



Zastosowanie DNA do rozwiązywania złożonych problemów obliczeniowych

Tomasz Kubik¹, Katarzyna Bogunia-Kubik²

¹Instytut Cybernetyki Technicznej, Politechnika Wroclawska, Wroclaw

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Polska Akademia Nauk, Wroclaw

Application of DNA for advanced computing

Summary

It has recently been shown that DNA can serve as a medium to solve computationally complex problems. So far two kinds of DNA computation have been proposed. One, called *in vitro* computation, requires synthesising particular sequences of DNA (according to the problem) and letting them react in "a test tube", while the other, an *in vivo* approach, makes use of the properties of living cells and organisms to solve computational problems at the DNA level. This paper describes the principles of DNA based computation and shows some examples of *in vitro* and *in vivo* computational approaches. In addition, contrasting views about the usefulness of molecular computation are presented.

Key words:

DNA, DNA based computation, *in vivo* and *in vitro* computational approaches.

1. Wstęp

Odkrycie przez Watsona i Cricka (1) dwuniciowej struktury kwasu deoksyrybonukleinowego DNA (*deoxyribonucleic acid*) oraz opracowanie przez Saiki i wsp. (2) metody powielania fragmentów DNA za pomocą amplifikacji z użyciem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – *polymerase chain reaction*) otworzyły nowe drogi rozwoju dla szeregu dyscyplin naukowych. W szczególności sposób osiągnięcia te wpłynęły na rozwój technik biologii molekularnej, na których praktyczne zastosowanie w biotechnologii,

Adres do korespondencji

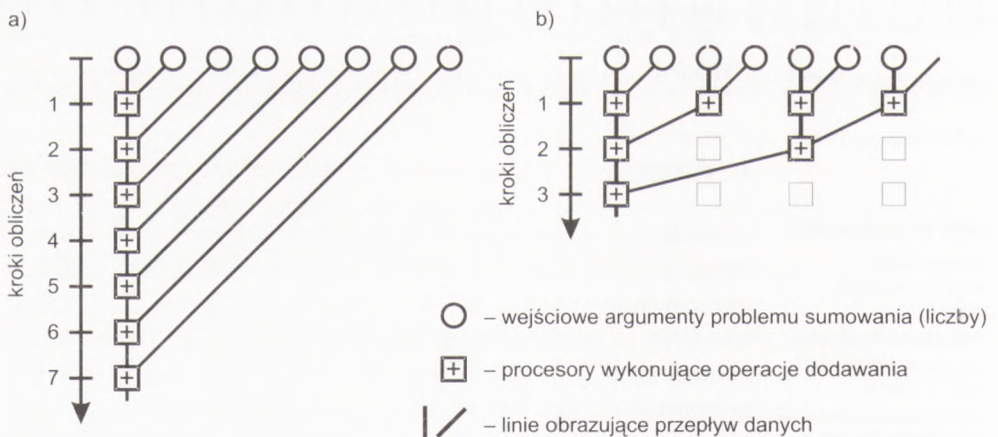
Tomasz Kubik,
Instytut Cybernetyki
Technicznej,
Politechnika Wroclawska,
ul. Janiszewskiego 11/17,
50-372 Wroclaw.

biotechnologia

diagnostyce medycznej i wielu innych dziedzinach nauk biologicznych nie trzeba było długo czekać. Upowszechnienie metody PCR stało się motorem badań nad opracowaniem nowych i ulepszeniem istniejących urządzeń wykorzystywanych do przeprowadzenia łańcuchowej reakcji polimerazy oraz analizy zamplifikowanych fragmentów DNA. Jednym z nurtów wypływających z tej samej dziedziny stały się badania nad wykorzystaniem cząsteczek DNA do rozwiązywania złożonych problemów obliczeniowych. Motywacją do ich podjęcia był niezwykle duży paralelizm cechujący reakcje na tych cząsteczkach. Mechanizm ten wzbudził nadzieje na opracowania algorytmów charakteryzujących się zmniejszoną złożonością obliczeniową w porównaniu do tradycyjnie implementowanych algorytmów.

