

Integração de Computação de DNA e Microfluídica: Desenvolvimento de um Frontend de Simulação Abrangente

Integration of DNA Computing and Microfluidics: Development of a
Comprehensive Simulation Frontend

Gabriela Moraes Miserani de Freitas  *¹

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

*Endereço de correspondência: gmiserani@ufmg.br

Sumário

1	Introdução	4
2	Referencial Teórico	5
2.1	Trabalhos Correlatos	5
2.2	Computação de DNA	5
2.2.1	Redes de Reações Químicas	5
2.3	Microfluídica	8
2.4	Circuitos em DNA	9
2.5	Simuladores	9
3	Metodologia	10
3.1	Pesquisa e Estudo Teórico	10
3.2	Desenvolvimento do Protótipo das Telas no Figma	10
3.3	Desenvolvimento do Frontend em React	11
4	Contribuições e Desenvolvimento	13
4.1	Desenvolvimento Completo do Frontend	13
5	Conclusão	14
5.1	Trabalhos Futuros: POC 2	14

Resumo: Este trabalho aborda a integração de computação em DNA com técnicas de microfluídica para o desenvolvimento de sistemas computacionais avançados. A computação em DNA, uma alternativa promissora à computação tradicional baseada em silício, utiliza reações químicas com DNA para realizar operações computacionais. No entanto, desafios como a não linearidade das reações químicas e a falta de ferramentas abrangentes para a simulação e testes de circuitos e lógica computacional ainda persistem. Para enfrentar esses desafios, este projeto propõe a integração de simuladores de microfluídica e reações químicas, permitindo a linearização do comportamento das reações e o desenvolvimento de sistemas mais elaborados. O trabalho é dividido em duas partes. No POC 1, tem-se como objetivo a criação de um frontend para um simulador montado a partir da integração entre dois simuladores diferentes, um responsável por simular as reações químicas e outro responsável por simular microfluídica. No POC 2, a integração dos simuladores será testada e aprimorada. Espera-se que o simulador final permita interações mais intuitivas, promovendo a adoção da computação em DNA em diversas áreas de pesquisa e desenvolvimento tecnológico.

Palavras-chave: reações;DNA;microfluídica;computação

Abstract: *This work addresses the integration of DNA computing with microfluidic techniques for the development of advanced computational systems. DNA computing, a promising alternative to traditional silicon-based computing, utilizes chemical reactions with DNA to perform computational operations. However, challenges such as the nonlinearity of chemical reactions and the lack of comprehensive tools for circuit simulation and testing still persist. To address these challenges, this project proposes the integration of microfluidic and chemical reaction simulators, enabling the linearization of reaction behaviors and the development of more sophisticated systems. The work is divided into two parts. In POC 1, the objective is to create a frontend for a simulator built from the integration of two different simulators, one responsible for simulating chemical reactions and the other for simulating microfluidics. In POC 2, the integration of the simulators will be tested and refined. The final simulator is expected to allow more intuitive interactions, promoting the adoption of DNA computing in various research and technological development areas*

Keywords: *DNA;chemistry;computing;microfluidics*

1 Introdução

Nos últimos anos, a área da computação tem testemunhado um crescimento notável, impulsionado pelo desenvolvimento de novas abordagens para processar informações de maneira mais eficiente e poderosa. Entre essas abordagens, destaca-se a computação com DNA, um subcampo emergente da Computação Molecular, que explora a capacidade do DNA para realizar operações computacionais através da representação de lógica booleana [1] em forma de reações químicas entre moléculas de DNA [2]. A computação em DNA representa uma alternativa promissora à computação tradicional baseada em silício, oferecendo soluções inovadoras devido ao seu paralelismo intrínseco e à alta capacidade de armazenamento de dados.

No entanto, a computação em DNA enfrenta desafios significativos que impedem sua ampla adoção e implementação. Um dos principais desafios é a não linearidade das reações químicas, o que torna difícil prever e controlar o comportamento das reações. Além disso, a falta de ferramentas abrangentes para a simulação e testes de circuitos e lógica computacional dificulta a validação e otimização dos sistemas de DNA.

