

Tema II: Estructura del ADN. Los experimentos de Adleman y de Lipton

Mario de J. Pérez Jiménez

Grupo de Investigación en Computación Natural
Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
Universidad de Sevilla

marper@us.es

<http://www.cs.us.es/~marper/>

¿Porqué se necesitan modelos de computación no convencionales?

- ▶ Necesidad de mejorar **cuantitativamente** la resolución de problemas computacionalmente duros.
 - ▶ Moléculas de ADN:
 - ▶ Codifican la **información genética** de los seres vivos.
 - ▶ Tecnología avanzada para **su manipulación**.
 - ▶ **Soporte físico** para realizar computaciones.

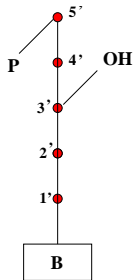
- ▶ Cromosomas:
 - ▶ Descritos por [Holfmeister, 1848](#)
 - ▶ *Codifican* la información genética (Principios del s. XX)
 - ▶ Proteínas + **ADN** ([Claude, Porter, 1943](#) y [Mirsky, 1947](#)).
- ▶ **ADN** ([J. Watson y F. Crick, 1951–1953](#))
 - ▶ Descifran la estructura.
 - ▶ Descubren el principio de complementariedad.
 - ▶ Demuestran que las moléculas de ADN codifican toda la información genética.
 - ▶ Justifican el uso de ciertas técnicas para su manipulación.

Estructura del ADN

ADN: polímero que, en su estructura lineal, consta de una serie de monómeros (*nucleótidos*).

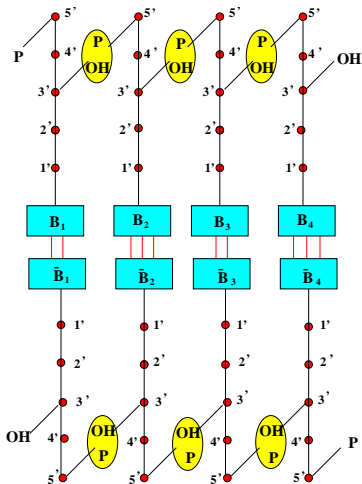
Cada nucleótido consta de:

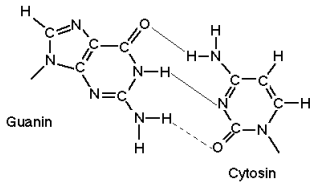
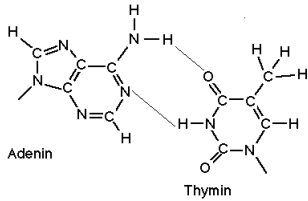
- ▶ Un azúcar (*desoxirribosa*).
- ▶ Un grupo fosfato (*P*).
- ▶ Una base nitrogenada.



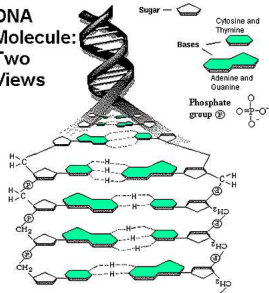
Enlace de hidrógeno: A ↔ T y C ↔ G.

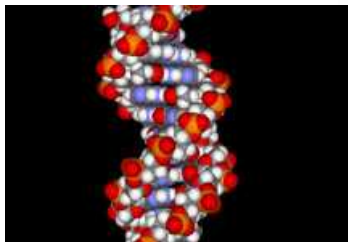
Enlaces fosfodiéster + enlaces de hidrógeno= *cadena doble* (estructura de *doble hélice*).





DNA Molecule: Two Views





Estructura helicoidal de una molécula de ADN

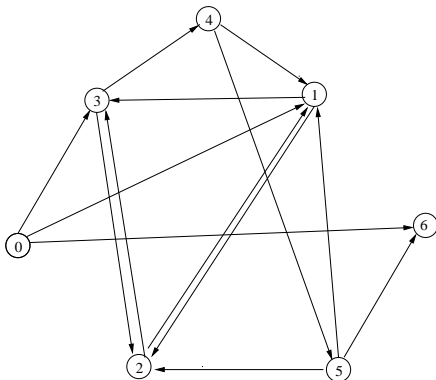
Estructura de datos: moléculas de ADN

Operaciones con moléculas de ADN:

- ▶ Desnaturalización.
- ▶ Renaturalización.
- ▶ Medida de la longitud.
- ▶ Extracción.
- ▶ Alargar (*Enzima Polimerasa*).
- ▶ Síntesis.
- ▶ Cortar (*Enzima Nucleasa*).
- ▶ Empastar (*Enzima Ligasa*).
- ▶ Alterar.
- ▶ **PCR.**
- ▶ Lectura.

