

Implementação de um Circuito Meia-Soma em Sistemas Biomoleculares

Fernando Rodrigues Noronha Heleno, Luciano Silva

Faculdade de Computação e Informática - Universidade Presbiteriana Mackenzie
Caixa Postal 930 – 01302-907 – São Paulo – SP – Brazil
feheleno@gmail.com, luciano.silva@mackenzie.br

Abstract: *This work presents an in silico experiment in Molecular Computing. Firstly, it presents the fundamental knowledge needed to understand key structures present in a cell and related methods for information processing involving DNA molecules. After, it has been showed the development of mathematical models capable of converting knowledge existent in the Electrical Engineering field to the Molecular Biology field, making it possible to adapt the ideas of Digital Circuits, actually diffused into hardware based in silico technology to a new medium, the bio-molecular one. Finally, there is some analysis about the implementation of three logical gates (NOT, AND and XOR) in a biochemical environment and, joining them in a proper manner, the work concludes with a biochemical half-adder circuit and the respective analysis of its simulation.*

Resumo: *Este trabalho tem o intuito de apresentar um experimento in silico na área de Computação Molecular. Inicialmente, é apresentada uma descrição dos principais conhecimentos necessários para se entender as estruturas presentes nas células e os métodos responsáveis pelo processamento de informação contida nas moléculas de DNA. Em seguida, aborda-se o desenvolvimento de modelos matemáticos capazes de converter o conhecimento existente no campo da Engenharia Elétrica para o campo da Biologia Molecular, fazendo possível adaptar as idéias de Circuitos Digitais atualmente difundidas no hardware baseado em silício para um novo meio, o meio celular. Finalmente, é realizada uma implementação de três portas lógicas (NOT, AND e XOR) num ambiente bioquímico e sua devida união para formar um circuito meia-soma, juntamente com a respectiva análise do resultado gerado por processos de simulação neste circuito.*

1. Introdução

A base fundamental da vida dos seres vivos está codificada em seu material genético. Suas moléculas de DNA são responsáveis por carregar informações a respeito

do tamanho do ser, cor dos olhos, tipo de formação óssea, entre outras características exclusivas da cada espécie. E, apesar da enorme diversidade existente no mundo em relação a todos esses aspectos, os seres vivos possuem uma coisa em comum, as bases desse material genético são as mesmas para todos. A partir das informações contidas em uma molécula de DNA o embrião passa por uma série de processos bioquímicos, os quais serão responsáveis por expressar as informações contidas nesses genes. Tomando-se então outro ponto de vista, o da Computação, pode-se enxergar uma série de processos algorítmicos capazes de realizar computação, onde os dados de entrada são as informações codificadas nos genes e o encadeamento de processos de tradução, transcrição e replicação genéticos são os passos que o algoritmo deve realizar a fim de obter uma saída computacionalmente aceitável.

A construção de circuitos bioquímicos representa a potencialidade existente em organismos vivos de ser possível aplicar uma forma de controle digital bem conhecida com a finalidade de regular o comportamento celular com alta precisão.

O presente trabalho se propõe a desenvolver um modelo computacional capaz de realizar uma operação binária de soma juntamente com a representação do “carry”, caso exista, compondo assim um Circuito de Meia-Soma bioquímico.

Essa implementação visa, não somente apresentar a possibilidade de se implementar o Circuito Meia-Soma digital em um ambiente biológico, como também demonstrar o quão controlado pode ser o sistema para que este tipo de implementação seja possível e, a partir deste experimento, dar início a implementação de circuitos mais complexos fazendo uso mais amplo das propriedades celulares como o processamento paralelo e os processamentos em membranas.

2. Fundamentos de Biologia Molecular

Derivada do paradigma da Biologia Molecular, a Computação Molecular apresenta-se como uma nova área interdisciplinar com bases na Biologia e na Computação. Nela todos os aspectos genéticos e metabólicos, como processos de síntese protéica, expressão gênica, entre outros, são estudados com a intenção de expandir o conhecimento com relação ao modo como essas ações são tomadas pela célula, ou seja, quais são os mecanismos básicos que ela executa para processar o algoritmo contido em seu interior através do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), do Ácido Ribonucleico (RNA) e das proteínas.

2.1. Dogma Central

O fundamento base da Biologia Molecular, conhecido por “Dogma Central da Biologia Molecular”, está relacionado com os processos de como os genes coordenam a síntese de RNA e proteínas e como eles se replicam. Desse modo, tem-se que o DNA é a peça central desse quebra-cabeça bioquímico, seguido de perto pelo RNA e pelas proteínas. Porém é necessário um estudo prévio das moléculas primordiais constituintes dessas macromoléculas para que seja possível um estudo aprofundado de suas características e dos meios que as células utilizam para executar seu processamento em cima delas (VOET; VOET, 2004). A Figura 1, a seguir, mostra, de forma esquemática, a relação existente entre as principais estruturas bioquímicas e as reações responsáveis pela conversão entre elas, onde as setas cheias representam o sentido natural dos processos, enquanto as tracejadas correspondem a operações especiais. Tanto o DNA

quanto o RNA são capazes de promover auto-replicação, e do DNA, através da transcrição, é formado o RNA, que por sua vez, pelo processo de tradução, forma proteínas. Também existe um processo especial de criação de DNA através de uma molécula de RNA, a Transcrição Reversa.

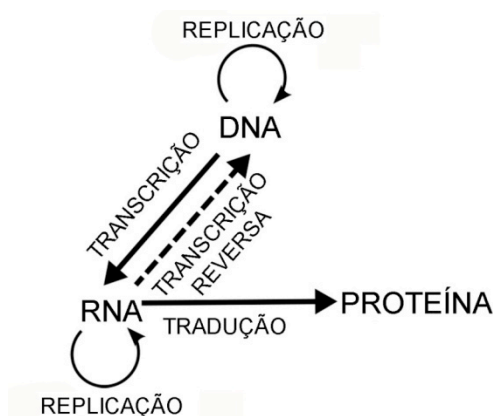


Figura 1 representação esquemática do **Dogma Central da Biologia Molecular**.

Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Crick%27s_1958_central_dogma.svg> Último acesso: 28 nov. 2008.

2.2. Nucleotídeos

Os Nucleotídeos são ésteres-fosfato compostos por um açúcar cíclico com 5 átomos de carbono, apresentando uma base nitrogenada no carbono 1' e uma ligação fosfo-éster no carbono 5' (HUNTER).

Quando presentes no DNA, o açúcar que compõe o nucleotídeo é a desoxirribose, enquanto que no RNA é a ribose. Sua diferenciação ocorre no carbono 2', o qual, além de um hidrogênio ligado ao carbono, apresentará um segundo hidrogênio no caso da desoxirribose, ou um grupo álcool (-OH) no caso da ribose fazendo outra ligação com o mesmo carbono (VOET; VOET, 2004). Essas diferenças podem ser visualizadas na Figura 2, na qual é possível observar o carbono 2' e os átomos que diferenciam os compostos; no carbono 5' a presença do grupo fosfo-éster, e no retângulo escrito “Base” é mostrado o lugar onde uma base será anexada.

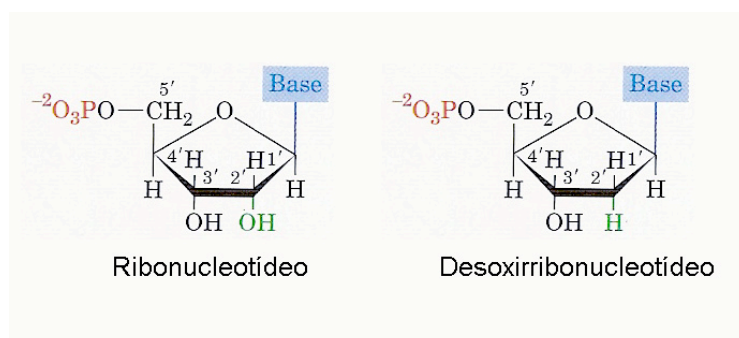


Figura 2 Ácidos nucléicos.

Fonte: VOET, D.; VOET, J.G.(2004, p.81)

Pela definição em Malacinski (2005), as bases nitrogenadas podem ser divididas em dois grupos: as bases púricas – compostas por Adenina (A) e Guanina (G) – e as

bases pirimídicas – compostas por Citosina (C), Timina (T) e Uracila (U). As bases Adenina, Guanina e Citosina estão presentes nos dois ácidos, no entanto a base Timina só está presente no DNA, enquanto a Uracila somente no RNA.

2.3. Aminoácidos

Compostos por um átomo de Carbono, conhecido também por carbono α , ao qual se ligam um grupo carboxila, um grupo amino e uma cadeia lateral, esta formada por cadeias de carbono ou anéis (aos quais se ligam outros grupos funcionais), os aminoácidos são os monômeros formadores das proteínas (VOET; VOET, 2004). Essa estrutura está ilustrada na Figura 4, a seguir.

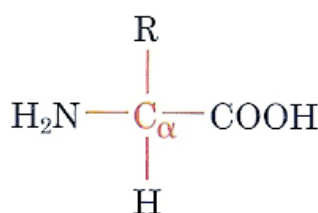


Figura 3 Fórmula estrutural de uma cadeia de um aminoácido representando o átomo de carbono α no centro e os outros grupos funcionais ligados a ele.

Fonte: VOET D · VOET J G (2004 p.65)

2.4. DNA

Segundo Malacinski (2005), o DNA apresenta sua composição baseada na Lei de Chargaff. Tal lei afirma que, no DNA, as concentrações das bases A e T são iguais ($[A] = [T]$), assim como as de G e C ($[G] = [C]$). Isso pode ser pressuposto para toda cadeia de DNA de dupla fita, uma vez que A só faz ligações com T e G só faz ligações com C. Essa lei, no entanto, só pode ser provada alguns anos após sua idealização graças a Watson e Crick.

Dessa forma, Malacinski (2005) e Voet e Voet (2004) também afirmam, baseados nas descobertas de Watson e Crick, existir três configurações da molécula de DNA: B-DNA, A-DNA e Z-DNA, porém será estudado apenas o B-DNA, pois este é o mais comum em todos os seres vivos.

B-DNA

Malacinski (2005) e Voet e Voet (2004) definem sua estrutura como sendo duas fitas de polinucleotídeos, as quais são torcidas ao redor de um eixo comum com um giro para a direita, formando uma estrutura em forma de dupla hélice. As duas fitas são antiparalelas, ou seja, tomando um extremo do DNA uma fita apresenta a terminação 3-end enquanto a outra apresenta a terminação 5-end, e não podem ser separadas a menos que se desfça a forma de dupla hélice.

O plano, o qual contém as bases, é quase perpendicular ao eixo da hélice. A formação desse plano é dada pela ligação de hidrogênio, esta sendo responsável por ligar uma base à outra. Conhecido como Pareamento das Bases, esse fenômeno é o responsável pela associação entre as duas fitas.

Com relação as suas características, o DNA apresenta um comportamento marcante onde ele acomoda apenas dois tipos de bases: a base Adenina se liga apenas com a base Timina assim como a base Guanina se liga apenas com a Citosina, e vice-versa para os dois casos. Essa geometria entre os pares é chamada de Pares de Bases Watson-Crick. Outro detalhe a respeito dessa configuração é que cada base é intercambiável no que diz respeito ao par, ou seja, pode-se inverter as bases do par A·T para T·A sem alterar a posição das estruturas açúcar-fosfato e não é gerado nenhum distúrbio na forma da dupla hélice (MALACINSKI, 2005; VOET; VOET 2004).

