



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 163 366**

② Número de solicitud: 200000174

⑤ Int. Cl.⁷: G06F 17/00
G01N 33/00

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **27.01.2000**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

Fecha de concesión: **17.01.2003**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2003**

⑮ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.03.2003

⑦ Titular/es:
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Rectorado. Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Lahoz Beltra, Rafael**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Enzima electrónico con sitio activo reconfigurable.**

⑤ Resumen:

Enzima electrónico con sitio activo reconfigurable. Circuito electrónico digital para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida cuando ambas han sido previamente establecidas, emulando la función y configuración del sitio activo de un catalizador biológico o enzima y caracterizado porque precisa de la configuración del circuito electrónico digital por un procedimiento que es un algoritmo genético no convencional, seleccionando las puertas electrónicas y los estados de los interruptores deslizantes que lo componen. El acoplamiento de los enzimas electrónicos puede ser lineal o en anillo, admitiendo otros acoplamientos posibles, para la transformación de señales digitales en lotes, una a continuación de otra, en sentido predeterminado.

ES 2 163 366 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista en el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCION

Enzima electrónico con sitio activo reconfigurable.

Objeto de la invención

La presente invención, según se expresa en el enunciado de esta memoria descriptiva, se refiere a un circuito electrónico digital, que compuesto por circuitos integrados, emula al sitio activo de un catalizador biológico o enzima, y al procedimiento por el que el circuito electrónico es configurado por un algoritmo genético no convencional. El circuito esta especialmente indicado para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su transformación en otra señal digital de salida, cuando ambas han sido previamente establecidas. El campo de aplicación de la presente invención es el de los Automatas Finitos aplicados a la modelización de enzimas y otras moléculas relevantes en Biología Molecular.

Antecedentes

La aplicación de la Teoría de Automatas Finitos a la modelización de moléculas relevantes en Biología ha permitido la simulación de la función biológica de las proteínas, especialmente de aquellas con función catalítica y que son conocidas con el nombre de enzimas. En la actualidad esta investigación se encuadra en dos áreas muy distintas, ya sea en el ámbito de la Simulación en Biología, léase Biología Teórica, sin considerarse en tal caso sus posibles derivaciones prácticas, o en el de la Computación Molecular, considerándose en este último caso un modelo como propuesta en la que se basará el diseño futuro de los ordenadores y otros dispositivos orientados al procesamiento y almacenamiento de información (Birge, R.R. 1995. Protein-based computers. Scientific American: 66-71). En ambos casos e independientemente de en que área se encuadren, los modelos resultado de estas investigaciones presentan la característica en común de ser modelos de simulación, permaneciendo en este ámbito como tales, con una ausencia casi total de realizaciones prácticas en las que sus autores desarrollen uno o más dispositivos constituidos por moléculas reales como aquellas representadas y simuladas en el modelo. Uno de los escasos ejemplos descritos en la bibliografía es el dispositivo constituido por enzimas reales y desarrollado recientemente por investigadores japoneses (Hiratsuka, M., Aoki, T., Higuchi, T. 1999. Enzyme transistor circuits for reaction-diffusion computing. IEEE Transactions on Circuits and Systems - I 46(2): 294-303). En la bibliografía científica, y en cualquiera de las dos áreas antes aludidas, se describen modelos de proteínas y enzimas que pueden clasificarse en dos grupos generales. Uno de estos grupos incluye aquellos modelos que asumen una analogía entre un enzima y un transistor dadas las características electrónicas y computacionales del procesamiento enzimático. En este grupo destacamos un modelo probabilístico en el que un enzima es un autómata con su tabla de estados y probabilidades de transición (Marijuán, P.C. 1991. Enzymes and theoretical biology: sketch of an informational perspective of the cell. BioSystems 25: 259-273). En consecuencia una red de enzimas es una red de autómatas con ca-

