

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 865**

21 Número de solicitud: 202230396

51 Int. Cl.:

G01Q 60/24 (2010.01)

G16B 15/00 (2009.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

29.04.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.12.2023

Fecha de concesión:

23.04.2024

45 Fecha de publicación de la concesión:

30.04.2024

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (50.0%)
Ciudad Universitaria de Cantoblanco. Calle
Einstein 3
28049 Madrid (Madrid) ES y
QUASAR SCIENCE RESOURCES S.L. (50.0%)

72 Inventor/es:

PÉREZ PÉREZ, Rubén y
CARRACEDO COSME, Jaime

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de microscopía de fuerzas a través de la generación de una representación estructural bidimensional (2D) coloreada con el sistema de composición de colores RGB (rojo, verde, azul) de dicha molécula en la forma de una imagen de bolas-y-líneas (ball-and-stick)**

57 Resumen:

Un método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de Microscopía de Fuerzas y generar una representación estructural bidimensional coloreada con el sistema de composición de colores RGB para dicha molécula en la forma de una imagen de bolas-y-líneas. La invención se refiere a un método por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de Microscopía de Fuerzas (AFM) y generar una representación estructural bidimensional coloreada con el sistema de composición de colores RGB de dicha molécula, en particular una representación estructural bidimensional coloreada con el sistema de composición de colores RGB en la forma de una imagen de bolas-y-líneas de los átomos y de la distancia entre dichos átomos, usando una Red Condicional Generativa Contenciosa (CGAN). La presente invención es, por consiguiente, de interés en el área de nanotecnología, particularmente en áreas relacionadas con reacciones químicas en superficies, y por tanto de interés para los fabricantes y usuarios de AFM.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 955 865 B2

DESCRIPCIÓN

5 Método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de microscopía de fuerzas a través de la generación de una representación estructural bidimensional (2D) coloreada con el sistema de composición de colores RGB (rojo, verde, azul) de dicha molécula en la forma de una imagen de bolas-y-líneas (ball-and-stick)

10 La invención hace referencia a un método implementado por ordenador a partir de imágenes de microscopía de fuerzas (AFM) a través de la generación de una representación estructural bidimensional (2D) coloreada con el sistema de composición de colores RGB de dicha molécula en la forma de una representación de bolas-y-líneas (ball-and-stick), mediante una Red Condicional Generativa Contenciosa (CGAN).

15 La presente invención es, por lo tanto, de interés en las áreas de la nanotecnología, particularmente en áreas relacionadas con reacciones químicas en superficies y por lo tanto de interés para usuarios y fabricantes de AFM.

ESTADO DE LA TÉCNICA

20 Las moléculas juegan un papel cada vez más relevante en las sociedades modernas. Además de su uso tradicional como materiales clave para las industrias alimentarias, textiles, químicas y farmacéuticas, la última tendencia en nanotecnología las ve como los principales elementos de la miniaturización. Las moléculas únicas actúan ahora
25 como dispositivos eléctricos u ópticos o como actuadores de fuerza, impulsando el desarrollo de nuevos campos de investigación completos tales como la electrónica molecular, recolección de energía y motores moleculares. Además de la reducción de tamaño y de consumo de energía, las moléculas ofrecen la versatilidad de la estructura y la composición molecular para realizar un ajuste fino del sistema hacia la función
30 pretendida. La versatilidad requiere nuevas rutas de síntesis, e ideas radicalmente nuevas como la química en superficies se han añadido a las estrategias más tradicionales de la química de soluciones. Hasta la fecha, la identificación de la estructura y la composición molecular se basan fuertemente en métodos espectroscópicos como la resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de
35 masas (EM), difracción de rayos X que miden los conjuntos moleculares. Son claramente no adecuados para la caracterización de los productos de reacciones en

superficies, pero también tienen límites en el caso de síntesis basada en soluciones tradicionales.

La microscopía de fuerzas (AFM) en combinación con los modos de operación dinámicos se ha convertido en una de las herramientas clave para la captura de imágenes y la manipulación de materiales y sistemas biológicos en la nanoescala. Operada en el modo de modulación de frecuencias (FM), comúnmente conocida como AFM de no contacto, la AFM logra una resolución de escala atómica real. El uso de puntas de metal funcionalizadas con una molécula de CO en el ápice de la punta, ha proporcionado acceso a la estructura interna de las moléculas con una resolución totalmente sin precedentes. El principal mecanismo de contraste para AFM con puntas inertes como CO es la repulsión de Pauli, es decir, debido al solapamiento de las densidades de los electrones de la punta y la muestra. Esta fuerza repulsiva produce desplazamientos de frecuencia positiva – cambios en la frecuencia de oscilación del voladizo que sujeta la punta debido a la interacción punta-muestra – que se observan como rasgos brillantes en las imágenes de AFM de altura constante por encima de las posiciones y tamaños y enlaces (distancia entre los átomos) de los átomos, reflejando la estructura molecular. Se han desarrollado modelos de simulación de AFM cada vez más precisos para explicar el contraste de la imagen observado. Han contribuido a elucidar el papel de la inclinación del CO, la influencia de otras contribuciones a la interacción punta-muestra, como la fuerza electrostática, el papel de la distribución de la carga de la punta de metal de CO, y la interrelación de la interacción química a corto alcance y la electrostática en la discriminación del orden de los enlaces y la captura de imágenes de los enlaces intermoleculares.

Las imágenes experimentales de (HR) AFM de alta resolución, junto con la capacidad para abordar moléculas individuales, han abierto el camino para la identificación de productos naturales –como el breifussin A, donde la estructura de los fragmentos era conocida pero métodos como la RMN no pudieron proporcionar la estructura global (K. Ø. Hanssen, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 12238 (2012)). La HR-AFM es también clave en la captura de imágenes de los productos intermedios (incluyendo los radicales) y de los productos finales generados en las reacciones en superficies, arrojando luz sobre los procesos de formación y las vías de reacción (S. Kawai, et al., *ACS nano* 11, 8122 (2017)). La técnica ha sido capaz de resolver más de cien tipos diferentes de moléculas en los asfaltenos, el componente sólido del crudo petrolífero (B. Schuler, G. Meyer, D. Peña, O. C. Mullins, L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* 137, 9870 (2015)). La

identificación molecular en todos los casos previos fue soportada por una información significativa acerca de la naturaleza de las moléculas implicadas, como en el caso de los asfaltenos, en los que se está tratando esencialmente con hidrocarburos aromáticos policíclicos basados en átomos de C y H. A pesar de la abundancia de información proporcionada por los experimentos con HR-AFM y estos avances en la interpretación del contraste observado, la identificación completa de los sistemas moleculares, es decir, la determinación de la estructura y la composición, únicamente basada en imágenes HR-AFM, sin ninguna información previa, sigue siendo un problema abierto.