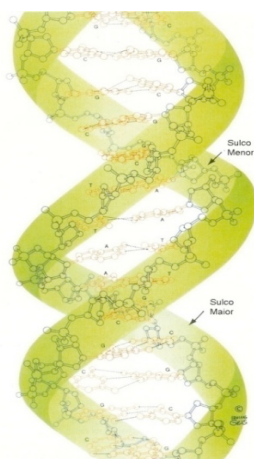


Figura 4 Representação esquemática do B-DNA.
Fonte: VOET, D.; VOET, J.G. (2004, p.1108)

2.5. RNA

Como o DNA, o RNA é uma cadeia polinucleotídica linear, porém seu açúcar é a ribose, ao contrário da desoxirribose presente no DNA; ele apresenta bases U no lugar das bases T do DNA; e, com exceção de alguns vírus e bactérias, o RNA é unifilamentar. Sendo assim, essas moléculas são encontradas no formato de haste-alça ou em formato de grampo, uma vez que as cadeias doam-se sobre elas mesmas fazendo com que bases complementares se liguem, o que dá origem as alças (MALACINSKI, 2005; VOET; VOET, 2004). A Figura 5, a seguir, trás um exemplo do formato de um tRNA, o qual é responsável por transportar os aminoácidos responsáveis pela codificação das proteínas.

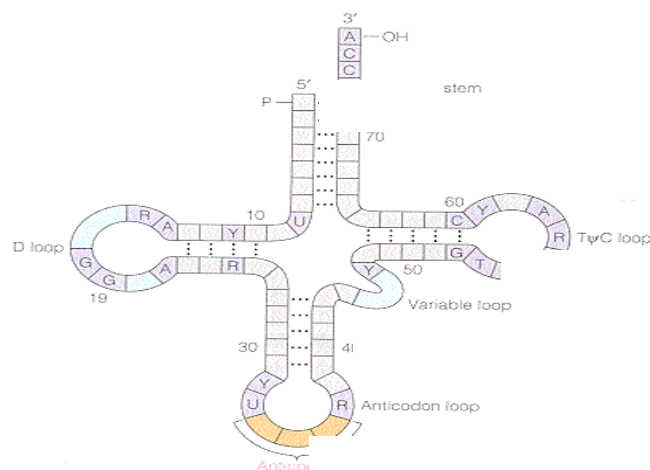


Figura 5 Imagem ilustrativa de um tRNA com seu formato haste-alça e a região do Anticódon em evidência.

Fonte: < <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry/CHEM43/CHEM43/tRNA/Function.htm> >

Último acesso: 28 nov. 2008

2.6. Replicação de DNA

Segundo Voet e Voet (2004) e Malacinski (2005), para dar-se início à Replicação é necessário que a dupla hélice seja preparada, uma vez que, com os filamentos torcidos, torna-se impossível executar qualquer operação sobre as bases. Esse processo de preparação dos filamentos é composto por 3 partes: a deslicoidização da dupla hélice; quebra das pontes de hidrogênio entre os pares de bases; e separação das fitas e isolamento dos nucleotídeos para que não ocorra uma nova helicoidização antes que as outras enzimas tenham agido.

Após ser preparada a molécula de DNA inicia a Replicação. As proteínas Polimerase I (pol I) e Polimerase III (pol III), responsáveis por polimerizar as fitas-filhas, conseguem realizar seu trabalho apenas no sentido da ponta 5' para a ponta 3', ou seja, apenas uma das fitas será replicada diretamente. A outra, que está invertida em relação a posição inicial da forquilha de replicação, deverá primeiro receber primers (estruturas responsáveis por marcar as posições aonde a pol I deve trabalhar) criados pela proteína Primase, e, em seguida, ela será polimerizada ainda na sequência da ponta 5' para a ponta 3'. Quando a pol I acaba de polimerizar um pedaço de DNA entre dois primers o resultado dessa polimerização recebe o nome de Fragmentos de Okazaki. Os primers são então substituídos por desoxiribonucleotídeos pela pol I e os fragmentos são unidos para formar a outra fita-filha de DNA. Esse processo está representado na Figura 6.

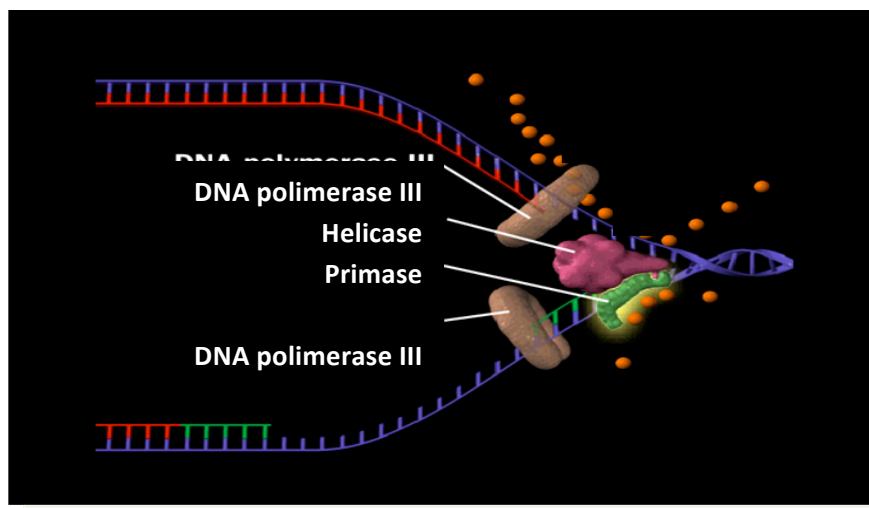


Figura 6 Imagem ilustrativa representando a replicação do DNA.
Fonte: <<http://www.freesciencelectures.com/video/dna-replication-process/>>

2.7. Transcrição

A transcrição é um processo muito semelhante à Replicação. De maneira análoga, uma molécula de DNA é utilizada no processo, enzimas específicas entrarão em ação e uma molécula de RNA será polimerizada. Mas também existem as diferenças, as quais caracterizam esse processo. Em primeiro lugar, o RNA formado é unifilamentar, contrastando com a síntese de um DNA bifilamentar; o filamento de RNA é transcrito de uma parte específica do filamento de DNA, ou seja, não será o filamento inteiro de DNA que será utilizado no processo; e sua enzima de polimerização é a RNA polimerase, uma enzima composta por subunidades sendo que a unidade σ é responsável pela conexão da enzima ao DNA (MALACINSKI, 2005).

