

# COMPUTAÇÃO BASEADA EM DNA \*

## GRUPO MIB

ANDERSON DE REZENDE ROCHA

ADRIANO ARLEI DE CARVALHO

ANTONIO GALVÃO DE REZENDE

JÚLIO CÉSAR ALVES

UFLA - Universidade Federal de Lavras

DCC - Departamento de Ciência da Computação

Campus Universitário, CEP 37.200-000, Lavras (MG)

{undersun, arlei, galvao, jcalves}@comp.ufla.br

12 de junho de 2003

### Resumo

Existem, atualmente, inúmeras atividades que, ao serem realizadas em computador, demandam enorme quantidade de processamento e tempo de execução. As tentativas de redução do tempo de execução destas atividades levam os pesquisadores a buscarem, cada vez mais, máquinas mais velozes. Entretanto, chegará um momento em que os limites físicos impedirão esta busca por mais velocidade. Então o que ocorrerá quando os limites físicos forem atingidos? Muitas são as propostas de solução atualmente. A mais nova delas é a *computação baseada em DNA*. Neste artigo, apresenta-se uma revisão histórica dos problemas com os *chips* de silício, as possibilidades de solução com o DNA, a importância da pesquisa do DNA para a sociedade e, finalmente, o que a sociedade pode esperar deste campo de pesquisa para os próximos anos.

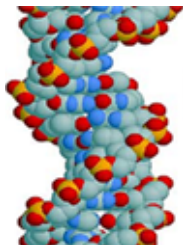


Figura 1: Um emaranhado de moléculas

---

\* Artigo escrito para a disciplina de Informática e Sociedade lecionada por José Monserrat Neto

# 1 Introdução, a evolução da computação

A computação vem sofrendo revoluções desde que o primeiro computador eletrônico com algoritmo genérico foi criado, em 1946 (o Eniac). Uma das maiores foi desencadeada pela substituição da válvula pelo transistor como componente principal dos circuitos de um computador, em 1956. Por ser muito menor e mais rápido do que a válvula e por não “queimar” como sua antecessora, o transistor constituiu um enorme avanço na miniaturização e na velocidade computacional.

Os passos seguintes foram desdobramentos da invenção do transistor, inovações tecnológicas baseadas no mesmo princípio. Em 1969, apareceu o primeiro circuito integrado e, em 1971, foi criado o primeiro microprocessador, com todos os circuitos principais de um computador (a unidade central de processamento, ou CPU, na sigla em inglês) concentrados em um único circuito integrado de uns poucos centímetros cúbicos. Esses microprocessadores são usados nos computadores pessoais modernos (o que ocupa o espaço restante no interior das máquinas são acessórios como memória, circuitos para driver, impressora, etc.).

O desempenho dos computadores foi elevado ainda mais com o uso da computação paralela, na qual uma tarefa (um cálculo, por exemplo) é dividida em várias sub-tarefas, realizadas por vários microprocessadores simultaneamente.

Desde a criação do microprocessador, a velocidade dos computadores vem duplicando a cada 18 meses, fenômeno conhecido como *Lei de Moore*. Segundo Gordon Moore, que propôs a lei já em 1965 (a hipótese original era dobrar a cada 12 meses), uma das razões possíveis para essa regularidade é a especulação: *as pessoas sabem que têm que permanecer naquela curva para continuar competitivas, então, esforçam-se para que ela aconteça*.

Moore prevê que essa regularidade se mantenha ainda por vários anos, talvez dez. Porém, ela não pode durar para sempre, pois a miniaturização só pode prosseguir até que os componentes tenham dimensões atômicas.

Algumas pesquisas recentes apontam para novas tecnologias de processamento, dessa vez inteiramente diferentes do padrão inaugurado pelos transistores, que prometem driblar essas limitações. O que elas têm em comum é a possibilidade de se fazer cálculos paralelos de modo muito mais massivo do que na computação paralela tradicional.

Uma dessas tecnologias é apresentada na seção 3, *A computação baseada em DNA*. Entretanto, para que o leitor fique mais familiarizado com a teoria do DNA, a seção 2 apresenta uma revisão histórica e de conceitos do mesmo.