pacidad para realizar una función booleana. El otro grupo es el que incluye aquellos modelos que consideran que un enzima es un autómata con dos o más estados, representando los estados del autómata a los estados conformacionales del enzima. En este grupo destacamos varios modelos que interpretan el cambio de estado del autómata como cambio de conformación en un enzima. Uno de estos modelos (Bray, D. 1995. Protein molecules as computational elements in living cells. Nature 376: 307-312), considera que una proteína, ya sea o no un enzima, es un autómata que se comporta como una neurona de McCulloch-Pitts, y cuyo cambio de conformación es modelizado asumiendo un mecanismo de fosforilación. En el modelo una proteína representa a un único operador booleano. Otro modelo (Hameroff, S.R., Dayhoff, J.E., Lahoz-Beltra, R., Samsonovich, A.V., Rasmussen, S. 1992. Models for molecular computation: conformational automata in the cytoskeleton. IEEE Computer 25(11): 30-39), adoptando a la tubulina como proteína objeto de estudio, asume que una proteína es un autómata molecular simulando los cambios de conformación de un conjunto de proteínas ensambladas en una estructura común, por ejemplo un microtúbulo, a partir de la aplicación de la teoría de excitaciones coherentes de Frohlich. Utilizando este modelo sus autores proponen algunas arquitecturas novedosas para el diseño de ordenadores y que se encuentran descritas en el artículo mencionado así como una propuesta de unidad aritmético lógica basada en circuitos formados por redes de microtúbulos (Lahoz-Beltra, R., Hameroff, S.R., Dayhoff, J.E. 1993. Cytoskeletal logic: a model for molecular computation via Boolean operations in microtubules and microtubule-associated proteins. BioSystems 29: 1-23). No obstante, y pese a la casi ausencia de dispositivos basados en proteínas, es posible el desarrollo de un nuevo ámbito de aplicación, del que en la actualidad somos pioneros y que es aquel en el que la función de una proteína, ya sea o no un enzima, es implementada en un circuito electrónico digital. La descripción de un dispositivo de estas características es el objeto de invención que se recoge en la presente memoria descriptiva. El uso de dispositivos compuestos por autómatas que emulen enzimas ofrece numerosas ventajas para su utilización en algunos procesos industriales o como parte integrante de otros dispositivos en los que se requiera del reconocimiento de señales, su almacenamiento y procesamiento.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para transformar una señal digital de entrada en otra de salida, y a un procedimiento para configurar el dispositivo conforme a las secuencias que definen las señales de entrada y salida del dispositivo y que han sido previamente elegidas de un modo arbitrario. El dispositivo es un circuito electrónico digital, compuesto por un número variable de circuitos integrados formados por puertas NAND, un bloque de interruptores deslizantes, y el correspondiente cableado. Las conexiones entre los pines base de los circuitos integrados resultan en distintas puertas electrónicas, siendo el número de interruptores deslizantes idéntico al

número de puertas aunque esta particularidad no es limitativa del alcance la invención. Las entradas a las puertas electrónicas corresponden a los estados abierto/cerrado de los interruptores deslizantes y la secuencia de estados 1/0 de la señal digital de entrada. El circuito electrónico digital emula al sitio activo de un catalizador biológico o enzima, la combinación de estados de los interruptores deslizantes a su “estado conformacional” y las puertas electrónicas seleccionadas a los “grupos activos” del enzima. La transformación de la señal de entrada en otra de salida, ambas previamente establecidas por el usuario del dispositivo, requiere de la configuración - selección de puertas electrónicas y de los estados de los interruptores deslizantes - del circuito electrónico por un procedimiento. El objeto de la invención incluye un procedimiento que es un algoritmo genético no convencional al que hemos llamado procedimiento SDS, en abreviatura de “simulated DNA shuffling”, que elimina los inconvenientes característicos de los algoritmos genéticos convencionales en el diseño de circuitos electrónicos y otros dispositivos. El procedimiento indicado comprende un ciclo de mutación y recombinación con una duración entre 25 y 100 ciclos de simulación, seguido de un ciclo de recombinación con una duración máxima de 1000 ciclos de simulación. La tasa de recombinación más adecuada se encuentra comprendida entre el 25 % y 95 % y la tasa de mutación surte el efecto adecuado con un valor entre el 0,08 % y 1 %.

