

关于 DNA 计算的基本原理与探讨

李人厚 余 文

(西安交通大学系统工程研究所 西安 710049)

摘 要 该文综述了 DNA 计算的原理及其当前发展的动向。DNA 计算虽然刚刚兴起不久,但它是一个新的交叉学科和研究领域,有不可估量的应用潜力。文中指出了 DNA 计算目前研究的主要方向及应用领域。

关键词 DNA 计算,哈密尔顿路径,智能控制,NP 完全问题,并行进化算法

中图法分类号: TP18

An Exploration of the Principles of DNA Computation

LI Ren-Hou YU Wen

(Institute of System Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049)

Abstract Since L. M. Adleman launched the field of DNA computing with a demonstration in 1994 that strands of DNA could be used to solve the Hamiltonian problem for a simple directed graph, there are many researchers taking steps to study the possibility of DNA computing to be applied to engineering optimization problems. It becomes a new interdisciplinary and new research area and has significant application potential. This paper begins with introducing fundamental concepts about DNA computing then sums up some recent theoretical results of DNA computing and indicates the main research issues of the DNA computing and its application fields. Although DNA computing has powerful ability in parallel processing, unfortunately biological manipulation is so difficult that to date, only some simple computations have been carried out in DNA. Much work remains to be done on the containment and correction of errors and also attentions must be paid to the simplification of the manipulation of DNA. The paper points out that simulation methods and algorithms to handle the errors in biological operation are necessary for pushing the DNA computing into practice.

Keywords DNA computing, Hamilton path, intelligent control, NP-complete problem, parallel evolutionary algorithm

1 引 言

自 1994 年 Adleman 在《科学》期刊上发表了第一篇关于 DNA 分子算法的开创性文章^[1]以来, DNA 计算迅速成为活跃的研究领域。Adleman 通

过生化方法求解了七个结点的 HPP(Hamilton 问题)实例,显示了用 DNA 进行计算的可行性。就在 Adleman 实验成功后不久, Lipton 等^[2]很快地提出了基于 DNA 模型的 DNA 算法,它是求解一类著名的 NP 完全问题——满足性问题的有效算法(根据 NP 完全理论,自然的也是求解任意 NP 类问题的有

效算法)·Adleman 猜想:不仅 NP 类问题,甚至是通用性(universal)问题,有可能在 DNA 分子计算机上得到有效的 DNA 算法.随后的研究表明了 DNA 计算至少在理论上的通用性^[18].但这些问题在传统(串行)计算机上,至今尚未找到多项式时间内的有效算法.

DNA 计算是伴随着分子生物学的兴起和发展而出现的.原理上,DNA 计算基于大量 DNA 分子自然的并行操作及生化处理技术,通过产生类似某种数学过程的一种组合结果并对其抽取和检测来完成.DNA 分子模型大体划分为非限制性模型和限制性模型两类.前者针对 DNA 串操作;后者针对多重 DNA 串集.DNA 算法通常包括反应和提取两个阶段.前一阶段的任务是从反应前的一种(输入)DNA 代码,生成另一种(输出)DNA 代码,输出的结果中应包含计算问题实例的解或解集(如果有的话).提取阶段的任务是从反应后的结果中抽取或分离出所需要的解(DNA 分子).这两个阶段均由多个 DNA 操作组成.每一种操作都能并行执行.这些操作构成分子计算机的基本指令.一些有序、特定的分子操作指令的集合可构成分子计算机上的程序或算法.

DNA (Deoxyribonucleic)——脱氧核糖核酸存在于每个生物体,它是遗传信息存储的媒介,由称之为核苷酸(nucleotides)的单元组成.核苷酸按从属于它们的化学基团或碱基分成 4 种:

- (1) 腺嘌呤(Adenine)简写成 A.
- (2) 鸟嘌呤(Guanine)简写成 G.
- (3) 胞嘧啶(Cytosine)简写成 C.
- (4) 胸腺嘧啶(Thymine)简写成 T.

单核苷酸端对端连接一起组成 DNA 链.作为碱基对,核苷酸 A 和 T, C 和 G 称为互补(Watson-Crick 补).在退火进程中,2 个互补单链 DNA 序列将会连接在一起,组成双链螺旋,如图 1 所示.

