

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 651**

21 Número de solicitud: 201000694

51 Int. Cl.:

G06N 3/12 (2006.01)

B82Y 10/00 (2011.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **28.05.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
25.06.2012

71 Solicitante/s:
**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
RAMIRO DE MAEZTU, 7
28040 MADRID, ES**

72 Inventor/es:
**RODRÍGUEZ-PATÓN ARADAS, ALFONSO;
SAINZ DE MURIETA FUENTES, IÑAKI y
LARREA PÉREZ-LOBO, JOSÉ MARÍA**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

54 Título: **DISPOSITIVOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS PARA LA REALIZACIÓN DE INFERENCIA LÓGICA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un dispositivo de codificación de proposiciones y sus posibles valores de verdad mediante hebras de ácidos nucleicos, útiles para la representación de reglas lógicas, Modus Ponens, Modus Tollens, resolución y silogismo hipotético. Por otra parte la presente invención implementa reglas de inferencia sobre ácidos nucleicos sin necesidad de enzimas de restricción.

ES 2 383 651 A1

DESCRIPCIÓN**DISPOSITIVOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS PARA LA
REALIZACIÓN DE INFERENCIA LÓGICA****Sector de la técnica**

5 La invención se encuadra en el sector técnico denominado *computación basada en ADN, computación biomolecular o programación molecular*, que consiste en utilizar moléculas de ácidos nucleicos para realizar computaciones, en lugar de procesadores basados en el silicio. En concreto, la invención se enfoca en la implementación de modelos de computación lógica sobre un sustrato de ácidos nucleicos, así como su
10 aplicación en la resolución de problemas de interés biológico.

 La presente invención se refiere a un conjunto de dispositivos, contruidos mediante moléculas de ácidos nucleicos, cuyo objeto es la representación de implicaciones de lógica proposicional y el uso de las mismas para implementar reglas
15 de inferencia lógica, *Modus Ponens, Modus Tollens y Resolución*. Además, describe cómo dichos dispositivos se pueden utilizar como bloque básico para la construcción de circuitos de interés biológico.

Estado de la técnica

20 Actualmente, dentro del campo de la computación basada en ADN, se conocen diversas implementaciones de modelos lógicos sobre moléculas de ácidos nucleicos. Entre las referencias más recientes, cabe destacar un artículo de la revista Nature de 2009 (*Tom Ran, Shai Kaplan & Ehud Shapiro, (2009), Molecular implementation of simple logic programs, Nature Nanotechnology*), donde se describe la implementación
25 de un dispositivo que, construido con moléculas de ADN y enzimas de restricción, es capaz de resolver preguntas para las que se requiere inferencia lógica.

 No obstante, la referencia más cercana a la presente invención viene descrita en la patente americana *US 2007/0072215 A1*. Este documento describe la implementación
30 de un conjunto de puertas lógicas que funcionan mediante el fenómeno biológico de *hibridación competitiva* de ácidos nucleicos. En dicho modelo, para representar una variable y su negación, se utiliza una hebra simple de ácido nucleico y la ausencia de

dicha hebra, respectivamente. Así pues, las entradas y salidas de sus dispositivos pueden ser o bien hebras de ácidos nucleicos, o bien ausencia de los mismos.

Así pues, existe la necesidad de desarrollar modelos de construcción de circuitos biológicos cuya sencillez y funcionalidad se encuentre mejorada respecto de los modelos conocidos hasta la fecha.

Descripción detallada de la invención

Antes de proseguir con la descripción de la invención, conviene aclarar por adelantado la terminología que se va a utilizar para mencionar conceptos de lógica proposicional:

- *Proposición (o variable proposicional)*: Mínima entidad sintáctica representable en lógica proposicional. Una proposición P puede tomar los valores de verdad *cierto* o *falso*.
- *Asignación de verdad*: Asignación de un valor de verdad a una proposición.
 - $P = \text{"cierto"}$ representa la asignación del valor de verdad *cierto* a la proposición P ; puede representarse de manera simplificada como P .
 - $Q = \text{"falso"}$ representa la asignación del valor de verdad falso a la proposición Q ; puede representarse de manera simplificada como $\neg Q$.
- *Fórmula*: se define recursivamente de la siguiente manera:
 - Cada proposición es una fórmula en sí misma.
 - Si F es una fórmula, su negación $\neg F$ también es una fórmula.
 - Si F y F' son fórmulas, y \bullet es un operador lógico binario, entonces $F \bullet F'$ también es una fórmula. El operador binario \bullet puede ser la conjunción (\wedge), disyunción (\vee), implicación (\rightarrow) o doble implicación (\leftrightarrow).
- *Cláusula*: fórmula que relaciona un conjunto de proposiciones mediante el operador de disyunción (\vee).
- *Forma normal conjuntiva (FNC)*: una fórmula está definida en forma normal conjuntiva, si está expresada como una conjunción de cláusulas.
- *Regla*: fórmula que relaciona un *antecedente* y un *consecuente* mediante el operador binario de implicación (\rightarrow). Cuando el antecedente y el consecuente son proposiciones, hablamos de *reglas simples*; de lo contrario, hablamos de *reglas compuestas*.

- *Regla de inferencia*: Modelo de razonamiento que nos permite concluir fórmulas a partir de un conjunto de fórmulas inicial.

- *Modus Ponens*: Si tenemos la regla simple $P \rightarrow Q$ y la proposición P , entonces podemos concluir Q .
- 5 ○ *Modus Tollens*: Si tenemos la regla simple $P \rightarrow Q$ y la proposición $\neg Q$, entonces podemos concluir $\neg P$.
- *Resolución*: Si C y C' son cláusulas y P es una proposición, entonces cualquier asignación de valores que satisface $(C \vee P)$ y $(C' \vee \neg P)$, satisface también $(C \vee C')$.
- 10 ○ *Silogismo hipotético*: Si tenemos la regla simple $P \rightarrow Q$ y $Q \rightarrow R$, entonces podemos deducir la regla $P \rightarrow R$.

La presente invención representa las variables proposicionales y sus posibles valores de verdad codificándolas mediante hebras de ácidos nucleicos. Dada una
 15 proposición P genérica, se le asigna una hebra de ácido nucleico que comprende una secuencia única de nucleótidos. Dicha secuencia está dividida en dos segmentos de igual longitud, que denotamos p_1 y p_2 , orientados de manera que el segmento con subíndice 1 es el más cercano al extremo 5' de la hebra, y el segmento con subíndice 2 es el más cercano al extremo 3'. Para representar la negación de una proposición dada,
 20 denotada como $\neg P$, se le asigna una hebra de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de la misma longitud que P y totalmente complementaria con la misma (en todo el documento entenderemos complementariedad entre hebras como la definida por Watson y Crick, que resulta en la formación de hebras dobles de ácidos nucleicos). También la secuencia de nucleótidos que codifica a $\neg P$ está dividida en dos
 25 segmentos de igual longitud, denotados por $\neg p_1$ y $\neg p_2$, orientados de manera que el segmento con subíndice 1 es el más cercano al extremo 3', y el segmento con subíndice 2 es el más cercano al extremo 5'. La Figura 1 describe el modelo de representación utilizado para codificar las proposiciones.