A transcrição é constituída por quatro fases. A primeira corresponde a identificação pela proteína RNA polimerase do local apropriado no DNA para ela realizar a transcrição. Esse local é identificado como promotor e contém aproximadamente 40 pares de bases responsáveis por codificar um tipo de identificador para apenas a RNA polimerase certa transcrever aquele pedaço de DNA. A segunda etapa corresponde a Fase de Iniciação. Essa fase representa o início da transcrição pois o primeiro sítio da RNA polimerase, conhecido como sítio de iniciação, tem a característica especial de, geralmente, conter uma Timina ou Citosina, o que gera uma uma base purínica no início do RNA. A próxima fase conhecida por Fase de Elongação, é responsável pela codificação de todo o resto da cadeia de RNA. Cada vez que um novo aminoácido é ligado ao sítio de alongamento da RNA polimerase, esta move-se uma posição para frente deixando o sítio de alongação livre para uma nova base se conectar. A última fase, também chamada de Fase de Finalização é responsável por terminar a transcrição. Essa fase ocorre quando uma sequência finalizadora é encontrada pela RNA polimerase. Nesse momento ela processará essa cadeia e ao processar a última base do DNA o RNA se desprenderá por completo dela e ela se desprenderá do DNA (MALACINSKI, 2005; VOET; VOET, 2004). A Figura 7 exemplifica as três últimas fases da Transcrição.

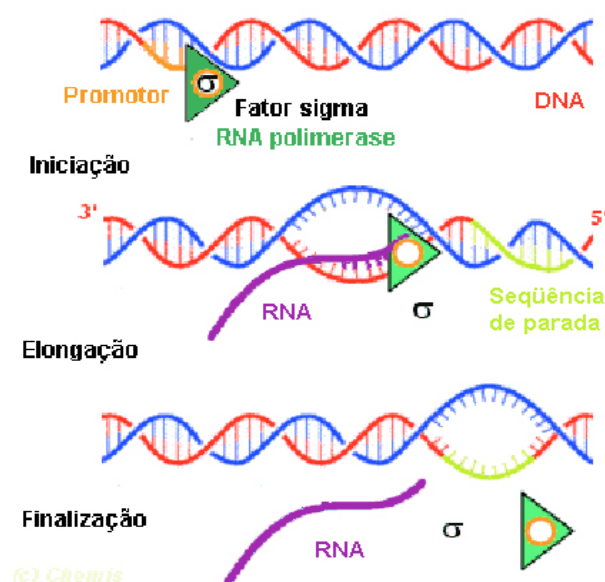


Figura 7 Representação gráfica das três últimas fases da Transcrição.

Fonte: <<http://www.geneticengineering.org/chemis/Chemis-NucleicAcid/RNA.htm>>

Último acesso: 28 nov. 2008

2.8. Tradução

Para Malacinski (2005) e Voet e Voet (2004), tradução é o processo pelo qual o filamento de RNA passa para que uma proteína seja sintetizada. Esse processo envolve, além do mRNA, o qual contém a sequência de informações a serem traduzidas, entre sinais de início e fim e as sequências correspondentes a cada aminoácido, o rRNA, o tRNA e mais algumas enzimas, tudo isso formando um complexo macromolecular. Essencialmente todo o processamento acontece em partículas chamadas de ribossomos. Estas partículas são compostas de algumas moléculas de RNA, enzimas utilizadas para atuar na formação das ligações peptídicas entre os aminoácidos, um sítio para depositar a molécula de mRNA, a qual será traduzida, e sítios para posicionamento e alinhamento

dos aminoácidos, carregados por tRNAs, os quais irão compor a proteína. Sendo um complexo, o ribossomo é a união de duas subunidades, cada qual se unindo no início da tradução. Uma vez que o ribossomo é formado, tendo o mRNA presente no seu local específico, tRNAs trazem as moléculas de aminoácido para que elas sejam unidas. Nesse ponto é necessário ressaltar que o processo de decodificação do mRNA ocorre de forma que, como o mRNA é composto por nucleotídeos, existe um sistema de leitura que toma uma trinca de nucleotídeos do mRNA, chamada de códon, e os liga com uma trinca dos nucleotídeos presentes no tRNA, o qual transporta o aminoácido. Cada trinca do mRNA é chamada de códon e a trinca do tRNA é conhecida por anti-códon. Dando início a fase de iniciação da tradução o ribossomo prende-se ao mRNA e um primeiro tRNA trás consigo uma molécula particular, conhecida como tRNA^{fMet}. Como o anti-códon presente no tRNA das duas é o mesmo, ambas podem reconhecer o códon de iniciação, porém apenas a tRNA^{fMet} é utilizado para esse fim. Após esse procedimento inicial, entra em ação a fase de alongamento. Quando o tRNA^{fMet} se liga ao mRNA ele ocupa o primeiro sítio livre do ribossomo, deixando um outro sítio disponível. Dessa forma um segundo tRNA ocupa o segundo sítio, desde que ele tenha o anti-códon que seja complementar ao códon apresentado. Uma vez que os dois sítios estão preenchidos é criada uma ligação peptídica entre os dois aminoácidos presentes nas extremidades do tRNAs, o tRNA, o qual trazia a tRNA^{fMet}, se desprende e o ribossomo move-se para o próximo códon. Nesse ponto é importante lembrar que o movimento realizado pelo ribossomo é no sentido 5' 3'. Esse processo se dá até que um códon de sinalização de final de cadeia é atingido. Como não existe tRNA capaz de fazer correspondência ao códon o processo de alongamento para, dando início a fase de término. Uma vez que o processamento parou proteínas conhecidas como fatores de liberação, responsáveis pelo desprendimento da proteína criada do ribossomo, entram em ação. A Figura 8 exemplifica o processo de Tradução.