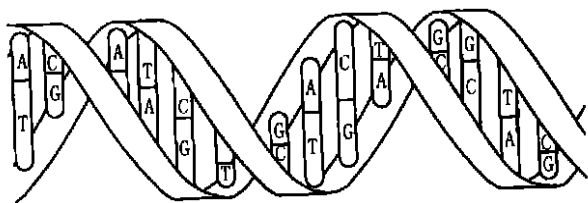


图 1 螺旋 DNA

其逆过程——双螺旋分解成 2 个组成互补的单链叫解链(melting).

一个 DNA 单链可以看作是由四个不同的符号 A, G, C, T 连成的一个串.数学上这意味着我们有 4 个字母的字母表 $\Sigma = \{A, G, C, T\}$ 将信息编码.下文中将会指出, DNA 的四个元素能形成数学上的一种称为“域”的代数结构.考虑到数字计算机只有 0, 1 两个数字,这种编码字母表远远超过 NP 问题计算的需要.

对 DNA 序列可进行的操作是由许多商用上称之为酶来完成的.

主要的酶操作有以下几种:

限制内切酶(restriction endonucleases), 它识别链中特定的短序列,并在该部位上将其“切割”.

接合酶(ligase), 它把刚切过的 DNA 的黏端与其它链搭在一起或“连接”在一起,称之为接合反应.

此外还有转移酶(terminal transferase)、外切核酸酶(exonucleases)和修饰酶(modifying enzymes)等.

Adleman 认识到可以利用分子生物学的工具来解决数学问题.精确地说, DNA 序列可用来编码信息,而酶可用来模拟简单的运算.下面我们简单介绍著名的 Adleman 实验.

2 Adleman 实验

Adleman 于 1994 年用 DNA 序列和对 DNA 进行简单的生物操作解决了有向图的 Hamilton 路径问题,他用的是 7 个节点,见图 2.

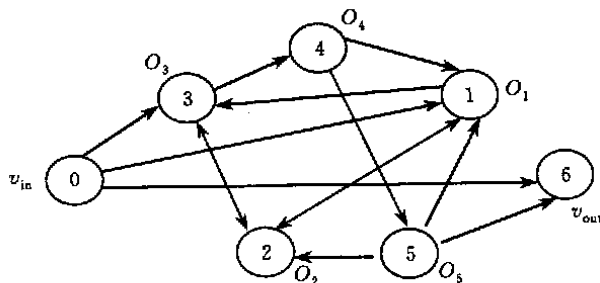


图 2 有向图

什么是 Hamilton 路径问题?

一个具有指定节点 v_{in} 和 v_{out} 的有向图,当且仅当存在一个始于 v_{in} 、终于 v_{out} 可相容的“单向”(one-way)边缘线序列 e_1, e_2, \dots, e_n (即一条路径),且经入每一个其它节点只有一次,则有一条 Hamilton 路径.

解此问题的非确定性的算法如下:

Step1. 产生经历有向图节点的随机路径.

Step2. 只保留始于 v_{in} 、终于 v_{out} 的那些路径.

Step3. 只保留有 n 个节点的那些路径.

Step4. 只保留那些进入有向图中所有节点至少一次的路径.

Step5. 如果有任何路径保留下来,则存在 Hamilton 路径;否则,不存在.

为了完成上述的算法,Adleman 实验的第一步,先将图中每一个节点编码成一个随机的 DNA 的 20 个核苷酸链(20 字母链).然后,对每一有向的边缘线,建立 DNA 序列.它由源节点编码序列的后一半和目标节点编码序列的头一半组成.

节点和边缘线的编码方法如图 3 所示.图中 o_1, o_2, \dots, o_6 表示节点, $o_i \rightarrow j$ 表示边缘线.利用节点的补作为中介,相应的相容边缘线的 DNA 序列就连接起来.