30 El primer dispositivo (referido en este documento como *dispositivo 1*) incluido en la presente invención comprende dos hebras de ácidos nucleicos que codifican dos proposiciones, de acuerdo a la notación de subíndices ya expuesta. Ambas hebras están parcialmente hibridadas entre sí en uno de sus segmentos, de tal manera que los subíndices de los segmentos hibridados no coinciden entre sí; por consiguiente, los

subíndices de los dos segmentos libres de hibridación tampoco son coincidentes. El objetivo del dispositivo 1 es la representación de una regla lógica simple, que genéricamente podemos denotar como $P \rightarrow Q$, y queda relacionada con el dispositivo de la siguiente manera: la hebra cuyo segmento de subíndice 1 está hibridado, codifica a la negación del antecedente ($\neg P$), mientras que la otra hebra codifica al consecuente (Q). La Figura 2 describe la estructura del dispositivo 1.

El segundo dispositivo (referido en este documento como *dispositivo 2*) incluido en la presente invención comprende cuatro hebras de ácidos nucleicos, definidas de la siguiente manera (ver Figura 7):

- Hebra que codifica a la negación de la proposición que es antecedente de la regla, de acuerdo con el modelo de representación de proposiciones.
- Hebra que codifica a la proposición que es consecuente de la regla, de acuerdo con el modelo de representación de proposiciones.
- Hebra puente, que comprende una secuencia de nucleótidos dividida en dos segmentos con subíndices 1 y 2, caracterizada porque su segmento de índice 1 es complementario al segmento de índice 1 de la hebra que codifica al antecedente de la regla, y su segmento de índice 2 es complementario al segmento de índice 2 de la hebra que codifica al consecuente de la regla.
- Hebra auxiliar, que comprende una secuencia de nucleótidos caracterizada por ser totalmente complementaria a la secuencia de nucleótidos de la hebra puente, excepto en un prefijo y un sufijo de longitud prefijada en dicha secuencia de la hebra puente.

El objetivo del dispositivo 2 es la representación de una regla lógica simple, que genéricamente podemos denotar como $P \rightarrow Q$, y queda relacionada con el dispositivo de la siguiente manera: la hebra cuyo segmento de subíndice 1 está hibridado con la hebra puente, codifica a la negación del antecedente ($\neg P$); la hebra cuyo segmento de índice 2 está hibridado con la hebra puente, codifica al consecuente (Q).

Tanto el dispositivo 1 como el 2 pueden presentar los siguientes modos de funcionamiento:

- *Básico*: funcionamiento del dispositivo aislado, sin interactuar con otros dispositivos similares.

- *Iterativo*: funcionamiento en cascada; al menos necesita dos dispositivos, de manera que la salida del primero se convierte en la entrada del segundo.
- *Recursivo*: funcionamiento en composición anidado; también necesita al menos dos dispositivos, de manera que el segundo es la salida del primero.

5

Los dispositivos 1 y 2 permiten la implementación de inferencia lógica entre reglas (simples o compuestas) y proposiciones, empleando las siguientes reglas de inferencia:

10

- *Modus Ponens*: Cuando una hebra que codifica a una proposición P interacciona con un dispositivo de hebras que codifica la regla $P \rightarrow Q$, libera como salida una hebra que codifica la proposición Q.
- *Modus Tollens*: Cuando una hebra que codifica a una proposición $\neg Q$ interacciona con un dispositivo de hebras que codifica la regla $P \rightarrow Q$, libera como salida una hebra que codifica la proposición $\neg P$.

15

El tercer dispositivo (referido en este documento como dispositivo 3) incluido en la presente invención comprende un número variable de hebras de ácidos nucleicos, definidas de la siguiente manera:

20

- Un conjunto de hebras, cada una de las cuales representan a una proposición, de acuerdo con el modelo de representación de proposiciones.
- Una hebra puente que comprende una secuencia de nucleótidos caracterizada por estar dividida en tantos segmentos como el número de proposiciones representadas en el dispositivo; cada uno de estos segmentos es totalmente complementario al segmento con índice 1 de la hebra que codifica a la proposición asociada a dicho segmento de la hebra puente.
- Cuando el dispositivo se utiliza para evaluar asignaciones de verdad a fórmulas lógicas, comprende también una hebra auxiliar, caracterizada porque comprende una secuencia de nucleótidos totalmente complementaria con la hebra puente.

25

30

El objetivo del dispositivo 3 es la representación de una cláusula lógica, que contiene una lista de proposiciones relacionadas entre sí mediante la operación de disyunción (\vee). La Figura 12 muestra 3 ejemplos de codificación de cláusulas mediante el dispositivo 3.

El dispositivo 3 permite la implementación de inferencia lógica, empleando las siguientes reglas de inferencia:

- 5 - *Resolución*: Sean P y $\neg P$ proposiciones, C y C' cláusulas; cuando dos dispositivos que representan las cláusulas PVC y $\neg PVC'$ interactúan entre sí, se combinan formando un dispositivo equivalente al que codifica la cláusula CVC'
- 10 - *Silogismo hipotético*: Sean P , Q y R proposiciones; cuando dos dispositivos que representan las cláusulas equivalentes a $P \rightarrow Q$ y $Q \rightarrow R$ interactúan entre sí, se combinan formando un dispositivo equivalente al que codifica la cláusula $P \rightarrow R$.

El dispositivo 3 permite también la evaluación de fórmulas lógicas expresadas en forma normal conjuntiva, o lo que es lo mismo, como una conjunción de cláusulas. Para ello necesita las siguientes variantes:

- 15 - Utilización de la hebra auxiliar complementaria a la hebra puente. En uno de los extremos de dicha hebra auxiliar (3' o 5'), que debe coincidir con el principio o el final de la secuencia de nucleótidos complementaria a las hebras de proposición, debe fijarse una partícula atenuadora de luminosidad (en inglés denominada como "*quencher*"), capaz de atenuar la luz generada por un fluoróforo.
- 20 - Fijación de un fluoróforo en el extremo de la hebra puente que es antiparalelo al extremo de la hebra auxiliar al que se ha fijado la partícula atenuadora.
- 25 - Codificación de la asignación de valores de verdad a las proposiciones, asociándoles la hebra de ácido nucleico que correspondería a su negación.

Si la asignación de verdad propuesta satisface la fórmula, se produce una reacción en cadena que termina hibridando cada hebra puente con su hebra auxiliar asociada, eliminando por completo la luminosidad emitida por los fluoróforos. Por el contrario, si la asignación de verdad propuesta no satisface la fórmula, el sistema todavía mostrará luminosidad.

Breve descripción de las figuras

Para mejor comprensión de cuanto queda descrito en la presente memoria, se acompañan unos dibujos en los que, a título de ejemplo, se describen realizaciones de los dispositivos y sus usos.