A motivação para este trabalho surge da necessidade de superar os desafios mencionados e avançar no desenvolvimento de simuladores de computação em DNA. A integração de técnicas de microfluídica oferece uma solução promissora, permitindo a linearização do comportamento das reações e o controle preciso das condições experimentais. A microfluídica, um campo interdisciplinar que se concentra no estudo e manipulação de pequenas quantidades de fluidos em escala microscópica, desempenha um papel crucial na computação em DNA ao facilitar a integração de múltiplas etapas de processamento em um único dispositivo.

Este projeto visa desenvolver uma solução integrada que combina simuladores de microfluídica e reações químicas com um frontend intuitivo, proporcionando uma interface de usuário que facilita a interação com os simuladores e promove a possibilidade de realizar simulações de conjunto de reações mais complexas que permitem, portanto, o teste de computações mais complexas.

2 Referencial Teórico

2.1 Trabalhos Correlatos

Diversos estudos e trabalhos têm explorado a computação em DNA e as técnicas de microfluídica, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de sistemas computacionais avançados. Entre esses trabalhos, destacam-se:

Computação Molecular: Adleman (1994) demonstrou pela a viabilidade da computação em DNA, resolvendo um problema complexo de forma eficiente utilizando moléculas de DNA. Este trabalho abriu caminho para muitas outras pesquisas na área de computação molecular.[3]

Simuladores de Reações Químicas: Seelig et al. (2006) desenvolveram circuitos lógicos baseados em reações de DNA sem enzimas, demonstrando a capacidade de realizar operações lógicas complexas utilizando reações químicas.[4]

Microfluídica: Whitesides et al. (1998) exploraram a criação de sistemas microfluídicos em polímeros, destacando sua importância para a manipulação precisa de fluidos em escala microscópica. Este estudo é fundamental para entender como a microfluídica pode ser integrada com a computação em DNA para controlar reações químicas.[5]

Simulação de Microfluídica: A "Technical University of Munich" desenvolveu o "Munich Microfluidics Toolkit (MMFT) Droplet Simulator", um simulador avançado para prever trajetórias, mudanças de fluxo e tempos de passagem de gotículas em redes microfluídicas.[6]

Simuladores de DNA: O DNAr, desenvolvido pelo laboratório de nanocomputação da UFMG, é uma ferramenta projetada para simular redes de reações químicas e traduzir essas redes em dispositivos computacionais implementados em DNA.[7]

2.2 Computação de DNA

Na computação de DNA, busca-se usar de reações químicas entre moléculas de DNA para reproduzir operações lógicas. As reações, por sua vez, são realizadas entre reagentes com o objetivo de produzir uma saída específica que representa o resultado da operação lógica representada por ela.

2.2.1 Redes de Reações Químicas

As Redes de Reação Química (Chemical Reaction Networks - CRNs) são sistemas que descrevem um conjunto de reações químicas interconectadas, onde as espécies químicas se transformam umas nas outras através de reações definidas, e são utilizadas para modelar e analisar a dinâmica das concentrações das espécies ao longo do tempo, permitindo a previsão de comportamentos complexos em sistemas químicos. Cada reação é representada por uma equação química que especifica os reagentes (espécies iniciais) e os produtos (espécies resultantes) juntamente com suas respectivas taxas de reação. e são amplamente aplicadas em várias áreas da ciência e engenharia, incluindo biologia sintética, química de sistemas, e computação em DNA. Na computação em DNA, as CRNs desempenham um papel crucial ao permitir a implementação de operações lógicas e computacionais através

de reações químicas controladas, e seu estudo envolve a análise de suas propriedades dinâmicas, como estabilidade, oscilação e comportamento emergente, que são fundamentais para a compreensão e design de sistemas químicos complexos e funcionais.

