

ДНК ИЗЧИСЛЕНИЯ – РАЗВИТИЕ И ХОРИЗОНТИ

д-р Александър Иванов
Бургаски свободен университет

Abstract: *DNA computing is an emerging field at the intersection of bioengineering, unconventional computing and medicine. DNA offers an alternative to standard memories and combined with molecular reactions it provides an intriguing alternative to electronic computers for encryption, biomedical diagnostics, and ultra-dense data storage. This review outlines current trends, limitations, and future potential for DNA-based systems creation and adoption.*

Key words: *biocomputing, DNA computing, molecular computing*

I. Въведение

Концепцията за ДНК изчисления е представена за първи път през 1994 г. от Л. Ейдълман [1] от Университета на Южна Калифорния. Той демонстрира, че ДНК молекулите могат да се използват за решаване на изчислителни проблеми чрез кодиране на данни в нуклеотидни последователности и използване на биохимични реакции за извършване на паралелни изчисления. Неговият новаторски експеримент решава Хамилтоновия проблем на пътя (вариант на проблема на пътуващия търговец), използвайки ДНК нишки, като с това доказва, че биологични молекули могат да изпълняват логически операции. Р. Липтън през 1995 [2] показва, че ДНК изчисленията могат да се справят с проблема за булевата изпълнимост (SAT), разширявайки потенциала им за решаване на NP-пълни проблеми. Тези иновации полагат основите за молекулярни логически шлюзове и програмируеми мрежи за химични реакции. Тези достижения доближават ДНК изчисленията до реални приложения в биоензорите и наномедицината. ДНК изчисленията се развиват като интердисциплинарна област, съчетаваща молекулярна биология, нанотехнологии и компютърни науки, с над 620 статии в ScienceDirect за периода 2015-2024 вкл. [3-8]. Изследван е потенциалът на ДНК изчисления за масивен паралелизъм, ултраплътно съхранение на данни (според някои оценки до теоретично 455 екзабайта на грам при 2 бита на нуклеотид [9]) и нискоенергийни изчисления. Предизвикателства са бавни скорости на реакция и висок процент на грешки [10]. Напредъкът в синтетичната биология и CRISPR допълнително разширява възможностите на ДНК изчисленията. [11-12] Областта е обещаваща алтернатива на традиционните електронни компютри за специализирани задачи. В следващата секция е направен кратък разбор на фундаментите на ДНК изчисленията.

II. Въведение в ДНК изчисленията и класически приложения

ДНК е биологична молекула, носител на цялата генетична информация на организмите, която има пространствена двойно-спирална (хеликс) структура. Състои се от 2 вериги, като всяка верига е изградена от нуклеотиди, които са изградени от дезоксирибоза (вид захар), фосфатна група, азотна база. В ДНК се срещат 4 азотни бази – аденин (А), гуанин (G), тимин (Т), цитозин (С). Правилата за сдвояване на бази на Чаргаф описват две детерминирани сдвоявания – А-Т, G-C, което гарантира устойчивост. Сдвояването е комплементарно и антипаралелно, което гарантира репликиране и прочит без двусмислие. Поредиците от азотни бази се интерпретират на тройки (кодони) с

64 възможни комбинации. РНК молекулите съдържат само една верига и служат за пренос на информация от ДНК до целеви клетки за производство на протеини. Секвениране е технологията за прочит на базите от ДНК молекула. Често в практиката се използва процесът Polymerase chain reaction – PCR за множествоно копиране (амплифициране) на ДНК отрязъци с цел по-лесно засичане [2].