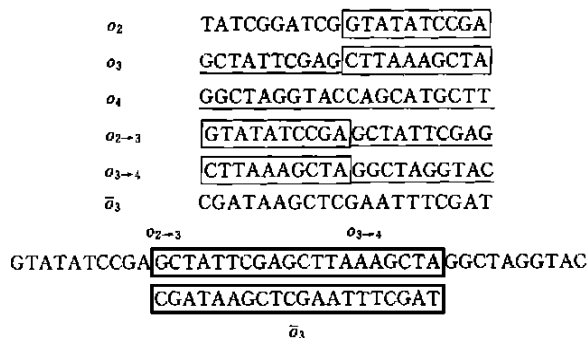


图 3 节点和边缘线编码

由图 3 可见, o_2, o_3, o_4 都由 20 个字符组成, $o_2 \rightarrow 3$ 和 $o_3 \rightarrow 4$ 分别由 o_2 的后一半和 o_3 的前一半; o_3 的后一半和 o_4 的前一半的字符串组成. 路径 $o_2 \rightarrow 3$ 和 $o_3 \rightarrow 4$ 所形成的连接, 其中间 20 个字符串正好是 o_3 的补. 在适当的温度下, Watson-Crick 补很容易产生. 因此, 可用节点 o_i 方便地构成路径 $o_k \rightarrow i$ 和 $o_i \rightarrow j$ 的连接. 我们注意到路径 $o_2 \rightarrow 3$ 和 $o_3 \rightarrow 2$ 的编码是完全不同的.

接合反应是 Adleman 实验的重要阶段, 它形成了整个图中随机路径编码的 DNA 分子.

为了完成第 2 步, 通过聚合酶链式反应 (Polymerase Chain Reaction, PCR), 将 Step1 产生的结果繁衍扩充. 而且, 通过适当的酶操作, 使得只有那些始于 v_{in} , 终于 v_{out} 编码的路径获得扩充.

要完成第 3 步, 则利用称之为凝胶电泳的技术, 它使得 DNA 链按长度分离.

第 4 步是由重复使用亲和净化 (affinity purification) 过程来实现. 这个过程允许将包含一个给定子序 v (对图中一条路径的编码) 从一个其它链的异

种池 (heterogeneous pool) 中过滤出来.

第 5 步的完成, 就是检查编码成 Hamilton 路径的 DNA 分子是否存在.

Adelman 的结果, 不仅给出一个数学问题的解, 而且所解的问题是一个困难的计算问题 (NP-完全问题).

3 分子计算的编程

现在我们把 Adleman 的实验用“程序语言”来描述得更详细些. 对有向图中节点 o_i 和路径 $o_i \rightarrow o_j$, 在 Step1 中, 是将大量寡核苷酸 o_i 和 $o_i \rightarrow j$ 在一个单一的接合反应中混合起来. 这里寡核苷酸 o_i 起到中介作用, 它把与相容边缘线有关的寡核苷酸链接在一起, 如图 4 所示. 所以, 接合反应促使形成 DNA 分子, 可以看作是对有向图中随机路径的编码. 在 Adleman 的实验中, 接合反应的规模远远超过有向图所需的规模, 对每一边, 可产生出编码寡核苷酸的 10^{13} 个拷贝. 这意味着会出现许多编码成 Hamilton 路径的 DNA 分子, 虽然只存在一条 Hamilton 路径. 由图 4 可见, 某些 DNA 双链会在实验产生. 而且, 双链 DNA 都是末端开放的.

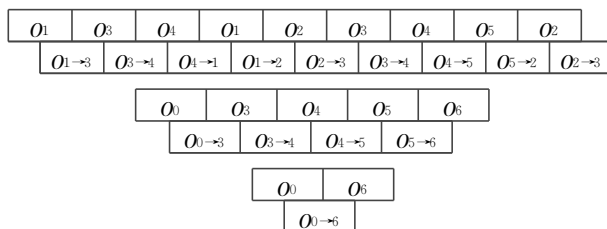


图 4 有向图中 Hamilton 路径例子

Step2 进行具有引子 o_0 和 o_6 的聚合酶链式反应, 这意味着只把始于端点 o_0 和终于端点 o_6 编码的路径予以复制. Step4 是最花时间的, 它是一个筛选过程.

我们可以设计算法, 使它产生一个对 Hamilton 路径的显式描述, 通过建立程序语言, 简化筛选过程 (见下述).