2. Zastosowanie DNA do obliczeń

Złożoność danego problemu obliczeniowego określa się czasem potrzebnym do znalezienia jego rozwiązania. Zasadniczo wyróżnia się dwie grupy problemów: zagadnienia rozwiązywalne w czasie wielomianowym (problemy P) oraz te, dla których rozwiązania w tym czasie nie znaleziono (problemy NP-zupełne). Problem jest rozwiązywalny w czasie wielomianowym, jeżeli istnieje algorytm rozwiązujący go w czasie $T < N^k$ dla pewnego k , gdzie N jest rozmiarem danych. Weźmy dla przykładu obliczenia sumy N liczb, gdzie $N = 2^m$. Przyjmując, że każda operacja sumowania zajmuje jedną jednostkę czasu, w przypadku obliczeń sekwencyjnych (wykonywanych na jednym procesorze) złożoność tego problemu wyrazić można wielomianem $N-1$. W przypadku obliczeń równoległych (wykonywanych na $N/2$ procesorach) złożoność tego problemu redukuje się do wartości $\log_2(N)$. Na rysunku 1 pokazano



Rys. 1. Schematy dodawania: a) sekwencyjny (1 procesor); b) równoległy (4 procesory).

schemat sumowania 8 liczb. W przypadku sekwencyjnym operacja ta zajmuje 7 jednostek czasu (potrzeba 7 kroków, aby otrzymać rozwiązanie), zaś w przypadku równoległym – 3 jednostki. Oczywiście, im mniejsza jest złożoność obliczeniowa algorytmu, tym lepszy jest algorytm. Uważa się, że złożone problemy obliczeniowe to zagadnienia, dla których trudno jest znaleźć rozwiązanie w czasie wielomianowym.

Jedną z najefektywniejszych dróg prowadzących do obniżenia złożoności obliczeniowej algorytmów jest zastosowanie obliczeń równoległych. Widać to wyraźnie na podanym przykładzie. Jednak niezwykle trudno jest zbudować elektroniczne urządzenia zapewniające wysoki stopień równoległości przetwarzania. Właśnie z tej racji genetyczne technologie, pozwalające równocześnie operować na milionach cząsteczek DNA, stały się obiektem zainteresowań informatyki.

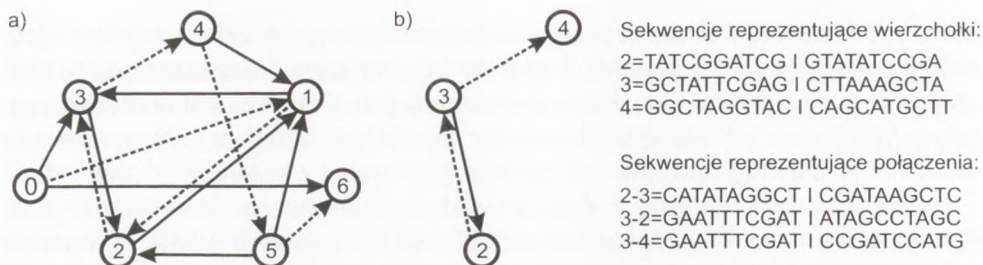
2.1. *In vitro* obliczenia na poziomie DNA

Zasada działania tradycyjnych komputerów opiera się na przekazywaniu sygnałów logicznych poprzez specjalnie zaprojektowaną do tego celu sieć połączeń i bramek. Sygnały te mają formę elektrycznych impulsów, których poziom napięcia jest odpowiednio interpretowany jako logiczne 0 lub 1. Programy komputerowe to zestawy słów składających się właśnie z takich zer i jedynek, które przesyłane są do układów elektronicznych komputera sterujących jego pracą.

