

# PRINCIPIOS GENERALES DE ELECTRÓNICA MOLECULAR

LUIS ALEJANDRO ROJAS\*  
castello52@latinmail.com  
RODOLFO GARCÍA\*\*  
rgarcia@codensa.com.co

## 1. Introducción

Durante más de medio siglo la electrónica digital se ha soportado en el desarrollo de los semiconductores, con el beneficio indudable para nuestras sociedades. Sin embargo, el problema con la electrónica convencional es que la integración está alcanzando límites y muy pronto será extremadamente difícil continuar con la ley de Moore<sup>1</sup>. Por ello se buscan nuevas alternativas como la computación molecular ó la nano-electrónica.

En los últimos años la manipulación del ADN ha logrado avances sorprendentes, tantos que ha sido posible diseñar algoritmos para combinar, separar y modificar elementos en las cadenas de ADN, los cuales han servido para crear un nuevo código ya no binario sino de letras (A, C, G, T), cada una de las cuales representa respectivamente las bases de la molécula del ADN (Adenina, Citosina, Guanina, Timina), que formando cadenas y efectuando operaciones estandarizadas de laboratorio bajo un correcto trabajo de diseño, pueden formar circuitos electrónicos mediante compuertas lógicas NAND-ADN<sup>2</sup>.

El ADN es el camino hacia la construcción de un computador molecular, ya que es capaz de lograr niveles de integración imposibles en este momento para los circuitos en silicio VLSI en el tamaño de un modesto tubo de ensayo.



### PALABRAS CLAVES

CÓMPUTO, ADN,  
COMPUTACIÓN  
BIOMOLECULAR,  
ELECTRÓNICA MOLECULAR,  
SIMULACIÓN ADN DE  
CIRCUITOS BOOLEANOS

.....

<sup>1</sup> En 1962 Gordon Moore, de la empresa estadounidense "Fair Child Semiconductor Corporation", predijo que el número de transistores que se podrían fabricar en un chip se duplicaría cada año.

<sup>2</sup> Amos M., Dunne P., Gibbons A.: "Boolean Transistive Closure in DNA". En: [http:// www.csc.liv.uk/ ~martyn/ pubs.html](http://www.csc.liv.uk/~martyn/pubs.html), 1998

## 2. La molécula del ADN

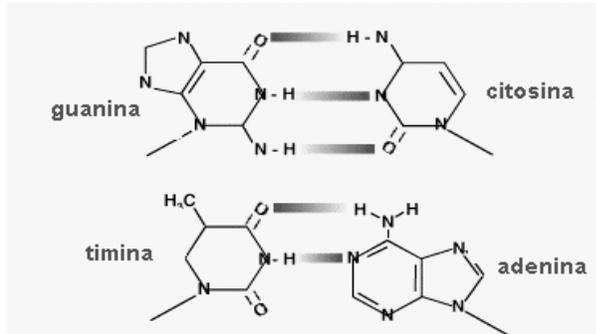


FIGURA 1. Bases Nitrogenadas

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es una macromolécula constituida por subunidades llamadas nucleótidos, cada una de las cuales está formado por tres partes: una azúcar de cinco carbonos (desoxirribosa), un grupo fosfato, y estas dos partes unidas a una base nitrogenada que puede ser purina (adenina o guanina) ó pirimidina (timina o citosina). Cada una de estas bases se puede observar en la Figura 1; por simplicidad se representan como A, G, T, C, respectivamente, y con esta notación se trabaja en la computación molecular.

Cada base se puede unir a otra letra específica, la cual es denominada *complemento de Watson-Crick*; así, el complemento de A es T, el de C es G y viceversa. La unión entre estos pares de letras se debe a que comparten igual número de enlaces de Hidrógeno, es decir,  $G \leftrightarrow C$  tienen tres y  $T \leftrightarrow A$  tienen dos, como se observan en la Figura 1.

El ADN (en vivo) está formado por dos cadenas sencillas que entre ellas forman una cadena doble, denominada doble hélice, las cuales son ligeramente diferentes. La primera se denota  $5' \rightarrow 3'$ ; en ella las bases nitrogenadas que forman la cadena están unidas entre sí por un enlace que comienza en el fosfato ( $5'$ ) y termina en el grupo OH del azúcar ( $3'$ ); la segunda, denotada como  $3' \rightarrow 5'$ , significa que la cadena conformada por el alfabeto (A, T, G, C) está unida entre sí por

un enlace que comienza en el grupo OH del azúcar ( $3'$ ) y termina en el fosfato ( $5'$ ). Se puede concluir que para conformar una cadena sencilla de ADN sus letras se unen entre sí por los enlaces  $5'$  ó  $3'$  y, dependiendo de cómo se alternen, la cadena es de tipo  $5' \rightarrow 3'$  o de tipo  $3' \rightarrow 5'$ .

