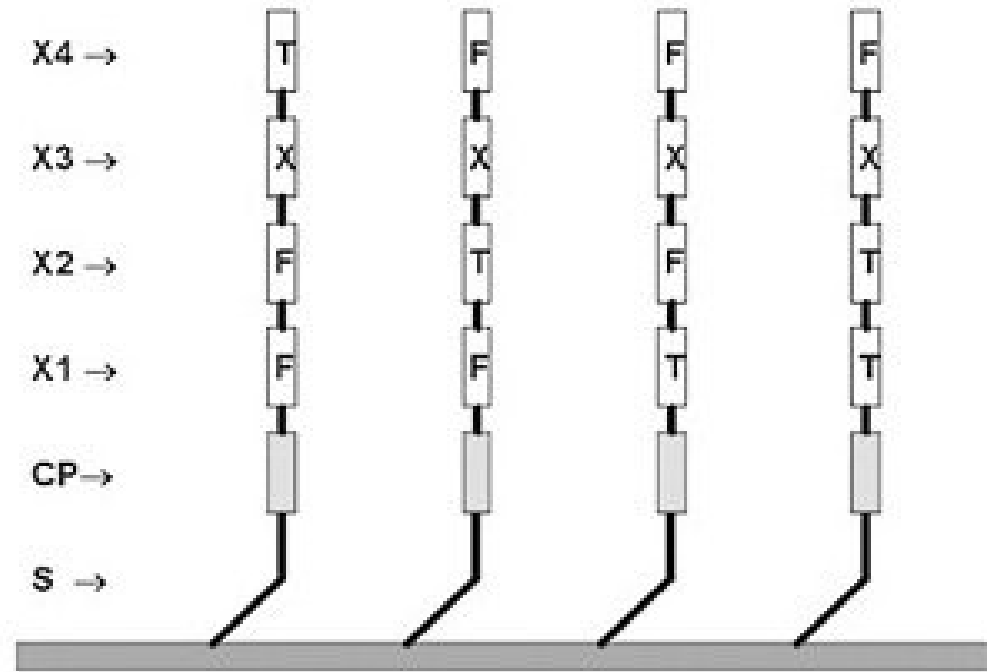
f

Bramki logiczne na DNA chipie c.d.

Generacja sygnału wyjściowego NOR i końcowa postać



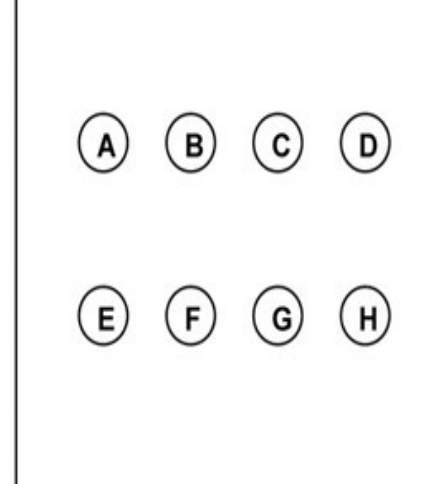
g



h

<i>A</i>	F	F	F	T	T	T	T
<i>B</i>	F	F	T	T	T	F	F
<i>C</i>	F	T	F	F	F	T	T
<i>D</i>	F	T	T	F	T	F	T
<i>E</i>	T	F	F	F	F	F	F
<i>F</i>	T	F	T	F	T	F	F
<i>G</i>	T	T	F	F	F	F	T
<i>H</i>	T	T	T	F	T	F	T

a



b

Fluorescence Scale

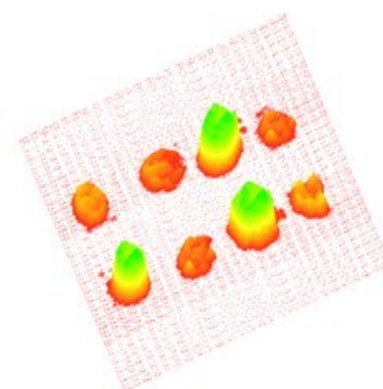
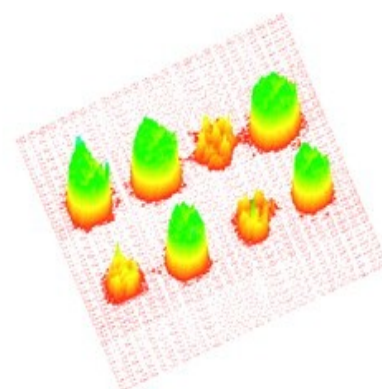
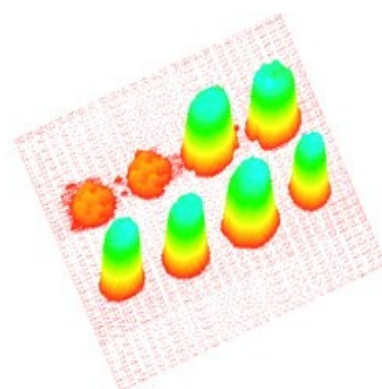
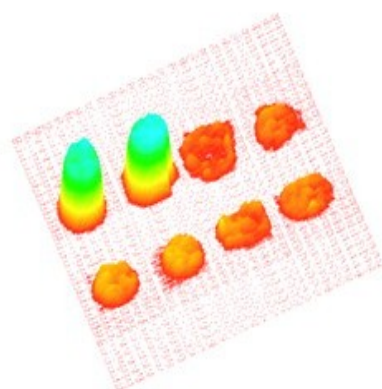


100

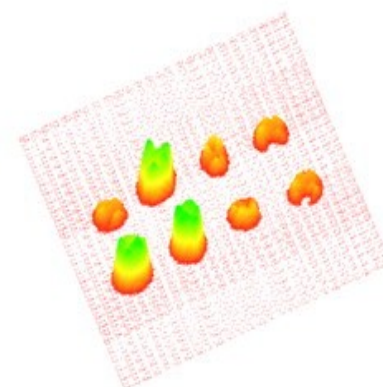
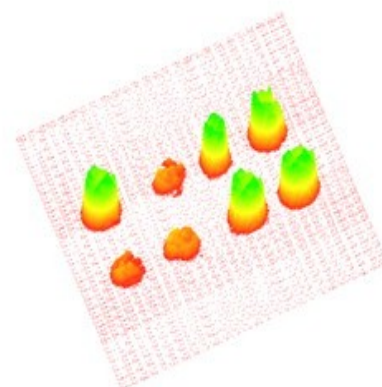
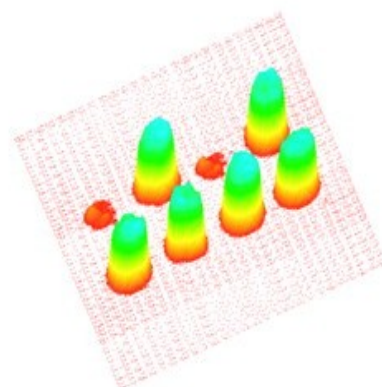
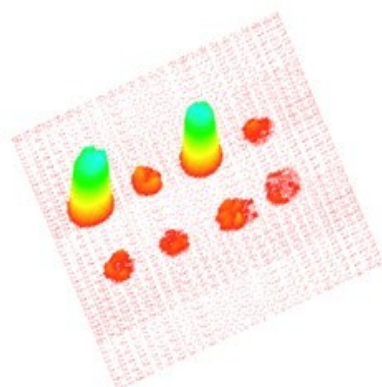
1000

2000

Contiguous



Noncontiguous



c

d

e

f

Koncepcja Mulawki systemów inferencyjnych

H' 5'

Hipoteza H

5' *A*

Reprezentacja faktu A

5' *B*

Reprezentacja faktu B

C 5'

Reprezentacja faktu C

K' *B'* *A'* 5'

Reguła I: **Jeżeli A i B to K**

5' *H* *C'* *K*

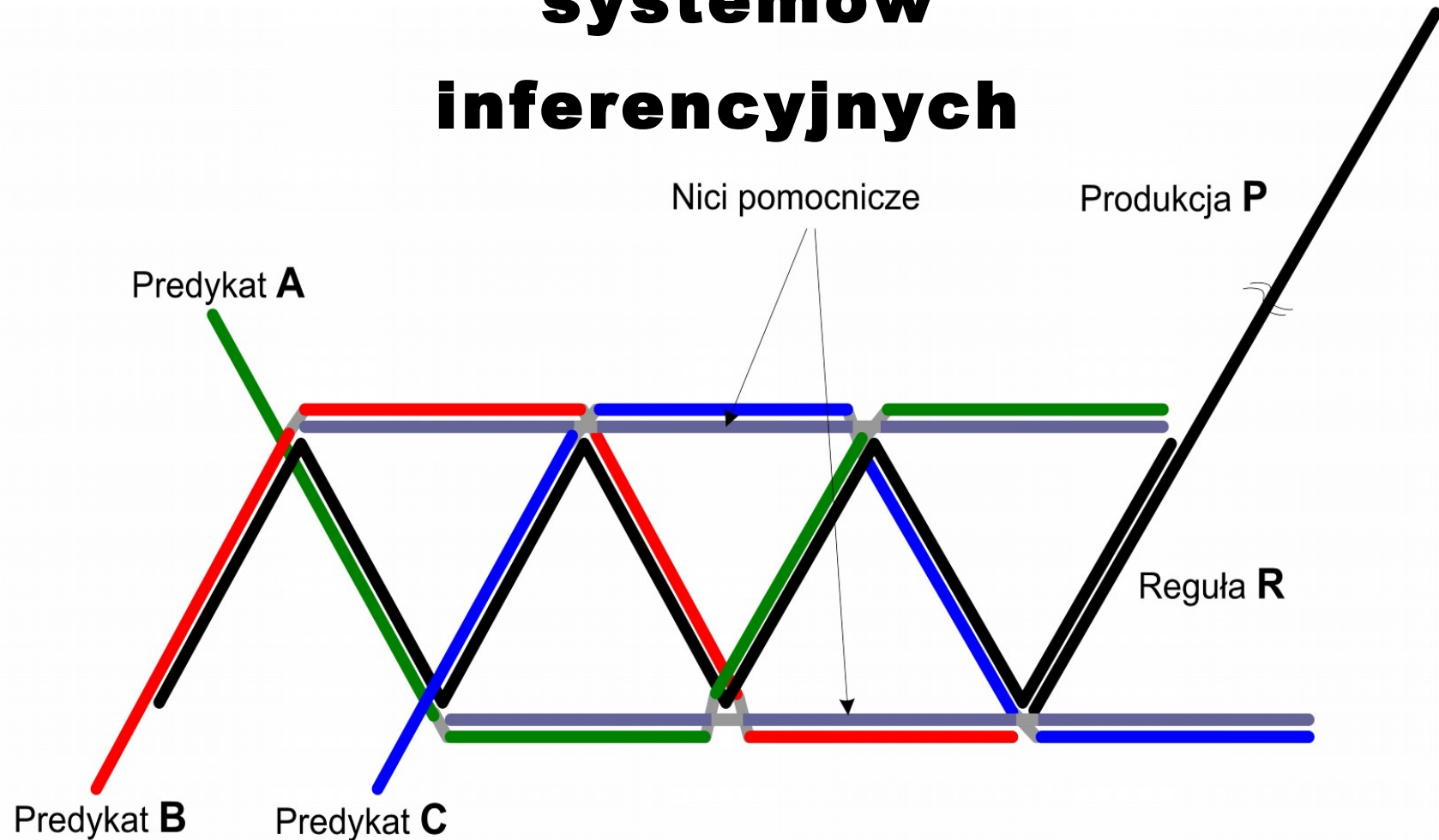
Reguła II: **Jeżeli K i C to H**

5'	<i>H</i>	<i>C'</i>	<i>K</i>	<i>B</i>	<i>A</i>
	<i>H'</i>	<i>C</i>	<i>K'</i>	<i>B'</i>	<i>A'</i>

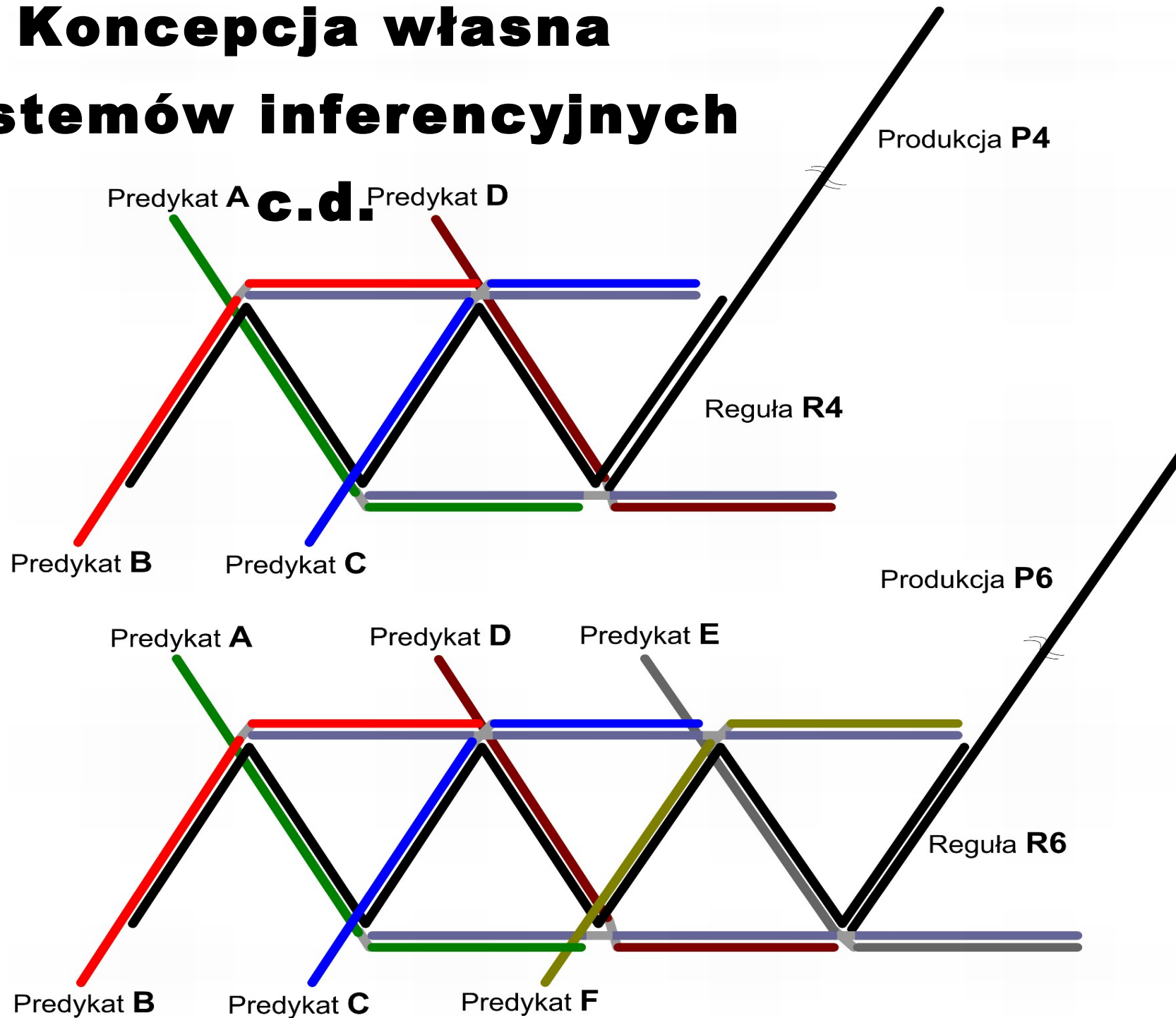
5'