5

En dichos dibujos la Figura 1 muestra el sistema de representación que codifica proposiciones mediante hebras de ácidos nucleicos; la Figura 2 muestra la estructura del dispositivo 1 para representación de reglas lógicas; la Figura 3 muestra una utilización de la regla de inferencia *Modus Ponens* con el dispositivo 1 en su funcionamiento básico; la Figura 4 muestra una utilización de la regla de inferencia *Modus Tollens* con el dispositivo 1 en su funcionamiento básico; la Figura 5 muestra utilizaciones de las reglas de inferencia *Modus Ponens* y *Modus Tollens* con el dispositivo 1 en funcionamiento iterativo; la Figura 6 muestra una realización del dispositivo 1 en funcionamiento recursivo; la Figura 7 muestra la estructura del dispositivo 2 para representación de reglas lógicas; la Figura 8 muestra una utilización de la regla de inferencia *Modus Ponens* con el dispositivo 2 en su funcionamiento básico; la Figura 9 muestra una utilización de la regla de inferencia *Modus Tollens* con el dispositivo 2 en su funcionamiento básico; la Figura 10 muestra utilizaciones de las reglas de inferencia *Modus Ponens* y *Modus Tollens* con el dispositivo 2 en funcionamiento iterativo; la Figura 11 muestra una realización del dispositivo 2 en funcionamiento recursivo; la Figura 12 muestra ejemplos de codificación de cláusulas utilizando el dispositivo 3; la Figura 13 muestra el paso básico de la regla de *resolución*, utilizada por el dispositivo 3; y la Figura 14 muestra una utilización del dispositivo 3 para evaluar una asignación de valores de verdad a una fórmula lógica.

25

Modos de realización preferente

La presente invención se ilustra adicionalmente con una descripción detallada de los modos de utilización de los dispositivos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance:

30

Dispositivo 1: Inferencia con desplazamiento de hebras en 1 paso

Funcionamiento básico

Un dispositivo en su estado inicial, que codifique la regla simple $P \rightarrow Q$ según la estructura descrita en la Figura 2, variará su configuración en presencia de dos posibles hebras de entrada: ante la aparición del antecedente P , el dispositivo funcionará de acuerdo a la regla de inferencia *Modus Ponens*, liberando como salida la hebra que codifica a Q . Por el contrario, ante la aparición de la negación del consecuente, $\neg Q$, el dispositivo funcionará de acuerdo a la regla de inferencia *Modus Tollens*, liberando como salida la hebra que codifica a $\neg P$.

Modus Ponens

El proceso está descrito en la Figura 3: ante la entrada de una hebra codificando la proposición P , ésta hibrida su segmento p_2 con el segmento $\neg p_2$, que está libre en el dispositivo; posteriormente P va a ir ganando posiciones hibridándose con más posiciones de $\neg P$ y desplazando a Q en su segmento q_2 , hasta que finalmente P y $\neg P$ formen una hebra doble y liberen la salida del dispositivo: la hebra que codifica a Q .

Modus Tollens

El proceso está descrito en la Figura 4: ante la entrada de una hebra codificando la proposición $\neg Q$, ésta hibrida en su segmento $\neg q_1$ con el segmento q_1 , que está libre en el dispositivo; posteriormente $\neg Q$ va a ir ganando posiciones hibridándose con más posiciones de Q y desplazando a $\neg P$ en su segmento $\neg p_1$, hasta que finalmente Q y $\neg Q$ formen una hebra doble y liberen la salida del dispositivo: la hebra que codifica a $\neg P$.

Funcionamiento iterativo

Dado que el dispositivo utiliza como entrada y salida hebras simples de la misma longitud, es posible disponer varios de ellos formando circuitos. De esta manera, podemos tener dos reglas simples, $P \rightarrow Q$ y $Q \rightarrow R$, de forma que ante la entrada de la proposición P se ejecute una reacción en cadena que termine liberando como salida la proposición R . Esto es un ejemplo de *Modus Ponens Iterado*.

De igual manera, ante la entrada de la proposición $\neg R$, se ejecuta una reacción en cadena que termina liberando como salida la proposición $\neg P$. Esto es un ejemplo de Modus Tollens Iterado.

Ambos ejemplos están descritos en la Figura 5.

5

Funcionamiento recursivo

A partir de la estructura básica de codificación de una regla simple representada en la Figura 2, podemos utilizarla de manera recursiva para representar reglas compuestas, o lo que es lo mismo, reglas cuyo antecedente o

10 consecuente es otra regla.

Para ilustrar el proceso, la Figura 6 va a representar la siguiente regla compuesta genérica: $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$:

1. Se codifica la negación del antecedente ($\neg P$) en una hebra, haciendo que su segmento $\neg p_1$ hibride con el segmento de subíndice 2 que quedará libre en la codificación del consecuente $Q \rightarrow R$.
- 15 2. Se codifica la regla simple $Q \rightarrow R$ como se ha visto en la Figura 2. Dado que es el consecuente de una regla compuesta, debe hibridar un segmento de índice 2 con la hebra que codifique al antecedente; en este caso el segmento $\neg q_2$.
- 20 3. La estructura final del dispositivo está formada por una molécula compuesta por la hibridación de las hebras que representan a $\neg P$, $\neg Q$ y R en sus segmentos complementarios.

Una vez codificada la regla compuesta $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$, al igual que en el funcionamiento básico, ante la llegada de una hebra codificando la proposición

25 P , se ejecuta la regla de inferencia Modus Ponens y se libera como salida la regla $(Q \rightarrow R)$.

Dado que cualquier implicación $A \rightarrow B$ puede reescribirse como la disyunción $\neg A \vee B$, podemos de igual manera reescribir la regla compuesta $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$ como $\neg P \vee (\neg Q \vee R)$. Esta última expresión es equivalente a $(\neg P \vee \neg Q) \vee R$ (por la propiedad asociativa de la disyunción), que a su vez es equivalente a $\neg(P \wedge Q) \vee R$ (por las Leyes de Morgan). Esta última expresión puede reescribirse de nuevo como implicación: $P \wedge Q \rightarrow R$.

30

El interés principal de este modo de funcionamiento se justifica en que abre la posibilidad de representar reglas en las que el antecedente está formado por una conjunción de proposiciones, tal y como se ha mostrado en el párrafo anterior.

5

La codificación de reglas compuestas cuyo antecedente es una regla, como por ejemplo $(P \rightarrow Q) \rightarrow R$, se realizaría de manera análoga y simétrica a lo descrito en esta sección y en la Figura 6.

10 Dispositivo 2: Inferencia con desplazamiento de hebras en 2 pasos

Funcionamiento básico

Un dispositivo en su estado inicial, que codifique la regla simple $P \rightarrow Q$ según la estructura descrita en la Figura 7, variará su configuración en presencia de dos posibles hebras de entrada: ante la aparición del antecedente P , el dispositivo funcionará de acuerdo a la regla de inferencia *Modus Ponens*, liberando como salida la hebra que codifica a Q . Por el contrario, ante la aparición de la negación del consecuente, $\neg Q$, el dispositivo funcionará de acuerdo a la regla de inferencia *Modus Tollens*, liberando como salida la hebra que codifica a $\neg P$.