## 2 O DNA

Cinquenta anos atrás, em 28 de fevereiro de 1953, Francis Crick e James Watson desvendaram a estrutura da molécula mais importante da vida, o DNA. Menos de dois meses depois, em seu histórico artigo publicado na revista *Nature*, eles escreveram:

“Essa estrutura possui características inéditas que são de considerável interesse biológico”. A última parte soa quase como uma piada, diante do conhecimento que temos hoje. Não se tratava de modéstia, entretanto, pois Watson e Crick eram obstinados e orgulhosos demais para isso. Por mais ambiciosos que fossem os sonhos dos dois cientistas, seria difícil, naquela época, imaginar a extensão completa do impacto que sua descoberta teria sobre a vida humana.

É na seqüência de bases A, C, T e G do DNA que estão contidas as instruções para construir todas as formas de vida existentes no planeta. O alfabeto genético é o mesmo para a bactéria, a formiga, o homem, o elefante, o arroz, o feijão e as árvores. Geneticamente, todos falamos a mesma língua (contudo, algumas letras são trocadas). Jogue alguns  $A_s$  para lá, outros  $T_s$  para cá, corte alguns milhões de pares de bases e, ao invés de um homem, você tem um camundongo; ao invés de capim, uma sequóia gigante.

A princípio, para o leigo, a descoberta não parece grande coisa. Watson e Crick, na época com 23 e 35 anos, não descobriram o DNA em si, mas “apenas” sua estrutura, e o artigo na *Nature* não passa de uma página. A forma da molécula, conhecida como dupla hélice, assemelha-se a uma escada retorcida, na qual os corrimãos são formados de fosfato e açúcar e os degraus, por uma seqüência de pares de quatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G). Nada muito espetacular. A simplicidade do DNA, ou *ácido desoxirribonucléico*, no entanto, é justamente sua maior maravilha.

As bases (adenina, timina, guanina e citosina) podem ser combinadas entre si, em grupos de três. Cada uma dessas combinações determina o código para um aminoácido. Os aminoácidos irão se juntar e formar as proteínas dos seres vivos.

Assim, o modelo de Watson e Crick é tão mais celebrado que a própria descoberta do DNA. Sem ele, seria como tentar estudar um carro desmontado: você pode até saber quais são as peças que o compõem, mas se não souber encaixá-las da maneira correta nunca vai saber como ele funciona.

## 2.1 A história

- 1944: os canadenses Oswald Avery e Colin MacLeod e o americano Maclyn McCarty demonstram, pela primeira vez, que o DNA é o material genético;
- 1948: o soviético George Gamow formula a hipótese do código genético, segundo a qual os ácidos nucléicos contêm as informações que determinam o tipo de proteína a ser sintetizada;
- 1953:
  - 28 de fevereiro, a descoberta: o americano James Dewey Watson e o inglês Francis Harry Compton Crick, auxiliados pelas pesquisas do inglês Maurice Hugh Frederick Wilkins, descobrem a estrutura do DNA;
  - 25 de abril, a descoberta é publicada na revista *Nature*, mas atrai pouca atenção da comunidade científica;

- 1957: O estudo ganha destaque quando cientistas demonstram que o DNA se auto-replica, assim como Watson e Crick haviam previsto;
- 1961: os franceses François Jacob e Jacques Monod descobrem o RNA-mensageiro, uma molécula que atua como intermediária na síntese de proteínas comandada pelos genes;
- 1962: Watson, Crick e Wilkins recebem o Prêmio Nobel;
- 1963: equipes independentes, lideradas por Nirenberg e pelo indiano Har Gobind Khoranna, ampliam a decifração do código genético, isto é, as seqüências de bases químicas do DNA que codificam cada tipo de aminoácido, unidade estrutural da proteína;
- 1966: Charles Yanofsky demonstra a correspondência biunívoca entre as seqüências de trincas de nucleotídeos de DNA e as de aminoácidos da cadeia de proteínas;
- 1967: os americanos Arthur Kornberg, Mehran Goulian e Robert Louis Sinsheimer sintetizam em laboratório o DNA de um vírus;
- 1973: os americanos Stanley Cohen e H. Boyer criam uma técnica para introduzir um gene estranho no DNA de uma bactéria, dando início à era dos organismos manipulados geneticamente;
- 1976: cientistas do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (EUA) anunciam a construção de um gene sintético funcional completo, incluindo mecanismos de regulação;
- 1977: os americanos Walter Gilbert e A.M. Maxam criam uma técnica de leitura da informação contida no DNA das bactérias que acelera a clonagem (reprodução de organismos com material genético modificado);
- 1978: cientistas clonam o gene para produção de insulina humana;
- 1982: os americanos Richard Palmiter e Ralph Brinster “criam” o primeiro animal por manipulação genética: um rato gigante, que contém o gene do hormônio de crescimento humano;
- 1984: Alec Jeffreys inventa a técnica de “*impressão genética*”, que usa DNA para identificar pessoas;
- 1987: cientistas determinam que todos os seres humanos têm um ancestral comum, denominado “Eva mitocondrial”;
- 1989: David Dunlap e Carlos Bustamante, da Universidade do Novo México, EUA, conseguem desenrolar e fotografar um filamento de DNA, cuja imagem coincide com a projetada teoricamente em 1961;
- 1990:
  - começa o Projeto Genoma: cientistas americanos, europeus e japoneses trabalham sob a direção de James Watson, o descobridor da estrutura da molécula de DNA em 1953;