Pocos trabajos han intentado abordar este problema utilizando técnicas de Inteligencia Artificial (IA) (B. Alldritt, et al., Sci. Adv. 6, eaay6913 (2020) y J. Carracedo-Cosme, C. Romero-Muñiz, R. Pérez, Nanomaterials 11, 1658 (2021)) para procesar imágenes de AFM. El aprendizaje profundo (DL, por sus siglas en inglés) se utiliza en la actualidad de forma rutinaria para clasificar, interpretar, describir y analizar imágenes que proporcionan máquinas con capacidades que superan a los seres humanos. La capacidad del DL para reconocer patrones podría en principio explotarse para caracterizar la estructura de sistemas moleculares. Gordon et al. (O. M. Gordon, J. E. Hodgkinson, S. M. Farley, E. L. Hunsicker, P. J. Moriarty, Nano Lett. 20, 7688 (2020)) implementaron un modelo para automatizar la detección de patrones correlacionados espacialmente en varios conjuntos de imágenes AFM de nanopartículas auto-organizadas. Sin embargo, la identificación completa átomo por átomo supone un desafío significativo, ya que los efectos tanto de la geometría como de la composición química contribuyen, de una forma muy intrincada, a la determinación de una densidad de carga molecular tridimensional (3D), que finalmente es responsable del contraste de la AFM.

Esta complejidad hace que la tarea de la identificación molecular vaya más allá de la capacidad del mejor experto humano, tal como se ilustra de forma concluyente mediante los ejemplos que se muestran en la Figura 2. La estructura de la molécula en términos de anillos y grupos laterales queda completamente oculta por la composición química y su configuración no plana. Alldritt et al. (B. Alldritt, et al., Sci. Adv. 6, eaay6913 (2020)) desarrolló una red neuronal convolucional (CNN) cuya finalidad era determinar la geometría molecular a partir de imágenes AFM. El rendimiento era excelente para la estructura de moléculas casi planas, incluso utilizando el algoritmo directamente con los resultados experimentales. Para estructuras tridimensionales (3D), pudieron recuperar información para las posiciones y los tamaños de los átomos más

cercanos a la punta, en un rango de altura de 150 pm. Sin embargo, la discriminación de los grupos funcionales produjeron resultados no concluyentes.

En nuestro trabajo previo (J. Carracedo-Cosme, C. Romero-Muñiz, R. Pérez, *Nanomaterials* 11, 1658 (2021)), mostramos la viabilidad de realizar una clasificación molecular automática muy precisa con técnicas de DL para un conjunto de 60 moléculas planas, que incluyen las especies atómicas más comunes en química orgánica, utilizando sus imágenes AFM teóricamente simuladas. Además, hemos propuesto un método basado en un autocodificador variacional (VAE, por sus siglas en inglés) para incluir los rasgos característicos de las imágenes AFM experimentales en el conjunto de datos, aumentando significativamente la precisión del modelo probado con imágenes experimentales. Sin embargo, aunque esta aproximación muestra el potencial para reconocer tanto la estructura como la composición de las moléculas a través de imágenes AFM, no se acerca a resolver el problema de clasificación global, ya que (i) la clasificación en el término habitual con CNN simplemente permite una salida de longitud finita, es decir, únicamente puede clasificarse un número finito de estructuras, y (ii) necesitamos considerar moléculas con una configuración de adsorción no plana.

Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos métodos para la identificación de imágenes AFM de procesamiento de moléculas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar un método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de microscopia de fuerzas (AFM) a través de la generación de una representación estructural bidimensional (2D) coloreada con el sistema de composición de colores RGB de dicha molécula orgánica, utilizando una Red Condicional Generativa Contenciosa (CGAN). El método implementado por ordenador de la presente invención genera una representación estructural 2D en RGB de la molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, en donde las bolas de diferentes colores y tamaños representan los diferentes átomos químicos y las líneas representan los enlaces entre los átomos y en donde cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes AFM. La representación estructural 2D en RGB de la molécula orgánica en la forma de una

imagen de bolas-y-líneas proporciona información completa sobre su estructura y su composición química. En la presente invención la diferente naturaleza química de los átomos es representada por diferentes colores y tamaños proporcionales al radio de van der Waals de los átomos.

5

Se utiliza una CGAN entrenada en el método de la presente invención.

Una Red Condicional Generativa Contenciosa (CGAN) es un marco de aprendizaje automático (Machine Learning) que se basa en un generador que aprende un mapeo a partir de una representación con ruido de la imagen de entrada (habitualmente un vector) hasta la imagen de salida, y un discriminador que aprende a distinguir las imágenes producidas por el generador de las que son el objetivo. El generador mejora el mapeo durante el entrenamiento para producir resultados que no puedan ser distinguidos de las imágenes "reales" por parte del discriminador, el cual está entrenado para hacer todo lo posible por detectar las que son falsas procedentes del generador. Una CGAN es un tipo de GAN (red condicional generativa) que, además de la representación con ruido de la imagen de entrada, utiliza una condición adicional para mapear la imagen de salida. En la presente invención, el generador aprende un mapeo a partir de la imagen de entrada observada y su vector de representación con ruido aleatorio hasta la imagen de salida.

El método para entrenar la CGAN comprende los siguientes pasos:

- i) proporcionar una CGAN entrenada a un dispositivo procesador de datos, en donde la CGAN entrenada comprende:
 - una red generadora con una estructura codificador-decodificador (arquitectura U-Net) que comprende
 - o bloques de capas convolucionales,
 - o capas de agrupación y
 - o capas de dilución,
 - una red discriminadora que comprende capas convolucionales y de agrupación,
 - y un generador de imágenes extendido;
- ii) alimentar la red generadora con una pluralidad de imágenes AFM en escala de grises de altura constante de moléculas conocidas o predeterminadas, por ejemplo con las imágenes AFM de la base de datos QUAM-AFM, en donde la forma y el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura muestran las posiciones tridimensionales y el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la

- molécula orgánica, el generador generando una representación bidimensional coloreada en RGB de las posiciones y los tamaños de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, en donde las bolas de diferentes colores y tamaños representan la diferente naturaleza química de los átomos y las líneas representan los enlaces entre dichos átomos, y en donde cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes AFM,
- 5 iii) alimentar la red discriminadora con la misma pluralidad de imágenes AFM en escala de grises de altura constante de moléculas orgánicas conocidas o predeterminadas utilizadas para alimentar el generador en el paso (ii), y alternativamente con la imagen de bolas-y-líneas obtenida por la red generadora en el paso (ii) o bien la imagen de bolas-y-líneas real de las moléculas conocidas o predeterminadas, donde el discriminador superpone y compara parches segmentados de las imágenes y representaciones, y
- 10 iv) seleccionar mediante el discriminador, en un dispositivo procesador de datos, de la representación estructural bidimensional coloreada en RGB en la forma de una imagen de bolas-y-líneas a partir de los parches segmentados superpuestos de las imágenes y representaciones, preferiblemente de 16x16 píxeles, que coinciden con las posiciones y los tamaños de los átomos y la distancia entre dichos átomos en el paso (iii) y
- 20 descartando aquellos que no coincidan con las posiciones y los tamaños de los átomos y la distancia entre dichos átomos.