15

20

Modus Ponens

El proceso está descrito en la Figura 8:

1. Ante la entrada de una hebra codificando la proposición P , ésta hibrida en su mitad p_2 con el segmento $\neg p_2$ del dispositivo; posteriormente, el segmento p_1 de la entrada P hibrida con el segmento $\neg p_1$ de la hebra $\neg P$ del dispositivo, completando el primer paso de hibridación competitiva: se forma una hebra doble totalmente complementaria con P y $\neg P$, que se libera del dispositivo.
2. La hebra puente tiene ahora su segmento p_1 libre, pudiendo hibridar con la hebra auxiliar en su segmento $\neg p_1^D$; posteriormente, el segmento q_2^I de la hebra auxiliar se hibrida completamente con la hebra puente, liberando la salida del dispositivo: la hebra que codifica a Q .

25

30

Modus Tollens

El proceso está descrito en la Figura 9:

1. Ante la entrada de una hebra codificando la proposición $\neg Q$, ésta hibrida en su mitad $\neg q_1$ con el segmento q_1 del dispositivo; posteriormente, el segmento $\neg q_2$ de la entrada $\neg Q$ hibrida con el segmento q_2 de la hebra Q del dispositivo, completando el primer paso de hibridación competitiva: se forma una hebra doble totalmente complementaria con Q y $\neg Q$, que se libera del dispositivo.
2. La hebra puente tiene ahora su segmento $\neg q_2$ libre, pudiendo hibridar con la hebra auxiliar en su segmento q_2^I ; posteriormente, el segmento p_1^D de la hebra auxiliar se hibrida completamente con la hebra puente, liberando la salida del dispositivo: la hebra que codifica a $\neg P$.

Funcionamiento iterativo

Dado que el dispositivo utiliza como entrada y salida hebras simples de la misma longitud, es posible disponer varios de ellos formando circuitos. De esta manera, podemos tener dos reglas simples, $P \rightarrow Q$ y $Q \rightarrow R$, de forma que ante la entrada de la proposición P se ejecute una reacción en cadena que termine liberando como salida la proposición R . Esto es un ejemplo de *Modus Ponens Iterado*.

De igual manera, ante la entrada de la proposición $\neg R$, se ejecuta una reacción en cadena que termina liberando como salida la proposición $\neg P$. Esto es un ejemplo de *Modus Tollens Iterado*.

Ambos ejemplos están descritos en la Figura 10. La repetición o iteración de estas operaciones no se limita a dos casos sucesivos, sino que también son válidos cualquier número mayor de encadenamiento de reglas.

Funcionamiento recursivo

A partir de la estructura básica de codificación de una regla simple, podemos utilizarla de manera recursiva para representar reglas compuestas, o lo que es lo mismo, reglas cuyo antecedente o consecuente es otra regla.

Para ilustrar el proceso, la Figura 11 va a representar la siguiente regla compuesta genérica: $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$:

- 5 1. Se codifica la negación del antecedente ($\neg P$) en una hebra, haciendo que su segmento $\neg p_1$ hibride con el segmento p_1 de su correspondiente hebra puente. El segmento de índice 2 de la hebra puente se diseña de manera que hibride con el segmento de índice 2 que quede libre en la codificación del consecuente $Q \rightarrow R$.
- 10 2. Se codifica la regla simple $Q \rightarrow R$ como se ha visto en las secciones anteriores. Dado que es el consecuente de una regla compuesta, debe hibridar un segmento de índice 2 con la hebra puente de la regla compuesta; en este caso el segmento $\neg q_2$.
- 15 3. La estructura final del dispositivo está formada por tres moléculas, de las cuales dos son hebras auxiliares, y la tercera es la agregación de las proposiciones $\neg P$, $\neg Q$ y R con las dos hebras puente descritas en los pasos 1 y 2.

Una vez codificada la regla compuesta $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$, al igual que en el funcionamiento básico, ante la llegada de una hebra codificando la proposición P , se ejecuta la regla de inferencia Modus Ponens y se libera como salida la regla $(Q \rightarrow R)$.

Dado que cualquier implicación $A \rightarrow B$ puede reescribirse como la disyunción $\neg A \vee B$, podemos de igual manera reescribir la regla compuesta $P \rightarrow (Q \rightarrow R)$ como $\neg P \vee (\neg Q \vee R)$. Esta última expresión es equivalente a $(\neg P \vee \neg Q) \vee R$ (por la propiedad asociativa de la disyunción), que a su vez es equivalente a $\neg(P \wedge Q) \vee R$ (por las Leyes de Morgan). Esta última expresión puede reescribirse de nuevo como implicación: $P \wedge Q \rightarrow R$.

30 El interés principal de este modo de funcionamiento se justifica en que abre la posibilidad de representar reglas en las que el antecedente está formado por una conjunción de proposiciones, tal y como se ha mostrado en el párrafo anterior.

La codificación de reglas compuestas cuyo antecedente es una regla, como por ejemplo $(P \rightarrow Q) \rightarrow R$, se realizaría de manera análoga y simétrica a lo descrito en esta sección y en la Figura 11.

5 Dispositivo 3: Representación de cláusulas lógicas

Este dispositivo tiene por objeto representar y codificar una cláusula lógica. Al igual que las reglas de los dispositivos 1 y 2, las cláusulas lógicas se construyen a partir de proposiciones, las cuales se siguen codificando de acuerdo a lo descrito en la Figura 1.

10 Respecto a la construcción de la cláusula, veremos que es muy similar a la del dispositivo 2, pero no se restringe a dos proposiciones sino que puede contener cualquier número de las mismas. La base del dispositivo va a ser también una hebra puente, pero en este caso tendrá un segmento por cada proposición contenida en la cláusula; dicho segmento se hibrida con el segmento de la correspondiente proposición
15 que tenga subíndice 1, dejando todos los segmentos de las proposiciones con subíndice 2 sin hibridar. La Figura 12 muestra el ejemplo de cómo representar las cláusulas $\neg P$, $(Q \vee P)$ y $(\neg P \vee Q \vee R)$.

Resolución

Recordemos el principio de *resolución*: Si C y C' son cláusulas y P es
20 una proposición, entonces cualquier asignación de valores que satisface $(C \vee P)$ y $(C' \vee \neg P)$, satisface también $(C \vee C')$.

La Figura 13 muestra como este principio puede representarse biológicamente con el dispositivo propuesto: las cláusulas iniciales C_1 y C_2
25 interaccionan entre sí, formando una molécula intermedia donde los segmentos a_2 y $\neg a_2$ quedan hibridados; dado que el sistema tiende a evolucionar a una configuración más estable, buscando minimizar la energía libre de Gibbs, las hebras A y $\neg A$ terminarán formando una hebra doble con el paso del tiempo. Paralelamente, las hebras puente de C_1 y C_2 hibridarán en sus segmentos $\neg a_1$ y
30 a_1 , resultando en la molécula que codifica la cláusula final $C_{12} = B \vee C$.

Repasemos ahora la definición de *silogismo hipotético*: Si tenemos la regla simple $P \rightarrow Q$ y $Q \rightarrow R$, entonces podemos deducir la regla $P \rightarrow R$.