As CRNs podem ser mais facilmente observadas através de gráficos, onde pode-se ver visto a concentração de cada espécie ao longo do tempo de forma a tornar mais claro a forma como uma espécie reage com outra, sendo consumida, e produzindo uma outra espécie.

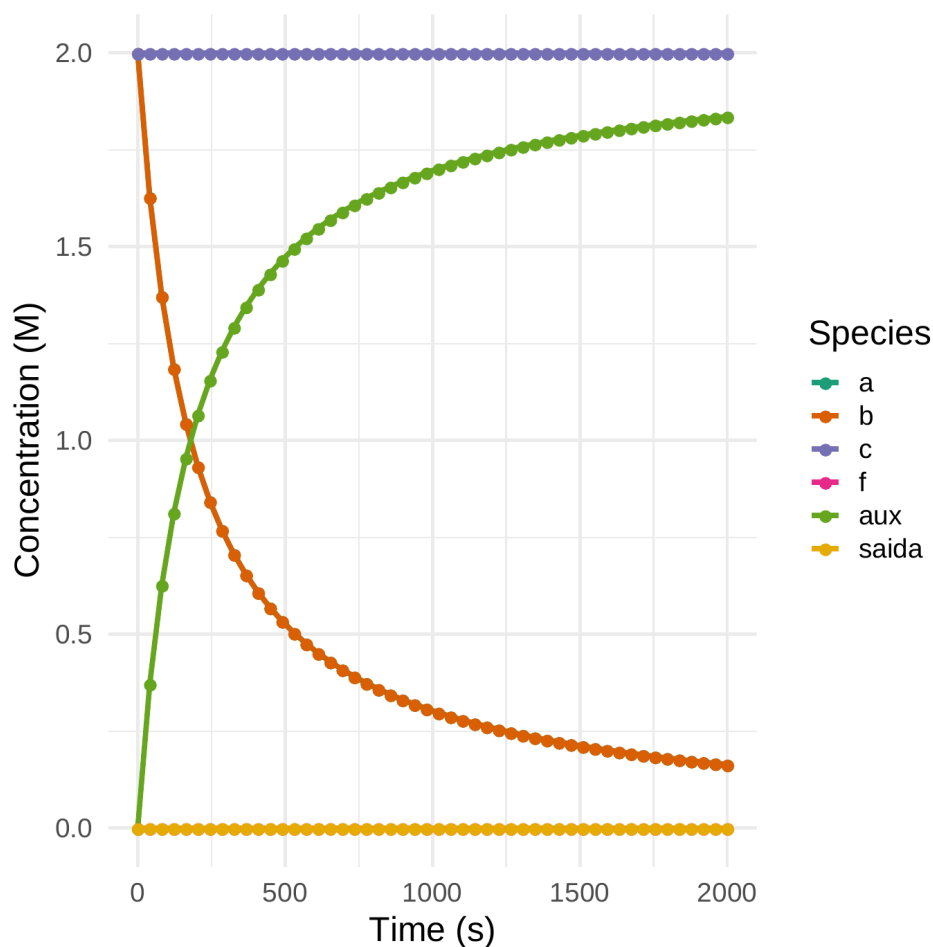


Figura 1: Gráfico de concentração por tempo da CRN de subtração seguida de soma

Reação de Soma (Analog Adder)

A reação de soma pode ser representada como:



Onde A e B são os reagentes, e C é o resultado da soma dos dois.

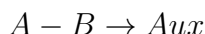
Nesse caso, para atingir o resultado em forma de reação, é preciso usar um combustível que, ao reagir com ambos A ou B , gerariam C :



Assim, a quantidade de C gerada será exatamente a quantidade do reagente A que reagirá com F mais a quantidade do reagente B que reagirá com F também. Ou seja, a quantidade de C será exatamente a soma entre as quantidades de A e B.