Nótese que el carbono  $1'$  no interviene en la unión de dos letras consecutivas; sólo fija la base al azúcar para cada una de las letras. En la Figura 2 se muestra una cadena doble de ADN; en la cadena de la parte derecha ( $3' \text{GACCTG } 5'$ ) sus elementos G, A, C, C, T y G están unidos entre sí por un enlace que comienza en el azúcar y termina en el fosfato; en la cadena de la parte izquierda ( $5' \text{CTGGAC } 3'$ ), sus elementos C, T, G, G, A, C se unen entre ellos con un enlace que comienza en el fosfato y termina en el azúcar.

Los dos tipos de cadena se diferencian si la unión entre sus letras termina con el azúcar o termina con el fosfato. A la cadena  $5' \rightarrow 3'$  también se le conoce como *3' end* (termina en azúcar) y a la cadena  $3' \rightarrow 5'$  como *5' end* (finaliza en el fosfato). Por simplicidad, de ahora en adelante se denotarán las cadenas dobles como se muestra en la parte inferior de la Figura 2; esta es la nota-

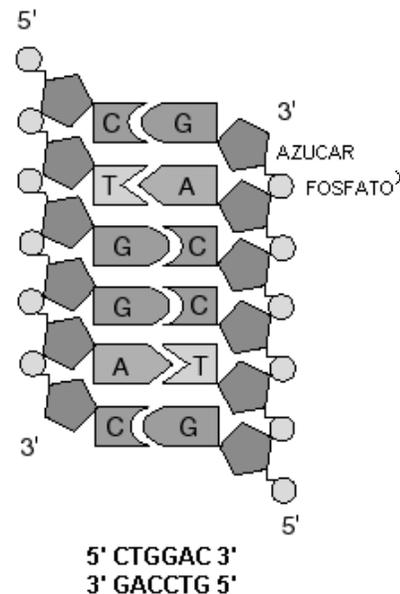


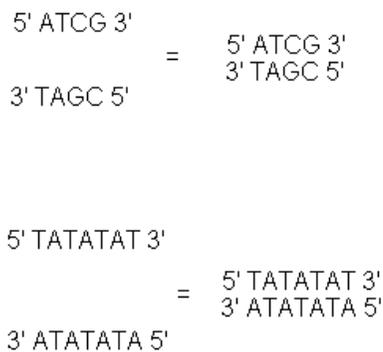
FIGURA 2. Cadena doble de ADN y notación simplificada

ción usada para cualquier problema de computación molecular. Cualquier combinación alrededor del alfabeto (A, C, G, T) para conformar cadenas sencillas ó dobles de ADN es posible; ello permite una amplia cantidad de opciones para codificar algún estado. Por su parte, la electrónica convencional lo logra tan sólo disponiendo de dos estados: 1 y 0 lógico.

**3. Procesos químicos usados en la compuerta NAND-ADN**

La unidad básica para desarrollar estructuras electrónicas similares a las de la electrónica convencional es la compuerta NAND, la cual es codificada como cadena de ADN por lo que es conocida como compuerta NAND-ADN; ella es implementada en el laboratorio de genética utilizando los procesos químicos estandarizados de manipulación del ADN que se enumeran a continuación<sup>3</sup>:

a) **Hibridación:** si se tienen dos cadenas sencillas complementarias y se enfría la solución por debajo de una temperatura específica para cada secuencia, denominada *temperatura de fusión*<sup>4</sup>, se forman cadenas dobles, como se observa en la Figura 3. En este caso las cadenas sencillas de la izquierda se han unido para formar las cadenas dobles que se observan a la derecha.



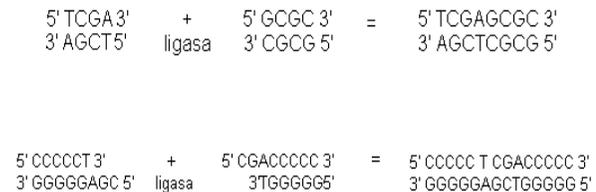
**FIGURA 3.** Proceso químico de hibridación

b) **Desnaturalización:** una cadena doble se puede separar en sus cadenas sencillas si se calienta la solución por encima de la temperatura de fusión, como se observa para cada una de las dos cadenas dobles de la Figura 4; ellas se han separado en sus cadenas sencillas respectivamente.