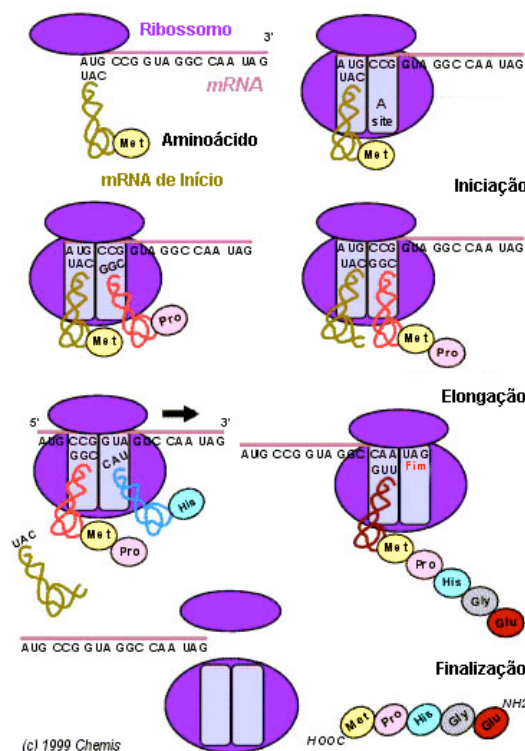


Figura 3 Representação gráfica do processo de Tradução.

Fonte: <<http://library.thinkquest.org/C0123260/basic%20knowledge/images/basic%20knowledge/RNA/translation%20steps.jpg>> Último acesso: 28 nov. 2008

3. Circuitos Gênicos

Circuitos gênicos são baseados na expressão gênica de uma faixa de DNA, ou seja, como apresentado no capítulo anterior, uma porção do DNA é transcrita para uma molécula de mRNA e esta, posteriormente, será traduzida em uma proteína (WEISS, 2001).

Partindo dessa característica e tomando o ponto de vista da Engenharia Elétrica pode-se observar que processos de inibir ou ativar um dado sistema de síntese podem ser vistos como uma chave liga/desliga para os processos. Outra relação existente entre os componentes celulares e os componentes eletrônicos que se faz necessária explicitar é a entrada de dados. Ambos trabalham com valores binários, sendo o valor zero definido pela ausência de tensão, no caso elétrico, ou ausência de uma concentração de uma proteína específica no meio celular; e o valor um definido pela presença de tensão ou presença da proteína no ambiente celular.

3.1. Inversor

Segundo Weiss (2001) A porta lógica mais básica é o inversor. Nele um sinal de valor binário zero será convertido para um sinal de valor um e vice-versa. O processamento desta porta se dá da seguinte forma: dada uma região do DNA para ser expressa, se for fornecida como entrada uma concentração de mRNA, o qual possui codificado em sua cadeia uma proteína repressora capaz de bloquear a transcrição do DNA, o mRNA esperado como saída do processo executado sobre a cadeia de DNA não será encontrado no meio, ou seja, dada uma entrada um o sistema produziu uma saída zero. Alternativamente, não sendo fornecido nenhum mRNA capaz de bloquear a transcrição do DNA dado o processo de transcrição poderá ocorrer livremente e o mRNA esperado aparecerá como saída da transcrição do DNA, ou seja, dada uma entrada zero o sistema produz uma saída um. Em linhas gerais, é dessa forma que um inversor funciona, porém existe todo um tratamento das informações que foi omitido. Esse tratamento corresponde a margem de ruído aceita, a restauração do sinal e uma interface padronizada para que este sistema possa compor outros mais complexos.

3.2. Porta Lógica AND

De maneira alternativa, Weiss (2001) argumenta que a porta AND trabalha com a recepção de sinais externos à célula, ou seja, ela é responsável por permitir que a célula, a qual possui essa implementação, identifique sinais recebidos de outras células. Como na porta anterior, a porta AND também apresenta as três fases de processamento do sinal de entrada e é composta por um ativador, um indutor e um gene a ser transcrito. O ativador e o indutor são responsáveis por tornar a transcrição possível uma vez que a RNA polimerase apresenta pouca afinidade pelo promotor ao qual ela deve se ligar. Sendo assim, se o circuito não receber como entrada o indutor nem o ativador, o valor de saída será baixo. Caso seja dado como entrada o ativador, mas não o indutor, também será gerado um baixo valor de saída. Na última configuração válida, tendo os dois componentes presentes na entrada do circuito, o indutor conectar-se-á ao ativador mudando sua forma, permitindo que esse complexo se una ao operador. Com o complexo unido ao operador a RNA polimerase conseguirá ligar-se ao gene, uma vez que a função do ativador é facilitar a união do complexo ribossômico ao material genético. O resultado disso será um valor alto na saída.

4. Modelagem De Um Circuito Meia-Soma Via Circuitos Gênicos

O grande desafio de se implementar circuitos digitais em sistemas bioquímicos está na conversão entre os paradigmas. Para que esse procedimento seja realizado com sucesso é necessário construir um modelo bioquímico e testá-lo para verificar se os resultados gerados por ele são coerentes com os esperados, ou seja, se o processamento na célula atinge os mesmos resultados que o processamento em silício.