Obliczenia z wykorzystaniem DNA mają zupełnie odmienny charakter. W ich przypadku słowa mają postać specyficznych sekwencji DNA, „obliczenia” zaś zachodzą w wyniku biochemicznych reakcji. Aby doszło do jakichkolwiek „obliczeń” specyficzne sekwencje DNA muszą być najpierw zsyntetyzowane w osobnym procesie (odpowiednio do zdefiniowanego problemu), a następnie poddane reakcji w „probówce” (reakcje te przebiegają w roztworze lub też na powierzchni szkła lub silikonu, gdzie immobilizowane są nici DNA). Wykorzystanie cząsteczek kwasów nukleinowych do przeprowadzania tego typu obliczeń określane jest mianem obliczeń *in vitro*. W 1994 r. Adelman (3) jako pierwszy przeprowadził doświadczenie pokazujące praktyczne wykorzystanie DNA do tego celu. Bazując na DNA rozwiązał on problem ścieżki Hamiltona w grafie o 7 wierzchołkach.

Problem ścieżki Hamiltona jest szczególnym przypadkiem NP-zupełnego problemu komiwojażera, w którym poszukuje się najkrótszej drogi przechodzącej przez wszystkie wierzchołki grafu, przy czym droga ta może przejść przez każdy z nich tylko raz. W przypadku rozważanym przez Adelmana graf składał się z 7 wierzchołków z określonym wierzchołkiem początkowym i końcowym (rys. 2a). Naiwny algorytm rozwiązujący problem ścieżki Hamiltona polega na wygenerowaniu wszystkich możliwych ścieżek (dla grafu o n wierzchołkach może ich być $n!$) i sprawdzeniu, która z nich spełnia postawione warunki.

Dla analizowanego przez Adelmana grafu znalezienie rozwiązania jest praktycznie trywialne i można byłoby je otrzymać za pomocą kartki i ołówka, nie mówiąc już



Rys. 2. Graf z problemu rozważanego przez Adelmiana (3): a) graf z zaznaczoną linią przerywaną ścieżką Hamiltona; b) fragment grafu z sekwencjami DNA reprezentującymi poszczególne wierzchołki i połączenia.

o komputerach. Naukowa siła przeprowadzonego przez niego eksperymentu wynika z odkrycia możliwości, jakie kryją obliczenia na poziomie DNA. W omawianym eksperymencie Adelman skonstruował dwie pule 20-nukleotydowych sekwencji reprezentujących, odpowiednio, poszczególne wierzchołki grafu i połączenia między nimi. Dla przykładu, połączenie pomiędzy wierzchołkiem 2 i 3 reprezentowane było przez specyficzny oligonukleotyd, składający się z sekwencji komplementarnej do 10 ostatnich nukleotydów odpowiadających wierzchołkowi 2 i 10 pierwszych nukleotydów odpowiadających wierzchołkowi 3 (rys. 2b). Podobnie skonstruowane zostały 20-nukleotydowe sekwencje reprezentujące pozostałe wierzchołki i połączenia.

Po tych przygotowaniach Adelman przystąpił do „obliczeniowej” części eksperymentu. Po wstępnej ligacji użył on reakcji PCR do amplifikacji wszystkich możliwych połączeń zaczynających się na wierzchołku 0 i kończących się na wierzchołku 6. Przeprowadzona następnie elektroforeza otrzymanych produktów pozwoliła mu wyodrębnić sekwencje o długości odpowiadającej ścieżce przebiegającej przez 7 wierzchołków.

Kolejnym etapem analizy było wyselekcjonowanie tych ścieżek (sekwencji), które przebiegały przez każdy z 7 wierzchołków dokładnie raz. Ta część eksperymentu wymagała wielokrotnych hybrydyzacji z wykorzystaniem odpowiednich paneli nukleotydowych sekwencji immobilizowanych na kulkach magnetycznych. Każda ścieżka (sekwencja) jaka pozostała po tej analizie stanowiła rozwiązanie analizowanego problemu. Reasumując, aby rozwiązać jedno kombinatoryczne zagadnienie Adelman wykorzystał: syntezę fragmentów DNA, ligację, amplifikację z użyciem PCR, elektroforezę, hybrydyzację oraz sekwencjonowanie fragmentów DNA wyodrębnionych w wyniku wielostopniowej analizy. Całe doświadczenie, mimo że trwało aż siedem dni, udowodniło, że za pomocą DNA można dokonywać obliczeń.