Ciąg wnioskowania - Zastosowana reguła I i II

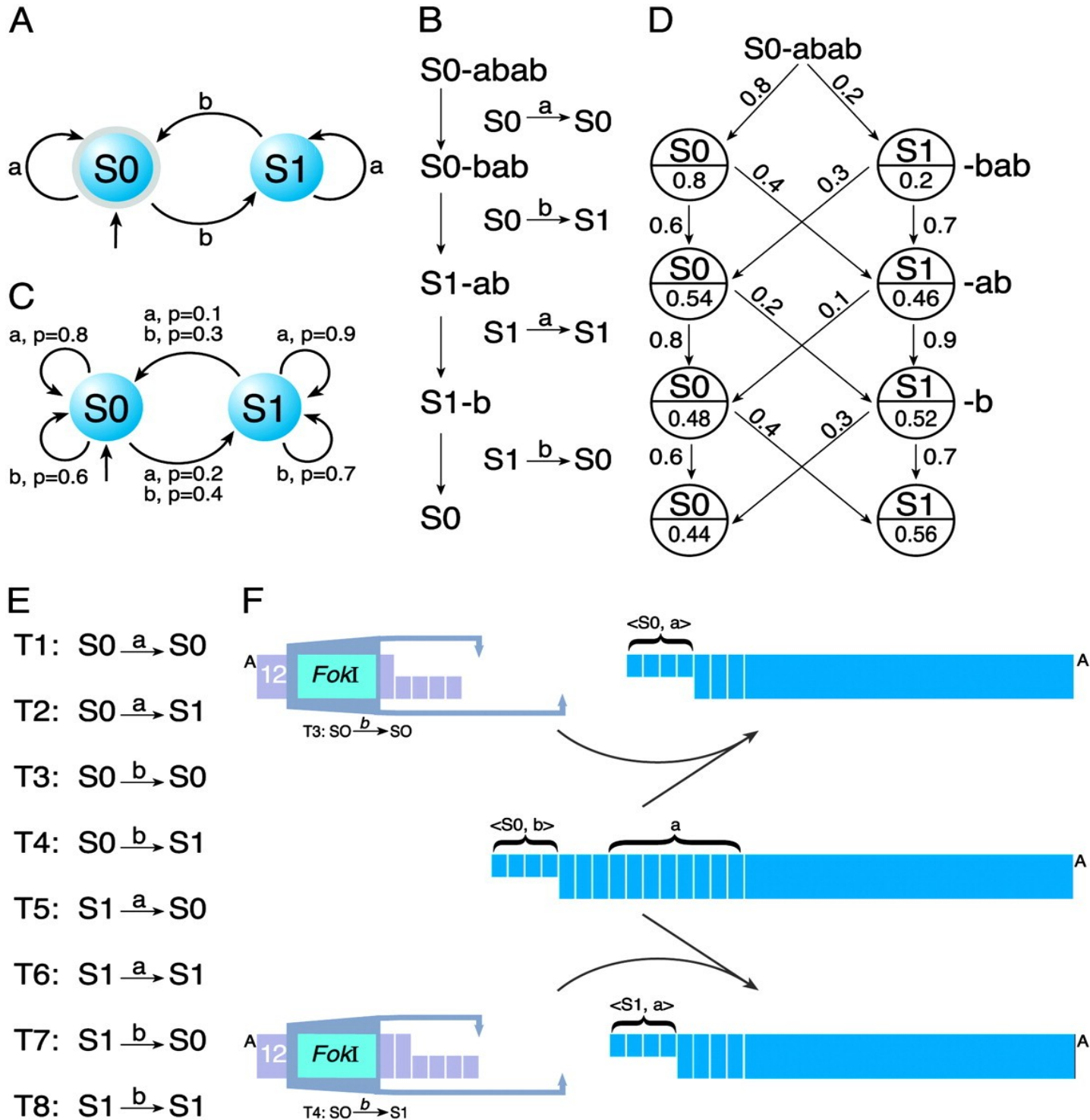
Koncepcja własna systemów inferencyjnych



Koncepcja własna systemów inferencyjnych



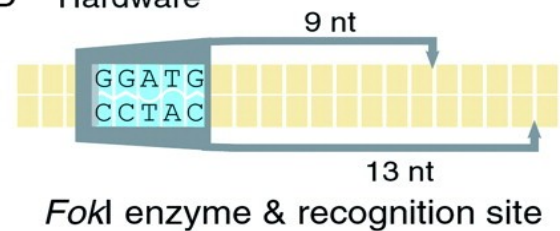
Automat Shapiro, An autonomous molecular computer..., *Nature* 2004



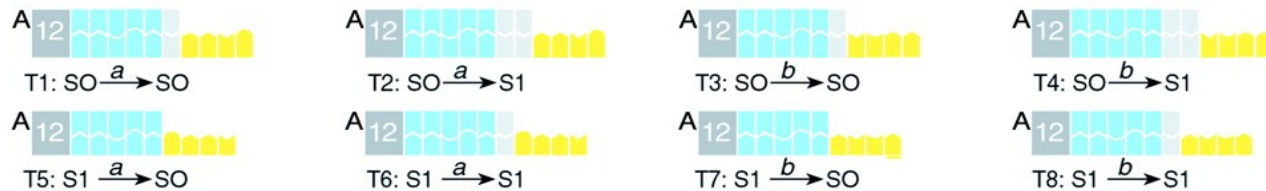
A Explanation of state and symbol encoding

Symbol	a	b	terminator (t)
	<S1, a>	<S1, b>	<S1, t>
encodings & <state, symbol> sticky ends			
	<S0, a>	<S0, b>	<S0, t>

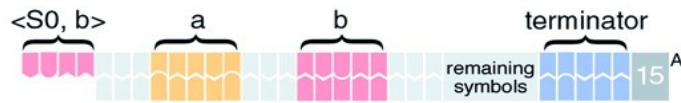
B Hardware



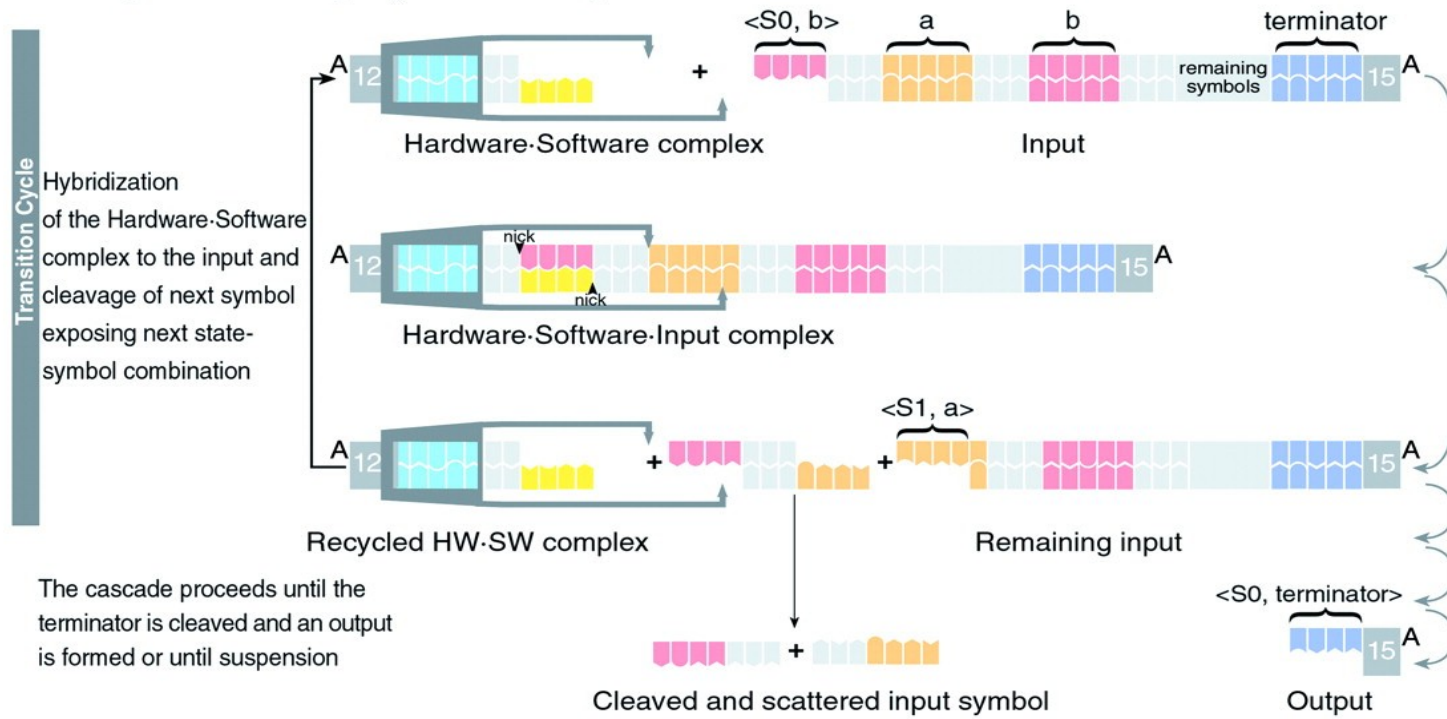
C Software



D Input



E Computation through symbol cleavage and scatter

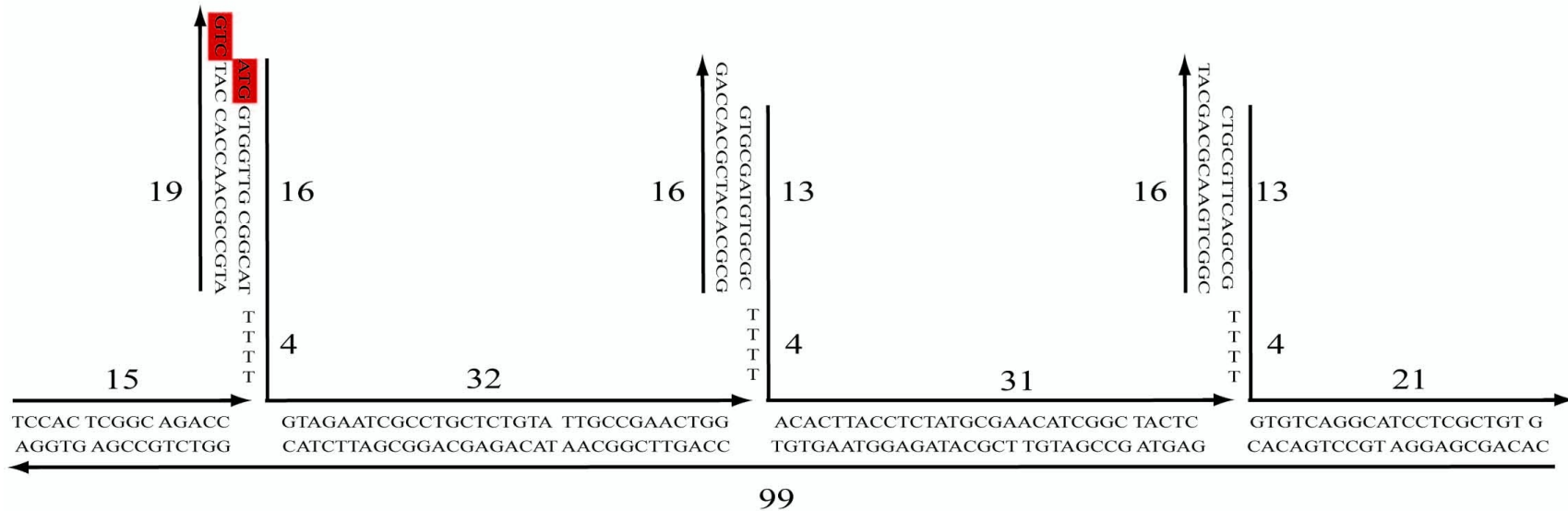


Koncepcja nanorobota Turberfielda,

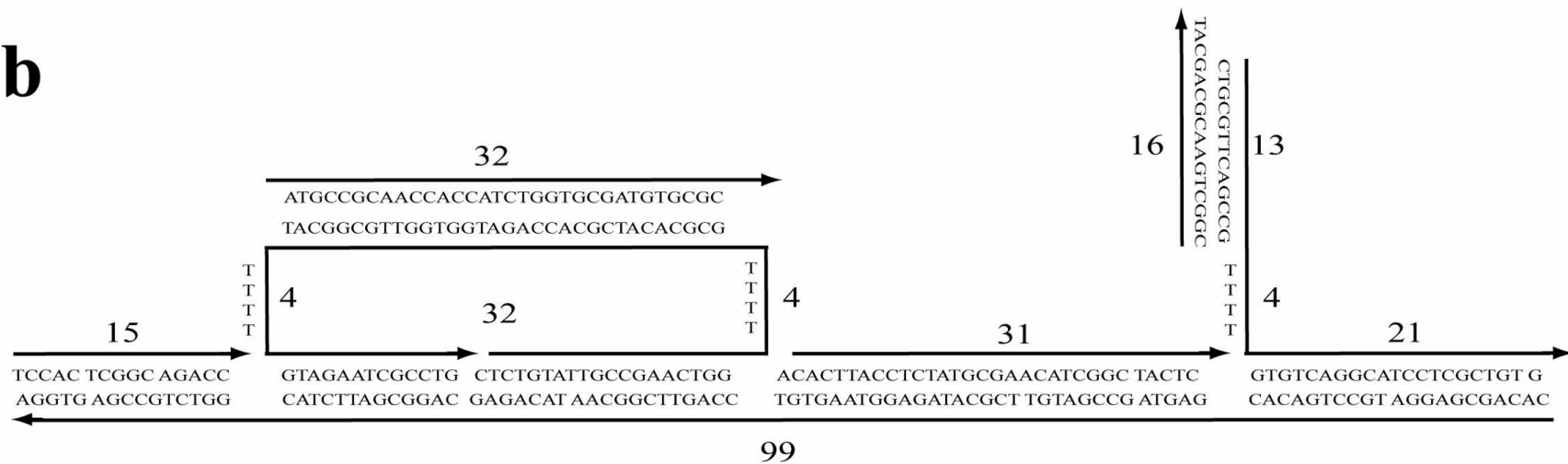
a

Reifa

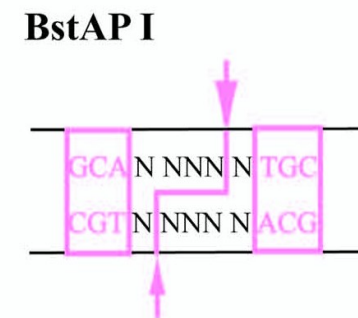
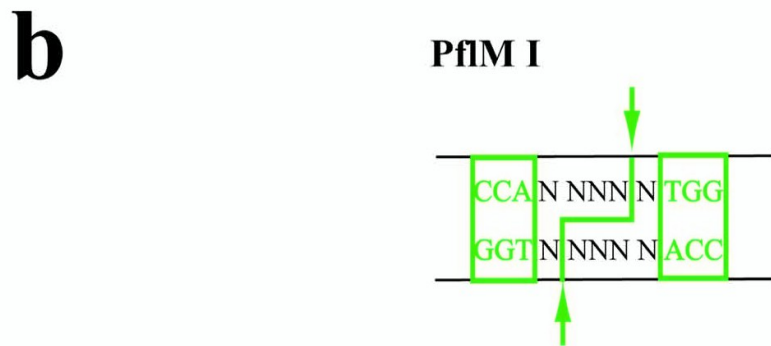
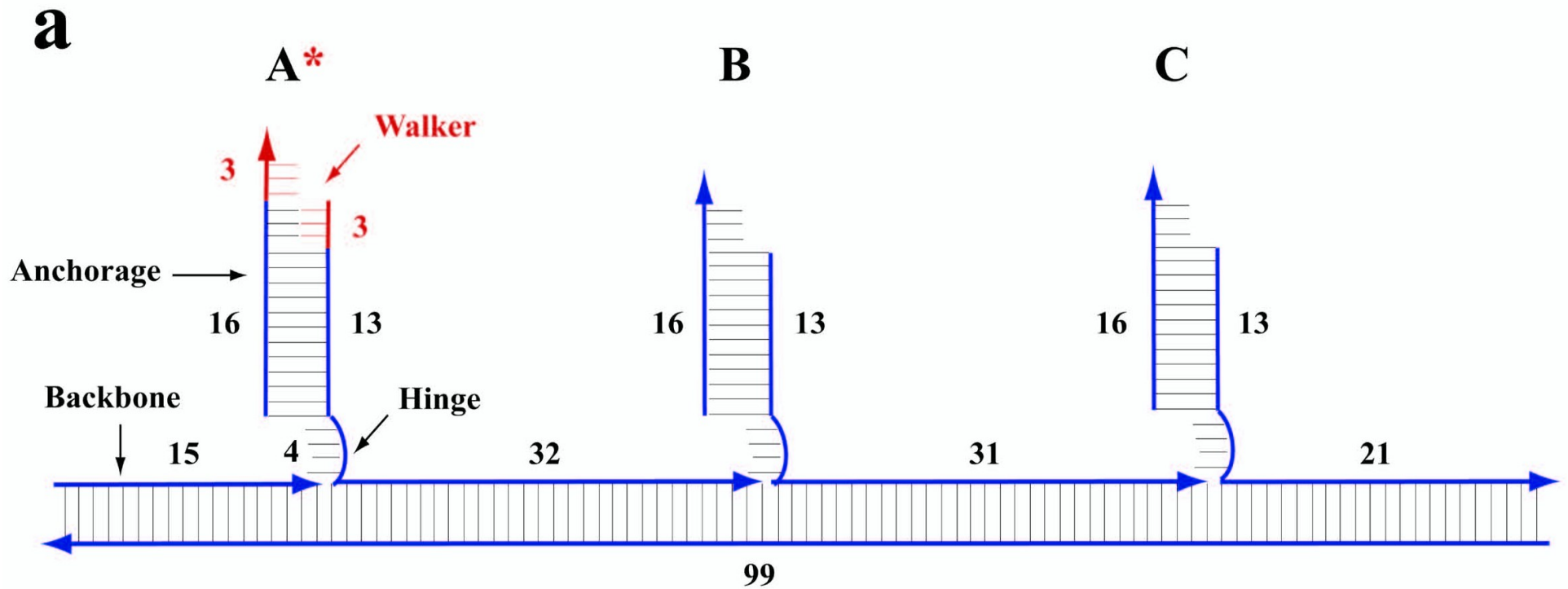
C



