

Prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak  
Instytut Automatyki  
Politechnika Śląska w Gliwicach



**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
mgr Sebastiana Sakowskiego  
nt: Rozszerzenie biomolekularnego automatu Shapiro

Recenzja przygotowana została na zlecenie Dziekana Wydziału Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej dr hab. inż. Zdzisława Dudy z dnia 31.03.2010 r.

**1. Tematyka i zakres rozprawy:**

Przedstawiona do recenzji rozprawa przedstawia rozważania dotyczące możliwości rozszerzenia biomolekularnego komputera typu automat skończony (tzw. komputera Shapiro) na dowolną liczbę stanów poprzez jednoczesne wykorzystanie dwu lub większej liczby enzymów tnących a także wyniki eksperymentów laboratoryjnych weryfikujących te rozważania w najprostszym przypadku (2 enzymy, 6 stanów dwusymbolowych).

W szczególności autor rozprawy przeanalizował ograniczenia komputera biomolekularnego w wersji zrealizowanej przez grupę uczonych z Instytutu Weizmana w Rehovot pod kierunkiem Ehuda Shapiro, zaproponował metodykę zwiększania możliwości takiego komputera poprzez wykorzystanie jednoczesne większej liczby enzymów tnących i tym samym zwiększenie liczby stanów tego komputera, udowodnił kilka twierdzeń dotyczących możliwości teoretycznych proponowanych rozszerzeń zawierających arytmetyczne ograniczenia na liczbę stanów i symboli oraz przeprowadził badania laboratoryjne, w których dokonał implementacji proponowanego rozwiązania dla przypadku 2 enzymów tnących działających w jednej mieszaninie, co umożliwiło zakodowanie 72 przejść automatu wystarczających dla modelu sześciostanowego dwusymbolowego.

Idea obliczeń na poziomie molekularnym jest w zasadzie dość stara i pochodzi od Richarda Feynmana. Ale dopiero Leonard Adleman pokazał w roku 1994 (a nie w roku 1996, jak autor pracy pisze na str.2), że molekuly DNA mogą być podstawą technologii obliczeniowych i przy ich wykorzystaniu można rozwiązywać trudne problemy obliczeniowe (np. problem ścieżki Hamiltona w grafie). Z kolei zespół Shapira był chyba pierwszą grupą, która zrealizowała doświadczalnie komputer oparty na cząsteczkach DNA o charakterze programowalnego automatu skończonego. Rozwiązanie przyjęte przez Shapiro jest jednym z możliwych, a podstawowym ograniczeniem jest liczba stanów wynikająca z operacji naprzemiennego cięcia i łączenia łańcuchów DNA za pomocą enzymów. Stąd naturalne wydaje się poszukiwanie możliwości zwiększenia efektywności obliczeniowej poprzez

wykorzystanie większej liczby enzymów tnących. Zresztą takie możliwości teoretycznie były już analizowane przez Rothemunda nim skonstruowany został komputer grupy Shapiro, ale w mojej opinii recenzowana praca jest pierwszą, w której nie tylko przeanalizowano teoretycznie korzyści wynikające ze stosowania 2 lub więcej enzymów równocześnie, ale dokonano również praktycznej implementacji takiego rozwiązania.

Nie ulega zatem kwestii, że w tym zakresie praca stanowi oryginalny wkład w rozwój biologii obliczeniowej jako dyscypliny naukowej, a tym samym również w rozwój bioinformatyki.

Oczywiście, jak zawsze w tego typu badaniach, powstaje pytanie, czy warto w laboratorium biologii molekularnej prowadzić doświadczenia, których wyniki mimo dość istotnych kosztów nie przyczynią się do wyjaśnienia procesów na poziomie molekularnym, lecz będą jedynie sprawdzianem pewnej koncepcji inżynierskiej, której znaczenia praktycznego nie da się w chwili obecnej w pełni ocenić. Po pierwsze komputer biomolekularny mimo swoich zalet, przede wszystkim w postaci naturalnej masowej równoległości i minimalnego zużycia energii, to ciągle rozwiązanie o charakterze ciekawostki niż praktycznego urządzenia, po drugie wydaje się, że przyszłość w tym zakresie leży jednak w rozwiązaniach nie wymagających enzymów tnących np. opartych o nanotechnologie DNA (grupa Eryka Winfree). Nie zmienia to faktu, iż prace w zakresie obliczeń DNA wpisują się w istotną i burzliwie rozwijającą się problematykę współczesnej informatyki, a rozwiązania proponowane przez grupę Shapiro mimo, że mogą budzić sceptycyzm, posiadają największą liczbę udokumentowanych implementacji praktycznych. Biorąc to pod uwagę należy uznać tematykę rozprawy jako aktualną, a postawione cele i metodykę badań jako stanowiące dobrze postawione zadanie badawcze.

## **2. Ocena zawartości pracy. Uwagi krytyczne.**

Trzy pierwsze rozdziały pracy stanowią w zasadzie wstęp teoretyczny. W pierwszym zawarte są podręcznikowe informacje o modelach obliczeń i językach formalnych. Rozdział ten jest poprzedzony krótkim wstępem do pracy oraz podaniem tezy i celów pracy. Sposób ich podania bez szerszego kontekstu uzasadniającego tezę i cele uważam za nieudolny, podobnie oceniam wspomniany już pierwszy rozdział. Znacznie lepiej oceniam dwa kolejne rozdziały o charakterze wprowadzającym w tematykę obliczeń DNA (rozdział 2) i konkretne rozwiązanie (komputer Shapiro) z tej dziedziny, którym autor się zajmuje w pracy (rozdział 3). Oczywiście również w tym przypadku można mieć pewne zastrzeżenia do prezentowanych treści. Przedstawiając implementacje praktyczne i przegląd zastosowań komputerów biomolekularnych autor pomija szereg prac bardzo ważnych i wytaczających nowe kierunki rozwoju, np. dotyczących rozwiązań problemów kombinatorycznych (Dan Boneh i in., 1996, Quyang i in., 1997, L.Kari i in., 2000, D.Levin, 2002, J.Błazewicz i in. 2003), komputerów MAYA (szereg prac grupy Stojanovica, autor przytacza tylko jedną), szczególnych problemów matematycznych, które są szczególnie predysponowane dla obliczeń DNA (Nayebi, 2009, Rothmund i in. 2004). Zamiast tego przytacza (obawiam się, że z powodów koniunkturalnych) prace przyczynkowe i popularno-naukowe.