Se utiliza el conjunto de datos de Quasar Science Resources S.L. – Universidad Autónoma de Madrid – microscopía de fuerzas (QUAM-AFM)

25 (<https://doi.org/10.21950/UTGMZ7>) para entrenar la CGAN.

QUAM-AFM es una base de datos disponible para el público de 165 millones de imágenes de AFM generadas teóricamente a partir de 686.000 moléculas aisladas utilizando 240 combinaciones diferentes de parámetros operativos de AFM (10

30 distancias de punta-muestra, 6 diferentes amplitudes de oscilación, y 4 valores diferentes para la rigidez de torsión de la molécula de CO, que se conocen que dependen de los detalles del acoplamiento de la molécula al ápice de la punta de metal. El conjunto de datos QUAM-AFM también proporciona las representaciones de bolas-y-líneas de cada molécula generada a partir de las coordenadas atómicas. Estas

35 representaciones comparten la misma escala utilizada en las imágenes de AFM: si

superponemos las dos imágenes, cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes de AFM.

5 La base de datos QUAM-AFM incluye moléculas orgánicas, descartando todos los demás compuestos que pueden no tener formas puramente moleculares, como sales orgánicas o compuestos inorgánicos y polímeros. Las moléculas seleccionadas contienen los cuatro elementos básicos de la química orgánica (carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno), más algunos otros elementos menos comunes que son aún
10 frecuentes en compuestos orgánicos como el azufre, fósforo, y los átomos de halógeno (flúor, cloro, bromo, y yodo). La molécula más grande en la base de datos QUAM-AFM tiene un total de ochenta y cinco átomos.

Se han descartado moléculas muy pequeñas, principalmente aquellas que contienen menos de ocho átomos, ya que debido a su movilidad superficial extremadamente alta
15 y a la enorme variedad de configuraciones de adsorción, no son buenos candidatos para ser identificados únicamente mediante AFM y por lo tanto no se incluyen en la base de datos QUAM-AFM. Además, las moléculas muy grandes que tienen una estructura que no se ajusta a una celda con base cuadrada con una longitud de lado de 24 Å tampoco forman parte de la base de datos QUAM-AFM.

20

La base de datos QUAM-AFM se limita a moléculas casi planas, las cuales muestran únicamente variaciones de altura hasta 1,83 Å a lo largo del eje z para incluir cadenas alifáticas con átomos de carbono sp^3 (grupos metilo) como grupos laterales. El conjunto de datos QUAM-AFM comprende un conjunto de moléculas que incluye compuestos
25 alifáticos, cíclicos y aromáticos, en particular un gran número de hidrocarburos (alcanos, alquenos, alquinos, etc.) junto con todas las familias orgánicas tradicionales (alcoholes, tioles, éteres, aldehídos y cetonas, ácidos carboxílicos, aminas, amidas, iminas, ésteres, nitrilos, compuestos nitro y azo, halocarbonos y haluros de acilo, etc.).

30 Las 686.000 estructuras en QUAM-AFM se han dividido en conjuntos de entrenamiento, validación y ensayo con 581.000, 24.000 y 81.000 estructuras respectivamente. Ha de señalarse que, para el ensayo del CGAN, se ha elegido un conjunto de ensayo que sea particularmente grande para tener una variedad suficiente de estructuras moleculares y composiciones químicas para evaluar el rendimiento de la CGAN.

35

- Durante el entrenamiento de la CGAN, el generador, y el discriminador, son confrontados uno contra el otro en un juego de suma cero: el generador aprende tanto a engañar al discriminador como a generar imágenes tan cercanas como sea posible a la imagen de bolas-y-líneas, y el discriminador aprende a suponer si la segunda imagen de entrada es real o falsa. Esta competición obliga al generador y al discriminador a mejorar de forma significativa su rendimiento durante el entrenamiento. El discriminador solamente es útil para obligar al generador a mejorar. Por lo tanto, una vez que se haya logrado este objetivo, el discriminador se descarta.
- El generador con una estructura codificador-decodificador está compuesto de una serie de bloques similares en los que la principal diferencia es el número de filtros o kernels aplicados en cada convolución y las dimensiones de cada entrada (Figura 1). La entrada consiste en una pila de 10 imágenes AFM en escala de grises (un canal único), y la correspondiente imagen de bolas-y-líneas es la salida. Las primeras capas del generador son una capa de dilución con una tasa de 0,5 y dos capas convolucionales tridimensionales para procesar la pila de imágenes. Una capa de dilución con una tasa tan alta es importante para que la CGAN pueda generalizar y hacer predicciones precisas cuando trata con las imágenes experimentales. La primera convolución tridimensional incluye 64 kernel, cada uno de ellos tiene un tamaño (4,3,3) y se aplica con un stride o salto (3,1,1) y relleno o padding. La segunda convolución tridimensional también tiene 64 kernel pero, en este caso, los kernel tienen un tamaño (4,4,4) y se aplican con un stride de (4,2,2). La salida de la segunda capa convolucional es redimensionada a (128,128,64) y se activa con una función Leaky ReLU (LReLU).
- A partir de este punto, el codificador consiste en siete bloques (Figura 1). Cada bloque incluye una convolución bidimensional seguida de una normalización por lotes y una función de activación LReLU con $\alpha = 0,2$. Todos los kernel de la convolución bidimensional tienen un tamaño (4,4) y se aplican con un stride de (2,2). Las capas convolucionales bidimensionales tienen 128, 256, 512, 512, 512, 512, y 512 kernels, tomando como referencia la dirección de procesamiento desde el más cercano a la entrada hasta el más cercano al espacio de representación comprimido. Las salidas de las activaciones se utilizan tanto para alimentar el siguiente bloque del codificador como para alimentar el bloque decodificador del mismo tamaño. Los bloques del decodificador generador incluyen las siguientes capas: una convolución transpuesta, una normalización por lotes, una capa de dilución con una tasa 0,2 (únicamente en las tres capas más cercanas al espacio de la representación comprimida, véase la Figura

1), una concatenación con la salida del correspondiente bloque codificador, y, finalmente, una activación de la función de activación unidad lineal rectificadora (ReLU) (excepto por el último bloque, el más cercano a la salida, que es activado con una función tangente hiperbólica).