Podążając kierunkiem Adelmiana, Lipton (4) przeprowadził szereg eksperymentów, w których zademonstrował bazujące na DNA rozwiązanie NP-zupełnego problemu oceny prawdziwości wyrażeń logicznych. Problem ten polega na sprawdze-

niu, czy dla danego wyrażenia logicznego istnieje takie dopasowanie wartości występujących w nim zmiennych, aby samo wyrażenie miało wartość logicznej prawdy (lub fałszu). Na przykład, dla wyrażenia $(A \text{ OR } \sim B \text{ OR } C) \text{ AND } (B \text{ OR } \sim C)$, gdzie \sim oznacza logiczne zaprzeczenie, OR – alternatywę, a AND – koniunkcję, jednym z rozwiązań jest $A = 1, B = 1, C = 0$. Problemy oceny prawdziwości wyrażen logicznych w literaturze angielskiej określane są jako *SAT problems*.

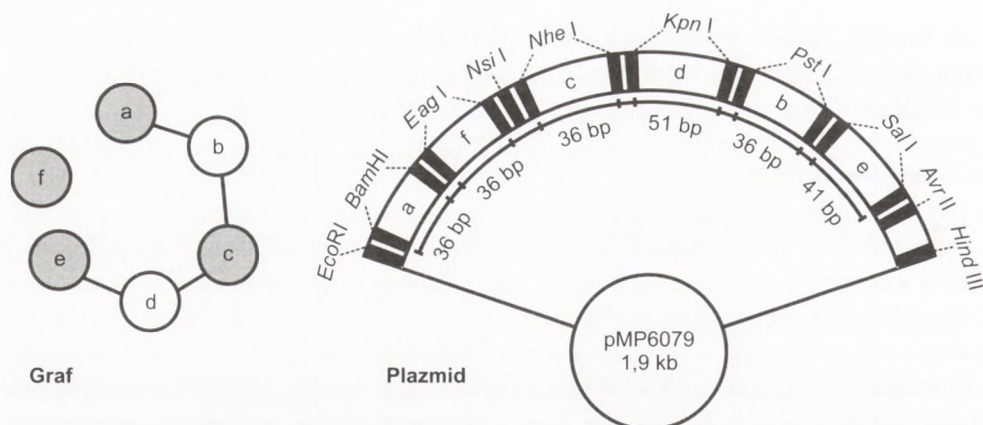
Powodzenie eksperymentów, w których wykorzystywano fragmenty DNA do obliczeń wzbudziło w świecie naukowym zainteresowanie samymi właściwościami cząsteczek kwasów nukleinowych oraz zrodziło nadzieję na nowe ich zastosowanie. Seeman i wsp. (5-7) przeprowadzili badania nad cząsteczkami DNA analizując, m.in., ich drugo- i trzeciorzędową strukturę oraz tworząc specyficzne układy zligowanych fragmentów nici DNA. Bazując na DNA zaproponowali oni metodę służącą do rozwiązania złożonego problemu XOR (*cumulative XOR calculations*) (8). W metodzie tej wykorzystali odpowiednio skonstruowane fragmenty DNA oraz szereg technik oferowanych przez biologię molekularną, w tym: ligację, PCR, cięcie enzymami restrykcyjnymi i elektroforezę.