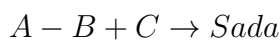
Operação de Subtração

A operação de subtração pode ser representada como:

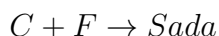
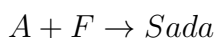
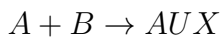


Onde o restante de A após a reação representa o resultado da subtração obtido pelo consumo integral de B por A restando apenas a quantidade de A equivalente a subtração, com Aux sendo apenas o produto descartado gerado pela reação.

Operação de Subtração seguido de soma



E, para atingir o resultado esperado, precisaria-se de realizar as seguintes reações:



Onde *AUX* é uma espécie auxiliar, e *Sada* é o produto final.

Nesse ponto, porém, atinge-se um problema relacionado a não-linearidade das reações. No caso acima representado, teríamos, idealmente, A reagindo com B, de forma a obter o resultado da subtração



Em seguida, Uma operação equivalente à explicitada na soma deve ocorrer onde C e o restante de A reagiriam com um combustível F para gerar a saída corresponde à soma de ambos. Isso, porém, não é o que acontece. Tendo em vista que A pode reagir com ambos B e F, não existe, no caso de reações químicas, a garantia da linearidade das reações, ou seja, não há a garantia de que A reagiria primeiramente com B e, depois, com F. Assim, o que ocorre normalmente, é que A reage simultaneamente com B e F levando a resultado errados.

Para resolver esse problema, portanto, usa-se a microfluídica.

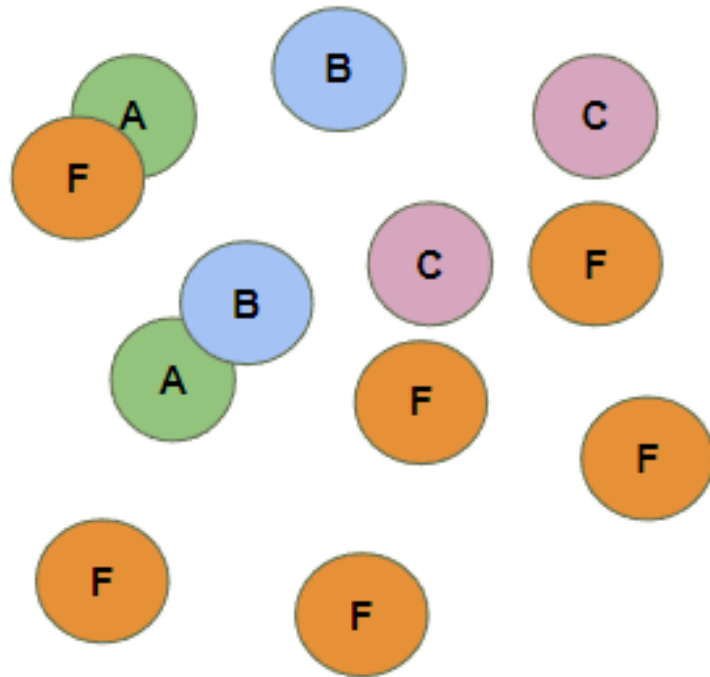


Figura 2: Não-linearidade

2.3 Microfluídica

A microfluídica é um campo interdisciplinar que se concentra no estudo e manipulação de pequenas quantidades de fluidos em escala microscópica. Os sistemas microfluídicos operam na faixa de micrômetros a nanômetros, permitindo o controle preciso de fluidos em canais ou dispositivos de dimensões extremamente pequenas. Isso permite análises detalhadas e manipulações precisas de volumes minúsculos de amostras. [8]

No contexto da computação em DNA, a microfluídica facilita a integração de múltiplas etapas de processamento em um único dispositivo, permitindo o desenvolvimento de sistemas de computação em DNA altamente eficientes e escaláveis. Este campo é essencial para a criação de circuitos complexos e a realização de operações lógicas baseadas em reações químicas. [8]

No context dos simuladores, a microfluidica é usada a partir da criação de esquema de microfluidica formado a partir das informações coletadas pelo simulador, que apresenta detalhes correspondente ao comprimento e largura dos tubos necessários para o controle dos tempos de encontro das espécies e, por consequencia, para o sequenciamento das reações.