5

El discriminador (Figura 1) consiste en una secuencia de capas, iniciadas por una concatenación de todas las imágenes de entrada (ha de señalarse que podemos considerar las 10 imágenes AFM como una única imagen con 10 canales). A esto le sigue una capa convolucional bidimensional con 64 kernel de tamaño (4,4) y un stride de (2,2) activados con LReLU. A continuación, tiene cuatro bloques que consisten una

10 capa convolucional bidimensional, una normalización por lotes y una activación LReLU ($\alpha = 0,2$). Las convoluciones tienen 128, 256, 512 y 512 kernels con un tamaño (4,4) y un stride (2,2) respectivamente. La última capa es una convolución bidimensional con un único kernel de tamaño (4,4) que es activado con la función sigmoide.

15

Durante el entrenamiento de la CGAN, el discriminador se alimenta con la misma pila de imágenes en escala de grises AFM de altura constante de moléculas orgánicas conocidas o predeterminadas utilizadas para alimentar el generador y, alternativamente, con la representación estructural bidimensional coloreada en RGB en

20 la forma de una imagen de bolas-y-líneas obtenida por la red generadora en el paso (a), o bien con la imagen de bolas-y-líneas real de las moléculas conocidas o predeterminadas. El discriminador predice si la imagen de bolas-y-líneas de la molécula predeterminada es la imagen básica verdadera (real) o la imagen de bolas-y-líneas generada por la red generadora (falsa). Esta predicción no se logra mediante una

25 evaluación global de los datos de entrada, sino comparándolos segmentados en parches de 16x16 píxeles. Este análisis local basado en pequeños parches de las imágenes hace la CGAN especialmente potente en el análisis de imágenes AFM, ya que los rasgos inducidos por la estructura y la composición en las imágenes AFM dependen fuertemente del entorno químico local y levemente de la configuración

30 molecular global.

El éxito o el fracaso en las predicciones tanto del generador como del discriminador se incorpora en la actualización de los parámetros del generador y del discriminador utilizando un algoritmo de propagación hacia atrás del gradiente estándar. La imagen

35 de bolas-y-líneas generada por el generador se compara con la imagen de bolas-y-líneas real y las diferencias se propagan hacia atrás hacia la CGAN, mejorando el

rendimiento tanto del generador como del discriminador. En el caso del discriminador, su predicción como la imagen predicha por el generador (falsa) o la imagen de bolas-y-líneas verdadera (real) se compara con el carácter conocido de esta entrada en cada caso, y los parámetros en la red discriminadora, de acuerdo con la precisión de la predicción, se refuerzan o se cambian utilizando la propagación hacia atrás del gradiente. Con este entrenamiento, el generador es obligado a aprender a generar imágenes tan cercanas como sea posible a la imagen de bolas-y-líneas real para engañar al discriminador, es decir, mejorar su capacidad para determinar la naturaleza (real o falsa) de la imagen de bolas-y-líneas que se muestran junto con la pila de imágenes AFM.

Durante el entrenamiento de la CGAN, una de las 24 combinaciones de los parámetros operativos de AFM (6 amplitudes de oscilación diferentes, y 4 valores diferentes para la rigidez de torsión de la molécula de CO), disponibles en el conjunto de datos QUAM–AFM para cada pila de entrada se eligen aleatoriamente. Esta variabilidad en los datos de entrada

- asegura que los parámetros con los que se ha realizado el experimento de AFM no juegan un papel decisivo para que la CGAN tenga éxito en la identificación de la estructura,
- evita el sobreajuste, y
- provee a la CGAN de la capacidad para generalizar.

Esta variabilidad se ve mejorada además con la aplicación de un generador de imágenes extendido (IDG) al conjunto de entrenamiento que aplica diferentes deformaciones (escala, rotaciones, desplazamientos, volteos y cizalla) a las imágenes de entrada (Figura 2) y normaliza el valor del píxel. El uso de un IDG es motivado por el hecho de que las imágenes experimentales tienen algunos rasgos característicos que no son capturados por las simulaciones AFM y que podrían obstaculizar la identificación. Por ejemplo, las imágenes experimentales no muestran la simetría completa de la molécula orgánica. Estas diferencias entre las imágenes AFM experimentales y teóricas para una molécula orgánica determinada podría deberse a la inevitable presencia de ruido en los experimentos, asimetrías en la punta que no están incluidas en la simulación de las imágenes AFM, o al hecho de que las moléculas orgánicas se relajan y se deforman debido a la interacción con el sustrato, mientras que se están considerando estructuras en fase gaseosa ideales en las imágenes AFM simuladas utilizadas para el entrenamiento.

Las deformaciones provistas por la aplicación del IDG durante el entrenamiento imitan estos efectos y contribuyen significativamente a otorgar a la red CGAN la capacidad de identificar moléculas orgánicas a partir de imágenes experimentales. La selección de
5 parámetros de deformación apropiados para el IDG es importante, ya que una elección adecuada aumenta considerablemente la precisión de la identificación.

La Figura 2 muestra un ejemplo en particular de la aplicación del IDG y proporciona información sobre los valores de rango utilizados para las diferentes operaciones. En la
10 aplicación práctica del IDG es importante recordar que las imágenes de bolas-y-líneas incluidas en QUAM-AFM son proporcionales (comparten la misma escala) a las imágenes AFM. Por tanto, el IDG ha de aplicarse tanto a las imágenes AFM de entrada como a la imagen de bolas-y-líneas durante el entrenamiento: es decir, si rotamos las
15 imágenes AFM de entrada, entonces, la correspondiente imagen de bolas-y-líneas debe ser rotada con el mismo ángulo. De otro modo, las posiciones atómicas de la representación de bolas-y-líneas no coincidiría con las correspondientes posiciones atómicas de las imágenes AFM, y la CGAN no podría aprender una traslación local (del entorno de píxeles) entre la forma y la intensidad de la imagen AFM y el tipo de átomo que la causó. Esto se aplica para todas las operaciones en el IDG excepto para la
20 cizalla, que no se aplica a la imagen de bolas-y-líneas de salida. Esto se ve motivado por el hecho de que la cizalla no representa un movimiento de la muestra, sino una simulación de una posible deformación de los resultados que podría ocurrir en un experimento pero que no debería aparecer en la predicción.