假定一个试管定义为字母表 $\{A, C, G, T\}$ 中字的一个多重集合 (直觉上, 试管是 DNA 单链的一个集合, 单链在试管中出现有多重性, 即同一个单链在试管中含有多个拷贝). 对试管, 即 DNA 单链的多重集合 (适当地修改也可用于 DNA 双链), 可定义以下基本操作:

• 合并(merge)· 给定试管 N_1 和 N_2 组成它们的并 $N_1 \cup N_2$ (理解为多重集合)·

• 扩充(amplify)· 给定试管 N , 产生它的拷贝 (该操作只对多重集合有效)·

• 检测(detect)· 给定试管 N , 如果至少含有一个 DNA 单链, 返回真; 否则, 返回假·

• 抽取(separate (or extract))· 在字母表 $\{A, C, G, T\}$ 中, 给定一个试管 N 和一个字 w , 产生两个试管 (N, w) 和 $\neg(N, w)$ · 这里, (N, w) 是在 N 中由包含 w 的所有单链组成, w 是 (连续的) 子字符串· 同样, $\neg(N, w)$ 是在 N 中由不包含子字符串 w 的所有单链组成·

• 按长度分离(length-separate)· 给定试管 N 和整数 n , 产生 N 中含有所有长度小于或等于 n 的链的试管 $(N, \leq n)$ ·

• 按位置分离(position-separate)· 给定试管 N 和字 w , 产生 N 中含有所有开始(终点)为 w 的链的试管 $B(N, w) (E(N, w))$ ·

以上 6 个基本的操作, 允许我们对有关子字的发生和协同发生的简单问题进行编程· 例如, 下面的程序从一个给定试管抽取所有至少包含嘌呤 A 和 G 中的一个, 同时保留这些链的多重性·

```
1) input(N)
2) amplify(N) (产生  $N_1$  和  $N_2$ )
3)  $N_A \leftarrow + (N_1, A)$ 
4)  $N_G \leftarrow + (N_2, G)$ 
5)  $N_G' \leftarrow - (N_G, A)$ 
6) merge( $N_A, N_G'$ )
```

同样, 我们从输入试管 N 开始, 它包含接合反应的结果· 因为溶液加热双链可以被分解为单链, 故假定试管 N 由单链分子组成, 即由寡核苷酸 $o_i (0 \leq i \leq 6)$ 组成· 每个寡核苷酸编码成 20 位· 这样, Adleman 实验中的筛选过程可由以下程序写出:

```
1) input(N)
2)  $N \leftarrow B(N, O_0)$ 
3)  $N \leftarrow E(N, O_6)$ 
4)  $N \leftarrow (N, \leq 140)$ 
5) for  $i = 1$  to 5 do begin  $N \leftarrow + (N, O_i)$  end
6) detect(N)
```

利用这种编程语言, 我们也可以简化 Step⁴ 的筛选过程·

```
1)  $N_{01} \leftarrow + N(O_{0-1})$ 
2)  $N_{02} \leftarrow - N(O_{0-1})$ 
3)  $N_{03} \leftarrow + N_{02}(O_{0-3})$ 
```

```
4)  $N_{04} \leftarrow - N_{02}(O_{0-3})$ 
5)  $N_{06} \leftarrow + N_{04}(O_{0-6})$ 
6)  $N_0 \leftarrow merge(N_{01}, N_{03}, N_{06})$ 
```

类似地, 我们可以从 N_0 中抽取与节点 $o_i (1 \leq i \leq 6)$ 有关的字符串, 最后形成 N_6 · 显然, 这个筛选过程要比随机选择路径组合简单得多· 当然, 我们还可以编制其它认为更有效的程序·

4 DNA 计算和 DNA 计算机理论模型的研究进展

4.1 DNA 计算的优势

DNA 计算机比现有的计算机有巨大的潜在优点· 主要是分子生物学所提供的操作可实现大规模的并行搜索· 其次, 它在速度、能量节省、信息存储的经济性方面比电子计算机有不可比拟的优越性·

虽然生化实验中分子计算机的每一单个的 DNA 操作实现速度都很慢, 但由于大量的分子能并行地操作处理, 它使 DNA 算法可达很高的并行度· 例如, 在 Adleman 的初次实验中, 有向路径的分子数仅为 10^4 的量级, 但一些操作, 如连接(ligation), 已达到每秒 10^{20} 个操作, 而目前的超级计算机的处理速度仅为每秒 10^{12} 个操作·