Изкуствена ДНК може да се създаде в лабораторни условия чрез химичен синтез или биотехнологични методи. Един подход е да се модифицира естествена ДНК с необичайни бази, като се създадат ДНК алтернативи. Общият термин ксенонуклеинови киселини (Xeno Nucleic Acid – XNA) обхваща варианти като Hexitol Nucleic Acid – HNA, Peptide Nucleic Acid – PNA и др. [13]. Могат да се правят и синтетични копия на биологична ДНК, както и оптимизирани варианти. XNA са синтетични аналози на ДНК и РНК, предназначени да разширят генетичния код отвъд естествено срещаните се нуклеинови киселини. Чрез използване на алтернативни структури на захарния гръбнак и различни механизми за сдвояване на бази, XNA могат да съхраняват и обработват информация по начин, подобен на естествената ДНК, но с подобрена стабилност, гъвкавост и потенциал за нови функционалности. Тези синтетични молекули могат да се използват при създаването на молекулярни изчислителни системи за съхранение на данни, логически операции и самосглобяване на сложни структури. Проектирането на XNA молекули със специфични свойства е иновация в биологично-вдъхновените изчисления с възможни приложения в биологията и информатиката [14]. XNA може да се използва и за ДНК сензори [15]. HNA е вид XNA, при който дезоксирибозата е заменена с хекситол (шествъглеродна захар) в гръбнака [13]. Това прави молекулата по-устойчива на разграждане от нуклеази и повишава термичната ѝ стабилност. HNA може да образува устойчиви двойни спирали с ДНК или РНК и има потенциал за употреба в генини терапии с изискване на дълготрайно присъствие на синтетична нуклеинова киселина в клетките. PNA е напълно синтетичен ДНК аналог, при който захар-фосфатният гръбнак е заменен с пептиден гръбнак, което го прави електрически неутрален и изключително устойчив на ензимна деградация [13]. PNA се свързва много силно и специфично към ДНК и РНК чрез стандартните базови двойки, но без електростатични отблъсквания. XNA имат синтетични, устойчиви на нуклеази гръбнаци, които осигуряват превъзходна стабилност, позволяват оптимална ориентация върху повърхностите на сензорите и дават значително по-висока специфичност и чувствителност за откриване на генетични мутации в сравнение с естествената ДНК [13].

ДНК кодира информация чрез 4 бази, които могат да се опишат в бинарен или троичен код. Всяка база може да се представи с двубитов етикет, например A = 00, C = 01, G = 10, T = 11. Този метод обаче е чувствителен към грешки, тъй като повторенията на една и съща база възпрепятстват секвенирането. Някои разработки използват компресия чрез Хъфман кодове за съхранение на текст и аудио [16]. Съвременните подходи използват фонтанно кодиране — т. нар. „rateless erasure codes“, които генерират потенциално неограничен брой кодирани пакети [9][17]. За възстановяване на данните е достатъчно да се събере малко повече от оригиналния брой парчета. Данните се разделят на малки „изходни символи“, енкодерът комбинира случайни парчета в „капчици“ чрез XOR операции, а декодерът, след като събере достатъчно различни капчици, решава система уравнения за възстановяване на оригинала. Този метод гарантира надеждно съхранение и произволен достъп до ДНК участъци с пълна реконструкция на информацията. Сред начините за осигуряване на защита от технически грешки са кодове на Рийд – Соломон (върху GF(256)) [18], баркодове на Хеминг [19] и др. В зави-

симост от избраната схема за кодиране може да се съхрани различно количество информация. През 2019 Бостънската стартап фирма Catalog успява да запише в ДНК молекула 16 GB информация от актуалната тогава английска версия на Wikipedia [20]. При друг експеримент за запис на съобщение ДНК бива отгрята до 90°C и бавно охладена до 4°C за 12 часа за образуване на двуверижна ДНК, с потвърждение на резултата чрез агарозен гел, който разделя фрагменти от ДНК по размер. При четене полученият материал бива изрязан, промит в буфер и пречистен; целевите фрагменти биват отделени от по-къси чрез гел електрофореза. Количеството ДНК е точно измерено с quantitative PCR, амплифицирано чрез PCR, и приготвено за секвениране с лигиращ (свързващ) комплект. Секвенирането е извършено на секвенатора Oxford Nanopore MinION [21].