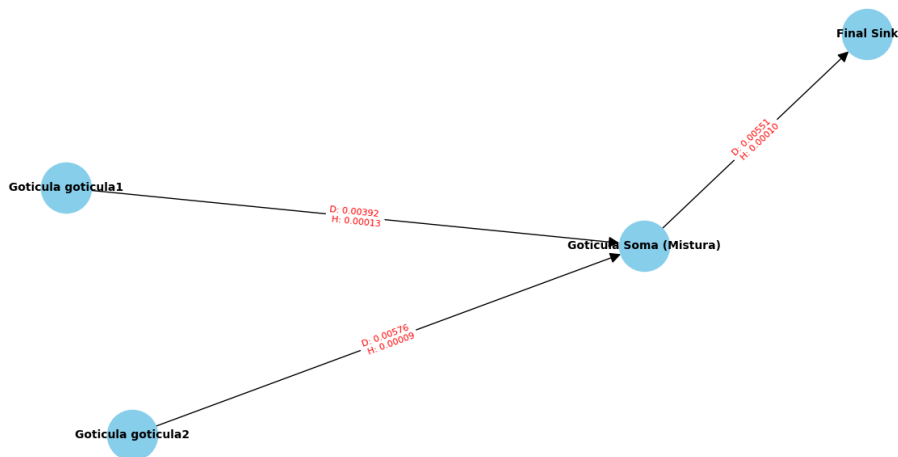


Figura 3: Exemplo de esquema de microfluidica gerado pelo simulador

2.4 Circuitos em DNA

Os circuitos analógicos são fundamentais para a computação em DNA, pois operam com sinais definidos em tempo contínuo, representando valores que variam infinitesimalmente dentro de um intervalo específico. Na computação em DNA, busca-se implementar operações lógicas básicas a partir de reações químicas, como AND (\wedge), OR (\vee) e NOT (\neg). Esses princípios de lógica são essenciais para a criação de circuitos complexos e a realização de operações computacionais. [9]

2.5 Simuladores

Os simuladores são ferramentas indispensáveis para o desenvolvimento e teste de circuitos de DNA. Eles permitem a validação das especificações de redes microfluídicas e a simulação de reações químicas, garantindo a precisão e eficiência dos sistemas desenvolvidos.

DNAr: Desenvolvido pela laboratório nanocomp da UFMG, o DNAr é uma ferramenta projetada para simular redes de reações químicas (CRNs) e traduzir essas redes em dispositivos computacionais implementados em DNA. Ele inclui funcionalidades para a anotação de equações químicas e a simulação precisa do comportamento das reações, servindo como base para a construção de bibliotecas que implementam circuitos moleculares complexos.[7]

Munich Microfluidics Toolkit (MMFT) Droplet Simulator: Este simulador permite prever e analisar as trajetórias, mudanças de fluxo e tempos de passagem de gotículas em redes microfluídicas. É uma ferramenta crucial para a linearização das reações químicas e a realização de processos sequenciais.[6]

3 Metodologia

3.1 Pesquisa e Estudo Teórico

O primeiro passo deste projeto foi a realização de uma extensa pesquisa bibliográfica sobre computação em DNA, microfluídica e sobre os simuladores relacionados. Este estudo envolveu a revisão de artigos acadêmicos, teses e publicações relevantes que abordam os fundamentos teóricos e os avanços recentes nessas áreas.

A pesquisa sobre computação em DNA destacou a capacidade do DNA para realizar operações computacionais através de reações químicas, oferecendo uma alternativa promissora à computação tradicional baseada em silício. Estudos como os de Adleman (1994)[3] e Seelig et al. (2006)[4] foram fundamentais para compreender como operações lógicas básicas podem ser implementadas utilizando moléculas de DNA.