Inicialmente precisa-se definir qual circuito será codificado. Em seguida é necessário fazer um estudo de seus componentes básicos e, após isso, construir os modelos de cada componente. Por fim basta ligar os sub-componentes na ordem e quantidade necessária para então rodar testes, os quais verifiquem a aceitabilidade do modelo. Dessa forma, o circuito escolhido foi o circuito de meia-soma. Ele é composto por duas portas lógicas NOT e três portas lógicas AND, sendo que duas das portas AND juntamente com as duas portas NOT são combinadas para formar uma porta lógica XOR. A combinação da porta XOR com a porta AND restante gera o circuito de meia-soma.

Para a construção dos modelos é necessário escolher uma ferramenta capaz de simular as reações anteriormente descritas. No caso deste trabalho foi escolhido o software CellDesigner.

4.1. Inversor ou Porta Lógica NOT

O inversor é uma porta lógica que implementa a negação lógica. Sua característica principal é a de funcionar como um inversor de sinal, ou seja, a presença de um sinal A na entrada da porta, gera uma saída não-A, e vice-versa (TOCCI; WIDMER, 2003).

O modelo bioquímico gerado na ferramenta CellDesigner é representado na Figura 9. Para a existência de uma concentração de entrada A o gene Pz terá sua transcrição inibida por essa entrada, o que acarreta na não produção do mRNAo, que seria a saída do sistema. No outro caso, quando a entrada A não está presente no sistema, Pz pode transcrever livremente gerando a saída mRNAo.

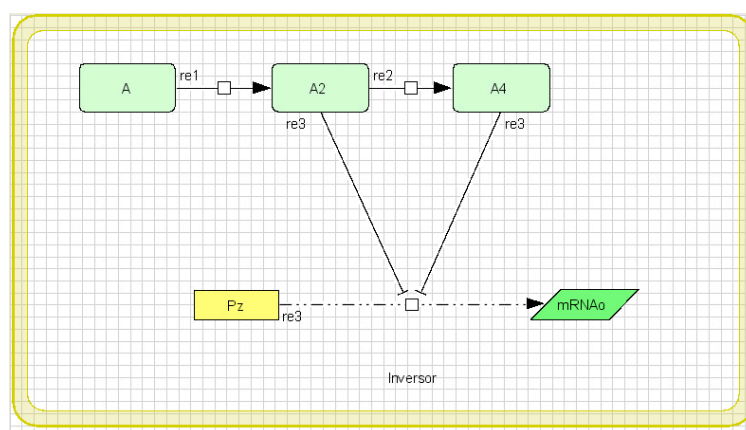


Figura 9 Modelo bioquímico da porta lógica NOT criado no programa CellDesigner.

4.2. Porta Lógica AND

A porta AND é uma porta lógica que implementa a conjunção lógica, ou seja, ela recebe dois sinais, A e B, de entrada e retorna como saída “verdadeiro” caso A e B estejam presentes ao mesmo tempo ou “falso” em qualquer um dos casos restantes. (TOCCI; WIDMER, 2003).

O modelo bioquímico gerado na ferramenta CellDesigner é representado na Figura 10. Nele é possível ver a utilização de duas proteínas (Ativador e indutor) como entradas do sistema e uma reação auxiliar, a transcrição de mRNA em resp, para gerar uma saída. As duas entradas, caso presentes no sistema, formam um complexo (AtivInd) o qual atua na ativação do mRNA, gerando o mRNAAtiv, e este será o passo final sendo traduzido na proteína de saída (resp). Sem a presença de qualquer uma delas, o complexo não é formado e não haverá a produção da proteína de saída.

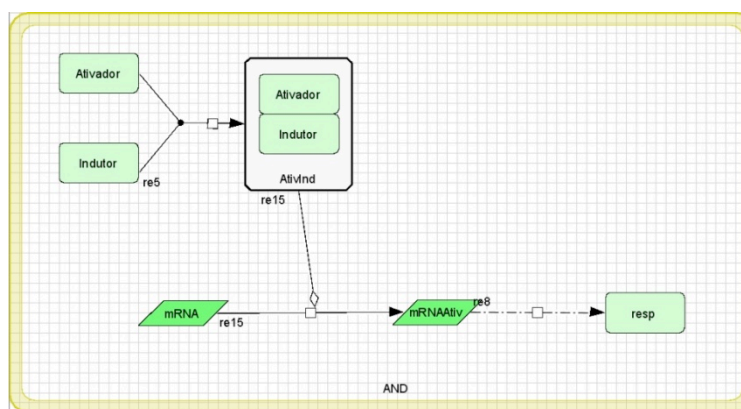


Figura 10 Modelo bioquímico da porta lógica AND criado no programa CellDesigner.

4.3. Porta Lógica XOR

Como foi citado anteriormente, a porta lógica XOR, também chamada de EXCLUSIVE OR, é formada a partir da composição entre as portas NOT, AND e OR. (TOCCI; WIDMER, 2003).

O modelo bioquímico gerado na ferramenta CellDesigner é representado na Figura 11. Nele é possível observar as duas entradas (Entrada_A e Entrada_B) sendo utilizadas em quatro módulos. Os dois primeiros são duas portas NOT sendo que cada uma delas gera a negação de cada uma das entradas. Os outros dois módulos são portas AND. O método do “Wire-OR” gera a saída final (XOR_AB). Caso as entradas estejam ausentes o circuito não produz resposta. Se apenas uma delas estiver presente, uma será produzida uma concentração de resposta com a mesma quantidade que a concentração da proteína inicial. Caso as duas entradas estejam presentes ocorrerá um “overflow” na produção de proteína de resposta, ou seja, será produzido mais do que a concentração necessária para se entender como um sinal de valor um, logo a interpretação dada a essa resposta é uma resposta de valor zero.