25 En referencia a las funciones de pérdida, el generador de la CGAN fue compilado utilizando el Error Absoluto Medio (MAE), mientras que se utilizó la entropía cruzada binaria para el discriminador. El modelo fue minimizado aplicando lotes de 32 entradas con el optimizador con Estimación de momento adaptativo (Adam), donde la tasa de aprendizaje y los parámetros del primer momento se establecieron en $2 \cdot 10^{-4}$ y 0,5
30 respectivamente. El entrenamiento de la red CGAN se realizó durante seis épocas (109.000 iteraciones) que muestran 300 predicciones del conjunto de validación para calcular el punto de entrenamiento óptimo cada 10.000 iteraciones.

Dada la complejidad de la CGAN y los datos experimentales muy limitados disponibles,
35 el rendimiento exitoso del entrenamiento de la CGAN se basa en

- el entrenamiento muy eficiente proporcionado por la competición del generador y el discriminador,
- el diseño de la CGAN, que incorpora capas de dilución que proveen a la CGAN de la capacidad para generalizar, y
- 5 • la aplicación de un Generador de imágenes extendido que normaliza los valores de píxel de las imágenes e incorpora diferentes deformaciones aleatorias (escala, rotaciones, desplazamientos, volteos y cizalla) para imitar rasgos de las imágenes experimentales, como la presencia de ruido y efectos asociados a la asimetría de la punta, que se encuentran ausentes en las simulaciones AFM y que podrían
- 10 obstaculizar la identificación.

La CGAN entrenada de la presente invención se define, por lo tanto, porque comprende:

- 15 • una red generadora con una arquitectura basada en U-Net que comprende bloques de capas convolucionales configuradas para procesar una pluralidad de imágenes AFM y bloques de capas convolucionales de transposición para generar la representación estructural bidimensional coloreada en RGB en la forma de una imagen de bolas-y-líneas. El generador además comprende capas de dilución incluidas en bloques predeterminados de capas convolucionales
- 20 configuradas para evitar el sobreajuste durante el entrenamiento con imágenes AFM teóricas y permitir que el generador generalice y realice predicciones precisas cuando trate con las imágenes AFM experimentales
- una red discriminadora que comprende capas convolucionales configuradas para procesar juntas la pluralidad de imágenes AFM de moléculas orgánicas
- 25 conocidas o predeterminadas y la representación estructural bidimensional coloreada en RGB en la forma de una imagen de bolas-y-líneas obtenida mediante la red generadora para predecir si la imagen de bolas-y-líneas de la molécula orgánica conocida o predeterminada es la verdadera (real) o la imagen de bolas-y-líneas generada por la red generadora (falsa)
- 30 • y un IDG configurada para aplicar la normalización del valor del píxel, y diferentes deformaciones seleccionadas de [-15,15] % para escala, [-180,180] grados de rotación, desplazamiento vertical y horizontal, volteos aleatorios verticales y horizontales, [-20,20] % para cizalla y cualquier combinación de las mismas a las
- 35 imágenes AFM teóricas, proporcionando a las mismas, de este modo, rasgos de las imágenes experimentales como la presencia de ruido y efectos asociados a la

asimetría de la punta, que están ausentes en las simulaciones de AFM y que podrían obstaculizar la identificación.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención hace referencia a un método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes AFM y generar una representación estructural bidimensional coloreada con RGB de dicha molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas (en el presente documento, el método de la invención), dicho método caracterizado por que comprende los siguientes pasos:

- 5 (a) adquirir una pluralidad de imágenes AFM en escala de grises de la molécula orgánica a diferentes distancias de altura de la punta por encima de dicha molécula orgánica, utilizando un ápice de la punta de metal funcionalizado mediante un microscopio de fuerzas en modo de modulación de frecuencias (FM-AFM), en donde dichas distancias de altura de la punta se encuentran en un rango de 280 pm y 370 pm, y en donde la forma y el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura de la punta muestran las posiciones tridimensionales, el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica;
- 10 (b) proporcionar una CGAN entrenada a un dispositivo procesador de datos, en donde la CGAN entrenada comprende:
 - una red generadora con una estructura codificador-decodificador que comprende
 - 15 o bloques de capas convolucionales
 - o capas de agrupamiento y
 - 25 o capas de dilución,
 - una red discriminadora que comprende capas convolucionales y de agrupamiento
 - y un generador de imágenes extendido;y (c) alimentar, al dispositivo procesador de datos, con la red generadora de la red CGAN entrenada con las imágenes AFM en escala de grises obtenidas en el
- 30 paso (a), donde el generador de dicha red CGAN entrenada genera una representación estructural bidimensional coloreada con RGB de las posiciones y el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, en donde
- 35 las bolas de diferentes colores y tamaños representan las diferentes especies químicas de átomos, y las líneas representan los enlaces entre dichos átomos y

en donde cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes AFM.

5 El AFM operando en su modo dinámico de modulación de frecuencias (FM-AFM) permite la caracterización y manipulación de todo tipo de materiales a escala atómica midiendo el cambio en la frecuencia de una punta oscilante debido a su interacción con la muestra de molécula orgánica. Cuando la punta es funcionalizada con moléculas de capa cerrada inertes, en particular una molécula de CO, la resolución es aumentada, proporcionando acceso a la estructura interna de las moléculas. El espectacular
10 contraste se origina principalmente a partir del principio de repulsión de Pauli entre la sonda de CO y la molécula de muestra. Esta contribución de la fuerza de repulsión surge porque las densidades de electrones de la punta y la muestra se solapan, lo que da como resultado desplazamientos de frecuencia crecientes, que son cambios en la frecuencia de oscilación de la micropalanca en voladizo (cantilever) que sujeta la punta
15 debido a la interacción punta-muestra. Se observan desplazamientos como rasgos brillantes en las imágenes de AFM de altura constante sobre las posiciones, tamaños y enlaces del átomo (distancia entre los átomos), reflejando la estructura molecular orgánica.

20 Por lo tanto, el paso (a) del método de la presente invención hace referencia a la adquisición de una pluralidad de imágenes AFM en escala de grises de altura constante de la molécula orgánica, a diferentes alturas de la punta por encima de dicha molécula orgánica utilizando un ápice de la punta de metal, mediante un FM-FM, en donde dichas distancias se encuentran en un rango entre 280 pm y 370 pm, y en donde la
25 forma, el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura de la punta se controla mediante la densidad de la carga electrónica de la molécula orgánica. La densidad de la carga de la molécula orgánica define las posiciones tridimensionales y el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica.