El ejemplo de la Figura 13 ha sido elegido estratégicamente para que también ilustre este tipo de silogismo. Dado que una implicación lógica $P \rightarrow Q$ puede reescribirse como la disyunción $\neg P \vee Q$, podemos realizar este ejercicio con las cláusulas de la figura, obteniendo las siguientes expresiones: $C_1 = \neg B \rightarrow A$, $C_2 = A \rightarrow C$, $C_{12} = \neg B \rightarrow C$. Puede verse con facilidad que las tres cláusulas son consistentes con la definición de silogismo hipotético. Tampoco esto es casualidad, ya que el silogismo puede definirse a nivel teórico como un caso particular de resolución, donde las cláusulas están formadas por dos proposiciones.

Evaluación de fórmulas

Dada una fórmula lógica a la que se ha asociado una asignación de valores de verdad de las proposiciones, la evaluación de la fórmula consiste en determinar si dicha asignación de valores de las proposiciones satisface la fórmula.

El dispositivo 3 (ver Figura 14) puede también utilizarse para este efecto. Para ello son necesarias las siguientes variantes:

- Añadir una hebra auxiliar al dispositivo que sea complementaria a la hebra puente. En uno de sus extremos (3' o 5') debe fijarse una partícula atenuadora de luminosidad, capaz de atenuar la luz de un fluoróforo.
- Fijar un fluoróforo en el extremo antiparalelo de la hebra puente respecto al extremo de la hebra auxiliar donde se ha fijado la partícula atenuadora.

Con esto el dispositivo está listo para interactuar con la asignación de valores de verdad. En su configuración inicial, al no estar enfrentados el fluoróforo y la partícula atenuadora, el sistema emite fluorescencia.

El siguiente paso es codificar la asignación de valores de verdad, introduciendo en la disolución, por cada proposición, una hebra codificando el valor opuesto al que se pretende asignar a la proposición; es decir, si queremos evaluar la fórmula para $P = \text{cierto}$, debemos introducir en la disolución una hebra que codifique $P = \text{falso}$ ($\neg P$).

La Figura 14 muestra un ejemplo de asignación de valor de verdad a una proposición que satisface una fórmula; dicha fórmula está compuesta por una única cláusula, $P \vee Q \vee \neg R$, y para evaluar si $Q =$ cierto la satisface, se introduce en la disolución la hebra que codifica a $\neg Q$ ($Q =$ falso). El sistema evoluciona de la siguiente manera:

5

1. $\neg Q$ se hibrida totalmente con la hebra Q del dispositivo, dejando el segmento $\neg q_1$ de la hebra puente libre.

2. La hebra auxiliar hibrida su segmento q_1 con el segmento $\neg q_1$ de la hebra puente.

10

3. La hebra auxiliar se hibrida completamente con la hebra puente, desplazando al resto de hebras de proposiciones. Al juntarse el fluoróforo de la hebra puente con la partícula atenuadora de la hebra auxiliar, eliminando la fluorescencia.

15

Así pues, la eliminación de luminosidad fluorescente implica la satisfacción de la fórmula. Si la fórmula estuviera compuesta por varias cláusulas, la asignación de verdad tendría que ser capaz de “apagar” la luminosidad de todas las cláusulas. Por el contrario, el mantenimiento de la luminosidad implica la no satisfacción de la fórmula.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de codificación de proposiciones y sus posibles valores de verdad mediante hebras de ácidos nucleicos, caracterizado por que a una proposición P genérica
5 se le asigna una hebra de ácido nucleico que comprende una secuencia única de nucleótidos dividida en dos segmentos de igual longitud, p_1 y p_2 , orientados de manera que el segmento con subíndice 1 (p_1) es el más cercano al extremo 5' de la hebra, y el segmento con subíndice 2 (p_2) es el más cercano al extremo 3' de la hebra, y donde a la negación de una proposición dada, denotada como $\neg P$, se le asigna una hebra de ácido
10 nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de la misma longitud que la proposición P y complementaria con la misma y la secuencia de nucleótidos que codifica a la proposición $\neg P$ está dividida en dos segmentos de igual longitud, $\neg p_1$ y $\neg p_2$, orientados de manera que el segmento con subíndice 1 ($\neg p_1$) es el más cercano al extremo 3' de la hebra, y el segmento con subíndice 2 ($\neg p_2$) es el más cercano al
15 extremo 5' de la hebra.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende dos hebras de ácidos nucleicos parcialmente hibridadas entre sí en uno de sus segmentos, de tal manera que los subíndices de los segmentos hibridados no coinciden entre sí.

20

3. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende una hebra que codifica a la negación de la proposición que es antecedente de la regla, una hebra que codifica a la proposición que es consecuente de la regla, una hebra puente que comprende una secuencia de nucleótidos dividida en dos segmentos con subíndices 1 y
25 2, caracterizada por que su segmento de índice 1 es complementario al segmento de índice 1 de la hebra que codifica la negación de la proposición que es antecedente de la regla, y su segmento de índice 2 es complementario al segmento de índice 2 de la hebra que codifica al consecuente de la regla y una hebra auxiliar, que comprende una secuencia de nucleótidos caracterizada por ser totalmente complementaria a la secuencia
30 de nucleótidos de la hebra puente, excepto en un prefijo y un sufijo de longitud prefijada en dicha secuencia de la hebra puente.

4. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende un número variable de hebras de ácidos nucleicos: un conjunto de hebras, una hebra puente que comprende una secuencia de nucleótidos, dividida en tantos segmentos como el número de proposiciones representadas en el dispositivo, donde cada uno de estos segmentos es
 5 totalmente complementario al segmento con índice 1 de la hebra que codifica a la proposición asociada a dicho segmento de la hebra puente.

5. Dispositivo según la reivindicación 4, que comprende además una hebra auxiliar complementaria a la hebra puente, diseñada de forma que en uno de sus extremos (3' o
 10 5'), que coincide con el principio o el final de la secuencia de nucleótidos complementaria a las hebras de proposición, se fija una partícula atenuadora de luminosidad, capaz de atenuar la luz generada por un fluoróforo y un fluoróforo en el extremo de la hebra puente que es antiparalelo al extremo de la hebra auxiliar al que se ha fijado la partícula atenuadora.

15

6. Uso del dispositivo según una de las reivindicaciones 2 ó 3, para la representación de una regla lógica simple, donde la hebra cuyo segmento de subíndice 1 está hibridado codifica a la negación del antecedente ($\neg P$), mientras que la otra hebra codifica al
 20 consecuente (Q).

20

7. Uso según la reivindicación 6, para la representación de reglas lógicas en un modo de funcionamiento básico, iterativo o recursivo.

8. Uso según la reivindicación 7, para la realización de inferencia lógica empleando las
 25 reglas de inferencia *Modus Ponens* y *Modus Tollens*.

9. Uso del dispositivo según la reivindicación 4, para la representación de una cláusula lógica, que contiene una lista de proposiciones relacionadas entre sí mediante la
 30 operación de disyunción (\vee).

30

10. Uso según la reivindicación 9, para la representación de fórmulas lógicas expresadas en forma normal conjuntiva.

11. Uso según la reivindicación 10, para la realización de inferencia lógica entre cláusulas, empleando las reglas de inferencia resolución y silogismo hipotético.

5 12. Uso según la reivindicación 11, caracterizado por que la cláusula resultante de aplicar una regla de inferencia se utiliza como entrada de otra regla de inferencia.