- equipe do National Institute of Health (NIH), EUA, liderada por French Anderson, Kenneth Culver e Michael Blaese, realiza o primeiro implante genético em humano; a paciente é uma menina de 4 anos vítima de uma deficiência imunológica hereditária;
- 1991: nasce Herman, na Holanda, o primeiro touro transgênico do mundo cujas crias poderão produzir leite enriquecido com lactoferina, uma rara proteína humana que combate infecções;
- 1992:
  - cientistas da Comunidade Científica e Organização de Pesquisa Industrial da Austrália modificam, em laboratório, a bioquímica de ovelhas, fazendo com que os folículos da lã dos animais secretem repelentes contra traças, moscas-varejeiras e outros tipos de insetos;
  - equipe do americano Robert de Salles identifica uma molécula de DNA de 40 milhões de anos, extraída do fóssil de um ancestral do cupim; é a seqüência mais antiga já isolada;
  - o americano Eduardo de Robertis anuncia a descoberta dos genes que controlam a formação da coluna vertebral: dos 38 genes que interferem no desenvolvimento do embrião humano, 26 já foram isolados;
  - divulgado o trabalho de uma equipe anglo-americana que pesquisou embriões de proveta para detectar a presença do gene da fibrose cística, doença que ataca pulmões e pode levar à morte precoce: foi extraída uma célula de cada embrião e o afetado pelo gene foi descartado e, dos casos pesquisados, apenas em um houve a gravidez, com o nascimento de um bebê normal;
- 1993: pesquisadores da Universidade George Washington clonam os primeiros embriões humanos e os cultivam *in-vitro* por vários dias;
- 1994: o primeiro alimento *transgenico* e aprovado nos EUA: trata-se de um tomate que amadurece mais devagar. E proposto o trabalho de sequenciamento do genoma humano;
- 1995:
  - é sequenciado o primeiro genoma de um organismo de vida livre;
  - é produzido o mapa do genoma humano;
- 1997: Ian Wilmut e outros cientistas produzem a ovelha *Dolly*, primeiro clone de um mamífero adulto;
- 1998:
  - a quantidade de dados que representam o genoma humano sequenciado chega a 110Mb;
  - é sequenciada a bactéria da tuberculose;
  - é terminado o sequenciamento do *C. elegans*. Com 100 Mb de dados, é o primeiro organismo multi-celular a ter seu sequenciamento finalizado;
- 1999: o cromossomo 22 e o primeiro cromossoma humana totalmente sequenciado. A parte do genoma humano já sequenciada ocupa 1000Mb;

- 2000:
  - são sequenciados os genomas da bactérias que causam a meningite e a lepra. E ainda o genoma da *emphdrosophila* e o cromossomo 21 humano;
  - é anunciado o primeiro rascunho do genoma humano;
- 2001: análises científicas do rascunho do genoma humano são publicadas nas revistas *Nature* e *Science*.

### 3 A computação baseada em DNA

#### 3.1 Como tudo começou

No verão setentrional de 1993, o pesquisador Leonard Adleman, da Universidade da Califórnia do Sul (EUA) lia em sua cama o livro “Biologia Molecular do gene”, de James Watson, quando comentou com sua esposa: “Gee, isto é realmente um material incrível”. E uma idéia o atingiu. . . Inspirado, ele levantou da cama e começou a construir o primeiro computador-DNA. Matemático bastante conhecido por seu trabalho em segurança de computação e criptografia, Adleman havia percebido a similaridade entre o elemento básico da vida, o DNA, e os computadores. Usando o equivalente a um alfabeto de quatro letras — A (adenina), T (timina), G (guanina), e C (citosina), o DNA armazena informação que é manipulada por organismos vivos exatamente da mesma forma que os computadores fazem seu trabalho usando sequências de uns e zeros.