30 El término "un ápice de la punta de metal funcionalizado" hace referencia en el presente documento a un ápice de la punta de un metal, habitualmente Cu, pero pueden también utilizarse otros metales como Ag y Pt, que es funcionalizado con átomos o moléculas de capa cerrada que aumentan drásticamente la resolución de las imágenes de AFM,
35 proporcionando acceso a la estructura interna de la molécula orgánica. Ejemplos de

átomos o moléculas de capa cerrada inertes son un átomo de Xe y una molécula de CO, respectivamente.

Se prefiere un ápice de la punta de metal funcionalizado con CO en la presente invención, ya que aumenta el contraste de la imagen de AFM debido a que:

- la repulsión de Pauli entre el par solitario del átomo de oxígeno en la molécula de CO y la densidad de carga de la molécula de muestra es muy direccional, debido a la distribución preferencial de la carga electrónica asociada con el par solitario a lo largo del eje molecular, y
- la molécula de CO unida a la punta de metal proporciona un campo eléctrico complejo, con un rasgo central muy localizado, justo delante del átomo de O y repulsivo para los electrones en la molécula de muestra, que proporciona una interacción electrostática que varía rápidamente, tanto vertical como lateralmente, y
- la inclinación de la molécula de CO aumenta significativamente los rasgos intramoleculares.

Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el ápice de la punta de metal funcionalizado utilizado en el paso (a) se selecciona de entre Cu, Ag o Pt.

En otra realización preferida del método de la presente invención, el ápice de la punta de metal funcionalizado utilizado en el paso (a), es funcionalizado con átomos o moléculas de capa cerrada inertes. Más preferiblemente, el ápice de la punta funcionalizado es funcionalizado con un átomo de Xe o una molécula de CO.

Para adquirir la pluralidad de imágenes AFM de altura constante en escala de grises, han de obtenerse distancias por encima de dicha molécula orgánica que se encuentran en un rango entre 280 pm y 370 pm mediante un microscopio FM-AFM que permite la adquisición de imágenes con diferentes contrastes como una función de las distancias de la altura de la punta. La forma y el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura de la punta definen la distribución espacial 3D de la carga electrónica, que es el resultado de la interrelación de la especie química, su entorno químico y sus alturas relativas con respecto a los demás átomos en la configuración molecular. Por lo tanto, es esencial que se adquiera una pluralidad de imágenes, ya que toda la información referente a dicha distribución espacial 3D de la carga electrónica se encuentra en la misma. Preferiblemente, deberían tomarse al menos 10 imágenes para caracterizar de

- forma apropiada el contraste de FM-AFM en el rango de la distancia de la altura de la punta entre 280 pm y 370 pm por encima de dicha molécula orgánica. En este rango de altura de la punta, la repulsión de Pauli y la interacción electrostática entre la punta y la molécula orgánica varían significativamente, lo que conduce a fuertes cambios en el
- 5 contraste de las imágenes de FM-AFM que incluyen rasgos que son característicos de los átomos y de su entorno molecular. La forma y el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura de la punta contienen toda la información sobre la posición 3D y el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos.
- 10 Por lo tanto, en una realización preferida del método de la presente invención, una pluralidad de al menos 10 imágenes AFM de altura constante en escala de grises de la molécula orgánica, se adquieren en el paso (a).

En otra realización preferida del método de la presente invención, el paso (a) se realiza

15 al menos a 10 distancias de altura de la punta diferentes.

El paso (b) hace referencia a proporcionar una CGAN entrenada a un dispositivo procesador de datos, en donde la CGAN entrenada comprende:

- una red generadora con una estructura codificador-decodificador que

20 comprende

 - bloques de capas convolucionales
 - capas de agrupamiento y
 - capas de dilución incluidas en bloques predeterminados,

- una red discriminadora que comprende capas convolucionales y de

25 agrupamiento,

- y un generador de imágenes extendido.

El paso (c) hace referencia a alimentar, al dispositivo procesador de datos, con la CGAN entrenada con las imágenes AFM en escala de grises obtenidas en el paso (a),

30 donde el generador de dicha CGAN entrenada genera una representación estructural bidimensional coloreada con RGB de las posiciones y el tamaño (naturaleza química) de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, en donde las bolas de diferentes colores y los tamaños representan los diferentes átomos químicos, y las líneas representan los enlaces entre

35 dichos átomos y en donde cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes AFM.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia a un microscopio FM-AFM (en el presente documento, el microscopio de la presente invención) que comprende un ápice de la punta de metal funcionalizado configurado para realizar el paso (a) del método de la invención y un dispositivo procesador de datos configurado para realizar los pasos (b) y (c) del método de la presente invención.

En una realización preferida del microscopio de la presente invención, dicho microscopio además comprende una unidad de visualización, conectada con el dispositivo procesador de datos, y configurada para mostrar la representación estructural bidimensional coloreada con RGB en la forma de una imagen de bolas-y-líneas obtenida en el paso (c) del método de la presente invención.

El microscopio de la presente invención comprende un ápice de la punta de metal. Preferiblemente, el metal del ápice de la punta de metal funcionalizado se selecciona de entre Cu, Ag o Pt.

El ápice de la punta de metal funcionalizado, en el presente documento es funcionalizado, preferiblemente, con átomos o moléculas de capa cerrada inertes, más preferiblemente el ápice de la punta de metal funcionalizado es funcionalizado con un átomo de Xe o una molécula de CO. Dicho ápice de la punta de metal funcionalizado aumentó drásticamente la resolución de las imágenes AFM.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia a un programa de ordenador (en el presente documento el programa de ordenador de la invención) que comprende instrucciones que, cuando se ejecuta el programa mediante el dispositivo procesador de datos, causa que un dispositivo procesador de datos realice el paso (b) y (c) de acuerdo con el método de la presente invención, en dicho dispositivo procesador de datos.

El último aspecto de la presente invención hace referencia a un soporte de datos legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo el programa de ordenador de la presente invención.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que se entiende

habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, en la práctica de la presente invención. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones el término “comprender” y sus variaciones no pretenden excluir otros rasgos, aditivos, componentes o pasos técnicos. Objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras examinar la descripción, o pueden aprenderse mediante práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se encuentran previstos a modo de ilustración y no pretenden ser limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Esquema de la CGAN entrenada de la presente invención. El generador tiene una estructura codificador-decodificador (“encoder-decoder”) codificador-decodificador (arquitectura U-Net). El codificador (“encoder”) incluye un primer bloque con una capa de dilución (“dropout”) (negro) y dos capas convolucionales tridimensionales (3D) (gris), y siete bloques de capas convolucionales bidimensionales y de agrupación (“pool”). El decodificador incluye 8 bloques con capas convolucionales bidimensionales transpuestas, con una capa final de dilución (negro) en los tres primeros bloques. El discriminador incluye un primer bloque con una capa de concatenación de todas las imágenes de entrada seguida de una capa convolucional bidimensional, y cuatro bloques consistentes en una capa convolucional bidimensional, una capa de agrupación, una normalización por lotes, y una activación usando la función LReLU. La última capa es una convolución bidimensional que se activa con la función sigmoide.