**FIGURA 4.** Desnaturalización de una cadena doble de ADN

c) **Ligación:** dos cadenas dobles distintas cualesquiera se pueden unir para conformar una nueva doble hélice si se adiciona una enzima denominada *ligasa*, como se observa en los dos ejemplos de la Figura 5, donde dos ca-



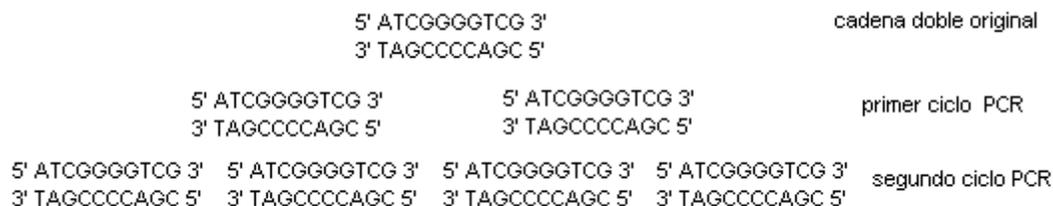
**FIGURA 5.** Ligación de dos cadenas dobles de ADN

<sup>3</sup> Adleman, L Molecular Combinatorial of Solutions to Combinatorial Problems". Science. Vol. 266, 1021-1024. 1994  
<sup>4</sup> A. J, Hartemink.. D. Gifford. Thermodynamic Simulation of Deoxyoligonucleotide Hybridization of DNA Computation. Proceedings of the third DIMACS workshop on DNA Based Computers, pp 25-37,1999

denas dobles bajo la acción de la enzima ligasa forman una cadena doble diferente, que es la colocación de una secuencia seguida de la otra.

- d) **Amplificación vía PCR:** dada cualquier cadena doble se pueden crear  $2^n$  copias de ella,

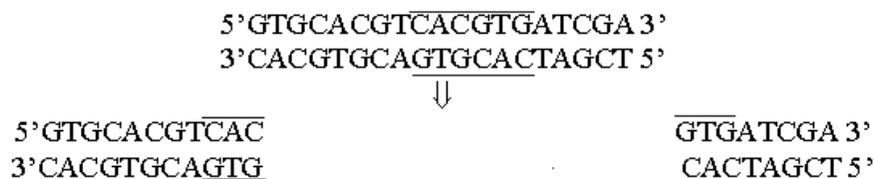
donde  $n$  es el número de ciclos de PCR (Reacción en cadena de Polimerasa). En la Figura 6  $n = 2$ , por lo cual se tienen cuatro copias. Esto significa que la cadena doble original forma dos copias en el primer ciclo, cuatro en el segundo y así sucesivamente.



**FIGURA 6.** Reacción en cadena de Polimerasa de una cadena doble de ADN

- e) **Corte de ADN:** es el proceso inverso a la ligación. Aquí se tiene una cadena doble y se pretende conformar dos cadenas dobles diferentes mediante el uso de enzimas de restricción, las cuales reconocen una determinada secuencia (subrayada), llamada *sitio de res-*

*tricción*; si lo encuentran proceden a cortar la cadena doble original. En la Figura 7 se ve la acción de la enzima *PmlI*, pero existen diferentes sitios de restricción dependiendo del tipo de enzima.