Inny przykład obliczeń, których podstawę stanowiły cząsteczki DNA, zademonstrowali Ouyang i wsp. (9) oraz van Noort i McCaskill (10). Oba przypadki dotyczyły NP-zupełnego problemu maksymalnej kliky w grafie. Problem ten polega na znalezieniu w grafie najliczniejszego podzbioru jego wierzchołków, charakteryzującego się tym, że pomiędzy każdą parą zawartych w nim wierzchołków istnieje połączenie. W naiwnej postaci algorytm poszukiwania maksymalnej kliky polega na zbudowaniu wszystkich podzbiorów zbioru wierzchołków grafu tworzących klikę (tj. podzbiorów, w których wierzchołki połączonych na zasadzie każdy z każdym) i ocenie, który z nich jest największy.

Metoda Ouyanga i wsp. (9) oparta była na syntezie 64. liniowych cząsteczek dwuniciowego DNA, które poddawano analizie poprzez selektywne cięcie enzymami restrykcyjnymi w kolejnych parach testowanych próbek. Najkrótsze fragmenty DNA pozostałe po analizie definiowały wynik obliczeń.

Propozycja przedstawiona przez van Noorta i McCaskilla (10) zilustrowana była przykładem rozwiązania problemu maksymalnej kliky dla grafu o pięciu wierzchołkach. Jej autorzy nie tylko skonstruowali odpowiednie sekwencje DNA, lecz także zbudowali cały mikroreaktor, w którym zachodziły poszczególne reakcje hybrydyzacji analizowanych nici DNA z selekcjonującymi sekwencjami DNA immobilizowanymi na magnetycznych kulkach. Każda analizowana sekwencja kodowała w sposób binarny poszczególne podzbiory wierzchołków grafu, przy czym za 0 (lub 1) uważany był cały fragment sekwencji, a nie tylko pojedyncza para zasad. Końcowy efekt selekcji stanowił rozwiązanie. Było ono obserwowane przez kamery CCD i mikroskop.

Kolejne ciekawe podejście do rozwiązywania problemów pochodzących z teorii grafów zaproponowali Head i wsp. (11). Zademonstrowali je na przykładzie problemu maksymalnego zbioru niezależnego (MIS – *Maximum Independent Set*). W pro-



Rys. 3. Graf oraz schemat plazmidu, na którego przykładzie Head i wsp. (11) rozwiązali problem maksymalnego podzbioru niezależnego (zaciemnione wierzchołki grafu reprezentują maksymalny podzbiór niezależny).

blemie tym poszukuje się odpowiedzi na pytanie: Jaka jest maksymalna liczba niezależnych (czyli nie połączonych krawędzią) wierzchołków danego grafu? W zaproponowanej metodzie oparto się na odpowiednio skonstruowanych plazmidach. Wprowadzone do plazmidów sekwencje DNA, ograniczone przez swoistą parę miejsc restrykcyjnych (rys. 3), odpowiadały 6 wierzchołkom analizowanego grafu. Aby uzyskać rozwiązanie Head i wsp. sukcesywnie, dla każdej z 4 par wierzchołków reprezentujących połączenia w grafie: dzielili roztwór z plazmidami na dwie części; poprzez użycie enzymów restrykcyjnych usuwali sekwencję reprezentującą, odpowiednio, jeden z wierzchołków z jednej części, drugi z wierzchołków z części drugiej; obie części ze zmodyfikowanymi plazmidami na powrót łączyli w całość. Wynikowy roztwór zawierał plazmidy reprezentujące wszystkie podzbiory niezależne analizowanego grafu. Poszukiwane rozwiązanie przyniosła ostateczna selekcja plazmidów. W jej wyniku odczytano, że maksymalny podzbiór niezależny składa się z 4 wierzchołków. W jego skład wchodziły wierzchołki a, c, e, oraz f (rys. 3).