13. Uso del dispositivo según la reivindicación 5, para la evaluación de fórmulas lógicas expresadas en forma normal conjuntiva, caracterizado por que se adicionan hebras que codifican los valores opuestos a los de la asignación de valores que se pretende evaluar

10

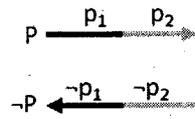


FIG. 1

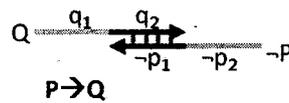


FIG. 2

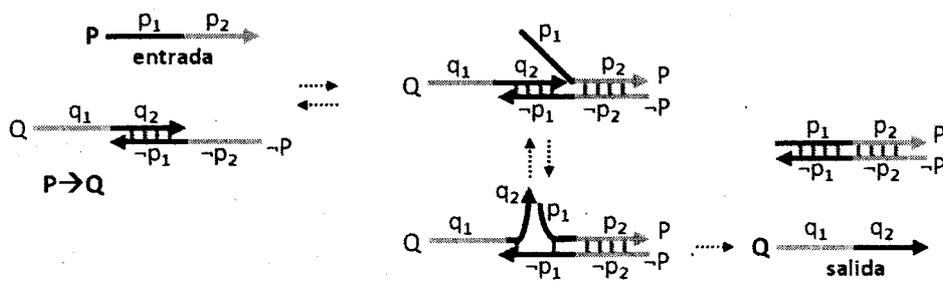


FIG. 3

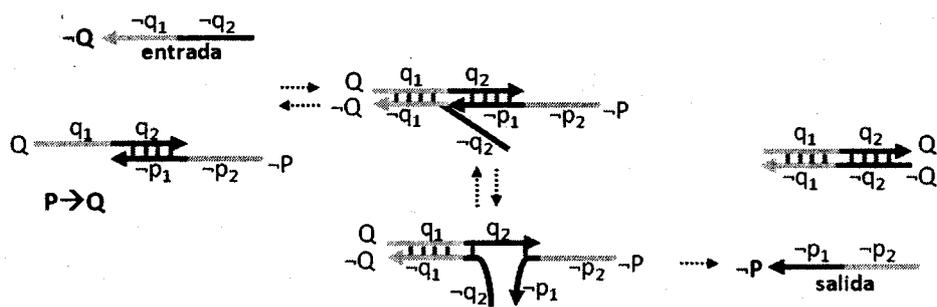


FIG. 4

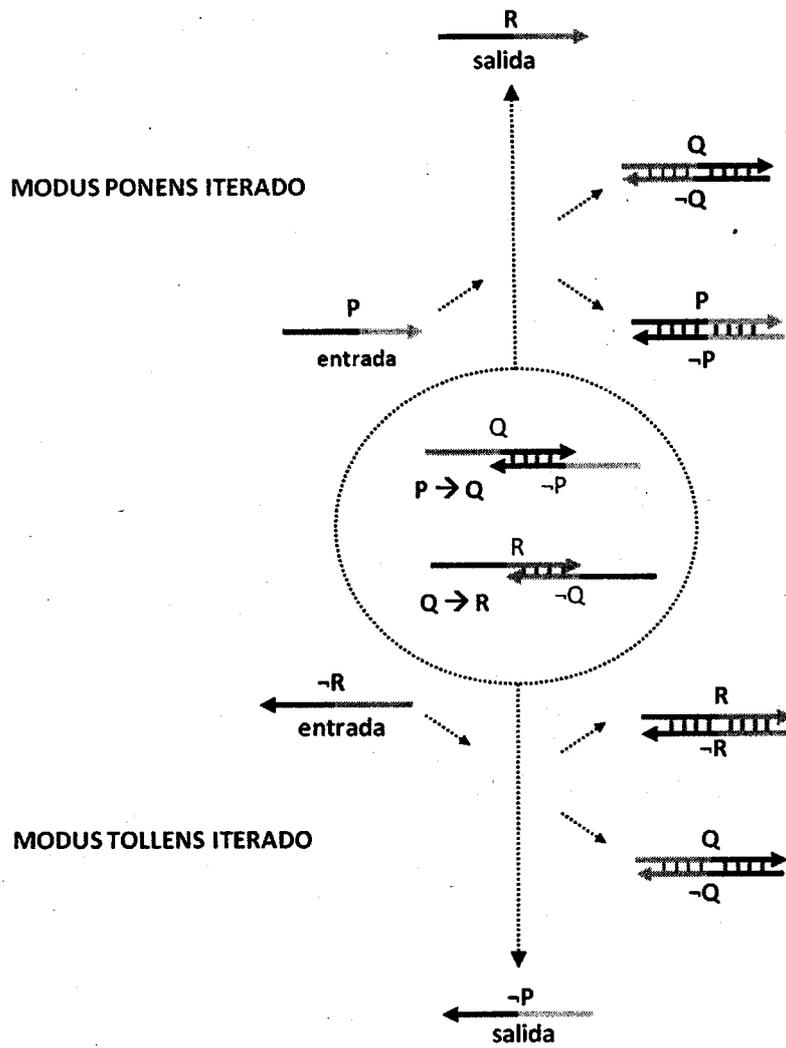


FIG. 5

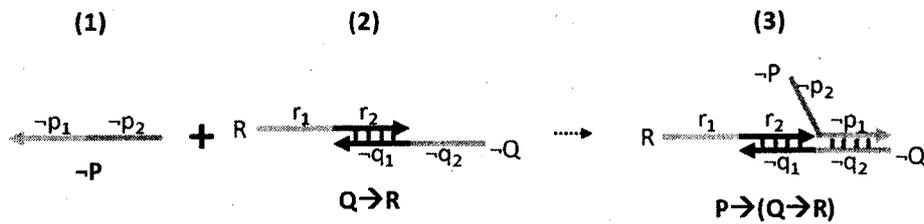


FIG. 6

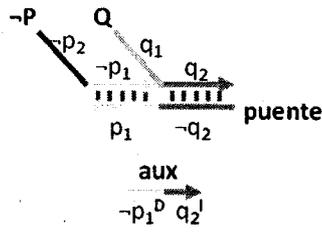


FIG. 7

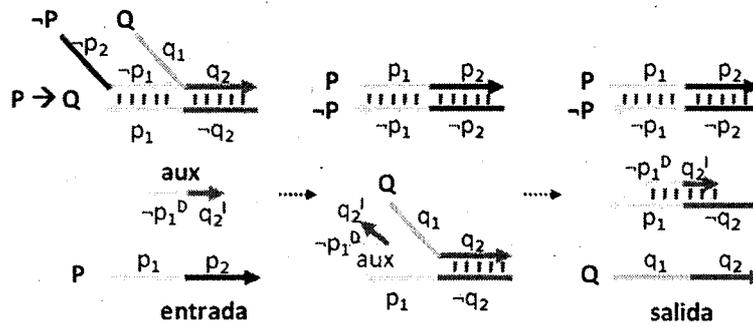


FIG. 8

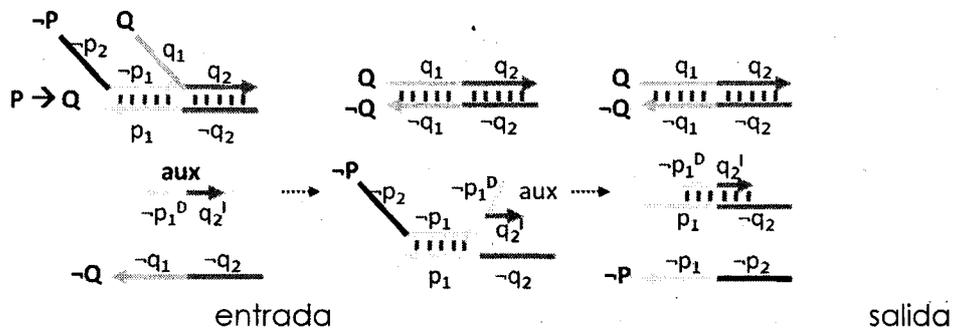


FIG. 9

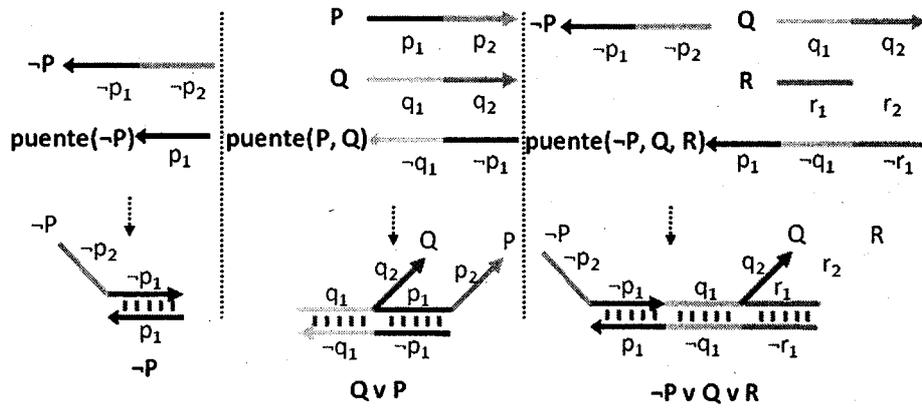


FIG. 12

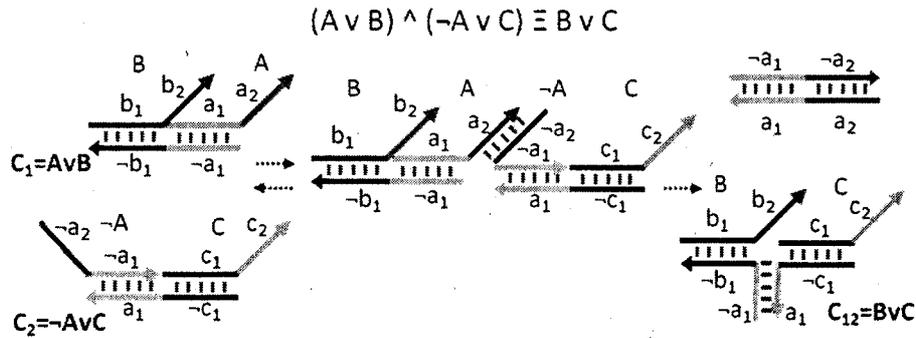


FIG. 13

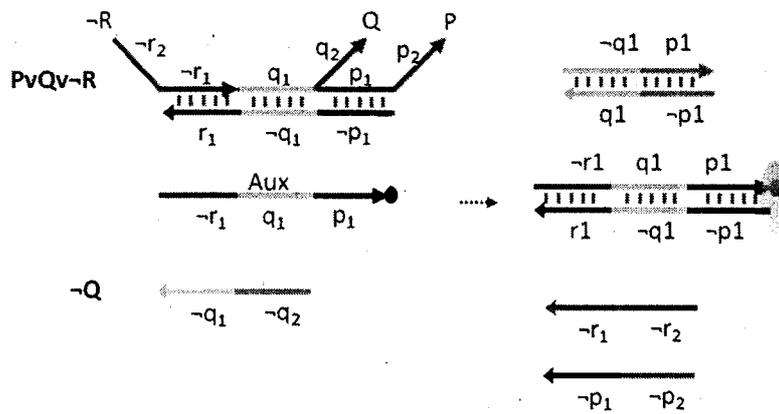


FIG. 14



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000694

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.05.2010

②③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	LEE et al. "DNA implementation of theorem proving with resolution refutation in propositional logic". En DNA8, LNCS 2568. Editado por M. Hagiya y A. Ohuchi, 2003, páginas 156-167, especialmente resumen; páginas 157, 159; figura 2.	1
A	MIRÓ y RODRÍGUEZ-PATÓN. "Biomolecular Computing Devices in Synthetic Biology." En Advancing Artificial Intelligence through Biological Process Applications. Editado por AB. Porto Pazos, A. Pazos Sierra y W. Buño Buceta, 2009, páginas 250-267, especialmente resumen, páginas 258-259; figuras 4, 5.	2-13
A	SEELIG et al. "Enzyme-free nucleic acid logic circuits". Science, Vol. 314, 2006, páginas 1585-1588. Science AAAS [en línea] [recuperado el 26.05.2012]. <URL: http://www.sciencemag.org/content/314/5805/1585.full > <DOI: 10.1126/science.1132493>, todo el documento.	1-13