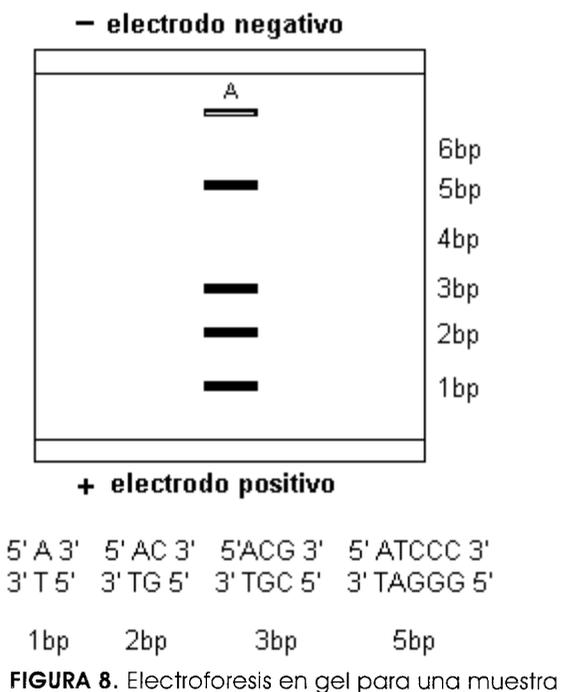


**FIGURA 7.** Corte de ADN con la enzima *PmlI*

- f) **Electroforesis en gel:** es un método de lectura; permite que una muestra de ADN expuesta a un campo eléctrico a través de una gel pueda dividirse en varios tipos de diferente longitud y observarse en una radiografía final o con luz fluorescente UV, dependiendo del reactivo utilizado (nitrato de Plata o bromuro de etidio, respectivamente). Así, puede afirmarse la existencia o no de determinado tipo de cadena, por la ausencia o presencia de la barra negra que identifica este tipo.

Por ejemplo, en la Figura 8 el contenido del tubo  $T_0$  es vertido en la cavidad A que contiene gel.

La parte inferior de la figura muestra los tipos de cadenas dobles que se encuentran en este tubo, y en la parte superior cómo se visualizan esos resultados en la radiografía final; es de notar que este proceso solamente puede clasificar por longitud, es decir, es incapaz de decir exactamente qué secuencias se encuentran en un tubo; además, la resolución depende del tipo de gel empleado. En el caso de la Figura tiene una resolución de 1 bp, es decir, es capaz de diferenciar cadenas dobles con una letra de más (longitud); otros tipos de gel apenas pueden diferenciar 20 letras.



#### 4. Compuerta NAND-ADN en MATLAB

Con base en el procedimiento químico establecido por Martyn Amos, quien usa los procedimientos estandarizados antes explicados, se desarrolló un programa en MATLAB que simula la compuerta NAND-ADN.

Una compuerta NAND-ADN es una estructura molecular que consta de dos entradas y una salida, cada una de los cuales es representada por una cadena de ADN diferente, ya sea de la forma CACXXXXGTG ó GTGXXXXCAC<sup>5</sup>. La presencia de la respectiva cadena representa 1 lógico para esa entrada ó salida y su ausencia (*vacío*) representa 0 lógico. De acuerdo con esto es posible elaborar una tabla de verdad, para este caso denominada *booleana-molecular*, en la cual se tabulan todos los estados para las entradas y salidas en la compuerta, como puede observarse en la Figura 9.



A	B	OUT
0 VACIO	0 VACIO	1 3' GTGATTGCCAC 5'
0 VACIO	1 5' CACGGTAAGTG 3'	1 3' GTGATTGCCAC 5'
1 5' CACCGTAAGTG 3'	0 VACIO	1 3' GTGATTGCCAC 5'
1 5' CACCGTAAGTG 3'	1 5' CACGGTAAGTG 3'	0 VACIO

**FIGURA 9.** Tabla de la verdad booleana- molecular de la compuerta C1

<sup>5</sup> Amos M., Dunne P., Gibbons A.: "DNA simulation of Boolean circuits". <http://www.csc.liv.uk/~martyn/pubs.html>, 1998

El programa permite al usuario la selección de las cadenas que modelarán las entradas y salidas de la compuerta; luego se selecciona la fila de la tabla de la verdad que se desea simular y finalmente, de acuerdo con el esquema de programación que simulan los procesos químicos de manipulación del ADN, la respuesta del software es *vacío* si la salida es 0 lógico ó la aparición de la cadena que modela a la salida de la compuerta, si esta es 1 lógico.

Por ejemplo, si el usuario quiere simular la última fila de la tabla de verdad escoge las cadenas de ADN de su preferencia en el menú *Parámetros*; estas cadenas son el resultado de un subprograma denominado “*Generador de Cadenas*”, el cual fue diseñado teniendo en cuenta criterios termodinámicos que gobiernan las reacciones en el ADN<sup>6</sup> y garantizan buenos niveles de calidad en el momento de implementar los circuitos en el laboratorio de genética. Después selecciona dichas cadenas en las casillas *Entrada 1* y *Entrada 2*, que en términos booleanos significa que sus valores lógicos son 1, y finalmente hace click en *Simular*, como se observa en la Figura 10.