Seis meses de intensas pesquisas depois de ter a idéia, no Natal de 1993, ele já tinha um desenho para o primeiro computador molecular.

Em 1994, o pesquisador mostrou, em um trabalho publicado na revista *Science*, como poderia usar as técnicas comuns da biologia molecular para simular problemas matemáticos e resolvê-los. A idéia faz uso da propriedade da molécula de DNA de codificar e guardar informações. Essas informações podem ser manipuladas através da engenharia genética, de forma a resolver problemas matemáticos. Adleman resolveu um problema famoso da computação, o *emphcaminho hamiltoniano*, ou como é mais conhecido *problema do caixeiro viajante*. Este problema consiste em encontrar uma rota que leve um caixeiro a todas as cidades passando uma só vez por cada cidade. Ele resolveu este problema usando a computação por DNA, apesar de ter usado somente sete cidades, seu trabalho é muito significativo.

O trabalho de Adleman é importante por vários fatores:

- ele ilustra a possibilidade de usar DNA para resolver uma classe de problemas que são difíceis ou impossíveis de resolver usando métodos de computação tradicional;
- ele é um exemplo de computação em nível molecular, um nível que possivelmente nunca será atingido pela indústria de semicondutores;
- demonstra o aspecto único do DNA como uma estrutura de dados;

- demonstra que a computação com DNA pode trabalhar em uma abordagem massivamente paralela;
- faz a sociedade repensar as maneiras clássicas de computação.

Atualmente, um grupo de pesquisa do Instituto Weizmann de Ciência em Rehovot (Israel), tendo como seu principal pesquisador Ehud Shapiro, adicionou outro benefício aos computadores de DNA. Sua mais recente criação faz os dados funcionarem como a própria fonte de energia do computador. Shapiro, entre outros cientistas, percebeu que havia muitas semelhanças entre a computação e a ação do DNA. O que chamou a atenção de Shapiro é a forma como a transformação do DNA dentro das células lembrava muito o funcionamento de uma máquina de Turing. Tendo a máquina de Turing como seu modelo, no final de 2001, o grupo de Shapiro produziu o primeiro computador de DNA capaz de fornecer resultados sem que humanos necessitassem guiar suas reações moleculares.

Como fita de entrada de dados na sua máquina, os pesquisadores do Weizmann usaram filamentos de DNA especialmente modificados. Assim como os símbolos na fita da máquina de Turing. Os filamentos de DNA armazenam informação genética em um alfabeto de quatro letras. Os pesquisadores usaram duas destas letras para representar a entrada de dados na forma de símbolos 0 e 1. Como *hardware* do computador de DNA, os pesquisadores do Weizmann empregaram duas enzimas que as células usam para reproduzir seu DNA antes que se dividam.

### 3.2 Vantagens do chip de DNA

Para começar, eles são excepcionalmente minúsculos. Cerca de 1 trilhão de computadores de DNA caberiam em uma única gota de água. Além disso, sua capacidade de armazenamento é potencialmente vasta.

Uma única grama de DNA contém tanta informação quanto 1 milhão de CDs. Apenas 100 gramas de DNA serviriam para codificar todo o conhecimento escrito que o ser humano acumulou em toda a História, e ainda sobraria espaço.

A grande vantagem do “chip de DNA” é a possibilidade de se fazer grande quantidade de cálculos paralelos executando o algoritmo (a manipulação do DNA necessária) apenas uma ou algumas poucas vezes. Na computação paralela tradicional, são necessários tantos microprocessadores quanto sub-tarefas a serem realizadas. Na computação com DNA, um único tubo de ensaio pode, teoricamente, realizar trilhões de operações matemáticas simultaneamente.

Além disso, o DNA é capaz de concentrar informação em um espaço cerca de um trilhão de vezes menor do que um *chip* tradicional.

Outra grande vantagem dos *chips* de DNA, é que eles geram a sua própria energia e com isso não seria necessário uma fonte de energia externa.