Figura 2. Generador de Imágenes Extendido (“Image Data Generator”, IDG) aplicado a una de las imágenes de Microscopía de Fuerzas (AFM) de entrada y a la imagen de bolas-y-líneas (“ball-and-stick”) de la molécula 6,14,22-trietiniltetraciclo[18.4.0.04,9.012,17] tetracosa-1(20),4(9),5,7,12(17),13,15,21,23-nonaen-2,10,18-triino. Los parámetros seleccionados para la IDG durante el entrenamiento se eligen al azar en el rango de [-180,180] grados para la rotación, [-15,15] % para la escala (“zoom”) y para los desplazamientos horizontales y verticales, y [-20,20]% para la deformación de cizalla (“shear”) y el volteo horizontal y vertical aleatorio.

Figura 3. (De izquierda a derecha) las cuatro primeras imágenes corresponden a imágenes AFM experimentales de la molécula

1-azahexaciclo[11.7.1.13,19.02,7.09,21.015,20] docosa-2,4,6,9(21),10,12,15,17,19-nonaeno-8,14,22-triona. La quinta imagen corresponde a la representación estructural bidimensional coloreada con el sistema de composición de colores RGB de dicha molécula utilizando el método de la invención. El código de colores para las bolas que representan a las especies químicas es: carbono (gris), hidrógeno (blanco), oxígeno (rojo), y nitrógeno (azul). La sexta imagen muestra la representación bolas-y-líneas exacta de esta molécula. El panel inferior proporciona versiones adicionales en escala de grises de las imágenes quinta y sexta donde la posición y naturaleza química de los átomos diferentes al carbono e hidrógeno (oxígeno (O) y nitrógeno (N)) están indicadas por flechas.

Figura 4. (De izquierda a derecha) cuatro imágenes AFM a diferentes distancias punta-muestra, la representación estructural bidimensional coloreada con el sistema de composición de colores RGB obtenida con el método de la invención, la estructura real, y el mapa de alturas para (a) 2-(2-aminoetoxi)-N-(3,5-dimetoxifenil)acetamida, (b) 3-[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-1-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-ona y (c) N-(5-bromo-2-iodofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-amina. El panel inferior proporciona versiones adicionales en escala de grises de las imágenes quinta y sexta donde la posición y naturaleza química de los átomos diferentes al carbono e hidrógeno (oxígeno (O) y nitrógeno (N), azufre (S), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)) están indicadas por flechas.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Hemos seleccionado un conjunto de imágenes AFM ya disponibles en la literatura (N. J. van der Heijden, et al., ACS Nano 10, 8517 (2016)). Esta estructura no es parte del conjunto de entrenamiento, de manera que, este resultó ser un ejemplo perfecto para verificar la capacidad del método de la presente invención para generalizar a otras moléculas no incluidas en el conjunto de entrenamiento. Únicamente 4 imágenes correspondientes a las diferentes distancias punta-muestra se publicaron en este documento, así que hemos interpolado linealmente las imágenes de dos en dos para extraer imágenes adicionales para completar la entrada, una pila de al menos 10 imágenes. Es importante enfatizar que las imágenes interpoladas son generadas para

el único propósito de completar las dimensiones de entrada, es decir, no proporcionan información adicional a la suministrada por las imágenes originales.

La Figura 3 muestra imágenes AFM experimentales, tomadas a una altura constante y adquiridas con una punta terminada con CO, para una molécula de 1-azahexaciclo[11.7.1.13,19.02,7.09,21.015,20]docosa-2,4,6,9(21),10,12,15,17,19-nonaeno-8,14,22-triona adsorbida sobre una superficie de Cu(111). Estas imágenes AFM experimentales muestran una simetría tres veces imperfecta que, de acuerdo con la literatura (N. J. van der Heijden, et al., ACS Nano 10, 8517 (2016)), es ocasionada por la flexibilidad del enlace CO--Cu acoplado con una punta asimétrica. Por lo tanto, el ensayo con estas imágenes experimentales es realmente complejo: no solo estamos reduciendo seriamente la cantidad de información proporcionada a la red CGAN sino que estamos alimentándola con imágenes que contienen rasgos característicos inducidos por puntas asimétricas que no han sido consideradas en las simulaciones AFM teóricas utilizadas para el entrenamiento.

El método de la presente invención no solamente es capaz de revelar la estructura molecular sino también de predecir con una perfecta precisión la especie química que constituye la molécula.

EJEMPLO 2: Generación de una imagen de bolas-y-líneas a partir de imágenes AFM simuladas teóricamente tomadas del conjunto de datos QUAM-AFM

Este segundo ejemplo demuestra la capacidad de nuestro método de identificar moléculas tanto químicamente como estructuralmente no planas que incluyen la mayoría de las especies químicas relevantes en química orgánica. En este caso, alimentamos el modelo con imágenes AFM simuladas teóricamente tomadas del conjunto de datos QUAM-AFM. Ninguna de las tres moléculas consideradas aquí ha sido utilizada para entrenar la CGAN. Para cada molécula, consideramos una pila de 10 imágenes AFM de altura constante calculada con una selección aleatoria de los parámetros de simulación entre las 24 combinaciones posibles ofrecidas por el QUAM-AFM.

La Figura 4 muestra algunas de las imágenes AFM incluidas en la pila para cada una de las moléculas. Las imágenes son extraordinariamente complejas debido a la interrelación de la naturaleza química de los átomos y al carácter no plano de las

moléculas, con átomos a diferentes alturas debido a rotaciones internas inducidas por los efectos del impedimento estérico, y a la presencia de grupos metilo. Dada su complejidad, un experto humano no podría identificar estas moléculas a partir de la observación de las imágenes AFM.

5

La Figura 4 (a) muestra la identificación de 2-(2-aminoetoxi)-N-(3,5-dimetoxifenil) acetamida, un ejemplo realmente complejo. Las imágenes AFM correspondientes se caracterizan por las fuertes distorsiones de la estructura creada por la fuerte acumulación de carga alrededor de los átomos de oxígeno. Estos átomos fuertemente electronegativos ocultan sus enlaces con los carbonos sp³, creando un rasgo triangular en la posición del anillo hexagonal, y ocultando también la presencia del átomo de N unido al mismo. No obstante, el modelo puede diferenciar la presencia de carbonos sp³ y sp², e identificar los dos grupos amino, lo que conduce a una predicción perfecta.