El experimento de L. Adleman

Noviembre de 1994: resolución molecular de una instancia del *problema del camino hamiltoniano*, en su versión dirigida y con dos nodos distinguidos.



Grafo usado en el experimento de Adleman

Este experimento:

- ▶ Primer ejemplo de computación a nivel molecular.
- ▶ Nuevas perspectivas de las moléculas de ADN como estructura de datos peculiares.
- ▶ Posibilidad de usar el **ADN** para resolver instancias de problemas computacionalmente intratables.
- ▶ Capacidad del ADN para simular computaciones de forma masivamente paralela.

Implementación en el laboratorio del algoritmo

Entrada: $G = (V, E)$; v_i y $v_f \in V$

Generar todos los caminos de G .

Rechazar caminos que no empiezan por v_i y terminan en v_f .

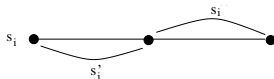
Rechazar caminos que no contienen exactamente $|V|$ nodos.

Para cada $u \in V$, rechazar caminos que no contienen u .

Salida: **SI**, si queda algún camino; **NO** caso contrario.

Preparación del tubo de ensayo inicial

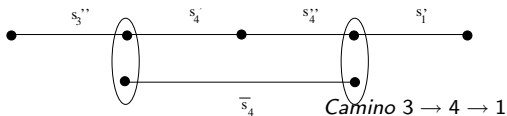
- ▶ A cada i ($0 \leq i \leq 6$) se le asocia un oligo de longitud 20 mer.
- ▶ Notaremos $s_i = s'_i s''_i$, en donde $|s'_i| = |s''_i| = 10$.



- ▶ A cada arco $(i, j) \in E$ se le asocia el oligo

$$e_{ij} = \begin{cases} s''_i s'_j & \text{si } i \neq 0 \wedge j \neq 6 \\ s_0 s'_j & \text{si } i = 0 \wedge j \neq 6 \\ s''_i s_6 & \text{si } i \neq 0 \wedge j = 6 \\ s_0 s_6 & \text{si } i = 0 \wedge j = 6 \end{cases}$$

- ▶ Se codifican caminos mediante doble hebras de **ADN** (usando oligos \bar{s}_i).
Ejemplo:



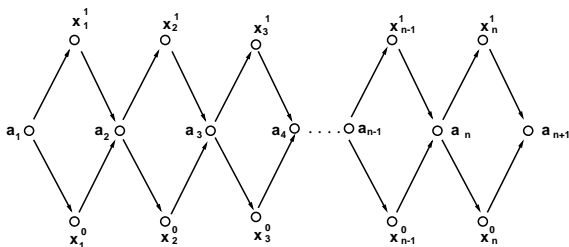
Consideraciones acerca del experimento de Adleman

- ▶ Procedimiento basado en filtrados.
- ▶ Ejecución simultánea de operaciones moleculares.
- ▶ Tubo inicial: número *exponencial* de cadenas.
- ▶ Número de operaciones moleculares: *lineal*.
- ▶ Aparecen errores que pueden ser controlados.
- ▶ Boneh, Dunworth y Lipton (1995): hasta 10^{21} moléculas de ADN se pueden procesar.
- ▶ Ventajas potenciales:
 - ★ *Velocidad de cálculo*: $1'2 \times 10^{18}$ versus 10^{12} .
 - ★ *Consumo de energía*: 2×10^{19} versus 10^9
 - ★ *Densidad de información*: 1 bit por nm^3 versus 1 bit por 10^{12} nm^3 .
- ▶ Nacimiento de la computación ADN.
- ▶ **No** proporciona un esquema algorítmico.

Experimento de Lipton

Abril 1995: R.J. Lipton resuelve una instancia del *problema SAT*.

Sea $\varphi \equiv c_1 \wedge \dots \wedge c_p$ con $c_i = l_{i,1} \vee \dots \vee l_{i,r_i}$, y conjunto de variables $\text{Var}(\varphi) = \{x_1, \dots, x_n\}$. Se le asocia un grafo dirigido



Grafo dirigido asociado a una fórmula proposicional con n variables

- ▶ Existen 2^n caminos desde a_1 hasta a_{n+1} .
- ▶ Existe una biyección entre el conjunto de caminos y las valoraciones relevantes para φ .

Usa las ideas de Adleman.

Procedimiento basado en filtrados

Primer esquema algorítmico molecular.

Entrada: T_0

para $i \leftarrow 1$ hasta p hacer

$T_1 \leftarrow T_0$; $T_0 \leftarrow \emptyset$

para $j \leftarrow 1$ hasta r_i hacer

$T' \leftarrow +(T_1, l_{i,j}^1)$

$T_1 \leftarrow -(T_1, l_{i,j}^1)$

$T_0 \leftarrow T_0 \cup T'$

Detectar(T_0)