b

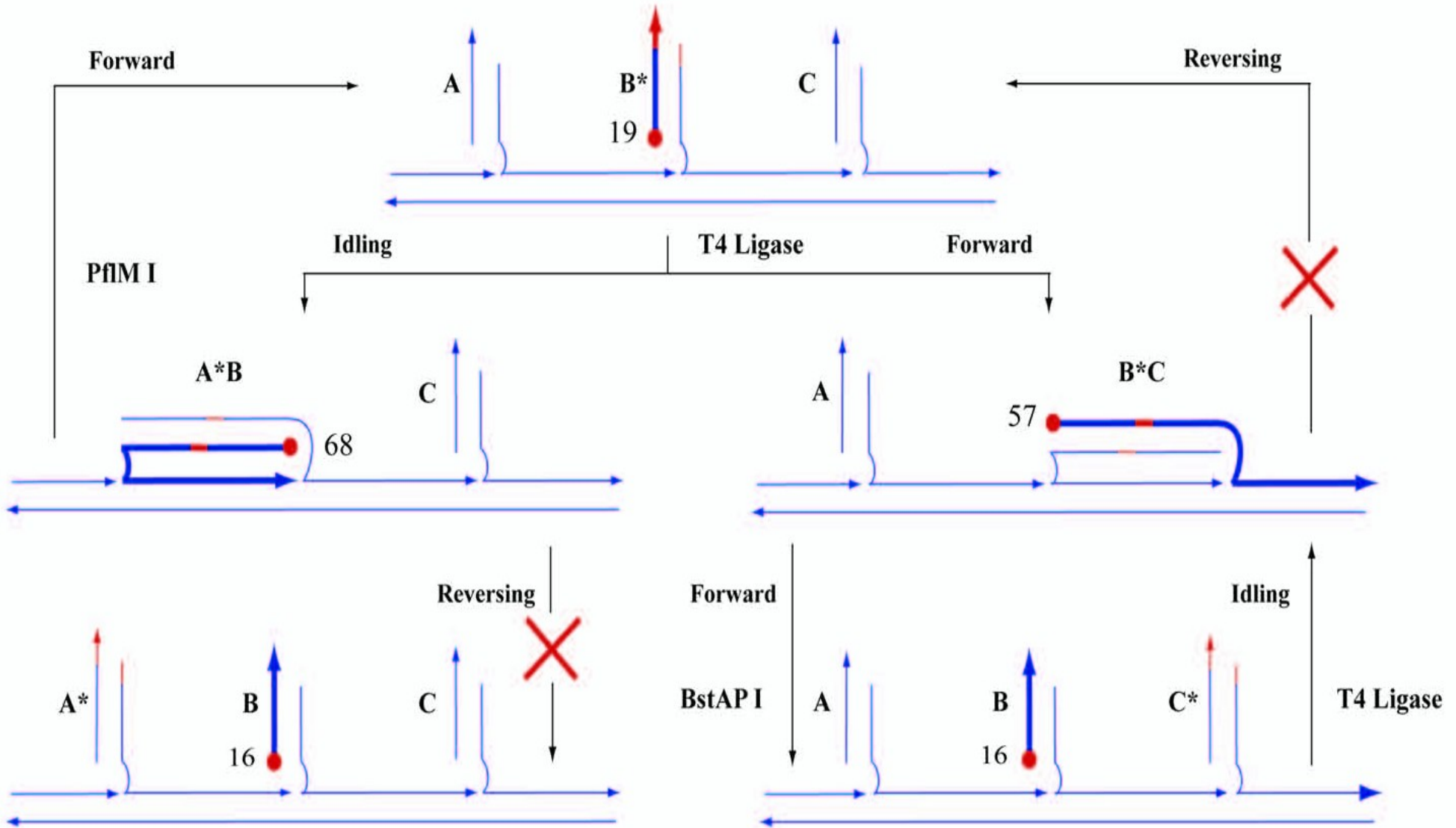


Koncepcja nanorobota

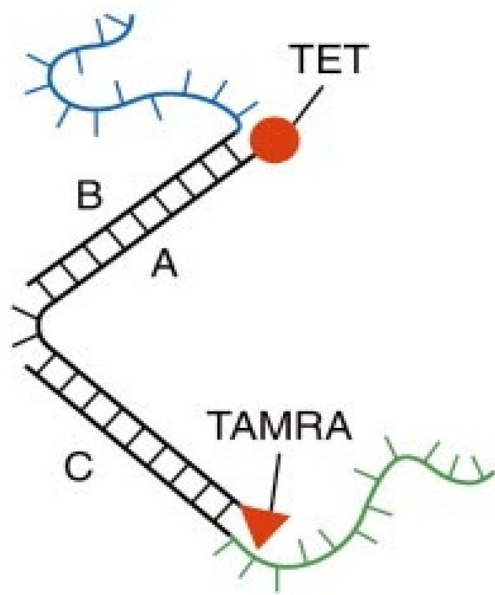


Koncepcja nanorobota

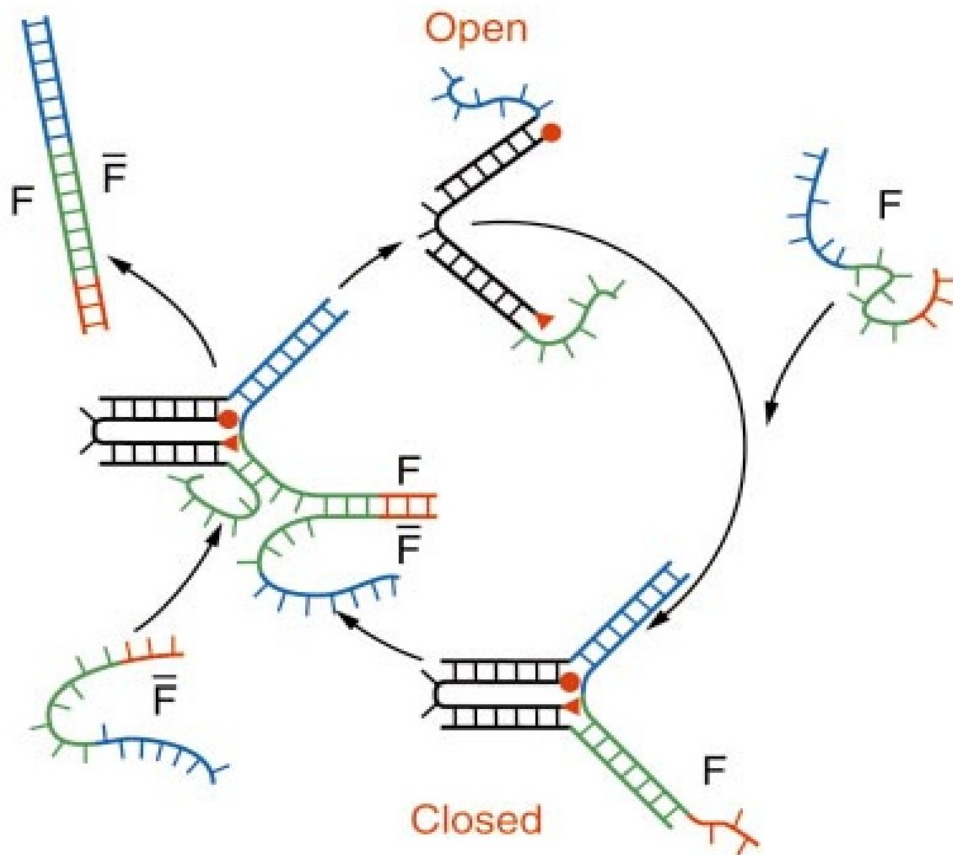
-



a



b



Koncepcja “nożyczek” DNA

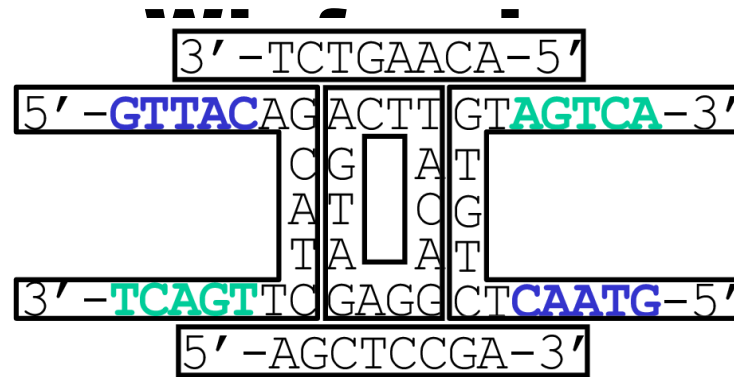
**Millsa,
Turberfielda**

i innych

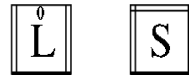
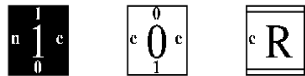
Nature 2000

DNA-fuelled molecular
machine

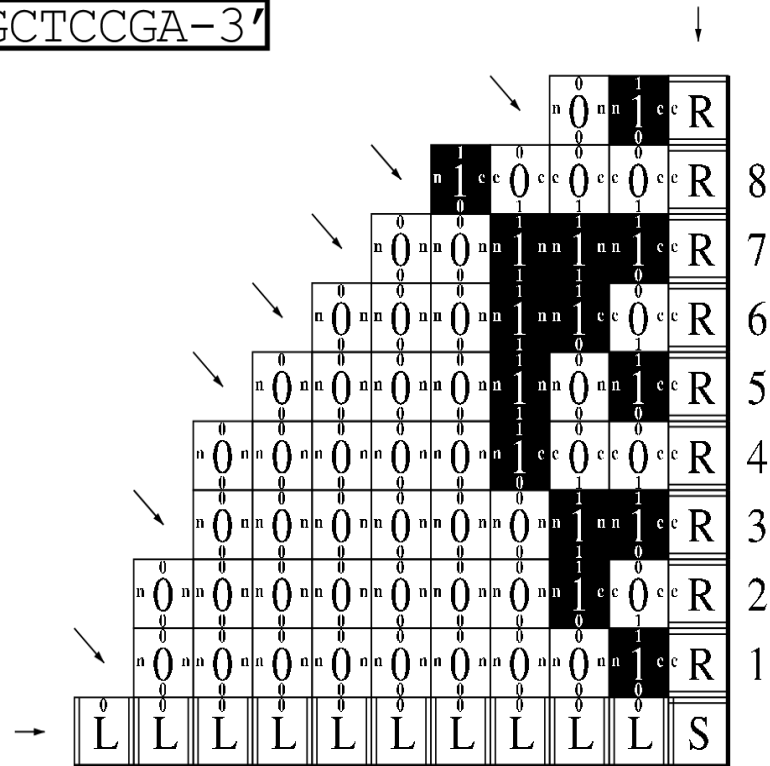
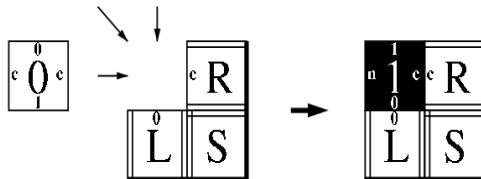
Koncepcja składania