Istotne wyniki pracy zawarte są w rozdziałach 4 i 5. W rozdziale 4 przedstawiono najważniejsze wyniki teoretyczne pracy, do których zaliczam zaproponowanie idei i przebadanie własności sześciostanowego automatu Shapiro wykorzystującego dwa enzymy tnące oraz twierdzenia dotyczące arytmetycznych warunków rozszerzenia tego automatu do dowolnej liczby stanów i symboli (oczywiście w tym przypadku nie jest to komputer DNA, lecz oparty na innych biomolekułach np. proteinowy).

W rozdziale 5 przedstawiono natomiast badania eksperymentalne w czasie których autor potwierdził doświadczalnie możliwość konstrukcji 6-stanowego 2-symbolowego

komputera biomolekularnego (typu automat Shapiro) wykorzystującego dwa enzymy tnące w jednej mieszaninie. Oryginalnym pomysłem doktoranta wykorzystywanym w tej konstrukcji było utworzenie biblioteki łańcuchów DNA poprzez klonowanie w wektor plazmidowy i przechowywanie w bakteriach *E.coli*. Eksperymenty prowadzone były w 2 etapach, w pierwszym przygotowany był zbiór dwuniciowych fragmentów DNA, w drugim weryfikowane działanie komputera poprzez analizę elektroforetyczną preparatu poreakcyjnego pod kątem zgodności z oczekiwaniami do przetwarzanej informacji. Sam fakt, że autor oprócz rozważań teoretycznych postawił sobie za cel realizację praktyczną komputera biomolekularnego i z sukcesem przeprowadzał doświadczenia w "mokrym" laboratorium musi budzić uznanie. Szkoda jednak, że autor nie pokusił się o rozwiązanie jakiegoś problemu obliczeniowego i porównanie wyników z innymi pracami dotyczącymi wykorzystania komputerów DNA. Bez takiego porównania trudno ocenić jednoznacznie znaczenie proponowanych i przebadanych przez autora rozwiązań. Podsumowanie wyników autor zawarł w rozdziale 6, niepotrzebnie powtarzając w nim twierdzenia.

### **3. Ocena redakcji prac. Uwagi szczegółowe.**

Zarówno ogólna redakcja pracy, sposób wykorzystania źródeł, z wyjątkiem wcześniej wspomnianych uwag), jasność formułowania hipotez jak i opis przeprowadzonych badań oraz otrzymanych rezultatów nie budzą większych zastrzeżeń. Wyjątkiem jest jak wspomniałem niezbyt fortunny rozdział 1, a przede wszystkim sposób przedstawienia tezy i celów pracy. Niemniej jednak mam kilka uwag szczegółowych, które warto by uwzględnić w przypadku publikacji fragmentów rozprawy.

Do niepoprawnych sformułowań zaliczam termin "DNA obliczenia", jeśli już to "obliczenia DNA". Lapsusem jest nazwanie problemu ścieżki Hamiltona w grafie "problemem informatycznym".

A oto jeszcze kilka drobnych błędów redakcyjnych lub niefortunnych sformułowań:

- s.13<sup>1</sup> Mogą one ...
- s.17<sup>12</sup> Zaproponowany model budowy ...
- s.19<sup>4</sup> biologiczne systemy informatyki
- s.22<sup>9</sup> ... nad klasyczną implementacją za pomocą przepływu elektronów ...
- s.22<sub>5</sub> ... standardowego modelu przetwarzania ...
- s.26<sub>1</sub> ... wymagającej mniejszego nakładu pracy metodą fluorescencji (raczej spektroskopii fluorescencyjnej)
- s.28<sub>6</sub> ... zastosował laboratoryjnie komercyjny enzym
- s.29<sub>5</sub> ... przedstawionym na rysunku 36 (chyba 23)
- s.49<sup>5</sup> ... ilość symboli, za pomocą których kodujemy symbole ...
- s.54<sub>5</sub> W tym przypadku nasze twierdzenie nie daje odpowiedzi
- s.58<sup>6</sup> ...długość
- s.60<sub>6</sub> ... utworzono metodę klonowania
- s.61<sub>12</sub> ... wklonowne
- s.63<sub>11</sub> ... czterech łańcuchy
- s.83<sub>17</sub> Mulawaka

Wszystkie te uwagi krytyczne nie obniżają wartości pracy. Ogólnie praca jest przyzwoicie zredagowana, podział treści, język pracy, odnośniki i cytowania nie budzą zastrzeżeń. Doktorant wykazuje się dobrą kulturą pisania i umiejętnością zwięzłego formułowania myśli.

#### **4. Wniosek końcowy.**

Reasumując stwierdzam, że sformułowane przeze mnie uwagi krytyczne mają charakter dyskusyjny, a znalezione przeze mnie usterki mają drugorzędne znaczenie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie jasno przedstawionego problemu naukowego w dyscyplinie informatyka i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w uprawianej przez kandydata dyscyplinie.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie rozprawy mgr Sebastiana Sakowskiego do publicznej obrony.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alina', is centered on the page.