现有计算机每焦耳执行 10^9 操作, 而 DNA 计算机每焦耳执行 2×10^{19} 操作, 比前者能量效率高 10^{10} 倍·

DNA 存储信息密度为每一立方纳米存储 1 位信息, 而现在计算机的存储密度为每 10^{12} 立方纳米存储一位信息·

4.2 DNA 的代数结构

我们发现, 构成 DNA 的四元素能天然地形成数学上的一种良好的代数结构——域· 四元集 $\Sigma = \{A, G, C, T\}$, 按照下面(图 5)所指定的两种代数运算加法“+”和乘法“*”, 构成了一个四元域· 奇妙的是, 加法运算表实际上是由四元素 A, T, G, C 所构成的双螺旋链的阵列·

此外, 如果给这四个元素分配如下一个四进制编码

$$\begin{aligned} T &\equiv 00 \equiv 0_4, & A &\equiv 11 \equiv 3_4, \\ C &\equiv 01 \equiv 1_4, & G &\equiv 10 \equiv 2_4, \end{aligned}$$

它们就能够将一个 DNA 单链转换为熟悉的二进制编码·

加法运算					乘法运算				
+	T	A	C	G	*	T	A	C	G
T	T	A	C	G	T	T	T	T	T
A	A	T	G	C	A	T	A	C	G
C	C	G	T	A	C	T	C	G	A
G	G	C	A	T	G	T	G	A	C

图 5 DNA 四元域

4.3 DNA 计算机理论模型

Adelman 的实验也导致以下问题:

(1) 什么样的问题可以由 DNA 计算来求解?

(2) 是否可能,至少在原则上设计可编程的 DNA 计算机? 这个问题可重建如下:即是否存在一个通用的 DNA 的系统,它把给定的一个相容函数编码作为输入,使系统可以对任何参量,仿真该函数的特征?

为了构造这种通用的 DNA 系统,当前可利用的基本生物操作(biological operation)除了上面已提到的几种之外还有:

- 合成(synthesis)· 对一个期望的多项式——长度的链进行操作.
- 溶解/退火(melting/annealing)· 将两个具有互补序列的单 DNA 链分裂/键合.
- 切割(cutting)· 用限制酶切割 DNA 链.
- 连接(ligation)· 利用连接酶,将 DNA 链与互补的黏性末端黏贴在一起.

这些操作可用来编制程序,接收含有 DNA 链的试管作输入,返回"Yes"或"No",或一组试管作为输出,计算是由一系列含有 DNA 链的试管序列组成.

Head 提出一种 DNA 计算机模型,称之为接合系统(splicing system),与 Adleman 不同,Head 的模型是一个理论模型,其目的是使模型成为"one-pot"试管.原则上,所有操作都由酶来实现.其优点是所有的结果都有数学证明,其缺点是当前的分子生物学还不能允许完全实现.

根据通用接合系统的存在性定理,存在一个基于接合操作的通用可编程的 DNA 计算机.程序是由被加到通用计算机公理集合的单个字符串组成.计算机的"固定的"公理可解释为:对运行程序必须持续供给 DNA 计算机的"能量".用在这些计算机中唯一的生物操作就是接合(切割/接合)和抽取(在数学术语上当作结果与 T 的交,这里 T 是末端字母).

除了 Head 的 Splicing 模型,另一种基于分子操作和随机访问内存的 sticker 计算模型也已被提出并研究,它也是一种通用计算机系统^[31].

5 DNA 计算的应用

当前,DNA 计算的应用集中在以下几个方面:

(1) 解决某些 NP-完全问题^[3,8,29]和一些难解的数学问题,如 Hamilton 路径、满足性问题,最大集团问题.

(2) 数据加密与解密,这是超级计算机应用的一个重要领域,美国的研究者提出了用 DNA 计算机破译美国政府为了保护某些重要数据加密标准 DES(Data Encryption Standard)^[6,20]的方案.这一标准加密的信息,其代码依赖于 72×10^{15} 个密钥中的一个,而 DNA 计算机由于可以同时试验所有的密钥,并找到正确的一个,预计,对于一个高度自动化的 DNA 计算机,解决这个问题只需 2 个小时.