Isto representou uma notável melhora sobre o algoritmo em computadores convencionais, por exemplo, um problema 3-SAT com 30 cláusulas e 50 variáveis pode ser resolvido em 1,6 milhões de passos em computadores convencionais. Em um computador de DNA seriam necessários 91 passos..

### 3.3 Desvantagens do chip de DNA

Nenhum computador de DNA exibe seus resultados em um monitor convencional. Ao invés disso, os resultados devem ser conjecturados com o uso de um gel eletroforético, usado para criar o tipo de mapa preto-e-branco de DNA que é exibido por especialistas em julgamentos criminais. Para se ter uma idéia, seria necessário um segundo para realizar os cálculos, e uma semana para decifrar os resultados.

### 3.4 Resolvendo o problema do caixeiro-viajante

Para entender melhor o funcionamento dos computadores de DNA apresenta-se a seguir um exemplo prático. Deste modo, vamos resolver o problema do *caminho Hamiltoniano* ou, se preferirem, *problema do caixeiro-viajante*.

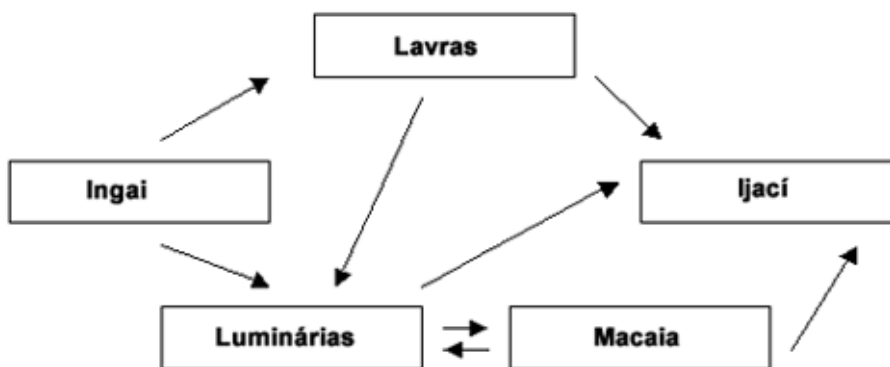


Figura 2: Cidades que devem ser visitadas

Suponha que eu more em Ingai e queira visitar Lavras, Luminárias, Macaia e Ijací, sendo Ijací o meu destino final. Como visitar todas as cidades com o menor custo? Bom, como este problema é pequeno, visualmente temos que a melhor opção seria Lavras, Luminárias, Macaia e, finalmente, Ijací. Contudo, quanto maior o número de cidades maior o número de combinações possíveis deste problema. Deste modo, esse é um problema intratável para um computador clássico. No entanto, para um computador de DNA...

Vamos resolvê-lo em 4 passos:

1. gerar todas as rotas possíveis;
2. selecionar os itinerários com as cidades de início e fim adequadas;
3. selecionar os itinerários com o correto número de cidades;
4. selecionar os itinerários que contenham cada cidade apenas uma vez.



### 3.4.1 Gerar todas as possibilidades

**Estratégia:** codificar os nomes das cidades em pequenas seqüências de DNA. Codifique os itinerários através da conexão das seqüências de cidades para as quais existem rotas.

O DNA podem, facilmente, tratar *strings* de dados. Por exemplo, cada cidade pode ser representada por uma palavra de seis bases:

- Ingaí → GCTACG
- Lavras → CTAGTA
- Luminárias → TCGTAC
- Macaia → CTACGG
- Ijací → ATGCCG

O itinerário inteiro pode ser codificado através da ligação entre essas seqüências de DNA. Por exemplo, a rota Ingaí → Lavras → Luminárias → Macaia → Ijací seria:

$$R = GCTACGCTAGTATCGTACCTACGGATGCCG$$

ou de forma equivalente, poderíamos ter o complemento dessa seqüência:

$$R' = CGATGCGATCATAGCATGGATGCCTACGGC.$$

No entanto, como gerar isso? A síntese de pequenas seqüências de DNA já é um processo de rotina, deste modo, para codificar os nomes das cidades não teríamos maiores problemas. As moléculas podem ser feitas através de um *sintetizador de DNA*. Para codificar os itinerários podemos tirar proveito do fato de o DNA ser híbrido. Isto é, podemos trabalhar, também, com seu complemento natural. Por exemplo, podemos codificar as rotas entre as cidades pegando a segunda metade da seqüência da cidade de origem e a primeira metade da seqüência da cidade de destino. Deste modo, o itinerário Ingaí → Lavras seria codificado como ACGCTA, sendo ACG a segunda metade da seqüência de Ingaí e CTA a primeira metade da seqüência de Lavras. Ao pegarmos o complemento da seqüência ACGCTA obtemos TGCGAT. Isto é útil porque a seqüência obtida representa unicamente o itinerário Ingaí → Lavras além de ser capaz de conectar as duas cidades (nosso *hardware*, figura 3).