Além disso, a pesquisa sobre microfluídica abordou a manipulação de pequenas quantidades de fluidos em escala microscópica, um componente crítico para o controle preciso das reações químicas necessárias na computação em DNA. Trabalhos como os de Whitesides et al. (1998)[5] forneceram uma compreensão aprofundada de como sistemas microfluídicos podem ser utilizados para linearizar e controlar essas reações.

Foi necessário, também, focar no melhor entendimento e pesquisa dos simuladores de microfluídica de Munique, Munich Microfluidics Toolkit (MMFT) Droplet Simulator, e de reações químicas, DNAr, para conseguir garantir melhor compreensão de cada um deles para, em seguida, desenvolver o melhor design para um simulador que seria composto pela junção de ambos.

A partir desse entendimento teórico completo, foi possível o subsequente desenvolvimento do projeto, de forma completa e clara, objetivando um uso simples e intuitivo por parte dos usuários.

3.2 Desenvolvimento do Protótipo das Telas no Figma

Após a pesquisa teórica, a próxima etapa foi o desenvolvimento de protótipos das telas utilizando a ferramenta Figma. O Figma é uma plataforma de design colaborativo que permite criar interfaces de usuário de forma visual e interativa. Este processo envolveu a criação de wireframes e protótipos de alta fidelidade das interfaces para o simulador integrado, garantindo que a estrutura e a estética fossem intuitivas e amigáveis. Várias iterações dos protótipos foram realizadas, incorporando feedback de colegas e orientadores para aprimorar a usabilidade e a funcionalidade das telas.

Os protótipos no Figma foram fundamentais para definir a estrutura e a aparência das interfaces de usuário, garantindo que fossem intuitivas e fáceis de usar. Foram criadas várias iterações dos protótipos, incorporando feedback de colegas e orientadores para melhorar a usabilidade e a funcionalidade das telas.

Os protótipos incluem:

1. Tela Inicial: Interface onde são armazenadas as simulações recentes para acesso do usuário

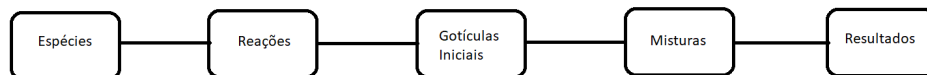


Figura 4: Ordem da simulação

2. Tela de Entrada: Interface inicial onde os usuários podem inserir as substâncias que serão usadas na simulação.
3. Tela de Simulação de Reações Químicas: Interface para inserir, visualizar e editar reações químicas específicas.
4. Tela de Simulação de Gotículas: Interface para inserir informações relacionadas aos elementos.
5. Tela de Simulação de Misturas: Interface para inserir informações relacionadas ao tempo de mistura das gotículas apresentadas anteriormente.
6. Tela de Resultados: Interface para visualizar os resultados das simulações, incluindo gráficos e dados detalhados.

3.3 Desenvolvimento do Frontend em React

O desenvolvimento do frontend para a integração dos simuladores foi realizado utilizando o framework React. React é uma biblioteca JavaScript popular para a construção de interfaces de usuário interativas e eficientes. Sua abordagem baseada em componentes permite o desenvolvimento modular e reutilizável, facilitando a manutenção e escalabilidade do projeto.

Componentes: Cada parte da interface do usuário é implementada como um componente React, encapsulando a lógica e a apresentação. Isso permite uma melhor organização do código e facilita a reutilização de componentes em diferentes partes do aplicativo.

Estado e Propriedades: O gerenciamento de estado e propriedades em React permite a atualização dinâmica da interface com base nas interações do usuário e nos dados recebidos dos simuladores. Utilizando hooks como `useState` e `useEffect`, é possível controlar o fluxo de dados e atualizar a interface de forma eficiente.

Integração com Simuladores: O frontend foi desenvolvido de forma a armazenar os valores dos inputs no armazenamento local (`localStorage`). Ao final do processo, esses valores são combinados em um arquivo JSON que é chamado assincronamente pelos simuladores, permitindo que as operações necessárias pudessem ser realizadas utilizando os valores obtidos.