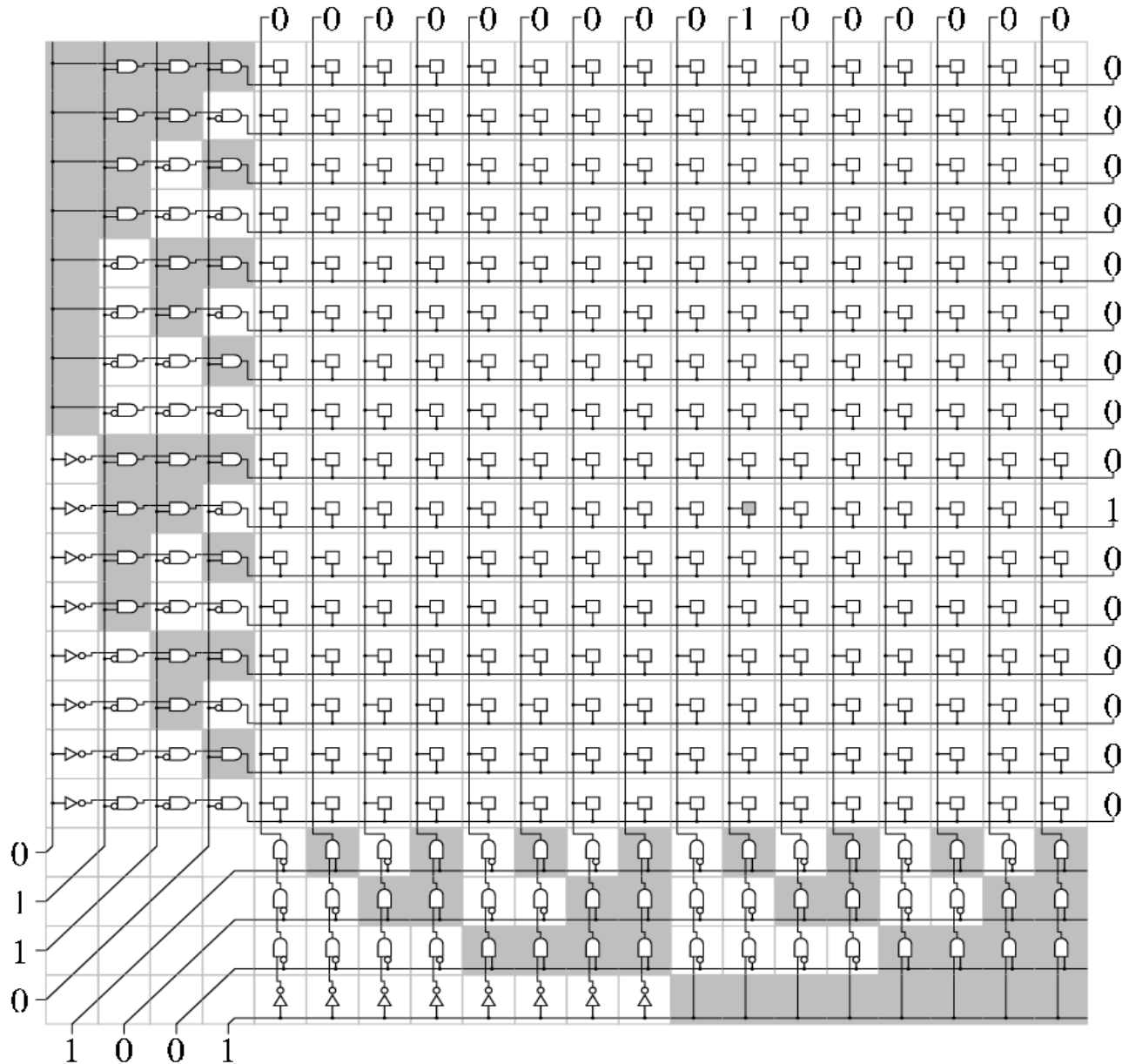
a



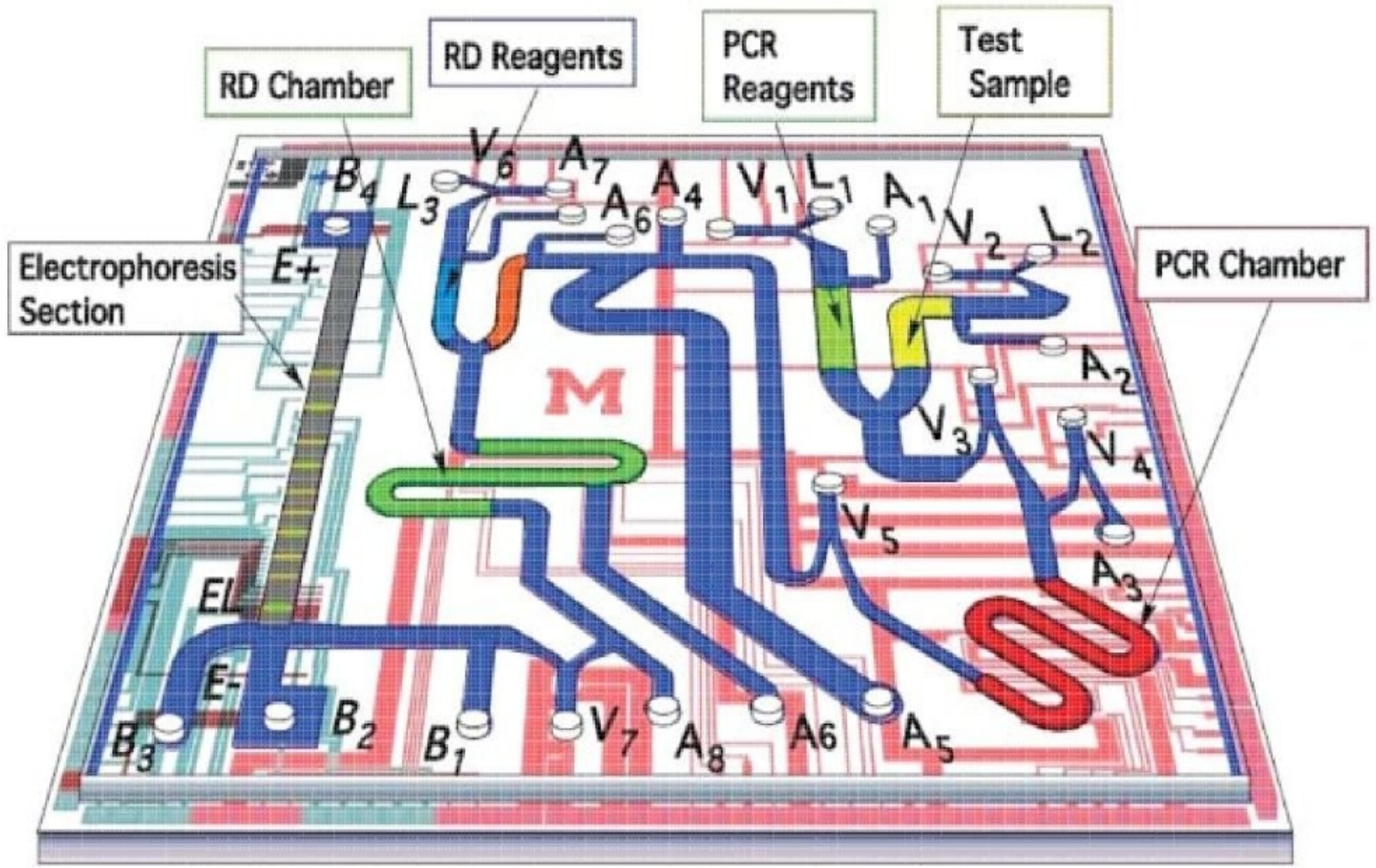
b



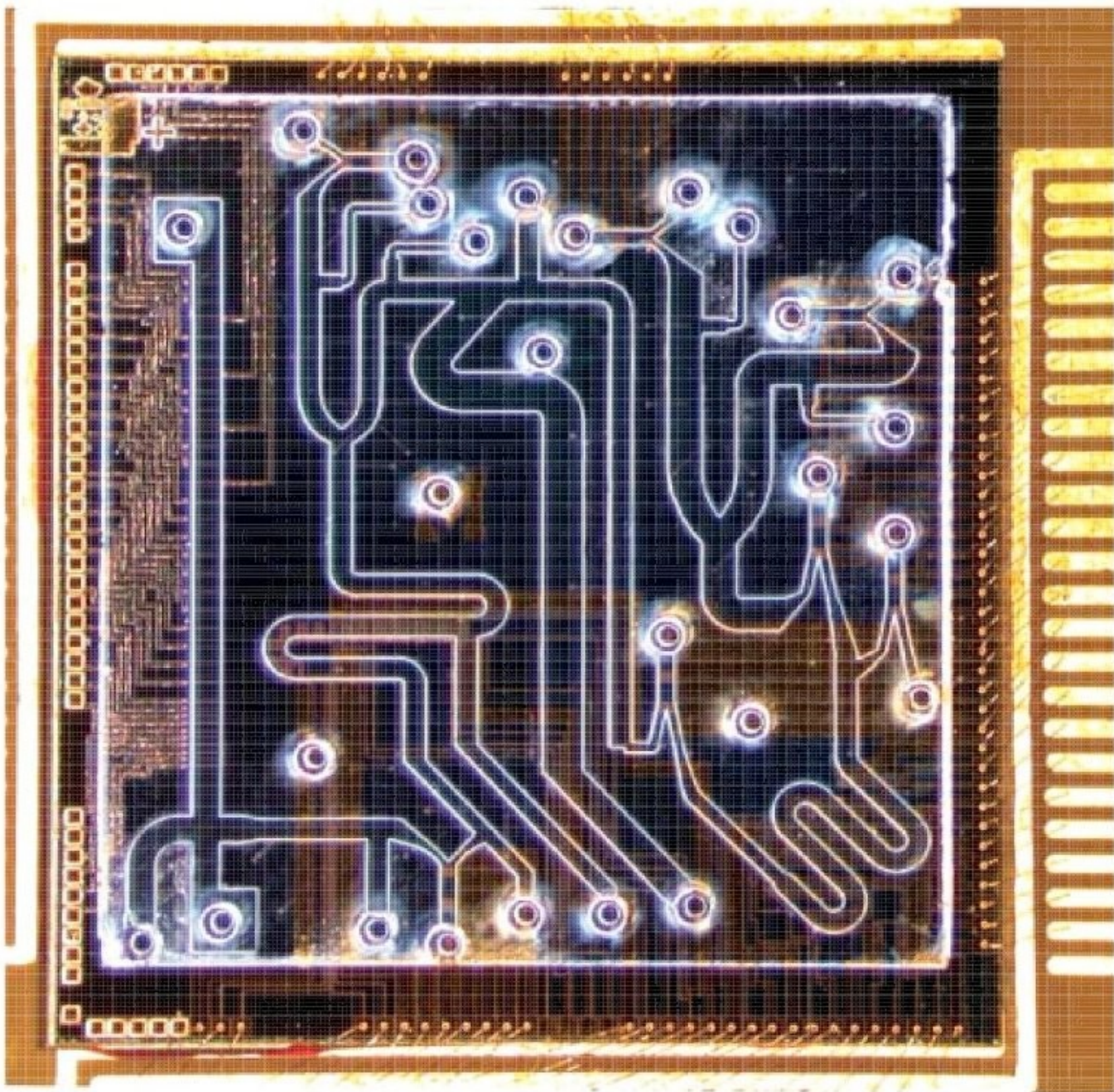
Koncepcja multiplekserów z



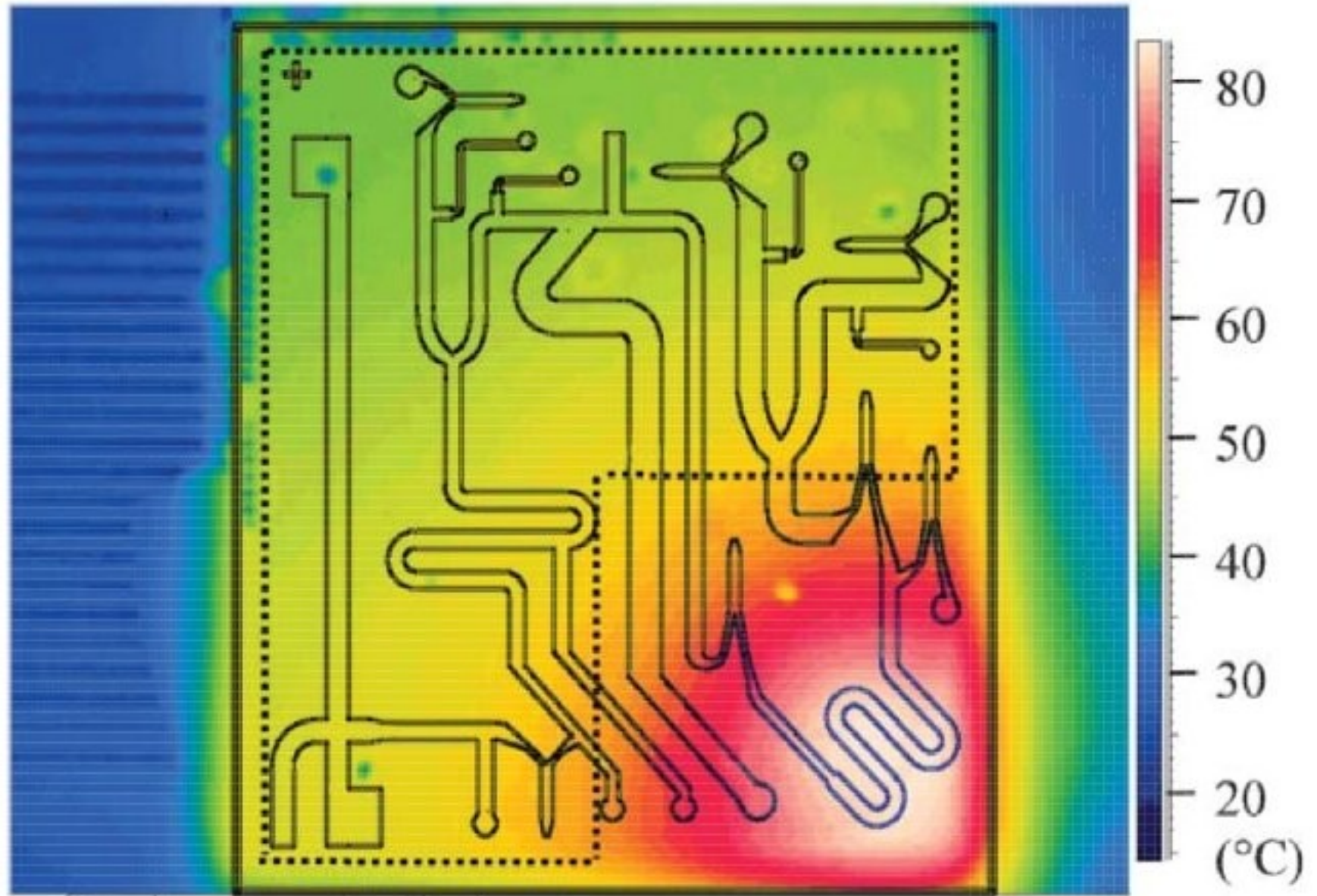
Lab-on-a-Chip (LOC) – Pal, Burns et al, 2005



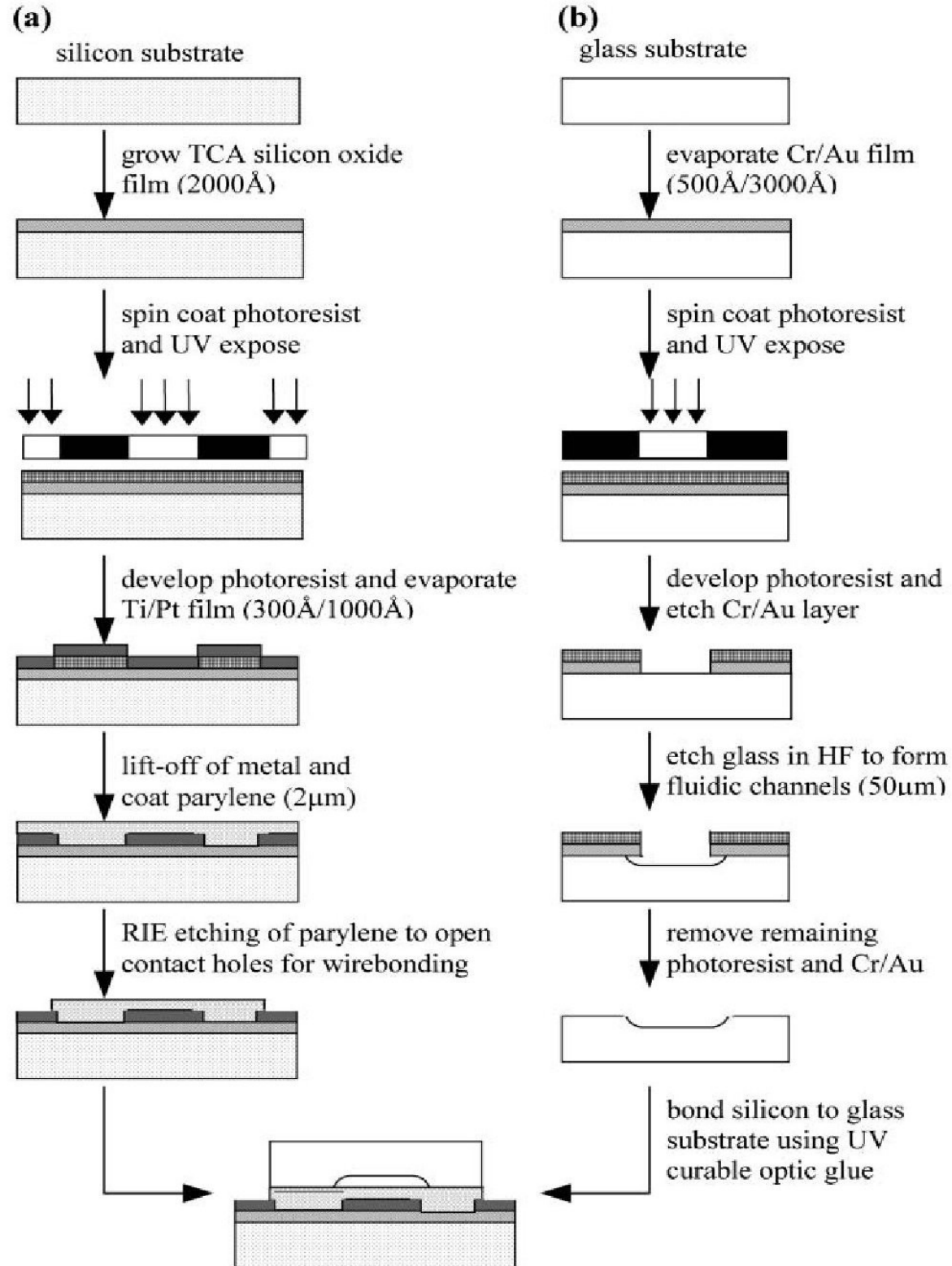
Lab-on-a-Chip (LOC) – photograph of the assembled device