Itinerários randômicos podem ser feitos pela mistura das codificações das cidades com as codificações das rotas. Finalmente, os filamentos do DNA podem ser ligados através de uma enzima chamada **ligase**. Com tudo isso que fizemos, conseguimos o conjunto de rotas possíveis para o nosso problema. Algo como na figura 4.

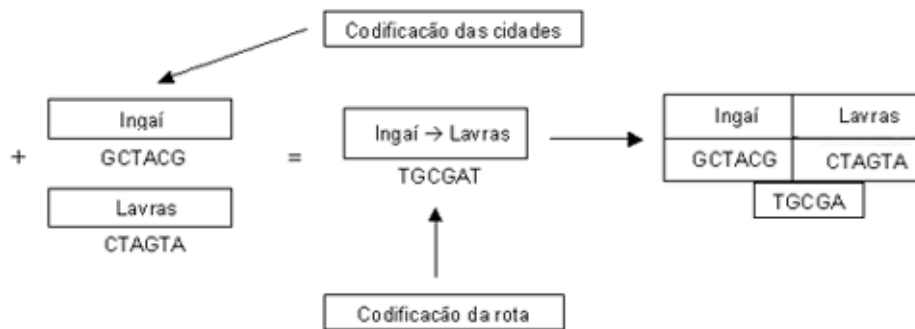


Figura 3: Montando os itinerários



Figura 4: Algumas rotas criadas

### 3.4.2 Selecionar os itinerários que começam e terminam com as cidades corretas

**Estratégia:** seletivamente copiar e amplificar apenas seções do DNA que comecem com Ingai e terminem com Ijací usando reação em cadeia de polimerase.

Esta reação irá dobrar a quantidade de DNA contendo as seqüências desejadas. Algumas iterações da reação e teremos aumentado estes itinerários exponencialmente. Neste ponto teremos um tubo de ensaio com seqüências de vários tamanhos... todas começando com Ingai e terminando com Ijací.

### 3.4.3 Selecionar os itinerários com o correto número de cidades

**Estratégia:** Ordenar o DNA pelo tamanho da seqüência e selecionar os tamanhos correspondentes a 5 cidades.

Para conseguir isto utilizaremos um *gel eletroforético*, figura 5. Este é um procedimento comum para se “medir” o DNA. O princípio básico por trás do *gel eletroforético* é que ele pressiona o DNA numa matriz de gel utilizando um campo elétrico. Na maioria das vezes, o DNA é uma negativamente carregado, assim ele é atraído para potenciais elétricos positivos. Após este procedimento, teremos várias “bandas” de DNA dispostas em diversos tamanhos na matriz de gel. Como nós sabemos que nossas cidades têm 6 pares de base e que queremos 5 cidades, escolhemos as bandas que têm tamanho 30.

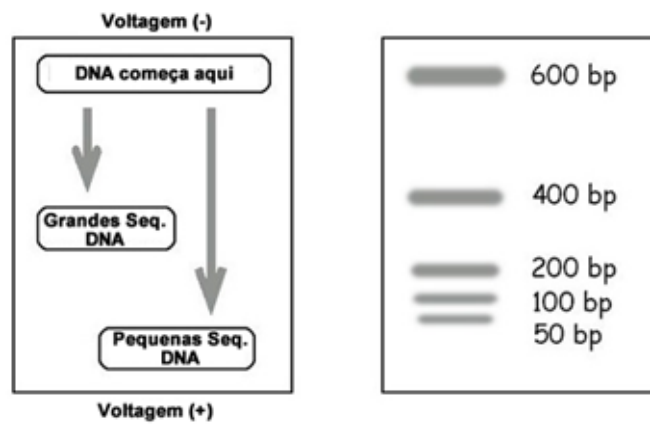


Figura 5: Aplicação do gel eletroforético

#### 3.4.4 Selecionar os itinerários que tenham o completo conjunto de cidades

**Estratégia:** sucessivamente filtrar as moléculas de DNA por cidade, uma de cada vez. Desde que o DNA que nós deixamos no tubo de ensaio é de tamanho 5, nós iremos codificar cada cidade uma vez.