Wspomniana praca (11) nie jest jedynym przykładem na powierzenie plazmidom roli nośnika informacji. Plazmidów użyto również do rozwiązania problemu kolorowania grafu (12) (była to modyfikacja metody Head i wsp.). Zastosowano je także do reprezentowania bazy wiedzy w postaci reguł: *jeśli ... to ...* (13). W ostatnim przypadku była to próba biologicznej implementacji schematu wnioskowania obowiązującego w systemach ekspertowych. Na podobnej zasadzie, choć już bez plazmidów, dokonano molekularnej implementacji odpowiedników elektronicznych bramek logicznych (14). W tym miejscu warto zauważyć, że do rozwiązywania trudnych problemów obliczeniowych wykorzystuje się nie tylko dwuniciowe sekwencje DNA, ale także jednoniciowe cząsteczki tego kwasu (15) oraz cząsteczki RNA (16,17).

2.2. *In vivo* obliczenia na poziomie DNA (na poziomie żywej komórki)

Obliczenia na poziomie DNA przeprowadzone przez Adelmanna i wielu jego następców określane są mianem *in vitro*. Jeszcze bardziej ekscytujące, jak się wydaje, są inicjatywy wykorzystania właściwości komórek i żyjących organizmów do przeprowadzania obliczeń zaproponowane przez innych badaczy. Zaproponowane przez nich metody opierają się nie tyle na wykorzystaniu samych cząsteczek DNA, co na zaimplementowaniu obliczeniowych algorytmów w obrębie „żyjącej komórki”. Podejście to nosi miano analizy *in vivo*.

Za przykład analizy *in vivo* posłużyć może praca Matsuno i wsp. (18), w której zaproponowano biologiczny odpowiednik logicznych funkcji $T(X) = X$ oraz $F(X) = \sim X$. Istotą zaprezentowanego pomysłu jest wykorzystanie dwóch biologicznych procesów – ekspresji genu i syntezy białka. Jego autorzy posłużyli się biologicznymi właściwościami bakterii *Escherichia coli* do kontrolowanej przez lac-operon syntezy enzymu beta-galaktozydazy. Sygnałem wejściowym w eksperymencie (argumentem funkcji F lub T) była obecność substancji indukującej IPTG w otoczeniu bakterii (logiczne 1) lub jej brak (logiczne 0). Wyjściem (wartością funkcji T lub F) była synteza wspomnianego białka (logiczne 1) lub jej brak (logiczne 0). W eksperymencie użyto dwóch typów komórek *E. coli* wyprodukowanych w procesie rekombinacji genetycznych. W jednym z nich, oznaczonym jako T (odpowiednio do funkcji logicznej T), beta-galaktozydaza powinna być produkowana w obecności IPTG i nie powinno dojść do ekspresji tego białka przy braku IPTG. Drugi typ komórek, oznaczony jako F (odpowiednio do funkcji logicznej F), nie powinien produkować beta-galaktozydazy w obecności IPTG, ale przy braku tej indukującej substancji. Obie linie komórkowe poddano hodowli w podobnych warunkach, umieszczając (lub nie) w pożywce odpowiednią ilość IPTG. Po hodowli przeprowadzono pomiar aktywności wyprodukowanego enzymu – beta-galaktozydazy. Uzyskano spodziewane wyniki analizy, czyli wysoką aktywność enzymu wyprodukowanego przez komórki linii T w obecności IPTG oraz przez komórki linii F przy braku tego induktora. Niskie aktywności charakteryzowały enzym wyprodukowany przez komórki linii T hodowane w pożywce pozbawionej IPTG oraz komórki linii F hodowane z IPTG.

Warto też może wspomnieć o innych interesujących doniesieniach na temat obliczeń *in vivo* na poziomie DNA, jak propozycja Enga (19) rozwiązania problemu SAT 3CNF z wykorzystaniem algorytmu *in vivo* (podobieństwo do problemu SAT, jednak przedstawia się go w nieco innej reprezentacji), czy też projekt molekularnych przełączników opartych na DNA (20) lub RNA/rybozymach (21).