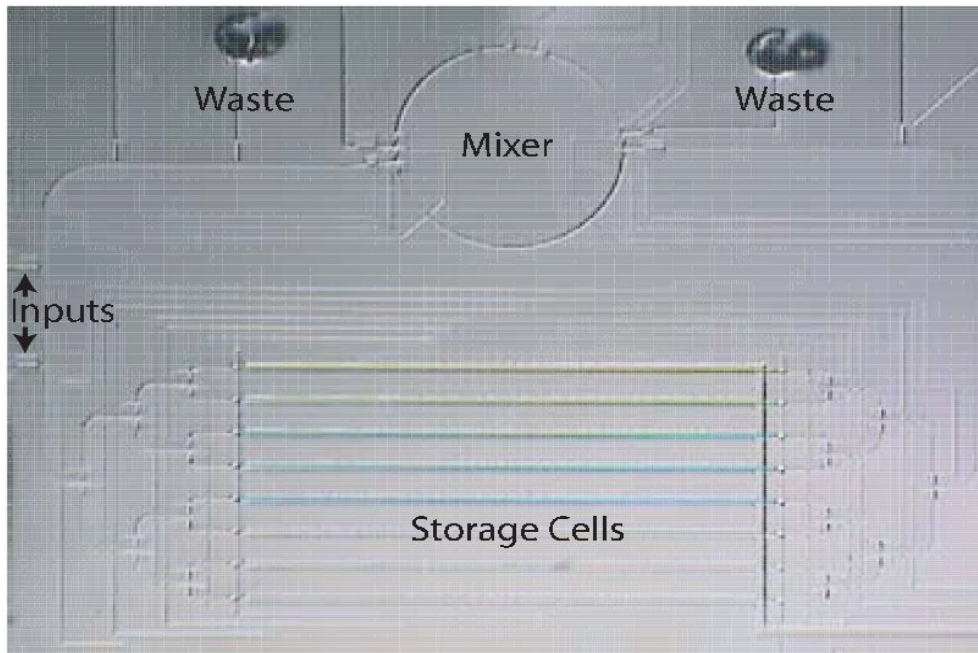
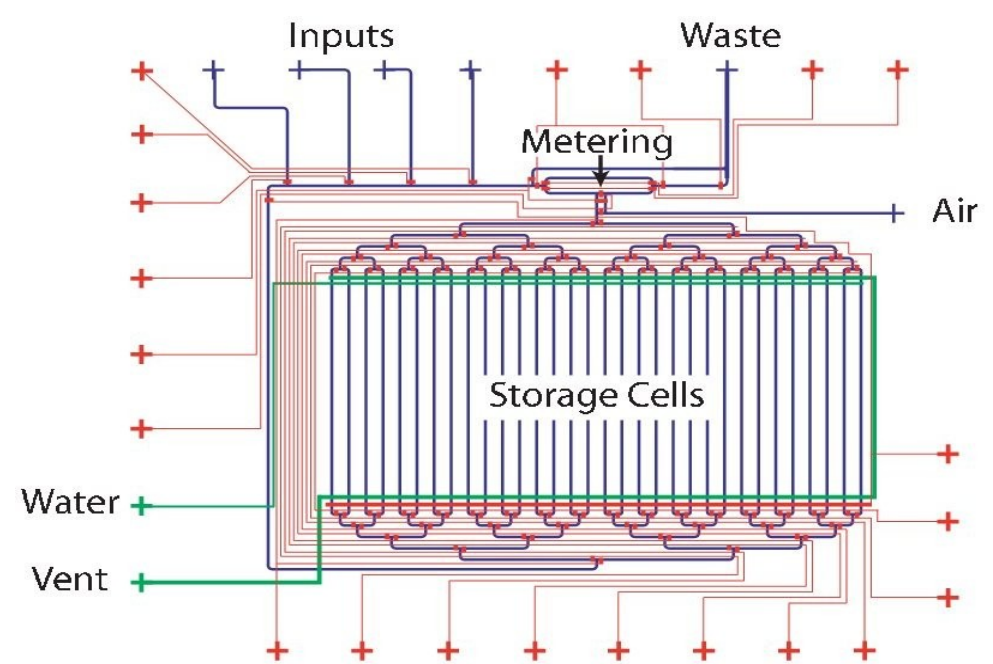
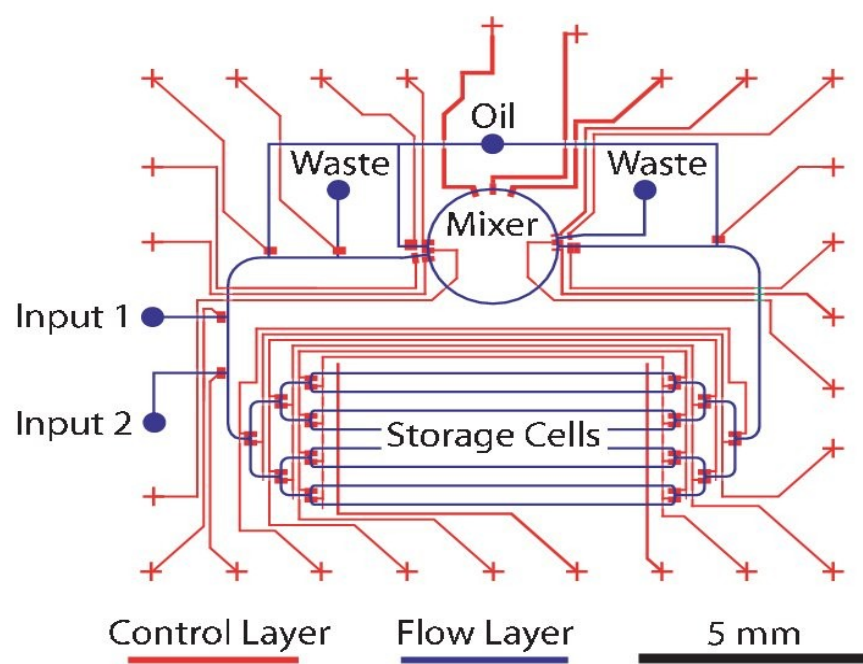


Lab-on-a-Chip (LOC) – thermal control



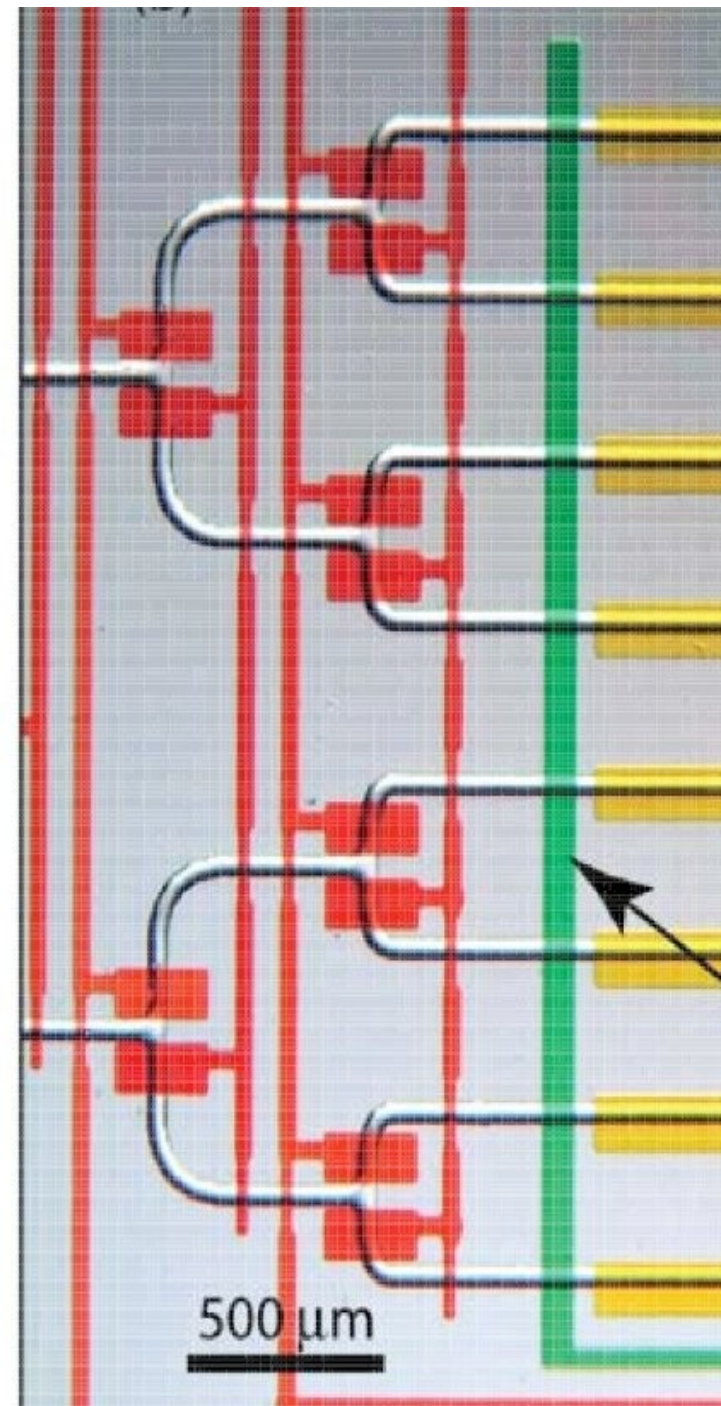
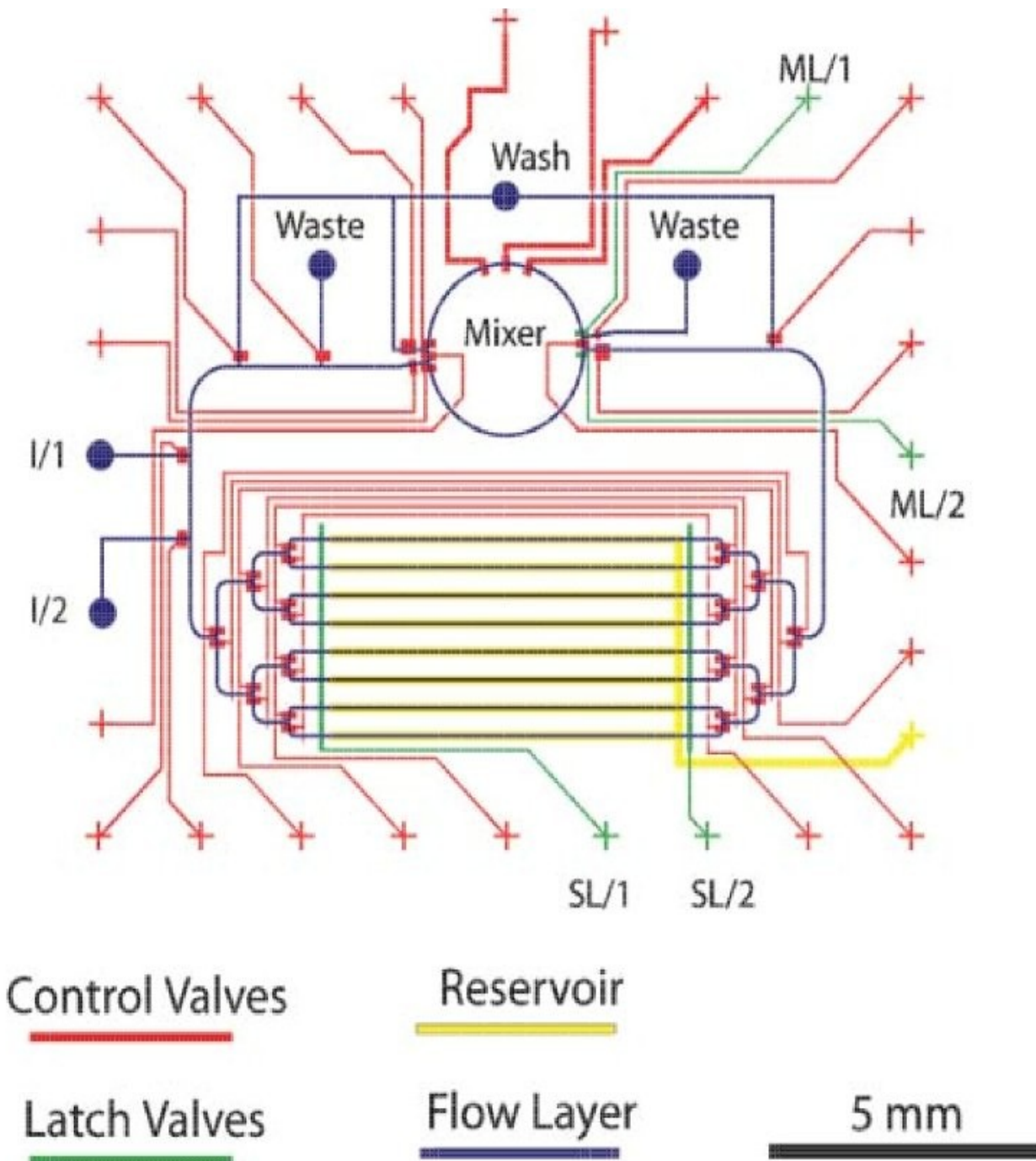
(b)



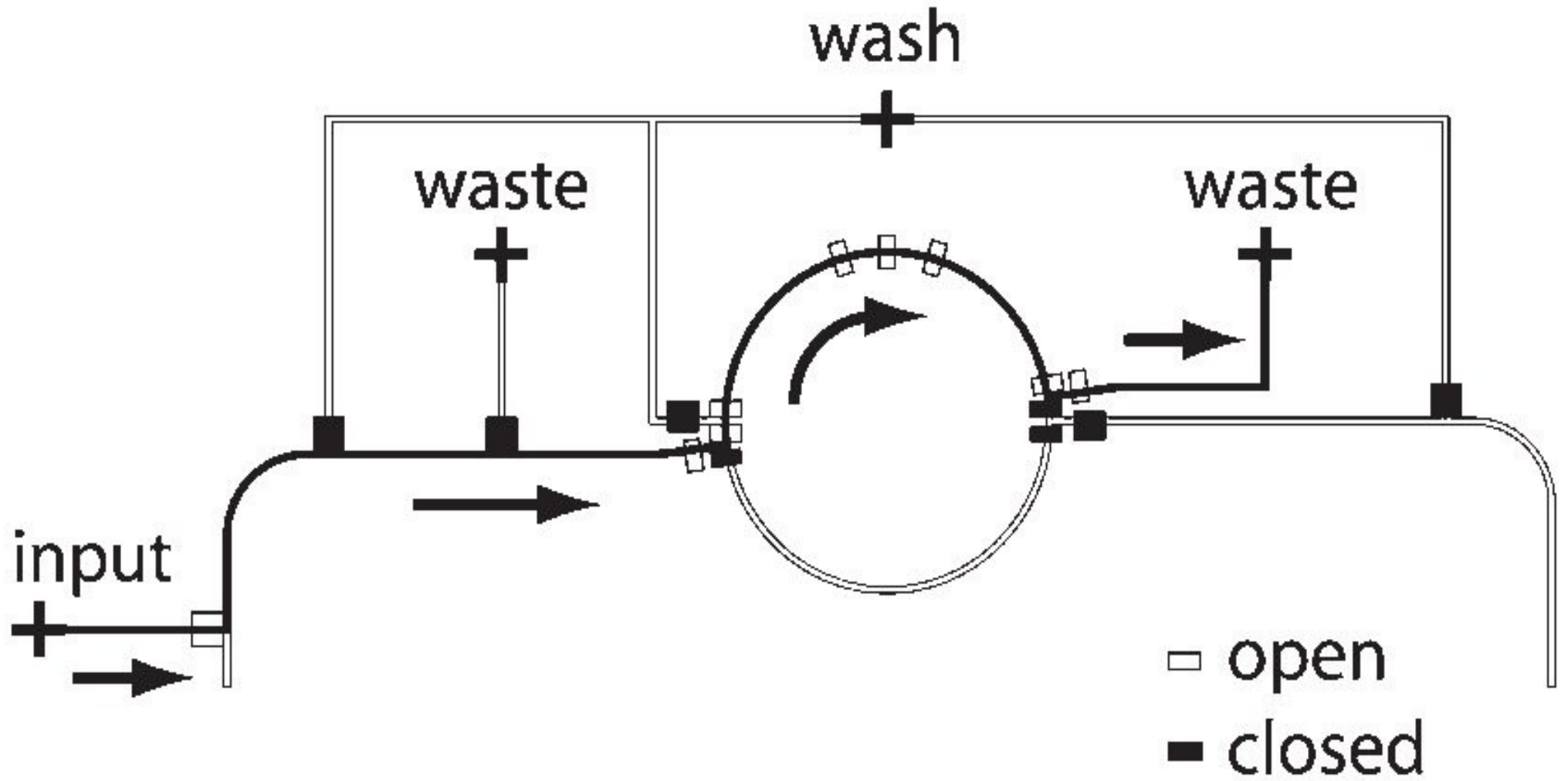


	Driving fluid	Wash fluid	Mixing	Sample size	Inputs	Storage cells	Valves	Control lines	Advantages
Chip 1	oil	N/A	rotary mixer	half of mixer	2	8	46	26	better sample isolation and retention
Chip 2	air	water	during transport	full mixer	4	32	140	21	faster and simpler chip operation