FIGURA 10. Simulación de la última fila de la tabla de la verdad de la compuerta C1

La respuesta es 0 lógico, lo que significa que la cadena de ADN que codifica a la salida de la compuerta no aparece (es decir *vacío*), coincidiendo este resultado con el esperado en la tabla de verdad.

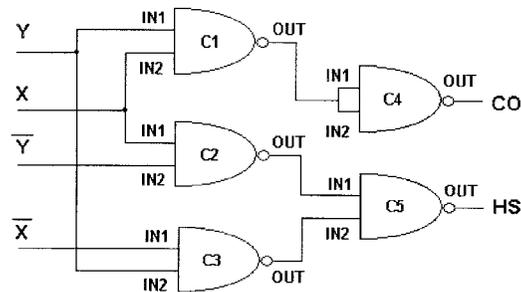
En el menú *Ver detalles* se puede observar cada uno de procesos químicos del procedimiento que conducen a que la su respuesta molecular sea *vacío*, es decir 0 lógico, como se observa en la Figura 11. Estos procesos son hibridación, ligación, corte de ADN y electroforesis en gel de Agarosa, respectivamente.

FIGURA 11. Detalles químicos para la última fila de la tabla de la verdad de C1

### 5. Resultados para el circuito semisumador

Con base en el circuito y tabla de verdad de la Figura 12, los resultados para la primera fila se muestran en la Figura 13. La división por niveles obedece a que el ADN puede desarrollar químicamente billones de compuertas en el mismo nivel en el tamaño de un tubo de ensayo, Así, en 3 gr. de ADN pueden existir hasta 2<sup>56</sup> compuertas NAND-ADN. Un nivel es definido químicamente como la agrupación de todas las compuertas NAND-ADN que reciben sus entradas y procesan sus salidas al mismo tiempo.

<sup>6</sup> Gray J., Frutos T., Berman A., Condon A.: “Reducing Errors in DNA Computing By Appropriate Word Design”. Proceedings of the DIMACS Second Annual Meeting on DNA Based Computers, September 1996



NIVEL 0                  NIVEL 1                  NIVEL 2

X	$\bar{X}$	Y	$\bar{Y}$
0 VACIO	1 5' CACGAATCGTG 3'	0 VACIO	1 5' CACTTACCGTG 3'
0 VACIO	1 5' CACGAATCGTG 3'	1 5' CACCGTAAGTG 3'	0 VACIO
1 5' CACGGTAAAGTG 3'	0 VACIO	0 VACIO	1 5' CACTTACCGTG 3'
1 5' CACGGTAAAGTG 3'	0 VACIO	1 5' CACCGTAAGTG 3'	0 VACIO

OUT C1	OUT C2	OUT C3
1 3' GTGATTGCCAC 5'	1 3' GTGCTAGTCAC 5'	1 3' GTGAATGCCAC 5'
1 3' GTGATTGCCAC 5'	1 3' GTGCTAGTCAC 5'	0 VACIO
1 3' GTGATTGCCAC 5'	0 VACIO	1 3' GTGAATGCCAC 5'
0 VACIO	1 3' GTGCTAGTCAC 5'	1 3' GTGAATGCCAC 5'

OUT C4 CO Bit de acarreo	OUT C5 HS Bit de suma
0 VACIO	0 VACIO
0 VACIO	1 5' CACGATCAGTG 3'
0 VACIO	1 5' CACGATCAGTG 3'
1 5' CACTGATCGTG 3'	0 VACIO

Figura 12. Tabla de verdad usada en la simulación del circuito semisumador

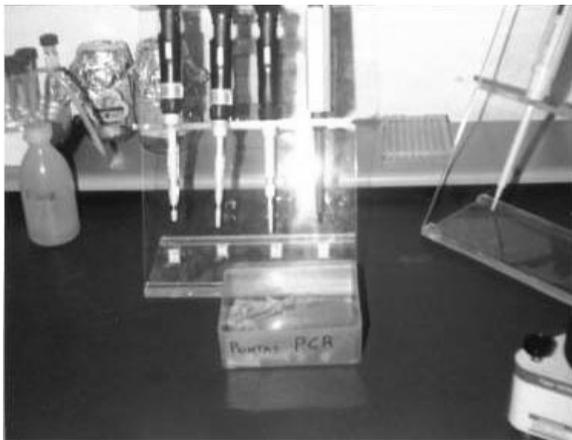


este paso (VACIO). Estos resultados coinciden con los esperados en la tabla de verdad para la primera fila, en los bits de acarreo y suma, respectivamente.