3. Wady i zalety matematycznych obliczeń na poziomie DNA

Użycie DNA [ostatnio również RNA (16,17)] do rozwiązywania problemów obliczeniowych, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, pokazuje, w jaki sposób wiedza wy-

wodząca się z biologii molekularnej i genetyki może być przeniesiona na dotąd obcą sobie dziedzinę. Jednak, mimo uznanych już osiągnięć, praktyczne korzyści płynące z wykorzystania DNA w nowej roli pozostają wciąż nieokreślone. Ponieważ większość przeprowadzonych do tej pory prac ma teoretyczny charakter, trudno jest dokonać ostatecznej oceny nowego podejścia. Co prawda, w części z prac sugeruje się, że obliczenia na poziomie DNA są szybsze, wymagają mniej energii, mają większy potencjał składowania informacji oraz równoczesnego przeprowadzania większej liczby operacji niż obliczenia dokonywane przez konwencjonalny komputer (22,23), jednak milcząco pomija się przy tym koszty związane m.in. z samym przygotowaniem fragmentów DNA.

Do tej pory jeszcze żaden bardziej złożony problem nie został zakodowany w DNA i rozwiązany z wykorzystaniem metod biologii molekularnej (24). W prowadzonych dotąd badaniach poszukuje się raczej problemu, który pasowałby do obowiązującego schematu obliczeń na poziomie DNA, a nie podejmuje się prób wypracowania nowych metod analizy. Schemat ten opiera się zwykle na generacji wszystkich możliwych rozwiązań dla danego zagadnienia i następującej później pozytywnej selekcji. Selekcja może dotyczyć zarówno pojedynczych rozwiązań, jak i całych ich zestawów spełniających określone kryterium. Ostateczna interpretacja otrzymanych rezultatów odbywa się już osobno, na przykład poprzez sekwencjonowanie reprezentowanych przez DNA rozwiązań. W schemacie tym, jak widać, wyklucza się użycie DNA do rozwiązania *stricte* arytmetycznych zagadnień. Jednakże pewne eksperymenty z DNA jako medium do sumowania całkowitych liczb nieujemnych zostały już wykonane (25,26).

Chociaż techniczny potencjał obliczeń z użyciem DNA wygląda obiecująco, na jego praktyczne wykorzystanie przyjdzie nam jeszcze trochę poczekać. Na razie stwierdzono, że głównym ograniczeniem metody jest konieczność przeprowadzenia syntezy szeregu specyficznie kodowanych oligonukleotydów (27). Obliczono, że przeprowadzenie analizy problemu ścieżki Hamiltona dla grafu o 23 wierzchołkach wymagałoby ponad kilograma DNA (28). Natomiast ilość DNA wymagana do rozwiązania problemu z 70 wierzchołkami przekraczałaby 1000 kilogramów (29). Dodatkowym, negatywnym czynnikiem wpływającym na ocenę tego nowego podejścia jest możliwość wystąpienia błędu, jak również związane z nim trudności techniczne. Zostało to wstępnie przeanalizowane przez Aoi i wsp. (30), którzy zwrócili uwagę na błędy, mogące się pojawić podczas ligacji fragmentów DNA. Odpowiednią dyskusję przeprowadzili również Cox i wsp. (31).

Na obecnym etapie rozwoju metod obliczeniowych bazujących na DNA odpowiedź na pytanie: Czy DNA może zastąpić konwencjonalny komputer? brzmi „nie”. Jednak z odpowiedzi tej jasno jeszcze nie wynika, czy badania nad użyciem DNA do obliczeń są bezowocnym marnowaniem sił i środków czy też można z nimi wiązać konkretne nadzieje. To przecież właśnie dzięki tym badaniom molekuly kwasów nukleinowych zostały dostrzeżone jako nanomaszyny charakteryzujące się wysokim stopniem równoległości przetwarzania. Nowe spojrzenie na ich właściwości pozwoliło

zaś udoskonalić techniki biologii molekularnej, zwiększyć warsztat narzędziowy i pogłębić zdobyte doświadczenia. Być może wkrótce przekonamy się, że istnieją zadania, dla których obliczenia na poziomie DNA są efektywniejsze od obliczeń wykonywanych za pomocą tradycyjnych komputerów.