(3) 智能控制.利用生物 DNA 和人工 DNA 机制已开发出一种 DNA 编码方法^[4,19].这种方法具有冗余和重叠的基因,可以选择输入变量和调节隶属函数.并在人工 DNA 中可应用病毒和酶操作,获取的有效的模糊规则.此外,DNA 序列已用于神经网络的建模与学习,并大大简化了该网络的参数数目^[14].

(4) 生物化学、组合化学和医学等.DNA 计算能促进和指导生物化学获得更规则、灵活和可靠的操作和技术,并产生出可应用的具有特定性能分子或"酶".

(5) Boolean 电路和数据流逻辑运算^[21,22]的仿真和实现.这对构造未来 DNA 计算机有重要意义.

随着生物技术和 DNA 计算水平的不断提高,DNA 计算必将在更广泛的领域中为人们所认识和应用,发挥其不可替代的优势.

6 当前 DNA 计算机研究的主要方面和发展方向

当前 DNA 计算的研究正在向下列方面扩展:

- (1) 继续探索其它新的 DNA 计算^[25,26]及模型.
- (2) 探索各种类型可由 DNA 计算解决的 NP 问题.这类问题应该:①实践上可由分子计算求解.②从误差检测和误差校正的角度来看,要有鲁棒的

DNA 算法. ③有可证明的、具有本质上优点的 DNA 解答. 要为解决这些问题, 设计基于 DNA 的模块.

(3) 定义和研究 DNA 计算的复杂性、生物复杂性和可实现性的衡量尺度^[23,24].

(4) 探索一种分子高级语言所必须的基本生物操作. 操作必须易于实现, 易于自动化, 易于消除或减少差错. 优化完成操作的分子过程.

(5) 开发适合于分子生物计算新的问题求解工具和程序. 构造基于 DNA 求解问题的装置并使之自动化. 研究未来 DNA 计算机的可行性.

(6) 研究 DNA 计算与各种软科学的结合和集成. 探索 DNA 计算在工程 and 智能控制中的应用.

(7) 开发可利用的各种 DNA 芯片. 以用于计算机、半导体和光化学合成等微加工技术.

7 评述和展望

DNA 计算机的研究虽然刚刚开始, 但进展很快. DNA 计算机的国际会议从 1995 年开始每年一次, 美国在这方面研究活跃, 日本的 DNA 计算机研究计划已在 1996 年开始. 第一本 DNA 计算的专著已于 1998 年问世^[6]. 目前, 已有多种不同的 DNA 计算方法被提出并研究^[30]. 同时, 这些方法也不断被改进和完善^[25]. 这为 DNA 计算机及其 DNA 计算开辟了新的途径.

DNA 计算机被证明是通用计算机系统. 自 Watson-Crick 揭开 DNA 的奇妙结构以来, 生物、化学和基因工程技术正处在日新月异的巨大进步和发展中, 它将提供更多的、新的供计算使用的人工合成酶. Adleman 的实验就是这个正在蓬勃兴起的科学新领域的一次展示. 生物计算机能彻底实现现有计算机所无法真正实现的规模并行处理和组合运算功能, 是彻底解决包括 NP 等困难问题的突破口之一. 虽然 DNA 计算机目前还只能解决一些极其简单的问题实例, 并且存在许多不足和障碍(如可靠性、灵活性、运输和逻辑等方面), 但它在特定的复杂问题或领域, 已显示出极大的潜力, 这一新领域的巨大潜力值得重视和培育.

DNA 计算是一种关于计算的新的思想方法, 也许这是数学所做的真正本质, 它不用加和减, 而用切割、粘贴、插入和删除, DNA 也许是基于这种数学的新型计算机. 因此, 在我国开展 DNA 计算的研究,

并探索它在各个方面的应用, 是非常必要的, 也具有重要的理论和应用价值.