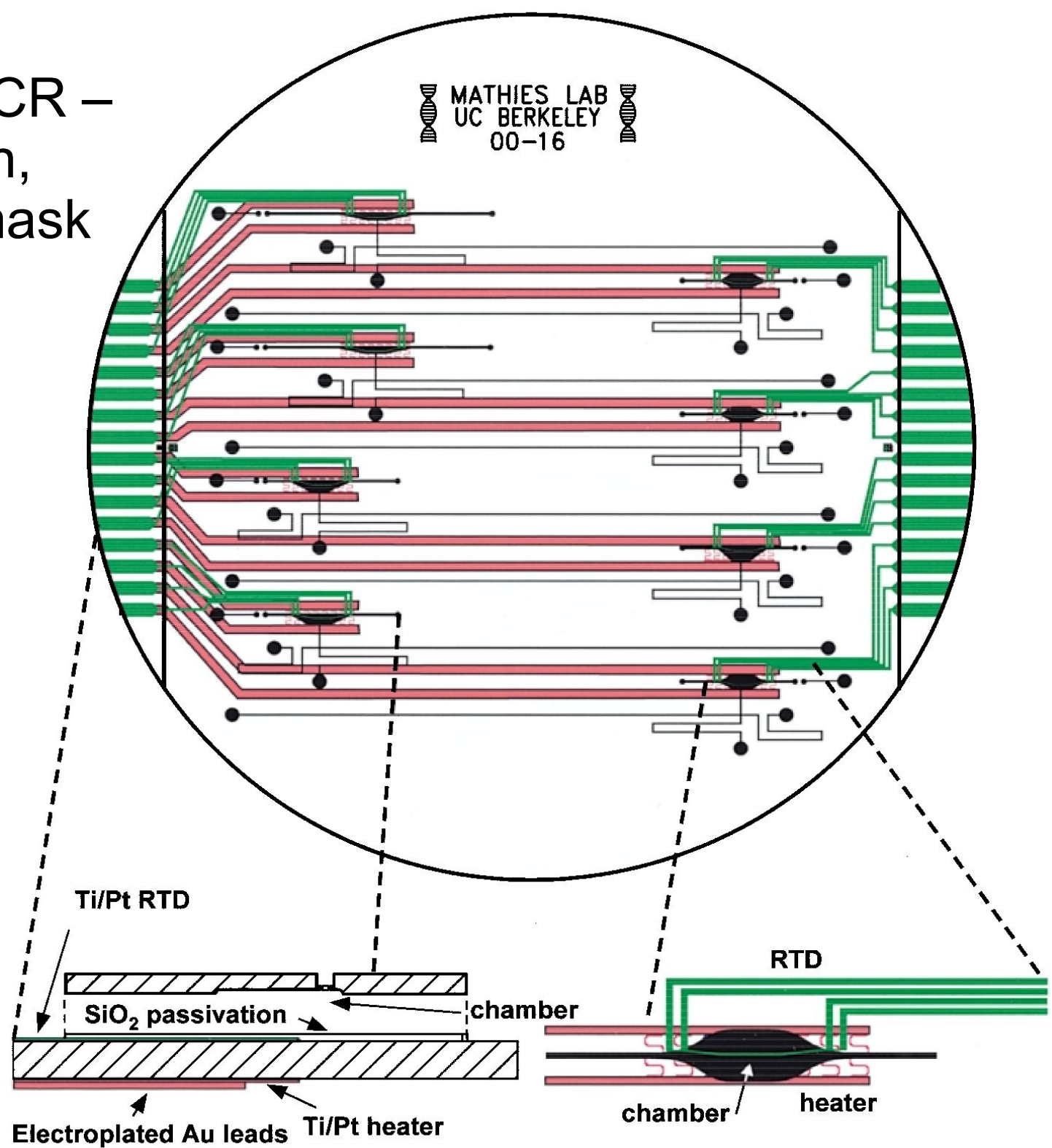
Digital microfluidics – Urbanski, Thies, Thorsen 2006



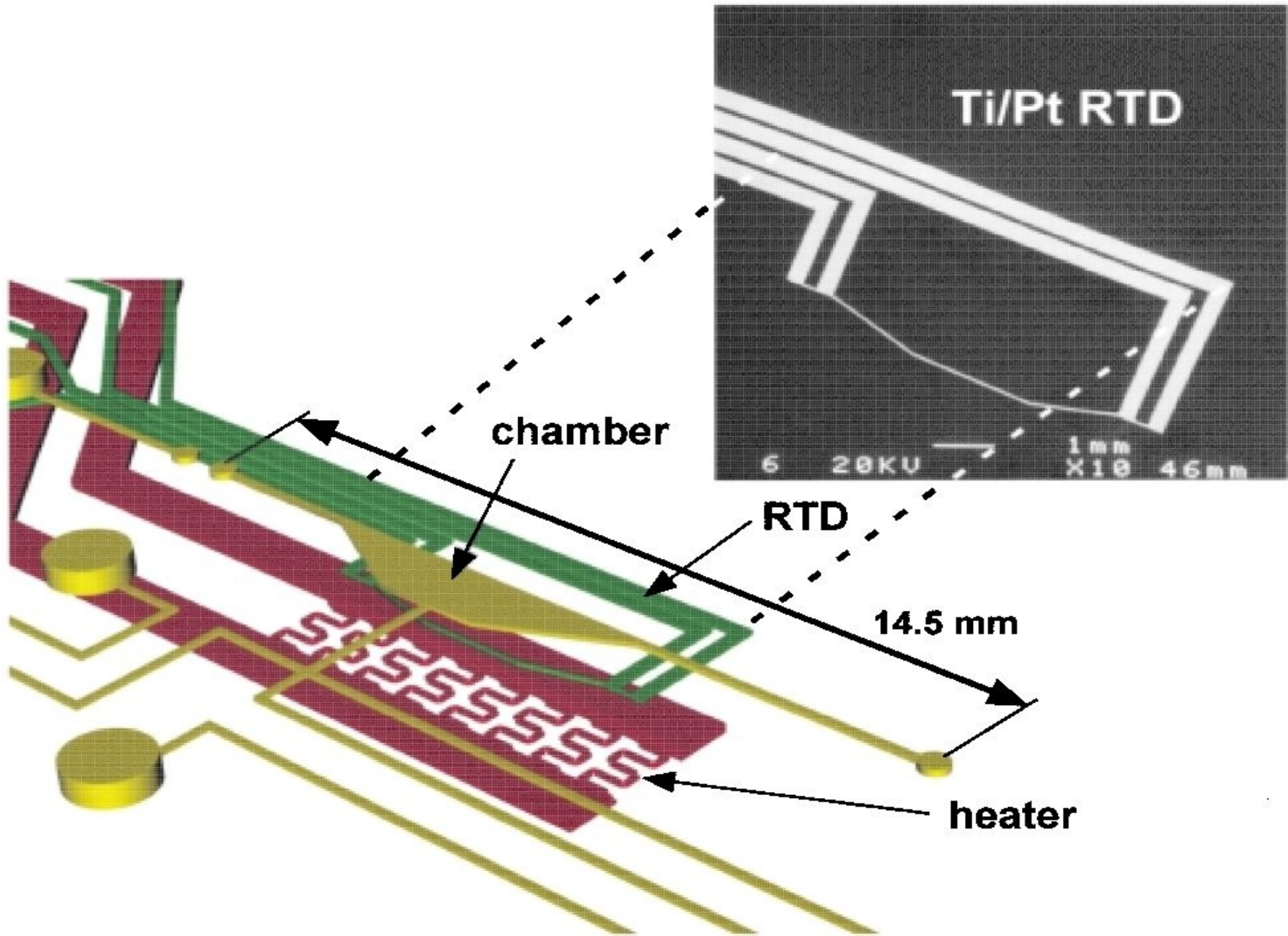
Microfluidic flow process



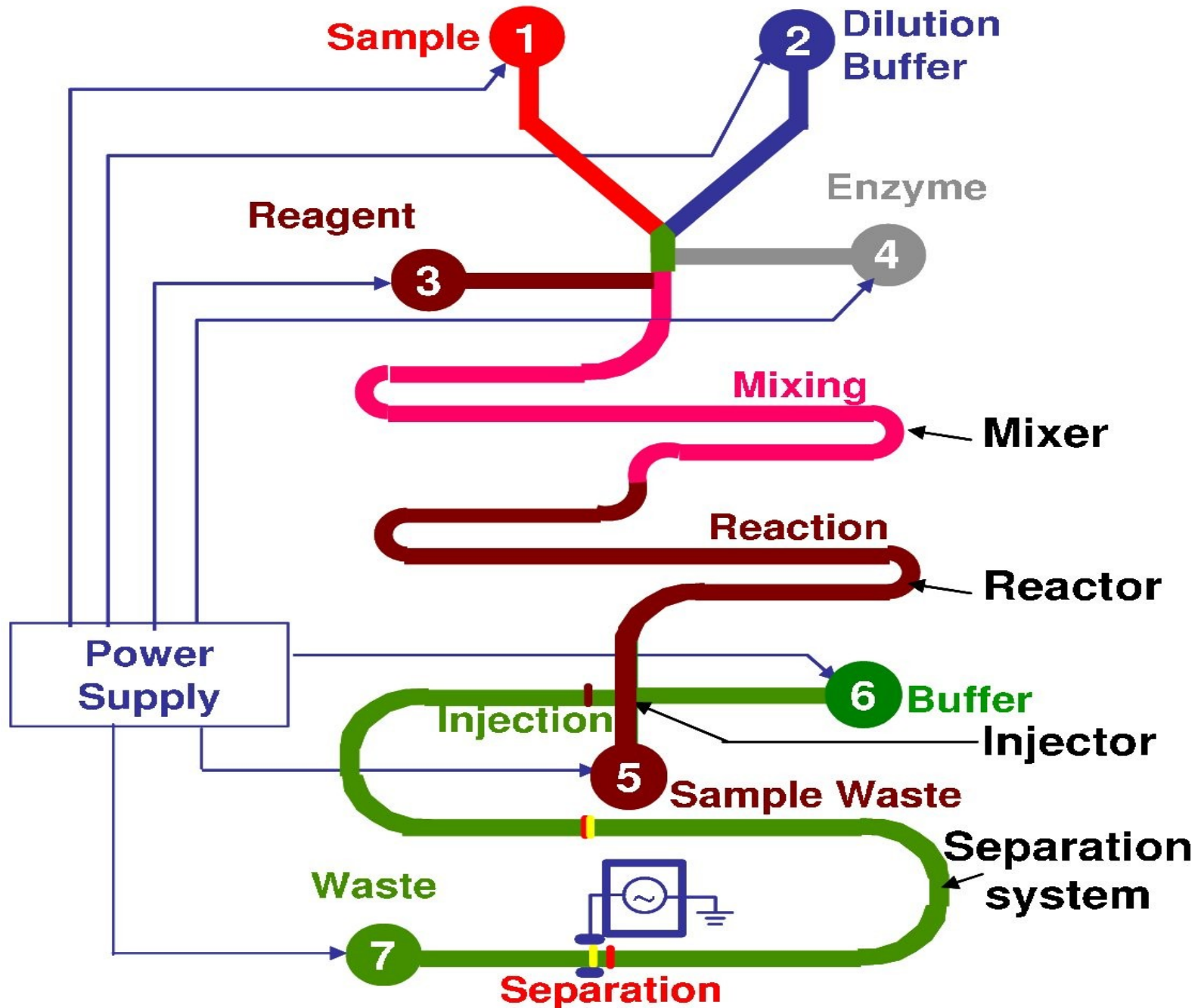
Fully integrated PCR –
Lagally, Emrich,
Mathies 2001 - mask
design



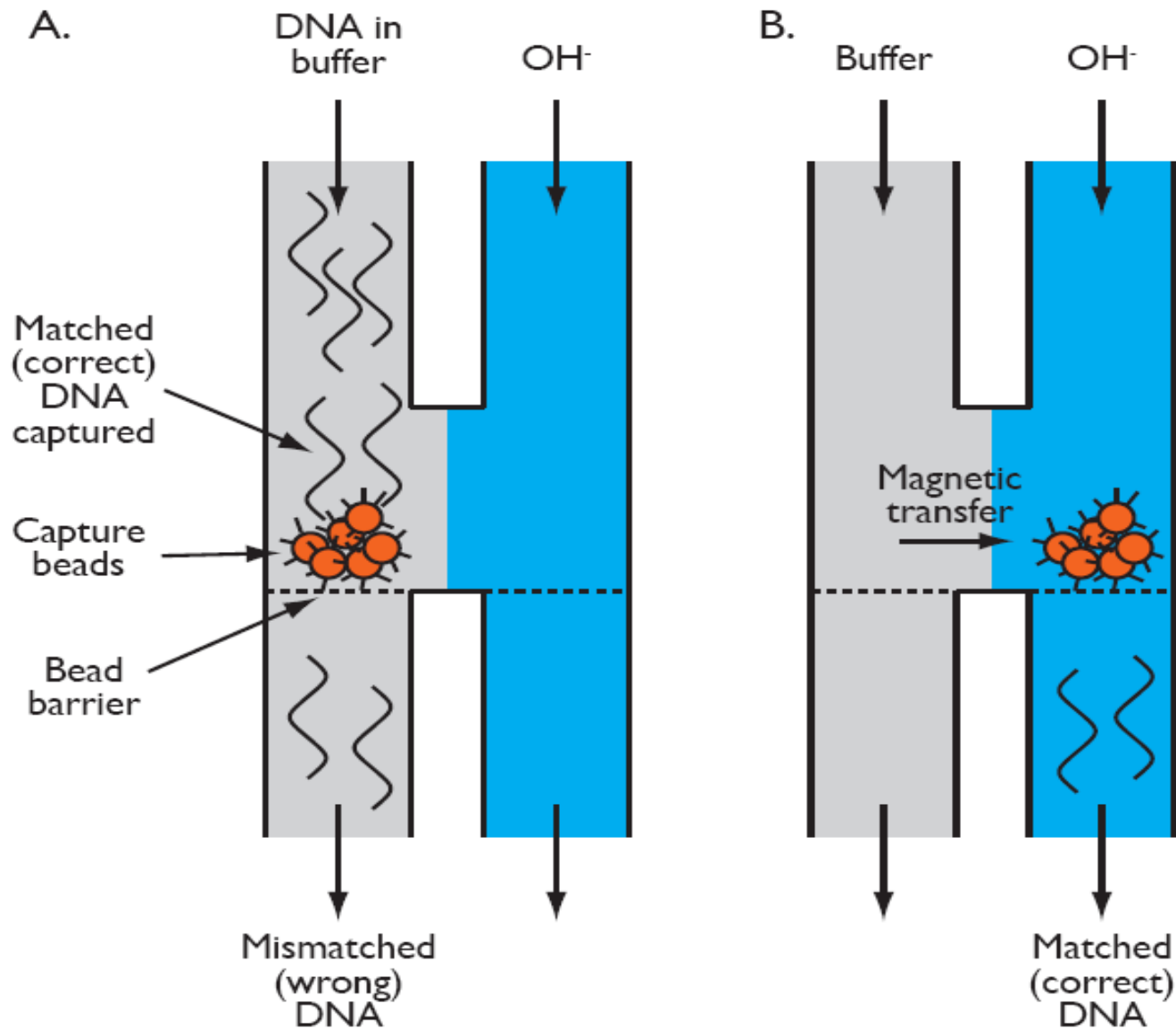
Perspective view of PCR reaction chamber



Molecular-System-on-a-Chip (MsoC)