При съхранение на ДНК адресирането (индексирането) на информация е важно, защото данните се разбиват на хиляди до милиони малки фрагменти, които в пробата са разбъркани и не могат да се прочетат в правилния ред без „адреси“. За целта се вграждат оценени индексни последователности (етикети) в началото или края на всеки фрагмент. Използват се различни индексни схеми, като например прости линейни индекси (уникални двоични номера с A/C/G/T кодиране), комбинаторно индексирани (с два по-къси индекса за начало и край или комбинации от „баркодове“ за уникален адрес), хеш-базирано адресиране (съкратен MD5 хеш от съдържанието), грешкозащитен дизайн (код с минимално Хемингово разстояние ≥ 3 или ≥ 4 , без хомополимери (повторения на бази) и с балансирано Guanin-Cytosin съдържание за по-надежден синтез и четене) [22].

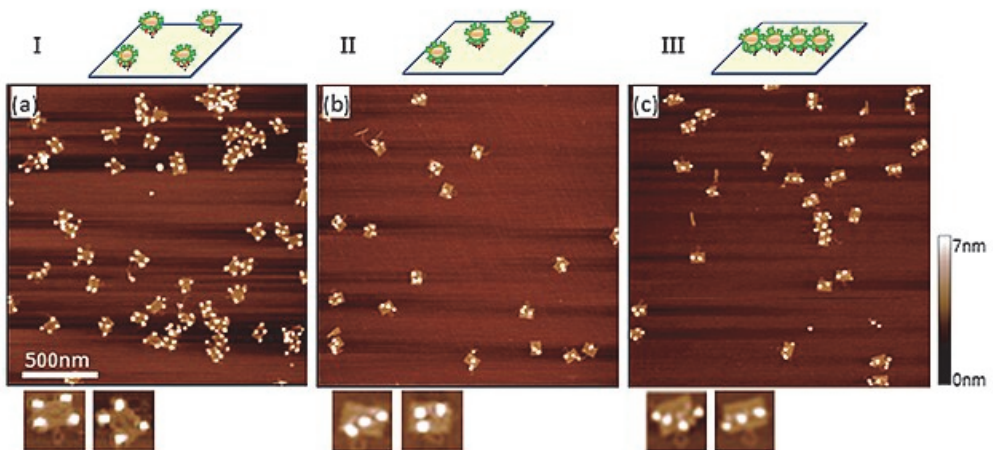
Вид изчислителни механизми, създавани чрез химично инженерство, са молекулярните машини. Молекулярните логически шлюзове функционират подобно на цифровите логически елементи, но използват химически входове и молекулярни изходи, което ги прави ценни в среди, където електрониката е ограничена (например вътре в живи клетки). Те обработват сигнали като йони, протони, малки молекули или светлина и генерират измерими изходи – промени във флуоресценция, цвят или структура. Логическите ДНК шлюзове (DNA logic gates - DLG) се класифицират като едносигнални (използвайки шлюзове "ДА" и "НЕ" за отделни цели) или многосигнални входове, като операциите се контролират от условия на околната среда, които променят структурите на ДНК с цел генериране на специфичен изход [23][24]. ДНК логическите шлюзове за единични мишени са прецизни, но се затрудняват със сложните, хетерогенни биомаркери в реални клинични проби. За да се преодолее това, множество ДНК логически шлюзове могат да се комбинират в програмируеми мрежи, които използват сложни комбинации от сигнали и каскадни реакции, като „И“, „ИЛИ“ и „НЕ“, за да разграничат и анализират точно сложни смеси [23][25-27], например чрез флуоресцентна молекула [25] и ДНК-схеми, активиращи се от специфични генетични последователности. Такива системи могат да доставят медикамент само при определена комбинация биомаркери. Създадена е и молекулярна машина на принципа на структурата от данни стек [28].

III. Нови развития в ДНК технологиите

В тази секция са разгледани някои от актуалните области на изследвания, свързани с ДНК изчисленията, като нанотехнологии, криптиране, хидрогелове и др.