El dispositivo y procedimiento dependiente del dispositivo se caracterizan por la economía de los componentes, eficacia del sistema de reconocimiento de la señal de entrada y el carácter reconfigurable del dispositivo por el procedimiento SDS, emulando a un enzima cuyo sitio activo evoluciona en función de las señales de entrada/salida. El dispositivo puede ser aplicado por aislado, transformando una única señal de entrada en otra de salida, o acoplado a otros, uno tras otro, transformando una serie de señales en lotes, es decir un circuito transforma una señal en otra que será a su vez transformada por el siguiente circuito electrónico digital y así sucesivamente. El acoplamiento de los dispositivos puede ser lineal o en anillo, admitiendo otros acoplamientos posibles.

Descripción de las figuras

Para facilitar la comprensión de las características de la invención y formando parte de esta memoria descriptiva, se acompañan una serie de diagramas en color procedentes de las fotografías originales del dispositivo y en cuyas figuras, con carácter ilustrativo y no limitativo se ha representado lo siguiente:

Figura 1, muestra en detalle una vista frontal

del enzima electrónico (A), sus circuitos integrados (B) formados por puertas NAND, un bloque de interruptores deslizantes (C), y el correspondiente cableado. En la Figura se incluyen dos columnas de leds, compuestas cada una por cuatro diodos led, que muestran el estado de las señales digitales de entrada (D) y de salida (E).

Figura 2, muestra en detalle una vista frontal de cuatro enzimas electrónicas (E_1 , E_2 , E_3 y E_4) acoplados en anillo, y de las señales digitales (S_1 , S_2 , S_3 y S_4) transformadas en lotes, una a continuación de otra, en el sentido indicado por la flecha (sentido de las agujas del reloj).

Modo de realización de la invención

La presente invención se ilustra con el siguiente ejemplo, que no es limitativo de su alcance, de la realización práctica de un prototipo. Haciendo referencia a la numeración que se indica en la Figura 2, podemos ver que el prototipo está formado por los elementos que se describen a continuación. Se dispone de una lámina de cartón pluma, de dimensiones 40x40 cm, sobre la que montar cuatro dispositivos o enzimas electrónicas E_1 , E_2 , E_3 y E_4 , y cuatro columnas de leds indicadoras del estado S_1 , S_2 , S_3 y S_4 de las cuatro señales digitales. Definido de un modo arbitrario los estados de las señales, S_1 =“1110”, S_2 =“1100”, S_3 =“1000” y S_4 =“0000”, el procedimiento SDS encuentra la configuración adecuada de cada dispositivo, seleccionando las puertas electrónicas y los estados de los interruptores deslizantes en cada uno de los enzimas electrónicos. A continuación se procede al montaje de las cuatro placas de prototipos, de dimensiones 15x5 cm, cada una con el montaje de un circuito electrónico digital correspondiente a la realización de un dispositivo o enzima electrónico. El cableado de cada dispositivo, situado sobre la placa de prototipos, es el adecuado para la definición de las puertas electrónicas, seleccionadas en cada caso, a partir de circuitos integrados formados por puertas NAND. Concluido el montaje del prototipo este se alimenta de dos baterías de 9 V, cada una suministrando corriente a dos de los cuatro dispositivos. El funcionamiento de los cuatro dispositivos acoplados en anillo, tal y como se muestra en la Figura 2, conduce a la siguiente secuencia de transformación de las señales digitales:

$$\begin{array}{ccc} S_1 & \rightarrow & S_2 \\ \uparrow & & \downarrow \\ S_4 & \leftarrow & S_3 \end{array}$$

REIVINDICACIONES

1. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, **caracterizado** porque comprende un circuito electrónico digital que emula la función y configuración del sitio activo de un catalizador biológico o enzima.

2. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, según reivindicación anterior, **caracterizado** porque precisa la configuración del circuito electrónico digital por selección de las puertas electrónicas y de los estados de los interruptores deslizantes.

3. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque precisa que las señales digitales de entrada y salida hayan sido previamente establecidas.

4. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal

digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, previamente establecidas, según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque requiere de la configuración del circuito electrónico digital por un procedimiento que es un algoritmo genético no convencional.

5. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, previamente establecidas, según reivindicación 4, **caracterizado** porque el procedimiento de configuración del circuito electrónico digital comprende un único ciclo de mutación y recombinación, seguido de un ciclo de recombinación en ausencia de mutación.

6. Enzima electrónico, con sitio activo reconfigurable, para el reconocimiento de una señal digital de entrada y su procesamiento en otra señal digital de salida, previamente establecidas, dependiente de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque permite el acoplamiento de enzimas electrónicos, linealmente o en anillo, admitiendo otros acoplamientos posibles, para la transformación de señales digitales en lotes, una a continuación de otra, en sentido predeterminado.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

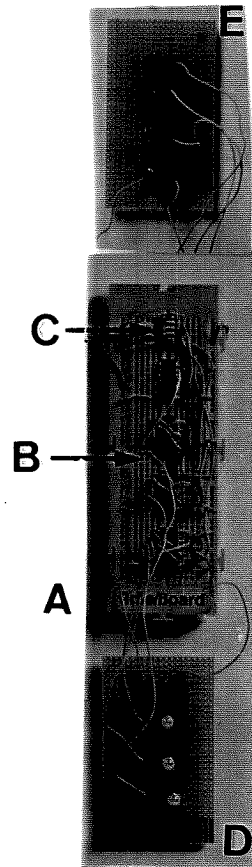


FIGURA 1

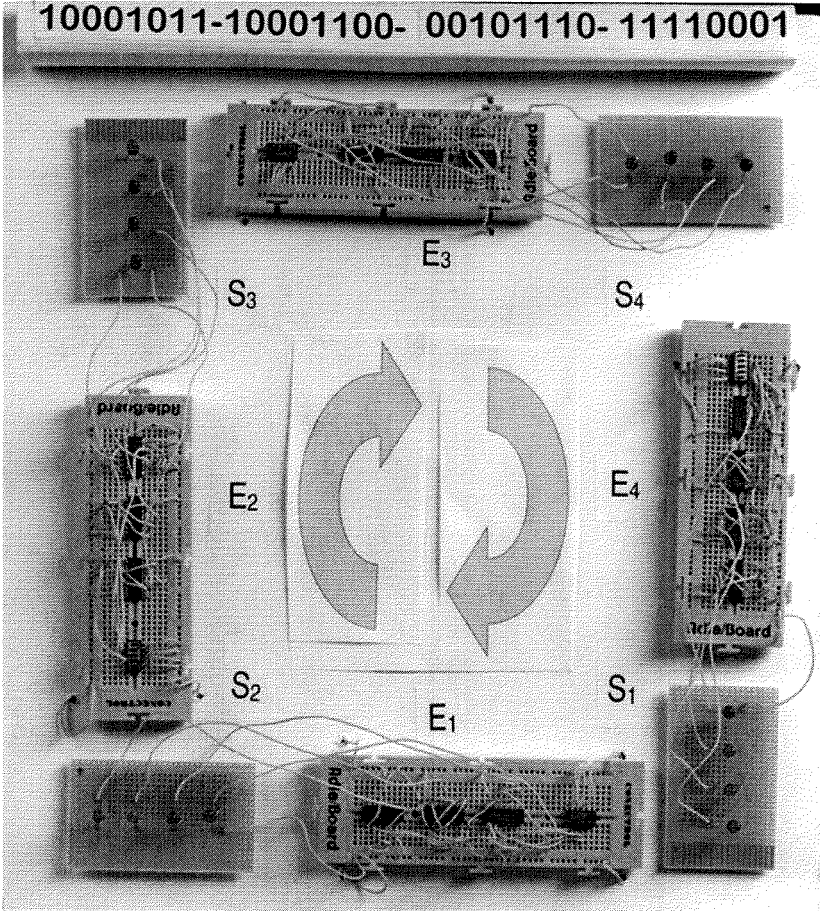


FIGURA 2



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: G06F 17/00, G01N 33/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 5680331 A (BLANEY et al.) 21.10.1997	
A	WO 9961654 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 02.12.1999	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

10.12.2001

Examinador

J. Botella Maldonado

Página

1/1