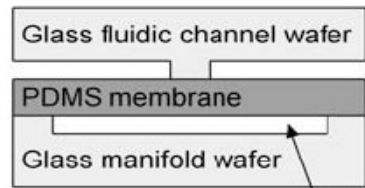


Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - McCaskill

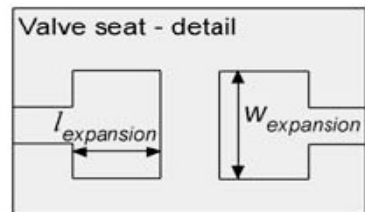
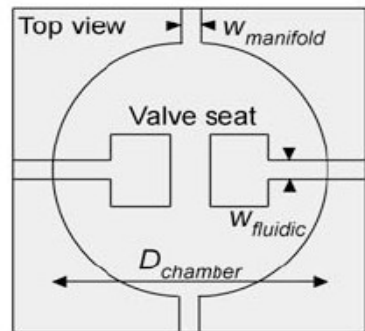
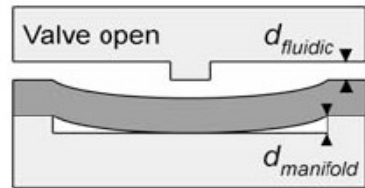


Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - Grover

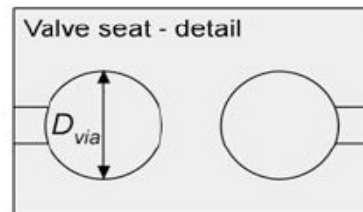
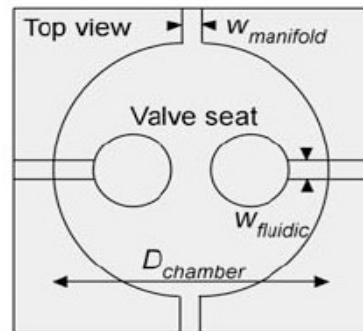
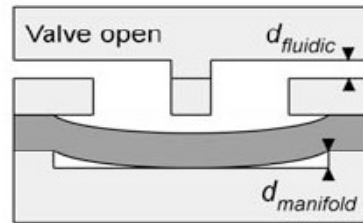
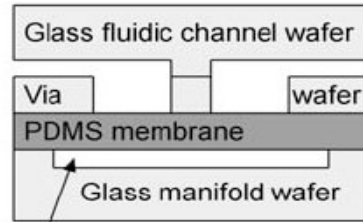
A) 3-layer valve



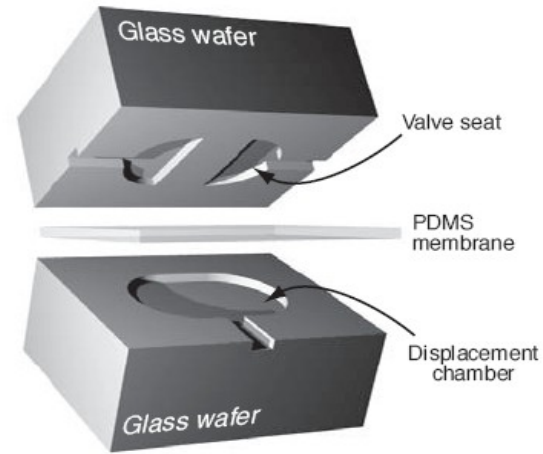
Displacement chamber



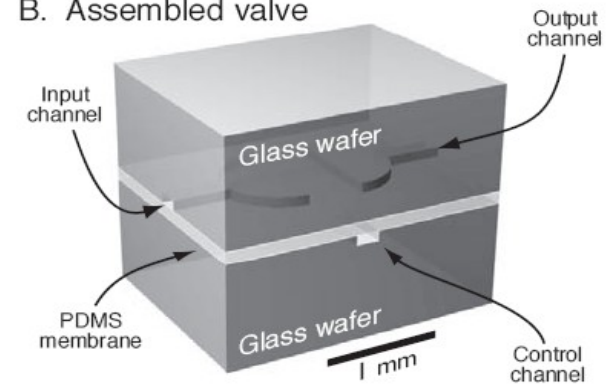
B) 4-layer valve



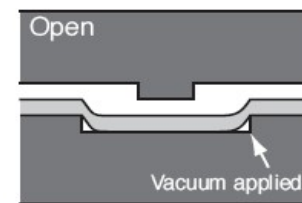
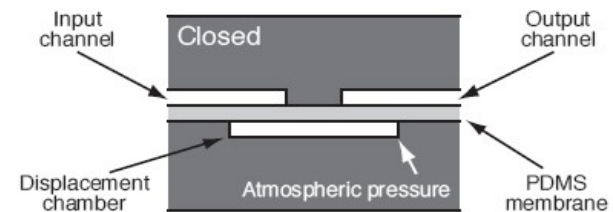
A. Exploded view of single valve



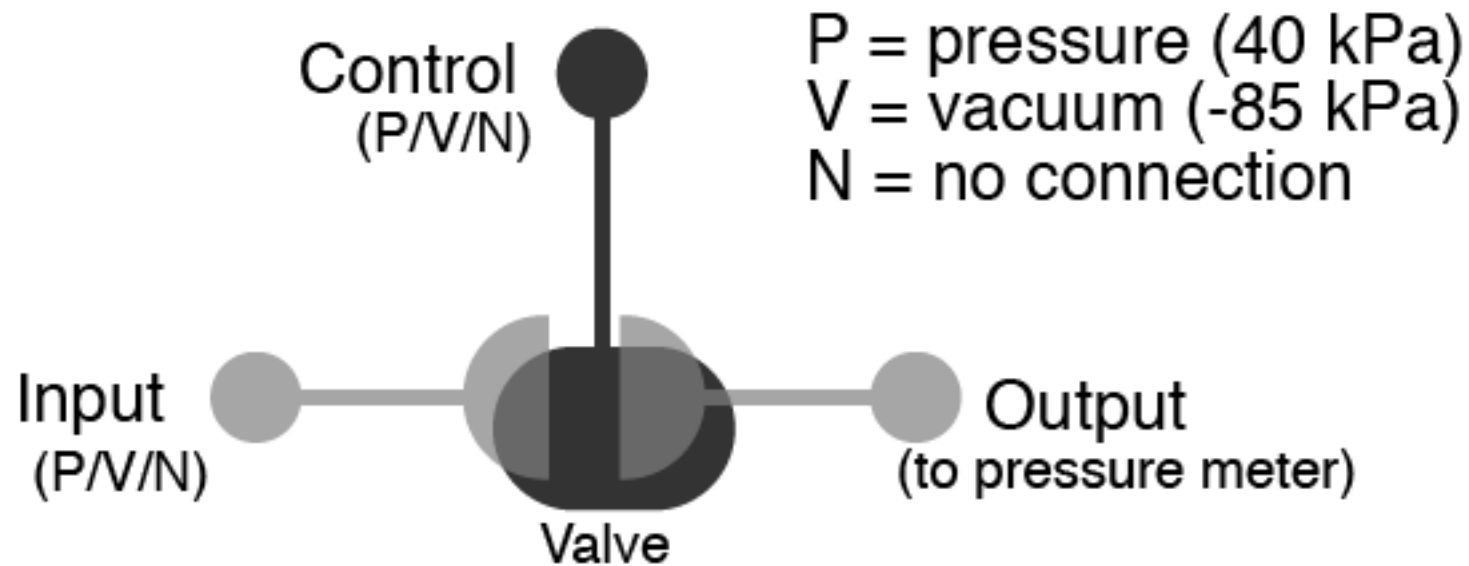
B. Assembled valve



C. Cross-section



Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - Grover



Rule	Maintained at Input (kPa)	Maintained at Control (kPa)	Measured at Output (kPa)
<i>PP</i>	40	40	0
<i>PV</i>	40	-85	40
<i>PN</i>	40	0	40
<i>VP</i>	-85	40	0
<i>VV</i>	-85	-85	-83
<i>VN</i>	-85	0	0

Spełnianie funkcji logicznej

$$y = (x_1 \vee \neg x_2) \wedge (\neg x_1 \vee x_2)$$

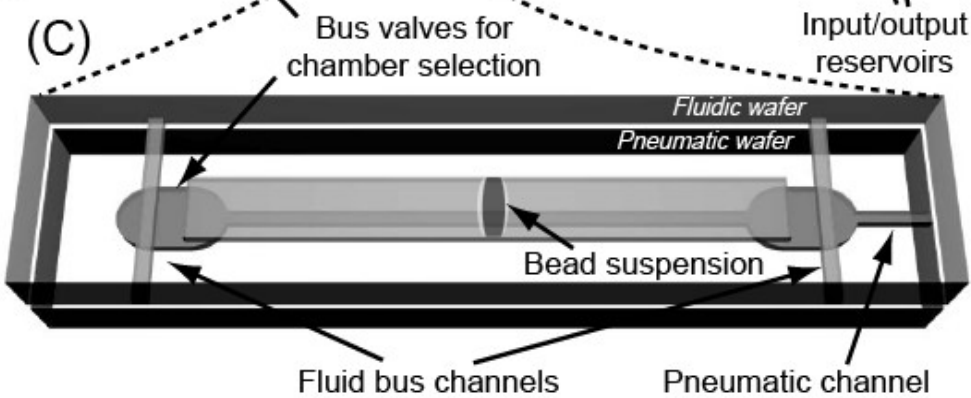
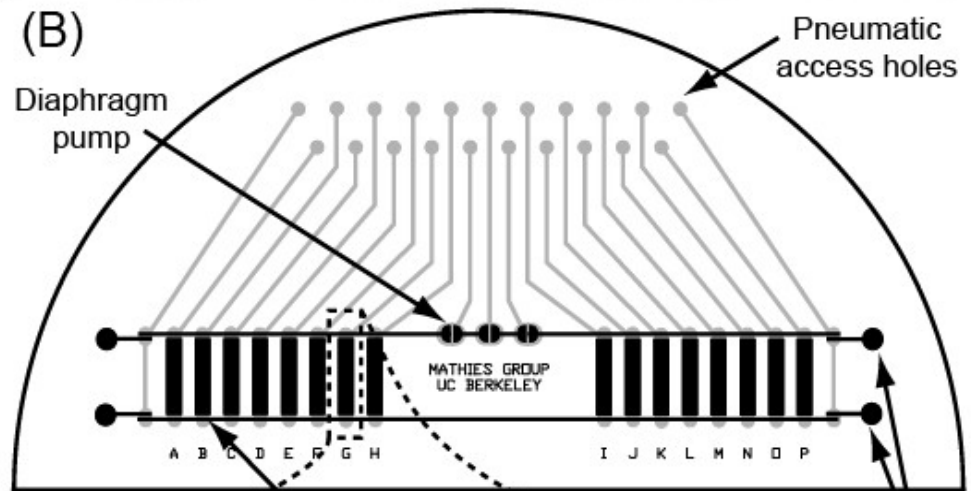
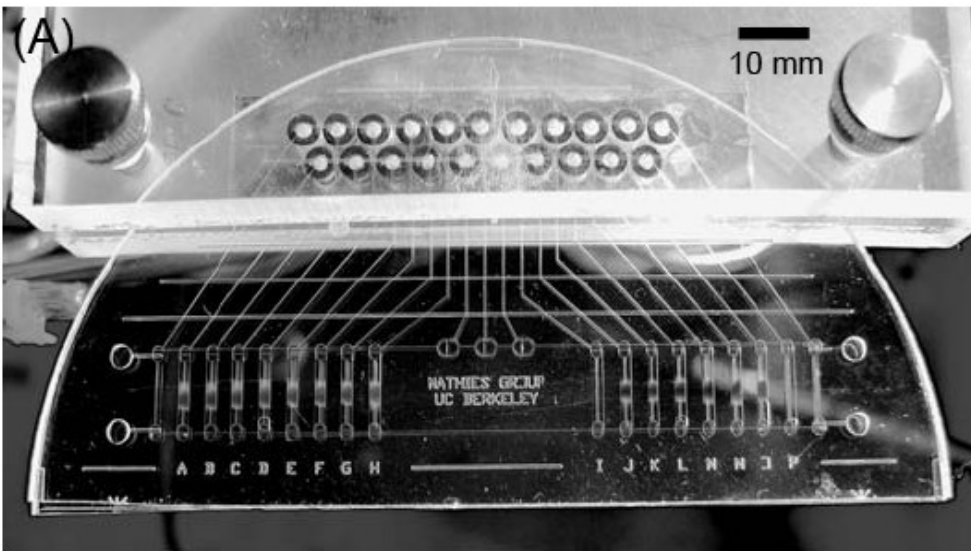
$$\begin{array}{cccccc} 10 & 10 & 10 & 00 & 11 & 11 \\ 11 & 00 & 00 & & & 00 \\ & & 11 & & & \end{array}$$

$$y = (\neg x_0 \vee x_2) \wedge (x_0 \vee x_1) \wedge (\neg x_1 \vee \neg x_2) \wedge (\neg x_0 \vee \neg x_1)$$

Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - Grover

Synthesis ($5' \rightarrow 3'$)	Population members ($5' \rightarrow 3'$)	Computational role
Bio-agTtcWcaWgt ($B_0 = \text{TRUE}$)	Bio-agTtcTcaTgt Bio-agTtcTcaAgt Bio-agTtcAcaTgt Bio-agTtcAcaAgt	captures $B_0 = \text{TRUE}$ (FAM-acWtgWgaAct)
Bio-agWtcTcaWgt ($B_1 = \text{TRUE}$)	Bio-agTtcTcaTgt Bio-agTtcTcaAgt Bio-agAtcTcaTgt Bio-agAtcTcaAgt	captures $B_1 = \text{TRUE}$ (FAM-acWtgAgaWct)
Bio-agWtcWcaTgt ($B_2 = \text{TRUE}$)	Bio-agTtcTcaTgt Bio-agTtcAcaTgt Bio-agAtcTcaTgt Bio-agAtcAcaTgt	captures $B_2 = \text{TRUE}$ (FAM-acAtgWgaWct)
Bio-agAtcWcaWgt ($B_0 = \text{FALSE}$)	Bio-agAtcTcaTgt Bio-agAtcTcaAgt Bio-agAtcAcaTgt Bio-agAtcAcaAgt	captures $B_0 = \text{FALSE}$ (FAM-acWtgWgaTct)
Bio-agWtcAcaWgt ($B_1 = \text{FALSE}$)	Bio-agTtcAcaTgt Bio-agTtcAcaAgt Bio-agAtcAcaTgt Bio-agAtcAcaAgt	captures $B_1 = \text{FALSE}$ (FAM-acWtgTgaWct)
Bio-agWtcWcaAgt ($B_2 = \text{FALSE}$)	Bio-agTtcTcaAgt Bio-agTtcAcaAgt Bio-agAtcTcaAgt Bio-agAtcAcaAgt	captures $B_2 = \text{FALSE}$ (FAM-acTtgWgaWct)
FAM-tcWagWgtWca (all 8 possible values for B_2 , B_1 , and B_0)	FAM-acTtgTgaTct FAM-acTtgTgaAct FAM-acTtgAgaTct FAM-acTtgAgaAct FAM-acAtgTgaTct FAM-acAtgTgaAct FAM-acAtgAgaTct FAM-acAtgAgaAct	input population (FAM-acWtgWgaAct)

Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - Grover



(A) Load capture beads into chambers



(B) Load input DNA into fluidic loop and chamber



(C) Circulate input DNA through selected beads



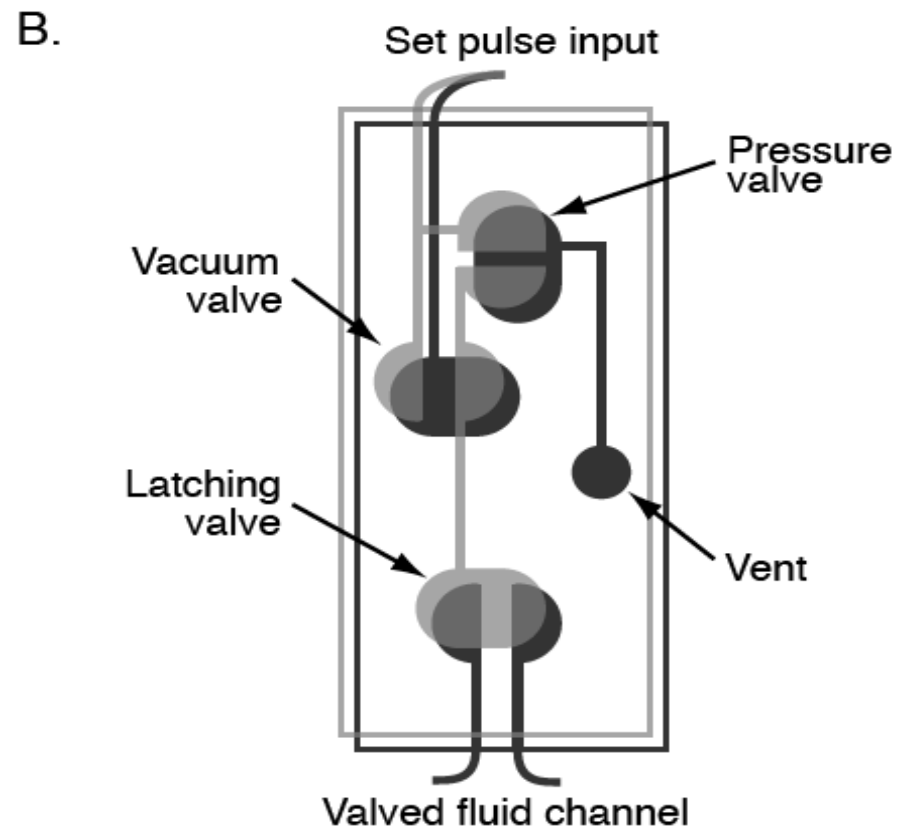
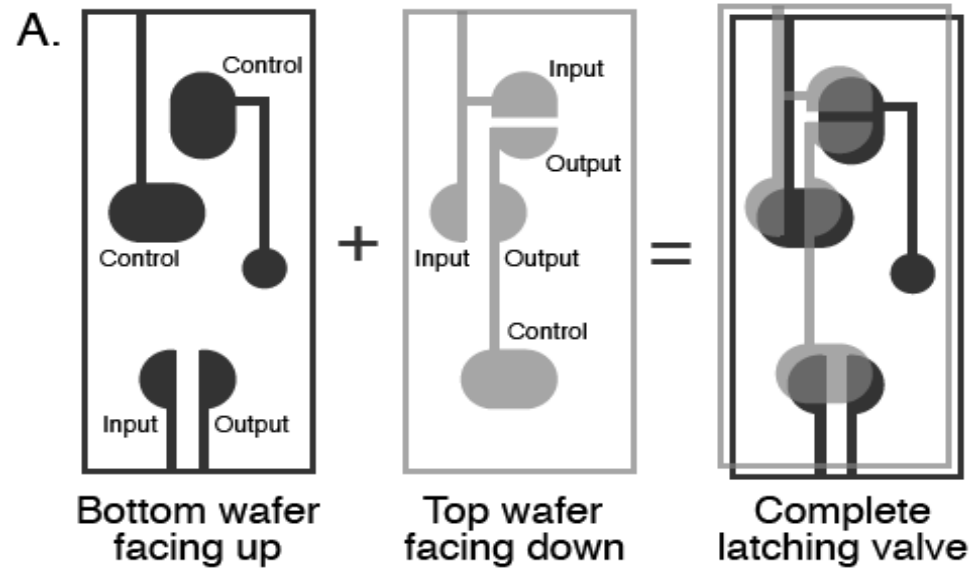
(D) Release and transfer DNA to next capture step



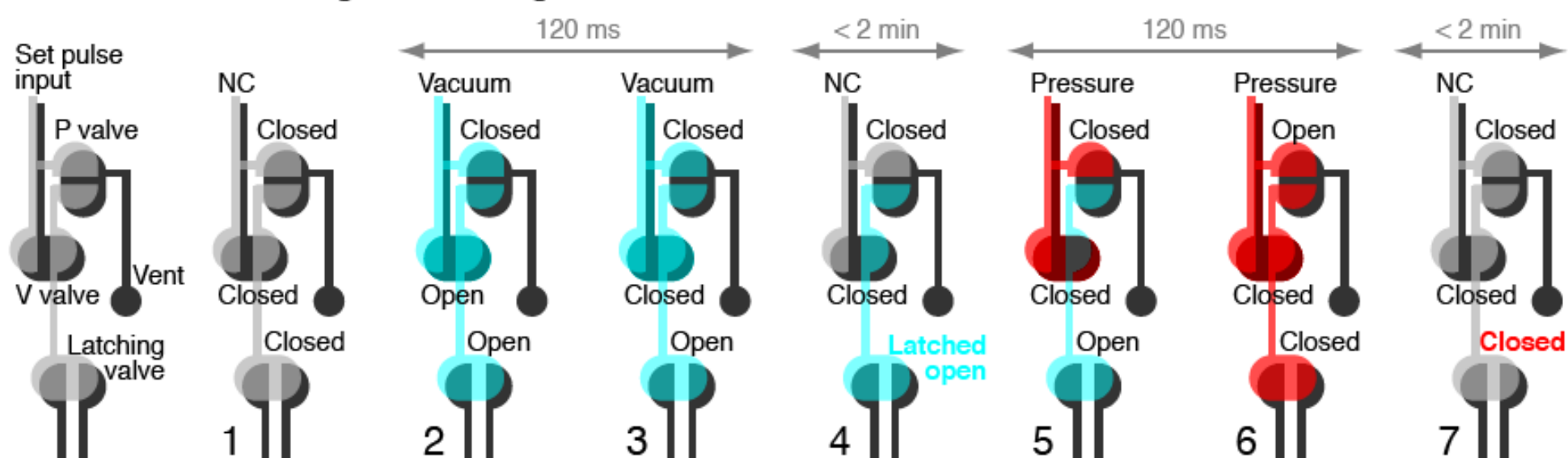
(E) Release and transfer DNA to first readout step



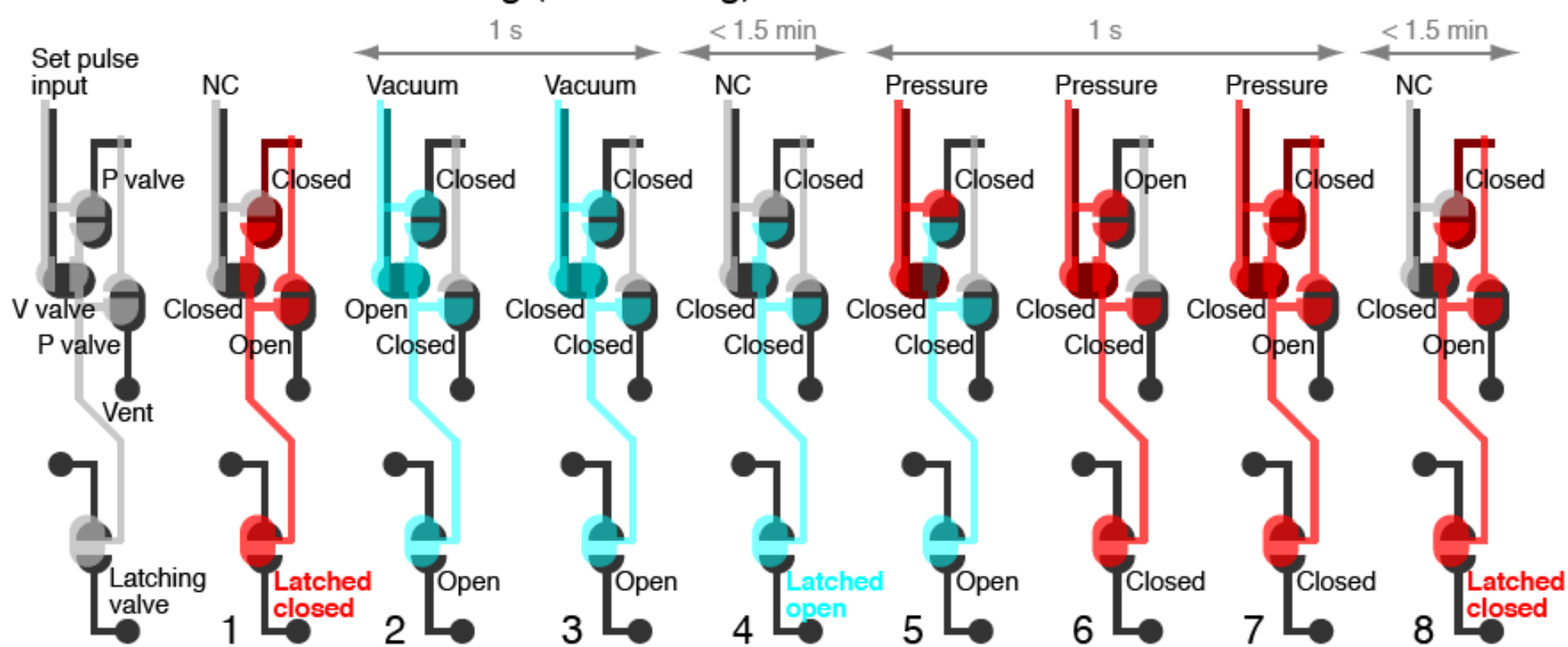
Molecular-System-on-a-Chip (MsoC) - Grover

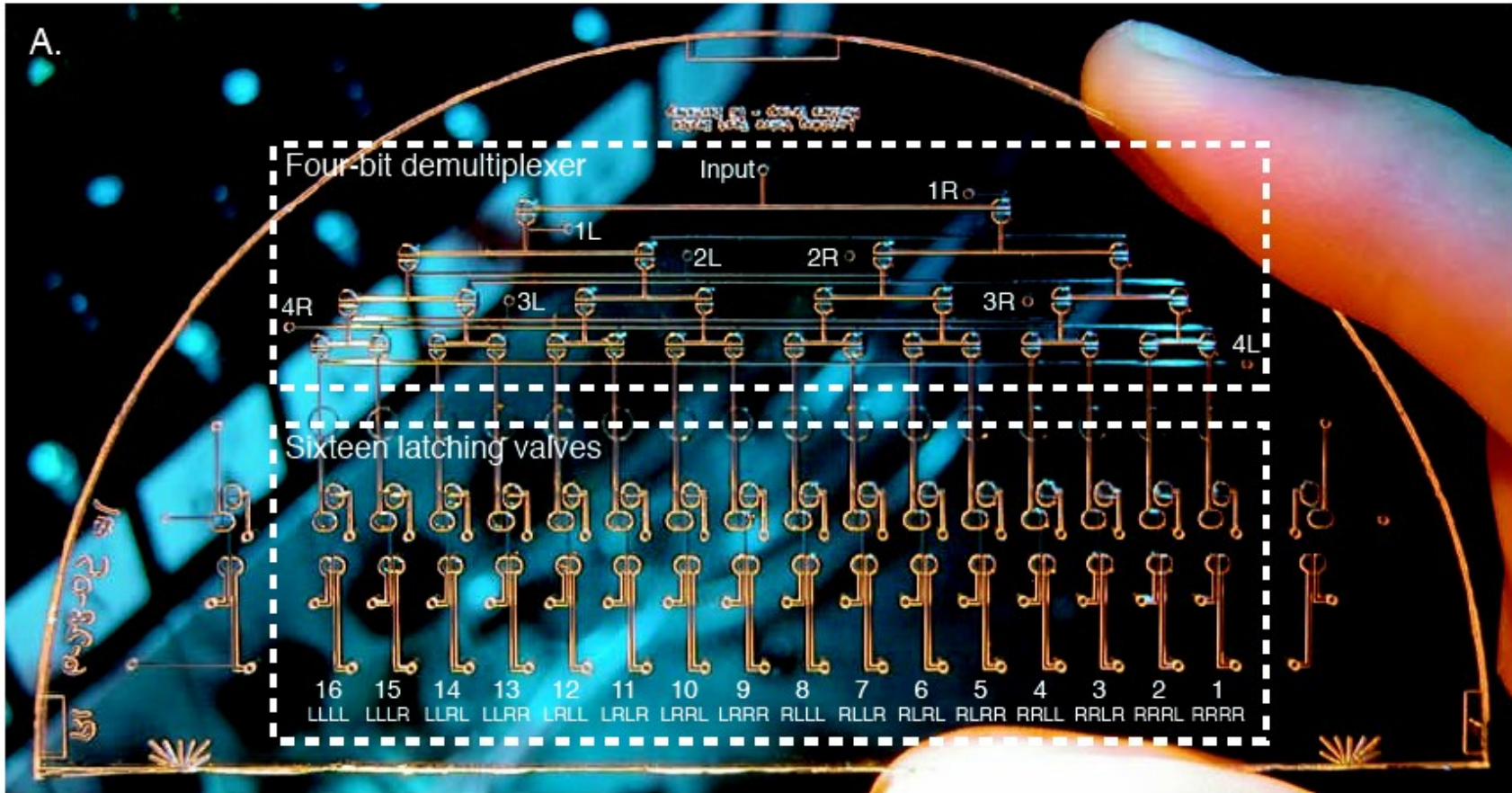


A. Vacuum-latching (V-latching) valve

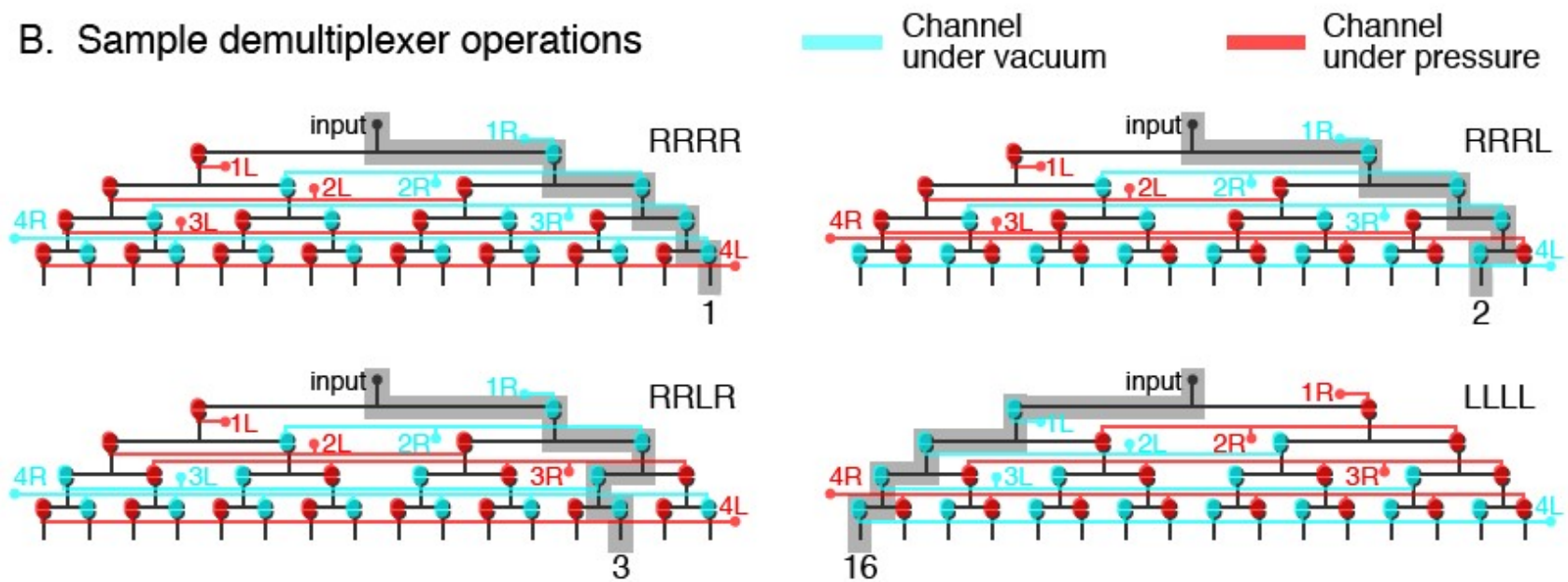


B. Pressure/vacuum-latching (PV-latching) valve





B. Sample demultiplexer operations



Podsumowanie

- Dzięki technologii lab-on-a-chip możliwość przeprowadzania reakcji chemicznych w formie zminiaturyzowanej o dużym stopniu automatyzacji przy jednocześnie niższych kosztach
- Dynamiczny rozwój inżynierii genetycznej i molekularnej diagnostyki medycznej
- Potrzeba opracowania nowych sposobów przetwarzania informacji: przełamywanie barier wynikających z technologii scalonych układów elektronicznych
- Otwiera się nowy interdyscyplinarny obszar badań naukowych – komputery biomolekularne