ДНК нанотехнологиите възникват през 80-те години на миналия век с пионерската работа на Надриан Сийман върху ДНК-базираните структури, свързани с Holliday-съединенията [29-30]. Създадени са множество ДНК наноструктури, но ключова за областта е техниката ДНК оригами на Пол Ротемунд [31]. Този революционен подход използва

къси шапелни (скобови - staple) ДНК нишки, за да съгне дълга едноверижна ДНК в прецизна структура. ДНК оригами осигурява изключително прецизен контрол върху формата и организацията на наноструктури. Един разпространен метод за функционализиране е хибридирането на ДНК-маркирани компоненти към изпъкналите шапелни нишки, което позволява подреждане на наночастици от злато или сребро, пептиди и протеини в своеобразни „скелета“ [32]. Друг подход използва химическа модификация на ДНК веригите, например чрез силното взаимодействие биотин (витамин Н) – стрептавидин [33]. Аптамерите са изкуствено създадени, къси вериги от РНК/ДНК, които могат да се свържат с много висока афинност и специфичност с конкретна целева молекула [34]. В нови разработки те се прилагат за връзка между оригами и специфични протеини, без необходимост от ковалентна модификация. Тези стратегии за функционализация позволяват на ДНК оригами да служи като програмируема платформа за организиране на наномасабни обекти като наночастици, ензими (катализатори) и ли-



ганди (свързващи агенти) [35].

Фиг. 1. Три шаблона за ДНК оригами, създадени от учени от NIST.

Изображението е в публичния домейн, създадено от NIST.

Източник: www.nist.gov/cnst/origami-030612.cfm

ДНК оригами наноструктури се използват за прецизно позициониране на ензимни каскади (група от ензими, които се активират верижно, напр. Gox/HRP) [36]. Оригами наноструктурите са обещаващи и в медицината поради биоразградимост, ниска цитотоксичност и гъвкав дизайн. Те могат да транспортират малки молекули до цели, например доксорубин [34], p53 гени (туморни супресори) [34], CpG олигонуклеотиди (къси, синтетични части от ДНК, които имитират бактериална или вирусна генетична информация [37]), и др. Изследвания, като тези на Динг и др., показват, че ДНК оригами с доксорубин инхибира растежа на тумор *in vivo* с минимална токсичност [38]. За насочено доставяне се използват специализирани системи: аптамери за таргетиране, нанороботът на Дъглас за контролирано освобождаване [39], и тромбин-съдържащи нанороботи за атака на тумори [40]. Динамичното самосглобяване на ДНК е стратегия, която изкуствено контролира наноструктурите и техните трансформации чрез проектиране на специфични ДНК последователности или промяна на средата. Този подход

се категоризира предимно в механизми, предизвикани от промяна на средата, и механизми, предизвикани от заместване на вериги. [41] Технологията за самосглобяване на ДНК предоставя платформа за откриване на генетични маркери, където ДНК оригами и сходни структури служат като скеле за създаване на прецизни сондиращи системи. Тези системи често използват стратегии като изместване на вериги (DNA strand displacement) и флуоресцентна сигнализация. За надграждане на ДНК изчисленията са предложени взаимодействия на ДНК с ензими [42]. Софтуерни платформи за моделиране на ДНК оригами са създадени, за да улеснят дизайна и симулацията на сложни ДНК конструкции. Някои популярни от тях са ENSnano [43], CADnano [44], CanDo [45], oxDNA [46].

ДНК-базираното криптиране използва биохимични операции като PCR и рестрикционни ензими за създаване на защитени схеми, които експлоатират молекулярната сложност на ДНК [47]. Еднократните подложки (One Time Pad - OTP) комбинират случайността на синтетични ДНК последователности с класическа криптография, осигурявайки теоретична перфектна секретност при еднократна употреба [48]. Интегрирането на PCR като „ключ“ и ДНК оригами „брави“ добавя физически и молекулярен слой сигурност чрез специфични взаимодействия. Основните пречки остават високата цена, бавната скорост и предизвикателствата при разпределяне на ключове, но напредъкът в синтетичната биология и нанотехнологиите позволява бъдеща практическа реализация. В бъдеще ДНК криптографията може да защитава документни архиви или да служи за биометрично криптиране чрез уникалната ДНК на даден човек като ключ за достъп [49].