A	PHILLIPS y CARDELLI. "A programming language for composable DNA circuits". J. R. Soc. Interface, Vol. 6, 2009, páginas 419-436 [en línea], [recuperado el 24.05.2012]. Recuperado de Internet. <URL: http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/early/2009/06/10/rsif.2009.0072.focus.full > <DOI: 10.1098/rsif.2009.0072.focus>, especialmente resumen; páginas 419-420.	2-13
A	ZHANG y WINFREE. "Control of DNA strand displacement kinetics using toehold exchange". J. Am. Chem. Soc., Vol. 131, 47, 2009, páginas 17303-17314 [en línea], [recuperado el 05.06.2012]. Recuperado de Internet. <URL: http://centrosome.dna.caltech.edu/Papers/Toehold_Exchange2009.pdf > <DOI: 10.1021/ja906987s>, especialmente páginas 17304-17306; figura 1.	2-13

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 nº:

Fecha de realización del informe

11.06.2012

Examinador

M. D. García Grávalos

Página

1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G06N3/12 (2006.01)

B82Y10/00 (2011.01)

C12Q1/68 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G06N, B82Y, C12Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, USPTO, NPL, XPESP, XPIEEE, INSPEC, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.06.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-13	SI
	Reivindicaciones 1	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-13	SI
	Reivindicaciones 1	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LEE et al. En DNA8, LNCS 2568. Editado por M. Hagiya y A. Ohuchi, 2003, páginas 156-167.	2003
D02	MIRÓ y RODRÍGUEZ-PATÓN. En Advancing Artificial Intelligence through Biological Process Applications. Editado por AB. Porto Pazos, A. Pazos Sierra y W. Buño Buceta, 2009, páginas 250-267.	2009
D03	SEELIG et al. Science, Vol. 314, 2006, páginas 1585-1588.	2006
D04	PHILLIPS y CARDELLI. J. R. Soc. Interface, Vol. 6, 2009, páginas 419-436.	2009
D05	ZHANG y WINFREE. J. Am. Chem. Soc., Vol. 131, 47, 2009, páginas 17303-17314.	2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a dispositivos de ácidos nucleicos basados en el fenómeno de hibridación competitiva para la representación de implicaciones de lógica proposicional y la implementación de reglas de inferencia lógica.