Literatura

1. Watson J., Crick F., (1953), *Nature*, 171, 737-738.
2. Saiki R. K., Bugawan T. L., Horn G. T., Mullis K. B., Erlich H. A., (1986), *Nature*, 324, 163-166.
3. Adleman L. M., (1994), *Science*, 266, 1021-1024.
4. Lipton R. J., (1995), *Science*, 268, 542-545.
5. Mao C., Sun W., Shen Z., Seeman N. C., (1999), *Nature*, 397, 144-146.
6. Seeman N. C., (1998), *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 27, 225-248.
7. Seeman N. C., (1999), *Trends in Biotechnology*, 17, 437-443.
8. Mao C., LaBean T. H., Relf J. H., Seeman N. C., (2000), *Nature*, 407, 493-496.
9. Ouyang Q., Kaplan P. D., Liu S., Libchaber A., (1997), *Science*, 278, 446-449.
10. van Noort D., McCaskill S., (2001), *Proceedings of the Sixth International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 6th '01)*, 393-396.
11. Head T., Rozenberg G., Bladergroen R. S., Breek C. K., Lommerse P. H., Spaink H. P., (2000), *Biosystems*, 57, 87-93.
12. Kubik T., Bogunia-Kubik K., Sugisaka M., (2001), *Proceedings of the International Conference on Control, Automation and Systems (2001 ICCAS)*, 433-436.
13. Wąsiewicz P., Janczak T., Mulawka J. J., Plucienniczak A., (2000), *Cybernetics and Systems: An International Journal*, 31, 283-315.
14. Wąsiewicz P., Malinowski A., Nowak R., Mulawka J. J., Borsuk P., Węgleński P., Plucienniczak A., (2001), *Future Generation Computer Systems*, 17, 361-378.
15. Sakamoto K., Gouzu H., Komiya K., Kiga D., Yokoyama S., Yokomori T., Hagiya M., (2000), *Science*, 288, 1223-1226.
16. Cukras A. R., Faulhammer D., Lipton R. J., Landweber L. F., (1999), *Biosystems*, 52, 35-45.
17. Faulhammer D., Cukras A. R., Lipton R. J., Landweber L. F., (2000), *Proceedings of the National Academy of Sciences*, United States of America, 97, 1385-1389.
18. Matsuno K., Yamamoto M., Shiba T., Ohuchi A., (2001), *Proceedings of the Sixth International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 6th '01)*, 532-535.
19. Eng T. L., (1999), *Biosystems*, 51, 135-141.
20. Gardner T. S., Cantor C. R., Collins J. J., (2000), *Nature*, 403, 339-342.
21. Soukup G. A., Breaker R. R., (1999), *Trends in Biotechnology*, 17, 469-476.
22. Chen J., Wood D. H., (2000), *Proceedings of the National Academy of Sciences*, United States of America, 97, 1328-1330.
23. Baum E. B., (1995), *Science*, 268, 583-585.
24. Rozen D. E., McGrew S., Ellington A. D., (1996), *Current Biology*, 6, 254-257.
25. Guarnieri F., Fliss M., Bancroft C., (1996), *Science*, 273, 220-223.
26. Wąsiewicz P., Rudnicki R., Mulawka J. J., Lesyng B., (2000), *Proceedings of the 2000 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics – SMC2000*, Nashville, USA, 265-270.
27. Bunow B., (1995), *Science*, 482-483.
28. Lo Y. M., Yiu K. F., Wong S. L., (1995), *Science*, 268, 481-482.
29. Linial M., Linial N., (1995), *Science*, 268, 481.
30. Aoi Y., Yoshinobu T., Tanizawa K., Kinoshita K., Iwasaki H., (1999), *Biosystems*, 52, 181-187.
31. Cox J. C., Cohen D. S., Ellington A. D., (1999), *Trends in Biotechnology*, 17, 151-154.