ДНК хидрогелове са изградени от програмируеми ДНК триизмерни мрежи, които задържат вода. Могат да се програмират чрез биохимични реакции като изместване на вериги [50]. Изместването на вериги е техника за подмяна на участъци от ДНК: края на ДНК молекулата е оставен свободен, откъдето нова верига започва свързване, „избутвайки“ стара верига [51], като по този начин могат да се създават верижни поредици от реакции, работещи като програма. Биосъвместимостта на гелове позволява интеграция с биологични системи за приложения като биосензори и таргетирано лечение, при които заложената „програма“ предизвиква физически промени (напр. разтваряне на гела при откриване на болестен маркер) [52]. Въпреки предизвикателства със стабилността, интеграция с CRISPR методи (например употреба на Cas ензими) и 3D-отпечатани гелове разширяват потенциала им като динамични молекулярни компютри [11].

ДНК изчисленията имат двупосочна връзка с изкуствения интелект (ИИ) – могат да се създават интелигентни ДНК механизми, а от друга страна ИИ модели могат да ускорят напредъка в ДНК синтеза и анализа [53]. Предложени са модели на изкуствени невронни мрежи, реализирани чрез ДНК [54-55]. В [55] авторите предлагат технологията DNAND за автоматично научаване на архитектура на конволюционна изкуствена невронна мрежа като използват блокови и структурни ДНК нишки, като получената мрежа може да се обучи на разпознаване на образи. В [56] авторите анализират потенциала на системи с ИИ да откриват аптамери, като алтернатива на метода SELEX. Възможно е в бъдеще да се използват генеративни модели в ДНК моделирането [57], подобно на проекта AlphaFold, например за предсказване на оригами структури и др. Интеграцията между ДНК изчисленията и ИИ е нововъзникваща област, която тепърва предстои да се утвърждава в практиката.

IV. Програмни средства за симулация и моделиране на ДНК изчисления

Софтуер за ДНК изчисления се използва в биоинформатиката за анализ, интерпретация и визуализация на ДНК секвенции при задачи като секвениране на геноми, търсене на гени, сравняване на ДНК последователности, предсказване на протеинови

структури и откриване на мутации. Тези инструменти често използват алгоритми за подравняване, машинно обучение и статистически методи за извличане на значима биологична информация от суровите данни. Могат да подпомогнат разработките на изчислителни платформи, базирани на ДНК.

Софтуерът BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) [58] се използва за бързо търсене на сходства между нуклеотидни или аминокиселинни последователности в бази данни. Clustal Omega [59] е широко използвана програма за множествоно подравняване на биологични последователности, като ДНК или протеини. Използва алгоритми за справяне с големи набор от данни, като ускорява анализа на еволюционни взаимоотношения. MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) [60] е софтуер с графичен интерфейс, използван за филогенетичен анализ, статистическо изследване на еволюционните взаимоотношения между гени и видове, и изграждане на дървета на живота. Bio.Seq е модул в Biopython [61], който предоставя класове и методи за работа с биологични последователности – като ДНК, РНК и протеини. Това е основен градивен елемент в Biopython и се използва за представяне и манипулиране на секвенции по биологично значим начин. Изброените инструменти са с отворен код и предоставят критични възможности за биоинформатични анализи, като търсене на последователности, множествоно подравняване и филогенетично моделиране и др. Разгледаните платформи предлагат цялостна платформа за ДНК моделиране. В таблица 1 е направено кратко сравнение между различни софтуерни решения.