### 6. Posibilidades de implementación de compuertas NAND-ADN en Colombia

En el Laboratorio # 8 del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia es posible la implementación de compuertas NAND-ADN, puesto que existe la tecnología necesaria

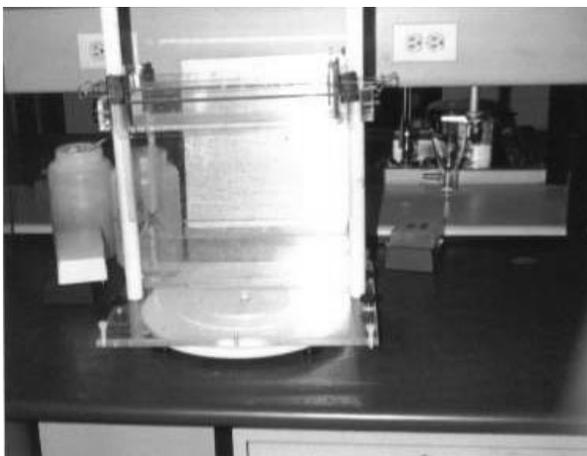
para ello. Los equipos están destinados a pruebas de paternidad en este momento; por esta razón se deben modificar algunos parámetros de diseño; por ejemplo, la longitud de las cadenas fue fijada en 11 letras, pero en el laboratorio los valores usuales programados en las máquinas de PCR y usados en los gel de la electroforesis en gel oscilan entre 100 y 5000 letras. Además se hace necesaria la consecución de la enzima *PmlI*, que no se encuentra en el laboratorio. En la Figura 14 se muestran algunos de los equipos disponibles en este laboratorio.



a) Puntas utilizadas en el proceso de PCR



b) Máquina de PCR ó Termociclador



c) Equipo de Electroforesis en Gel



d) Secuenciador automático de ADN

**Figura 14.** Equipos existentes en Colombia para la realización de circuitos electrónicos moleculares

## 7. Conclusiones

- Con este trabajo se ha desarrollado una herramienta informática que simula los procesos químicos que permiten la implementación de una compuerta NAND-ADN. Esto facilitará la elaboración de circuitos electrónicos como compuertas, sumadores, multiplexores y, en el futuro, microprocesadores
- La principal ventaja de la electrónica molecular sobre la electrónica convencional es el paralelismo, que en circuitos booleanos significa que billones de compuertas pueden ser procesadas al mismo tiempo en un tubo de ensayo, característica que puede superar las escalas de integración obtenidas hasta el momento y que reduce significativamente el espacio físico necesario en grandes circuitos.
- La construcción de circuitos electrónicos moleculares es reciente en el mundo: tiene tan sólo cuatro años de desarrollo; el proyecto descrito presenta el primer acercamiento a esta nueva alternativa tecnológica en nuestro país, además de explorar la posibilidad de implementar este tipo de aplicaciones en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia
- El ADN es un material biodegradable. Por lo tanto la futura implementación de circuitos a gran escala tiene la desventaja de que ellos podrían irse desintegrando con el paso del tiempo si no se tienen condiciones especiales de temperatura; también pueden ser atacados por enfermedades o reaccionar con entes biológicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- GARCÍA R., ROJAS L. Simulación DNA de Circuitos Booleanos Combinatorios. Proyecto de grado “Meritorio”, Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia
- ADLEMAN L. Molecular Combinatorial of Solutions to Combinatorial Problems. Science. Vol. 266, 1021-1024. 1994
- AMOS M., DUNNE P., GIBBONS A. DNA Simulation of Boolean Circuits. En: <http://www.csc.liv.uk/~martyn/pubs.html>, 1998
- GRAY J., FRUTOS T., BERMAN A., CONDON A. Reducing Errors in DNA Computing By Appropriate Word Design. Proceedings of the DIMACS Second Annual Meeting on DNA Based Computers, September 1996
- HARTEMINK A.J., DIFFORD D. Thermodynamic Simulation of Deoxyoligonucleotide Hybridization of DNA Computation. Proceedings of the third DIMACS workshop on DNA Based Computers, pp 25-37, 1999
- AMOS M., DUNNE P., GIBBONS A. Boolean Transistive Closure in DNA. En: <http://www.csc.liv.uk/~martyn/pubs.html>, 1998