O DNA contém uma seqüência específica que pode ser purificada através de uma amostra de DNA misturada por uma técnica chamada *purificação de afinidade*. Esta é acompanhada por uma *bolha magnética*.

A mistura e a bolha então são colocadas cinco vezes na solução. Uma vez para cada cidade e cada vez com o complemento de codificação de uma cidade.

Deste modo, ao final, se a resposta existe ela terá sido achada. Para ler a resposta bastaria fazer um simples seqüenciamento genético da solução que restou no tubo de ensaio. O processo pode ser observado na figura 6.

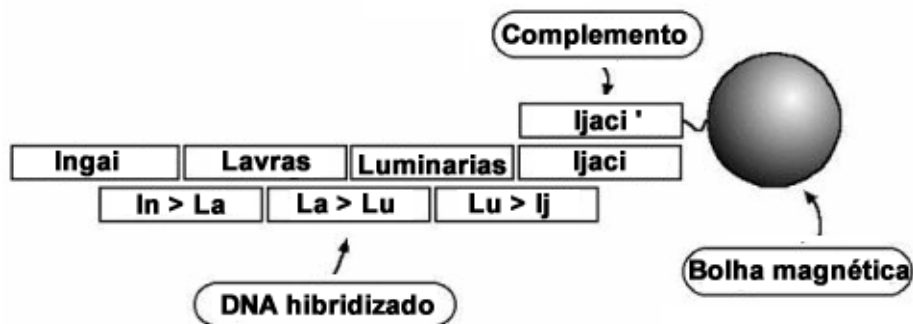


Figura 6: Aplicando a *purificação de afinidade* e obtendo a resposta

## 4 Considerações finais

Irá o computador de DNA algum dia resolver o *problema do caixeiro-viajante* com um número de cidades maior que os computadores tradicionais? Bem, os últimos conseguem resolver o problema atualmente para 13.509 cidades. Com certeza, isto não será conseguido com os procedimentos descritos na seção anterior.

Esta primeira demonstração do computador de DNA usa um algoritmo tosco, sem sofisticação. No entanto, a computação por DNA pode sofisticar-se, criar algoritmos eficientes e tornar-se uma realidade mais tangível. Talvez não como computadores de mesa como esperamos mas quem sabe como médicos celulares? Estruturas desenvolvidas para vasculhar o corpo humano à procura de doenças. Quando detectado algum problema estas sintetizariam o remédio de imediato. Não seria uma maravilha?

Embora nós saibamos que os computadores de DNA não sejam uma realidade pelos próximos anos, estamos falando aqui do código da vida. Devido a isso, previsões tornam-se necessárias... será que, se um computador desse tipo existisse nós teríamos que alimentá-lo? Fica aqui a questão.

## 5 Referências

- Genome Timeline. In: <http://www.yourgenome.org/timeline.html>
- Biologia Viva. In: <http://www.biologiaviva.hpg.ig.com.br/historia.htm>
- Paun, G. *Computing with Bio-Molecules*. Springer-Verlag, 1998.
- *Um segundo para percorrer o Caminho Hamiltoniano*. In: <http://www.novomilenio.inf.br/ano98/9801bfu1.htm>.
- Friedman, Yali. *DNA based computers*. In: <http://dna2z.com/dnacpu/dne.html>
- Austen, Ian. *Computador de DNA redefine o que é pequeno*. New Scientist, traduzido por UOL — Inovação. In: [noticias.uol.com.br/inovacao/ultimas/ult762u1218.jhtm](http://noticias.uol.com.br/inovacao/ultimas/ult762u1218.jhtm)
- Adleman, Leonard M. *On constructing a molecular computer — a DRAFT*. Department of Computer Science, University of Southern California.
- Adleman, Leonard M. *Molecular computation of solutions to combinatorial problems*. Science, 266, pp. 1021-1024. 11 de novembro de 1994
- Foster, A. James. *Computing with DNA*. Laboratory for Applied Logic, Dept. of Computer Science, University of Idaho. 8 maio de 1997.