Платформа	Biopython	BLAST	Clustal Omega	MEGA
Тип	Python библиотека	Софтуер/онлайн услуга	CLI/web	GUI
Основна цел	Биоинформатични анализи	Намиране на сходни последователности	Множествоно подравняване на секвенции	Филогенетичен анализ и визуализация
Приложения	Програмиране на ДНК анализи, визуализация	Сравнение на ДНК/протеини с бази данни	Структурно и еволюционно подравняване	Изграждане на родословни дървета и анализи
Поддържани формати	FASTA, GenBank, GFF, PDB и др.	FASTA, BLAST	FASTA	FASTA, MEGA, PHYLIP и др.

Таблица 1. Сравнение на популярни програмни библиотеки за ДНК изчисления

V. Предиизвикателства и бъдещо развитие

Цената на PCR и ДНК секвенирането е фактор в практиката, като тя варира значително в зависимост от мащаба и използваните методи. Цената на PCR може да варира от няколко долара на реакция за отделни проби до много по-ниска цена на реакция при високопроизводителни операции в големи обеми. Експоненциалното намаляване на разходите за ДНК секвениране, обусловено от появата на технологии за секвениране от следващо поколение (NGS) [62], намали цената на секвенирането на цял човешки геном до стотици долари спрямо милиони от преди 20 години. Тези разходи се влияят от фактори като вида на технологията, необходимата дълбочина и точност на данните, както и свързаните с тях разходи за анализ и съхранение на данни. Намаляването на разходите за ДНК изследвания може да ускори областта на ДНК изчисленията.

Актуални технологии като изместване на вериги могат да послужат като основа за модели с ИИ, а ДНК отгряването може да решава оптимизационни задачи за часове. Хибридният биоелектронни системи комбинират масивния паралелизъм на ДНК с предимствата на силициевите чипове [63]. ДНК оригами се очертава като мощен инструмент в биомониторинга [64-65], както и за интелигентно доставяне на лекарства. Обсъждат се и по-екзотични идеи като DNA of Things за вграждане на ДНК в неживи обекти [66]. Напредъкът в изброените области разширява хоризонтите. Забелязва се устойчив ръст на броя научни публикации по темата в ScienceDirect. Основни предизвикателства са липса на единен и стандартизиран подход и трудното мащабиране на настоящите експерименти в индустриален мащаб. Конкретни отворени проблеми са корекция на грешки, ниска скорост на реакции, ценови бариери. Въпреки това ДНК изчисленията не са просто алтернатива, а възможност за ново поколение компютърни системи, в които биологията и ИИ конвергират в единен изчислителен модел.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adleman. L., Molecular computation of solutions to combinatorial problems. *Science*. 1994
2. Lipton, R., DNA solution of hard computational problems. *Science*, 1995
3. Fan, D., Wang, J., Wang, E., Dong, S., Propelling DNA computing with materials' power: recent advancements in innovative DNA logic computing systems and smart bio-applications. *Advanced Science*. 2020
4. Kumar, T.; Namasudra, S., Introduction to DNA computing. *Advances in Computers.*, 2023
5. Qian, M., et al. DNA computing: principle, construction, and applications in intelligent diagnostics. *Small Structures*, 2021
6. Kumar, T., Namasudra, S., Chapter One - Introduction to DNA computing, *Advances in Computers, Elsevier*, Volume 129, Pages 1-38, 2023
7. Rozenberg, G.; Yang, S., et al. DNA as a universal chemical substrate for computing and data storage. *Nature Reviews Chemistry*, 2024
8. El-seoud, S.; Mohamed, R.; Ghoneimy, Samy. DNA Computing: Challenges and Application. *International Journal of Interactive Mobile Technologies*, 2017
9. Schwarz, P., Freisleben, B., NOREC4DNA: using near-optimal rateless erasure codes for DNA storage. *BMC bioinformatics*. 2021
10. Chen, X., Liu, X., Wang, F., Li, S., Chen, C., et al., Massively parallel DNA computing based on domino DNA strand displacement logic gates. *ACS Synthetic Biology*. 2022
11. Zhang, J., Liu, C., CRISPR-powered DNA computing and digital display, *ACS Synthetic Biology*, Volume 10, Issue 11, 2021
12. Shipman, S., Nivala, J., Macklis, J., Church, G.. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature*. 2017
13. Mana, T., Bhattacharya B., Lahiri, H., Mukhopadhyay, R., XNAs: a troubleshooter for nucleic acid sensing, *ACS Omega* 2022
14. Malik, T., Chaput, J.. XNA enzymes by evolution and design. *Current Research in Chemical Biology*. 2021
15. Mana, T., Bhattacharya, B., Lahiri, H., Mukhopadhyay, R., XNAs: A troubleshooter for nucleic acid sensing. *Acs Omega*. 2022
16. Ailenberg M, Rotstein OD. An improved Huffman coding method for archiving text, images, and music characters in DNA. *Biotechniques*. 2009