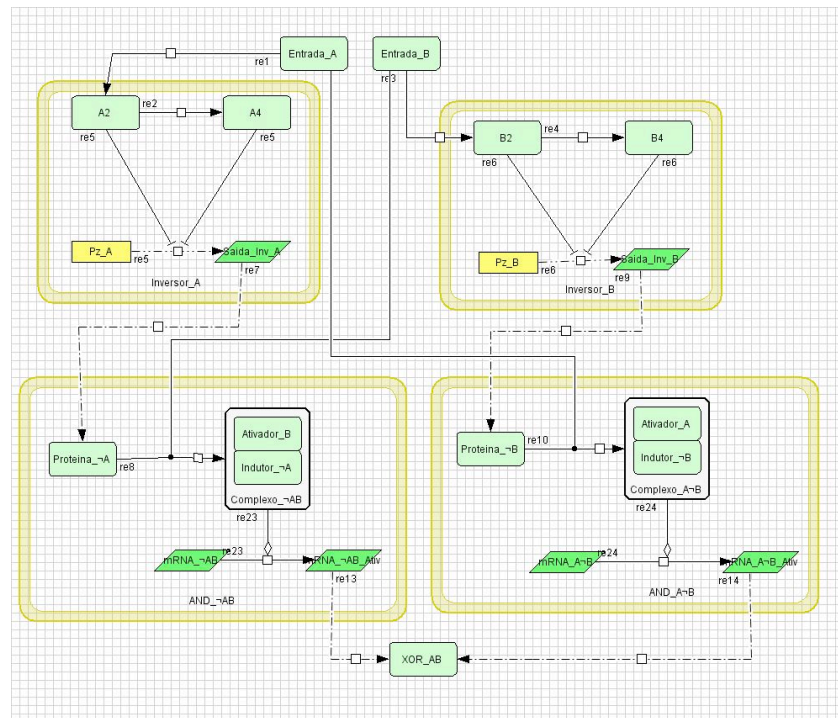


Figura 11 Modelo bioquímico da porta lógica XOR criado no programa CellDesigner.

4.4. Circuito Meia-Soma

Para este trabalho foi escolhido o circuito de meia-soma. Da definição da Eletrônica, um somador é um circuito digital responsável por fazer a adição entre números. Em especial, o circuito de meia-soma tem por função realizar a adição entre dois dígitos binários (A e B). Esse circuito produz, como resultado, uma soma (S) e um carry (C), ambos em valores binários. A soma é implementada através da porta lógica XOR e o carry é calculado através de uma porta lógica AND (TOCCI; WIDMER, 2003).

O modelo bioquímico gerado na ferramenta CellDesigner é representado na Figura 12. Nele é possível observar as duas entradas (Entrada_A e Entrada_B) sendo utilizadas em em um XOR e em um AND bioquímicos. Caso não haja presença de nenhuma das duas entradas não haverá produção de nenhuma das duas saídas (XOR_AB e VaiUm). No caso de existir apenas uma das duas entradas o XOR apresenta uma saída com concentração suficiente para ser interpretada como um sinal um e o AND continua não apresentando concentração de saída, ou sinal de valor zero. No caso da presença das duas entradas, ocorre o “overflow” no XOR e seu resultado é interpretado como zero, porém o AND produz resposta dessa vez e o valor da concentração de sua proteína de saída pode ser interpretado como um sinal um.