Por fim, o backend retorna as imagens a serem expostas no frontend, compostas pelos gráficos CRN e o esquema de microfluídica apresentados anteriormente. Assim, a tela de resultados expõe as imagens recebidas em abas de forma a priorizar a organização da tela tornando-a de simples uso para os usuários do simulador.

O uso de React para o desenvolvimento do frontend não apenas facilita a interação dos usuários com os simuladores, mas também promove uma maior adoção da computação em DNA, tornando a tecnologia acessível e intuitiva para pesquisadores e desenvolvedores.

4 Contribuições e Desenvolvimento

4.1 Desenvolvimento Completo do Frontend

Com os protótipos definidos, iniciou-se o desenvolvimento do frontend utilizando a biblioteca React. React foi escolhida devido à sua popularidade, modularidade e capacidade de criar interfaces de usuário interativas e eficientes.

O desenvolvimento do frontend incluiu várias etapas:

1. **Configuração Inicial do Projeto:** Configuração do ambiente de desenvolvimento, incluindo a instalação de dependências e a configuração de ferramentas como Webpack e Babel.
2. **Criação de Componentes:** Desenvolvimento de componentes reutilizáveis para a interface de usuário. Cada componente encapsula a lógica e a apresentação de uma parte específica da interface, como formulários de entrada, tabelas de dados e gráficos.
3. **Gerenciamento de Estado:** Utilização de hooks do React, como ‘useState’ e ‘useEffect’, para gerenciar o estado da aplicação e sincronizar com o armazenamento local (localStorage). Isso permite que os dados dos inputs sejam persistidos e recuperados de forma eficiente.
4. **Integração com Simuladores:** Desenvolvimento de lógica para armazenar os valores dos inputs no localStorage e combinar esses valores em um arquivo JSON. Este JSON será, então, chamado assincronamente pelos simuladores para realizar as operações necessárias, cujos resultados são devolvidos para apresentar em uma tela final

As atividades conduzidas durante este projeto proporcionaram uma compreensão profunda dos desafios e soluções na integração de computação em DNA com técnicas de microfluídica. A pesquisa teórica forneceu a base necessária para o desenvolvimento do protótipo das telas no Figma e a implementação do frontend em React. O resultado final é um sistema integrado que permite simulações precisas e intuitivas, promovendo a adoção da computação em DNA em diversas áreas de pesquisa e desenvolvimento tecnológico.

5 Conclusão

O desenvolvimento deste projeto marcou um avanço significativo na integração de computação em DNA com técnicas de microfluídica, proporcionando um sistema de simulação que combina eficiência e usabilidade. Através de uma pesquisa aprofundada sobre os fundamentos teóricos e avanços recentes na área, foi possível delinear um caminho claro para superar os desafios da não linearidade das reações químicas e a falta de ferramentas abrangentes para simulação e testes de circuitos de DNA.

A implementação do frontend utilizando React, com interfaces intuitivas desenvolvidas no Figma, possibilitou a criação de um ambiente de usuário amigável e eficiente. O armazenamento dos dados dos inputs no localStorage e sua combinação em um arquivo JSON para serem usados pelos simuladores podera vir a permitir uma integração eficaz entre as simulações de reações químicas e microfluídica. Este sistema integrado não apenas facilitará a realização de operações computacionais complexas, mas também a adoção da computação em DNA em diversas áreas de pesquisa e desenvolvimento tecnológico.

```
{
  "id": 0,
  "nome": "Goticula Subtração",
  "especies": [
    {"nome": "InputA", "concentracaoInicial": "4"},
    {"nome": "InputB", "concentracaoInicial": "4"},
    {"nome": "InputC", "concentracaoInicial": "0"},
    {"nome": "InputD", "concentracaoInicial": "0"},
    {"nome": "Fuel", "concentracaoInicial": "0"},
    {"nome": "Waste", "concentracaoInicial": "0"},
    {"nome": "Output", "concentracaoInicial": "0"}
  ],
}
```