参 考 文 献

- 1 Adleman L M. Molecular computation of solutions to combination problems. *Science*, 1994, 266(11):1021-1023
- 2 Lipton R J. DNA solution of hard computational problems. *Science*, 1995, 268(28):542-545
- 3 Selman B *et al.* Generating hard satisfiability problems. *Artificial Intelligence*, 1996, 81:17-29
- 4 Sakakibara Y. DNA computers: A new computing paradigm. *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 1998, 11(4):681-686
- 5 Sanchez E. DNA biosoft computing. In: *Proc 4th International Conference on Soft Computing*, 1996, 1:30-37
- 6 Paun G, Rozenberg G, Salomaa A. *DNA Computing -- New Computing Paradigms*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1998
- 7 Murphy R C *et al.* A new algorithm for DNA based computation. In: *Proc 1997 IEEE Conference on Evolutionary Computation*, Indianapolis, IN, USA, 1997. 207-212
- 8 Yoshikawa T *et al.* Emergence of effective fuzzy rules for controlling mobile robots using DNA coding method. In: *Proc 1996 IEEE International Conference on Evolutionary Computation*, Nagoya, Japan, 1996. 581-586
- 9 Tarhio J, Peltola H. String matching in the DNA alphabet. *Software Practice and Experience*, 1997, 27(2):851-861
- 10 RooB D, Wagner K W. On the power of DNA-computing. *Information and Computation*, 1996, 131:95-109
- 11 Dassen J H M. DNA computing. *IEEE Potentials*, 16(5):27-28
- 12 Deaton R, Murphy R C *et al.* A DNA based implementation of an evolutionary search for good encoding for DNA computation. In: *Proc 1997 IEEE Conference on Evolutionary Computation*, Indianapolis, IN, USA, 1997. 267-271
- 13 Ramon Roman-Roldan *et al.* Application of information theory to DNA sequence analysis. A Review. *Pattern Recognition*, 1997, 29(7):1187-1194
- 14 Ogura H *et al.* A study of learning splice sites of DNA sequence by neural networks. *Computation Biology Medicine*, 1997, 27(1):67-75
- 15 Manganaro G, Gyvez J P. DNA computing based on chaos. In: *Proc 1997 IEEE Conference on Evolutionary Computation*, Indianapolis, IN, USA, 1997. 255-260
- 16 Bach E, Condon A *et al.* DNA model and algorithms for NP-complete problems. In: *Proc Annual IEEE Conference on Computational Complexity*, Los Alamitos, CA, 1996. 290-300

17 Wu C H. Artificial neural networks for molecular sequence analysis. *Computers Chem*, 1997, 21(4):237-256

18 Maley C C. DNA computation: Theory, practice and prospects. *Evolutionary Computation*, 1998, 6(3):201-229

19 Yoshikawa T *et al.* Effects of new mechanism of development from artificial DNA and discovery of fuzzy control Rules. In: *Proc 4th International Conference on Soft Computing*, Fukuoka, Japan, 1996, 2:498-501

20 Leier A, Richter C, Banzhaf W, Rauhe H. Cryptography with DNA binary strands. *Biosystems*, 2000, 57(1):13-22

21 Ogiwara M, Ray A. Simulating Boolean circuits on a DNA computer. *Algorithmica*, 1999, 25(2-3):239-250

22 Wasiewicz P. DNA computing: implementation of data flow logical operations. *Future Generation Computer Systems*, 2001, 17(4):361-378

23 Faulhammer D, Lipton R J, Landweber L F. Counting DNA: Estimating the complexity of a test tube of DNA. *Biosystems*, 1999, 52(1-3):193-196

24 Garzon M H, Jonoska N, Karl S A. The bounded complexity of DNA computing. *Biosystems*, 1999, 52(1-3):63-72

25 Wu H Y. An improved surface-based method for DNA computation. *Biosystems*, 2001, 59(1):1-5

26 Head T *et al.* Computing with DNA by operating on plasmids. *Biosystems*, 2000, 57(2):87-93

27 Roweis S, Winfree E. On the reduction of errors in DNA computation. *Journal of Computational Biology*, 1999, 6(1):65-75

28 Cox J C, Cohen D S, Ellington A D. The complexities of DNA computation. *Trends in Biotechnology*, 1999, 17(4):151-154

29 Bach E, Condon A, Glaser E, Tanguay C. DNA models and algorithms for NP-complete problems. *Journal of Computer and System Sciences*, 1998, 57(2):172-186

30 Smith L M, Corn R M *et al.* A surface-based approach to DNA computation. *Journal of Computational Biology*, 1998, 5(2):255-267

31 Roweis S *et al.* A sticker-based model for DNA computation. *Journal of Computational Biology*, 1998, 5(4):615-629