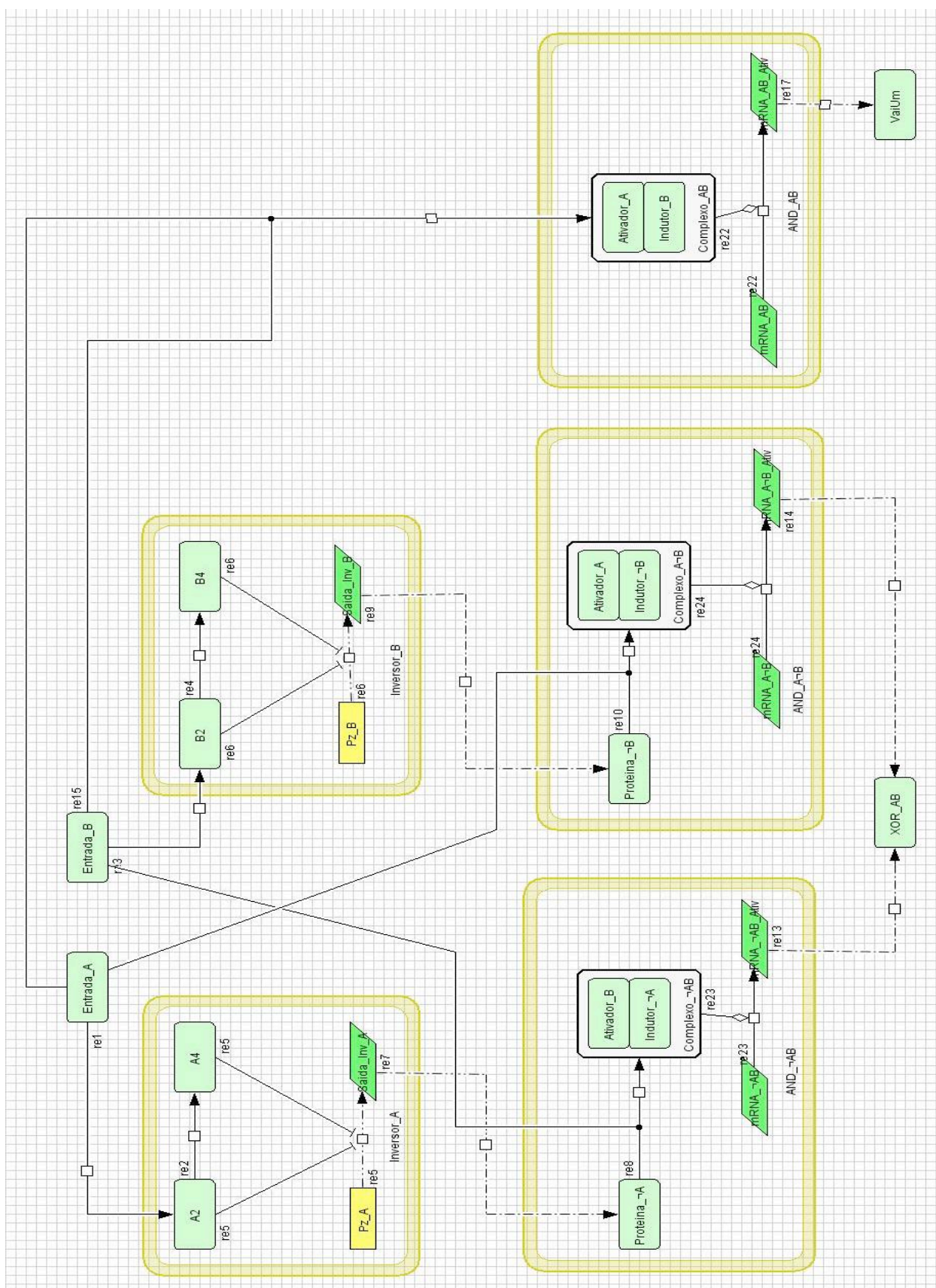


Figura 4 Modelo bioquímico do Circuito de Meia-Soma criado no programa CellDesigner. É de fácil visualização a presença da porta lógica XOR, circuito contendo os dois inversores e os dois ANDs, e uma porta lógica AND mais em cima para calcular o “carry” da soma.

Sistemas Biológicos apresentam uma grande dificuldade de se trabalhar devido ao fato de suas condições de funcionamento serem extremamente precisas, porém o ambiente aonde eles se encontram imersos apresenta uma quantidade de ruídos enorme para uma tentativa convencional de fazê-los funcionar da forma desejada. Com o avanço de áreas como Bioengenharia e Bioinformática, no entanto, foi possível estabelecer uma relação entre os mecanismos bioquímicos e as ferramentas de controle digital existentes na Engenharia Elétrica. Já existem trabalhos nos quais são propostas implementações das portas lógicas digitais mais básicas em meios bioquímicos e de forma funcional.

5. Conclusão e Trabalhos Futuros

O presente trabalho teve como objetivo, então, dar um passo a frente, utilizando essas novas ferramentas para desenvolver o modelo de um Biocircuito de Meia-Soma. Para isso foi necessário descrever as unidades básicas de processamento genético e os mecanismos responsáveis por esse processamento. Após apresentar o maquinário bioquímico foram desenvolvidos modelos conceituais matemáticos das portas lógicas digitais utilizando esses dispositivos bioquímicos. Uma vez que a base matemática foi introduzida, esses conceitos foram colocados em prática, através do software CellDesigner, para criar os modelos gráficos responsáveis pela demonstração do experimento. Foram criadas as portas lógicas NOT, AND, e XOR e, da união de uma porta XOR com uma porta AND, criou-se o Biocircuito de Meia-Soma.

A possibilidade de se implementar alguns circuitos de forma biomolecular apresenta algumas vantagens em relação aos componentes de silício uma vez que os dispositivos bioquímicos são da ordem de poucos nanômetros, ao contrário das implementações em silício, as quais ainda se encontram na casa das dezenas de nanômetros. Além disso, eles criam a possibilidade de se construir mecanismos regulatórios baseados em operações lógicas conhecidas, o que gera um controle das operações muito maior do que o que é fornecido pelas técnicas atualmente utilizadas.

No entanto existem limitações físicas para a criação de sistemas bioquímicos muito complexos, porque pra expandir esses sistemas em algum ponto fica inviável fornecer a quantidade de material genético necessário. Também existe uma grande variação entre o tempo de resposta de cada tipo de reação intra e intercelular, onde as reações de união entre moléculas pra formar os complexos e as ativações de RNAs e DNAs é da ordem de milissegundos enquanto que pra sentir uma variação de 50% na concentração da proteína que está sendo traduzida é da ordem de 1 hora, sendo que esses dados são válidos apenas para organismos unicelulares como a E. Coli (ALON, 2007).

A partir deste ponto pode-se então pensar em trabalhar as informações contidas neste trabalho com o intuito de expandir a gama de circuitos bioquímicos disponíveis para as outras operações aritméticas e também procurar novas reações bioquímicas, assim como outros métodos de modelagem e construção desses sistemas, como os motifs de redes de transcrição apresentados por Alon (2007), para obter um aumento na velocidade das operações.

Referências Bibliográficas

ALON, U.(2007) An Introduction to Systems Biology. Chapman & Hall, Boca Raton, FL.

HUNTER, L. (2008) Molecular Biology for Computer Scientists. Disponível em: < <http://www.aaai.org/AITopics/classic/Hunter/01-Hunter.pdf>>. Último acesso: 28 nov. 2008.

MALACINSKI, G. M. (2005) Fundamentos de Biologia Molecular. 4. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ.

TOCCI, R. J.; WIDMER, N. S. (2003) Sistemas Digitais: Princípios e Aplicações. 2003. Prentice Hall Brasil, São Paulo, SP.

VOET, D.; VOET, J.G. (2004) Biochemistry. 3. ed.. Wiley, Hoboken, NJ.

WEISS, R. (2001) Cellular Computation and Communication Using Engineered Genetic Regulatory Networks. Tese (Ph.D.) - Massachusetts Institute of Technology, 2001. Disponível em < <http://www.princeton.edu/~rweiss/papers/rweiss-phd-thesis.pdf>>. Último acesso: 28 nov. 2008.