17. Erlich, Y., Zielinski, D., DNA Fountain enables a robust and efficient storage architecture. *Science*. 2017
18. Press, S., Hawkins, J., Jones, S., Schaub, J., Finkelstein, I., HEDGES error-correcting code for DNA storage corrects indels and allows sequence constraints, *Science*, 117 (31) 18489-18496, 2017
19. Bystrykh, L., Generalized DNA barcode design based on Hamming codes. *PloS one*. 2012
20. Roquet, N., Bhatia, S., Flickinger, S., Mihm, S., Norsworthy, et al, H., DNA-based data storage via combinatorial assembly". *bioRxiv: 2021.04.20.440194*. 2021
21. Shankland S., Startup packs all 16 GB of Wikipedia onto DNA strands to demonstrate new storage tech - Biological molecules will last a lot longer than the latest computer storage technology, *Catalog believes. CNET*, 2019.
22. Buschmann, T., Bystrykh L., Levenshtein error-correcting barcodes for multiplexed DNA sequencing. *BMC bioinformatics*. 2013
23. Zhang, Y., Hu, N., Xu, J., Wang, Z. DNA logic programming: from concept to construction. *View*. 2023
24. Hui, L., et al. DNA-based programmable gate arrays for general-purpose DNA computing., *Nature*, 2023
25. Emanuelson, C., Bardhan, A., Deiters, A., DNA Computing: NOT Logic gates see the light. *ACS Synthetic Biology*. 2021
26. Bauer, J., Schröder, T., Schüler, P., Tinnefeld, P, - Redefining DNA computing: Logic operations beyond strand displacement reactions, *Biophysical Journal*, Volume 124, 2025
27. Jingjing, M., Three-input logic gate based on DNA strand displacement reaction. *Science*, Rep 13, 15210, 2023
28. Loppiccolo, A., Shirt-Ediss, B., Torelli, E, Olulana, A., Castronovo, M., Fellermann, H., et al., A last-in first-out stack data structure implemented in DNA, *Nature Communications*.,2021
29. Seeman, N., Nucleic acid junctions and lattices. *Journal of theoretical biology*. 1982
30. Seeman, N., Nanomaterials based on DNA. *Annual review of biochemistry*. 2010
31. Rothmund, P., Design of DNA origami. *IEEE/ACM International Conference on Computer-Aided Design*, 2005.
32. Xie, M., Jiang, J., Chao, J.. DNA-Based Gold Nanoparticle Assemblies: From Structure Constructions to Sensing Applications. *Sensors*. 2023
33. Ma, W., Zhan, Y., Zhang, Y., et al., The biological applications of DNA nanomaterials: current challenges and future directions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021
34. Huang, X., Blum, N., Lin, J., Shi, J, Zhang , C., Huang, P. Chemotherapeutic drug–DNA hybrid nanostructures for anti-tumor therapy. *Materials horizons*. 2021
35. Chen, Z., Yue, Z., Wang, R., Yang, K., Li, S., Nanomaterials: A powerful tool for tumor immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2022
36. Müller, J., Niemeyer, C.. DNA-directed assembly of artificial multienzyme complexes. *Biochemical and biophysical research communications*., 2008
37. Wu, Y., Li Q., Shim, G, Oh, Y., Melanin-loaded CpG DNA hydrogel for modulation of tumor immune microenvironment., *Journal of Controlled Release*. 2021
38. Jiang, Q., Song, C., Nangreave, J., Liu, X., Lin, L., et al., DNA origami as a carrier for circumvention of drug resistance., *Journal of the American Chemical Society*, 2012
39. Douglas, S., Bachelet, I., Church, G., A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 2012
40. Li, H., Liu, J., Gu, H.. Targeting nucleolin to obstruct vasculature feeding with an intelligent DNA nanorobot. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019