El documento D01 divulga el uso de dispositivos de ADN basados en hibridación para realizar demostraciones del tipo refutación por resolución. Los dispositivos emplean dos métodos distintos de codificación para fórmulas lógicas, mediante hebras lineales y horquillas (ver resumen; páginas 157, 159; figura 2).

El documento D02 divulga circuitos de ácidos nucleicos para implementar puertas lógicas. Estos dispositivos pueden operar, entre otros, de acuerdo con mecanismos de hibridación competitiva con desplazamiento de hebras (ver resumen, páginas 258-259; figuras 4, 5).

El documento D03 tiene también por objeto circuitos lógicos de ácidos nucleicos basados en el mecanismo molecular de hibridación y desplazamiento de hebra. Estos circuitos implementan un conjunto completo de funciones lógicas booleanas utilizando ácidos nucleicos de cadena sencilla como "inputs" y "outputs" y permiten ser acoplados en cascada (ver todo el documento).

El documento D04 divulga un lenguaje de programación para el diseño y simulación de circuitos de ADN los cuales tienen como mecanismo computacional básico el desplazamiento de hebras del ácido nucleico (ver resumen; páginas 419-420).

El documento D05 muestra el resultado de un estudio sobre la cinética de reacciones de hibridación competitiva de hebras de ADN. Estas reacciones son aplicables a la construcción de puertas lógicas en las que una hebra desplaza a otra al unirse a una tercera cadena que es parcialmente complementaria de las dos primeras (páginas 17304-17306; figura 1).

1. NOVEDAD (Art. 6.1, LP 11/1986).

1.1. Reivindicación 1

El documento D01 es el más cercano en el estado de la técnica al objeto de la presente solicitud. Este documento anticipa un dispositivo de codificación de variables booleanas y sus posibles valores de verdad (cierto o falso), en el que una variable (A) se codifica mediante una hebra de ADN con una secuencia de nucleótidos determinada y a la negación de dicha variable (-A) se le asigna una secuencia de nucleótidos de la misma longitud que la variable A y complementaria a ésta (página 159). Por otra parte, las secuencias de ADN que se muestran como ejemplo en D01 (figura 2) presentan un número par de nucleótidos, por lo que serían divisibles en dos segmentos arbitrarios de igual longitud, uno hacia el extremo 5' de la hebra y otro hacia el 3'.

Por lo tanto, se considera que D01 anticipa de forma idéntica las características esenciales del dispositivo objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud y sería apto para la codificación de variables proposicionales y sus posibles valores de verdad. En consecuencia, el objeto de la reivindicación 1 no cumpliría el requisito de novedad (Art. 6.1 11/1986).

1.2. Reivindicaciones 2-13.

En lo que se refiere a la reivindicación 2, el documento más cercano en el estado de la técnica es D02, que divulga un dispositivo construido con dos hebras de ácidos nucleicos (A y B), que no son absolutamente complementarias, pero son capaces de hibridar parcialmente entre sí en uno de sus segmentos, dejando extremos de cadena simple a ambos lados de la zona apareada (página 258; figura 4). Además, de lo expuesto en D02 se deduce que, al igual que en el dispositivo reivindicado, la complementariedad entre las hebras A y B en las zonas apareadas no sería máxima, ya que B es desplazada de dichas zonas por la hebra A' que sí posee una secuencia totalmente complementaria a A (página 259; figura 5).

El dispositivo divulgado en D02 difiere sin embargo del dispositivo objeto de la reivindicación 2 en que en él no se definen los segmentos 1 y 2 de las dos hebras ni, obviamente, la disposición relativa de dichos segmentos. Por otra parte, el dispositivo de D02 tampoco incorpora la codificación de proposiciones y sus valores de verdad de la reivindicación 1.

En cuanto al objeto de las reivindicaciones 3-13, ninguno de los dispositivos reivindicados, ni por tanto sus respectivos usos para la representación de reglas, cláusulas o fórmulas lógicas, así como para la realización de inferencia o la evaluación de fórmulas lógicas, se encuentra anticipado en los documentos del estado de la técnica considerados.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2-13 cumplirían con el requisito de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

2. ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1, LP 11/1986).

2.1. Reivindicaciones 2-13.

En relación con la reivindicación 2, si bien el dispositivo divulgado en D02 no recoge la notación de segmentos con subíndices 1 y 2 en las hebras y la no coincidencia de dichos subíndices en las zonas hibridadas del dispositivo, presenta una característica esencial para su funcionamiento que es la misma que presenta el dispositivo de la invención, tal es la complementariedad parcial de las secuencias de las dos hebras en las zonas hibridadas, lo que determina que una de las hebras del dispositivo sea desplazable por una tercera hebra totalmente complementaria de la hebra con la que se encuentra parcialmente hibridada. La notación mediante subíndices se entendería pues como una designación arbitraria que no aportaría un efecto técnico diferenciador respecto al estado de la técnica.

Adicionalmente, los documentos D03-D05 presentan también dispositivos de doble hebra con hibridación parcial y extremos desapareados análogos al objeto de la reivindicación 2 (D03, figura 2B; D04, página 420; D05, figura 1). D03 menciona además un sistema de representación de los valores de verdad de las variables, si bien ésta consiste en la ausencia/presencia de las hebras (ver D03, página 1587) en lugar del empleo de hebras de secuencia complementaria. Este último sistema de codificación de variables se divulga, como ya se ha indicado, en D01. Sin embargo, se considera que no resultaría obvio para un experto en la materia combinar lo divulgado en D01 con el contenido de alguno de los documentos D02, D03, D04 ó D05 para llegar al diseño del dispositivo objeto de la reivindicación 2.

En relación con las reivindicaciones 3-13, ya se ha indicado que los documentos D02-D05 divulgan dispositivos que, al igual que los de la invención, operan mediante reacciones de desplazamiento de cadena por hibridación competitiva y sirven para la construcción de circuitos lógicos. El documento D03, por ejemplo, presenta construcciones que pueden funcionar de forma iterativa (resumen; página 1586), y en las que una hebra entrante de ARN desplaza por hibridación competitiva a una de las hebras del dispositivo (figura 1). Además, D03 recoge el empleo de un fluoróforo combinado con una partícula atenuadora de señal como método de lectura de resultados (figuras 1, 2). Sin embargo, ninguno de los documentos D02-D05, considerados por separado o de forma combinada, presenta sistemas cuyas características pudieran orientar de forma obvia a un experto en la materia al diseño de los dispositivos objeto de las reivindicaciones 3-5. Como consecuencia inmediata, los usos de estos dispositivos, definidos en las reivindicaciones 6-13, tampoco serían evidentes para el experto en la materia.

En base a todo lo anteriormente expuesto, el objeto definido en las reivindicaciones 2-13 cumpliría con el requisito de actividad inventiva (Art. 8.1, LP 11/1986).