Figura 5: Exemplo de representação em JSON

5.1 Trabalhos Futuros: POC 2

Com a conclusão bem-sucedida do POC 1, que se concentrou no desenvolvimento do frontend e na integração inicial dos simuladores, a próxima etapa envolve o POC 2. Os objetivos específicos do POC 2 são:

1. Integração completa: Terminar a integração entre o backend e o frontend, garantindo o envio e recebimento completo das informações, além da garantia de que todas as informações necessárias são obtidas corretamente no frontend e que os resultados sejam corretamente devolvidos e passados de forma intuitiva aos usuários.
2. Testes e Validação da Integração: Realizar testes extensivos para validar a precisão e a eficiência da integração entre os simuladores de microfluídica e reações químicas.

Com isso, será possível identificar e corrigir quaisquer inconsistências ou bugs que possam surgir durante os testes.

3. Aprimoramento da Interface de Usuário: A partir de possíveis problemas encontrados nos testes, realizar melhorias na interface, além de adicionar funcionalidades avançadas de visualização, como gráficos interativos e relatórios detalhados das simulações a partir dos resultados das operações realizadas no backend.
4. Documentação e Tutoriais: Desenvolver uma documentação abrangente que cubra todos os aspectos do sistema, desde a instalação até o uso avançado das funcionalidades, para permitir o uso correto por parte dos usuários. Ainda nesse objetivo, criar tutoriais e exemplos práticos para ajudar novos usuários a se familiarizarem com o sistema e explorarem suas capacidades ao máximo.

A conclusão do POC 2 é crucial para consolidar os avanços realizados até agora e abrir novas oportunidades para o uso da computação em DNA integrada com microfluídica. Espera-se que, ao final do POC 2, o sistema esteja totalmente validado, otimizado e pronto para ser utilizado em aplicações reais, contribuindo significativamente para o avanço da pesquisa e desenvolvimento nesta área inovadora.

Referências

- [1] Wonjin Lee. “Programmable DNA-Based Boolean Logic Microfluidic Processing Unit”. Em: *ACS Nano* (2021).
- [2] DANIEL. KNEIPP DE SÁ VIEIRA. “DESIGN de CIRCUITOS LÓGICOS BASEADOS EM DNA VI- SANDO a SÍNTESE de SISTEMAS COMPUTACIONAIS.” Em: (2018).
- [3] L.M. Adleman. “Molecular computation of solutions to combinatorial problems”. Em: (1994), pp. 1021–1024. DOI: [10.1126/science.7973651](https://doi.org/10.1126/science.7973651).
- [4] Seelig G. Soloveichik D. Zhang D.Y. & Winfree E. “Enzyme-free nucleic acid logic circuits”. Em: (2006). DOI: [10.1126/science.1132493](https://doi.org/10.1126/science.1132493).
- [5] O.J. & Whitesides & G.M. Duffy D.C. & McDonald & J.C. & Schueller. “Rapid Prototyping of Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane)”. Em: *Analytical Chemistry* (1998), pp. 4974–4984. DOI: [10.1021/ac980656z](https://doi.org/10.1021/ac980656z).
- [6] *Simulation of Droplets · Chair for Design Automation*.
- [7] Daniel K. S. Vieira. “DNAr: An R Package to Simulate and Analyze CRN and DSD Networks”. Em: *ACS Synthetic Biology*, (2020).
- [8] Yeh & C.-H. & Tsai & J.-C. & Juang & Y.-J. & Hsu & C.-H. & Kuo & C.-Y. & Liao & W.-H. “A microfluidic platform for investigating drug permeation of the blood–brain barrier”. Em: *Biomedical Microdevices* (2016). DOI: [10.1007/s10544-016-0121-0](https://doi.org/10.1007/s10544-016-0121-0).
- [9] Poliana Oliveira. “DNAr-Analog: A Library with a Multiplexer to Easily Design, Program, and Simulate DSD Analog Circuits”. Tese de dout. UFMG, 2023.