41. Liu, W., Duan, H., Zhang, D., Zhang, X., Luo, Q., et al., Concepts and application of DNA origami and DNA self-assembly: a systematic review. *Applied bionics and biomechanics*. 2021
42. Mailloux, S., et al. Bridging the two worlds: a universal interface between enzymatic and DNA computing systems. *Angewandte Chemie*, 2015
43. <https://www.ens-lyon.fr/ensnano/>
44. <https://cadnano.org/>
45. <https://cando-dna-origami.org/>
46. <https://oxdna.org/>
47. Namasudra, S.; Deka, G., Advances of DNA computing in cryptography. *CRC Press*, 2018
48. Peng, W., Cui, S., Song, C., One-time-pad cipher algorithm based on confusion mapping and DNA storage technology. *Plos one*. 2021
49. Abdullah, N., Zakaria, N., Ab Halim, A., Ridzuan, F., Ahmad, A., Seman, K., et al, theoretical comparative analysis of DNA techniques used in DNA based cryptography. *Journal of Sustainability Science and Management*. 2022
50. Dong, Y., et al. Development of DNA computing and information processing based on DNA-strand displacement. *Science China Chemistry*, 2015
51. Qian, L., Winfree, E., Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*. 2011
52. Kuzuya, A., Hamada, S., Fujimoto, K., et al., Molecular material for molecular robots. *Molecular Robotics: An Introduction*, 2022
53. Zheng, P., Wang, S., Wang, X., Zeng, X., Artificial intelligence in bioinformatics and drug repurposing: methods and applications., *Frontiers in Genetics*. 2022
54. Xiong, X., Zhu, T., Zhu, Y., Cao, M., Xiao, J., Li, L., et al.. Molecular convolutional neural networks with DNA regulatory circuits. *Nature Machine Intelligence*. 2022
55. Zhong, G., et al. DNA computing inspired deep networks design. *Neurocomputing*, 2020
56. Chen, Z., Hu, L, Zhang, B., Lu, A., Wang, Y., Yu, Y., Zhang, G., Artificial intelligence in aptamer–target binding prediction. *International journal of molecular sciences*. 2021
57. Killoran, N., Lee, L., DeLong, A., et al., Generating and designing DNA with deep generative models, arXiv:1712.06148, 2017
58. <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
59. <http://www.clustal.org/omega/>
60. <https://www.megasoftware.net/>
61. <https://biopython.org/>
62. Foox, J., Tighe, S., Nicolet, C., Zook, J., Byrska-Bishop M, et al. Performance assessment of DNA sequencing platforms in the ABRF Next-Generation Sequencing study. *Nature biotechnology*. 2021
63. Namasudra, S. Fast and secure data accessing by using DNA computing for the cloud environment. *IEEE Transactions on Services Computing*, 2020
64. Yin F, Wang F, Fan, C., et al., Biosensors based on DNA logic gates. *View*. 2021
65. Qian, M., et al. An automated DNA computing platform for rapid etiological diagnostics., *Science Advances*, 2022
66. Koch, J., Gantenbein, S., Masania, K., Stark, W., Erlich, Y., Grass R., A DNA-of-things storage architecture to create materials with embedded memory. *Nature Biotechnology*. 2020