10

15

La Figura 4 (b) corresponde a otro caso difícil, 3-[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-1-(5-metilfuran-2-il)prop-2-en-1-ona. Nuevamente, mirando a cada una de las imágenes AFM individuales, es imposible reconocer la combinación de anillos hexagonales y pentagonales que constituyen la estructura no plana de la molécula, mucho menos la composición, donde tenemos sustituciones de carbono por átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno, y la presencia de cloro, reemplazando uno de los átomos de H, y un grupo metilo. Sin embargo, gracias al cambio con la altura de la punta del contraste en las imágenes AFM de los rasgos asociados con estos átomos en sus entornos químicos locales, que nuestra CGAN ha aprendido durante el entrenamiento, la predicción de bolas-y-líneas es exacta, completamente indistinguible de la real, proporcionando una completa identificación estructural y composicional de la molécula.

20

25

El caso presentado en la Figura 4 (c), N-(5-bromo-2-iodofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-amina, añade otra dificultad extra, con el desafío de discriminar entre dos átomos de halógenos diferentes, bromo y yodo. La Figura 4 (b) y (c) muestra que los átomos de halógenos unidos a un anillo de benceno, reemplazando un átomo de H, aparecen en las imágenes AFM como un rasgo muy característico: un óvalo brillante alargado, perpendicular al enlace halógeno-carbono. Hemos mostrado (J. Tschakert et al., Nat. Comm. 11, 5630 (2020)) que esta forma en particular refleja la distribución de la carga fuertemente anisotrópica de un halógeno (X) que se encuentra covalentemente enlazado a una molécula orgánica (R). Habitualmente, se observa un "cinturón" de alta densidad de electrones alrededor del eje del enlace X–R, mientras que la densidad de

30

35

electrones en el “cap” (“tapón”) del halógeno, el denominado agujero σ , es significativamente inferior y puede ser incluso positivo. Aunque los detalles cuantitativos de la distribución son diferentes dependiendo del tipo de halógeno y el resto orgánico, la forma de la distribución de la densidad de la carga es común a todos los halógenos.

- 5 El potencial electrostático asociado con esta distribución de la carga revela áreas de forma oval negativas en los átomos de halógeno. Estas regiones repulsivas están en concordancia con los “cinturones negativos” alrededor de los halógenos. El potencial de superficie en los caps de los halógenos (en los agujeros σ) es menos negativa (menos repulsiva). La relajación de la sonda aumenta la asimetría introducida por el potencial
- 10 electrostático, dando como resultado unos rasgos en forma oval en las imágenes HR-AFM en los halógenos.

- Estos rasgos característicos de contraste ovales, que son una huella directa de los agujeros σ de los halógenos, son muy evidentes en las imágenes AFM y podrían
- 15 observarse fácilmente por un experto humano. Sin embargo, sería extremadamente complejo para este experto identificar qué halógeno en particular se encuentra presente. Nuestra CGAN ha aprendido durante el entrenamiento los detalles del contraste y su evolución con la altura de la punta asociada con cada átomo de halógeno (ilustrado en las imágenes AFM en la Figura 2 (b) y (c), lo que conduce a una
- 20 perfecta identificación de los halógenos que aparecen en estas dos moléculas (Cl en la figura 4 (b) y I y Br en la figura 4 (c)).

REIVINDICACIONES

1. Método implementado por ordenador para identificar una molécula orgánica a partir de imágenes de microscopía de fuerzas y para generar una representación estructural bidimensional (2D) coloreada con el sistema de composición de colores RGB de dicha molécula en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, dicho método caracterizado por que comprende los siguientes pasos:
 - (a) adquirir una pluralidad de imágenes de microscopía de fuerzas de altura constante en escala de grises de la molécula orgánica a diferentes distancias de altura sobre dicha molécula orgánica, utilizando un ápice de la punta de metal funcionalizado mediante un microscopio de fuerzas en modo de modulación de frecuencias, en donde dichas distancias de altura se encuentran en un rango de 280 pm y 370 pm, y en donde la forma, el contraste de dichas imágenes y su variación con la altura de la punta muestran las posiciones tridimensionales, los tamaños de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica;
 - (b) proporcionar una CGAN entrenada a un dispositivo procesador de datos, en donde la CGAN entrenada comprende:
 - una red generadora con una estructura codificador-decodificador que comprende
 - bloques de capas convolucionales
 - capas de agrupamiento y
 - capas de dilución,
 - una red discriminadora que comprende capas convolucionales y de agrupamiento
 - y un generador de imágenes extendido;
 - y (c) alimentar, al dispositivo procesador de datos, la red generadora de la red CGAN entrenada con las imágenes de microscopía de fuerzas en escala de grises obtenidas en el paso (a), donde el generador de dicha red CGAN entrenada genera una representación estructural bidimensional coloreada con RGB de las posiciones y los tamaños de los átomos y la distancia entre dichos átomos en la molécula orgánica en la forma de una imagen de bolas-y-líneas, en donde las bolas de diferentes colores y tamaños representan las diferentes especies químicas de átomos, y las líneas representan los enlaces entre dichos átomos, y en donde cada bola de la representación se encuentra centrada en la posición ocupada por el átomo que representa en las imágenes AFM.

2. Método según la reivindicación 1, en donde una pluralidad de al menos 10 imágenes de microscopía de fuerzas de altura constante en escala de grises de la molécula orgánica son adquiridas en el paso (a).
- 5 3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el paso (a) se realiza a, al menos, 10 distancias de altura diferentes.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ápice de la punta de metal funcionalizado utilizado en el paso (a) se selecciona de entre Cu, Ag o Pt.
- 10 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ápice de la punta de metal funcionalizado utilizado en el paso (a) es funcionalizado con átomos o moléculas de capa cubierta inertes.
- 15 6. Método según la reivindicación 5, en donde el ápice de la punta de metal funcionalizado utilizado en el paso (a) es funcionalizado con un átomo de Xe o una molécula de CO.
- 20 7. Microscopio de microscopía de fuerzas en modo de modulación de frecuencias que comprende un ápice de la punta de metal funcionalizado y configurado para realizar el paso (a) del método según las reivindicaciones 1 a 6, y un dispositivo procesador de datos configurado para realizar los pasos (b) y (c) del método según las reivindicaciones 1 a 6.
- 25 8. Microscopio FM-AFM según la reivindicación 7, que además comprende una unidad de visualización conectada al dispositivo procesador de datos, y configurado para mostrar la representación estructural bidimensional coloreada con RGB obtenida en la forma de una imagen de bolas-y-líneas en el paso (c) del método según las reivindicaciones 1 a 6.
- 30 9. Microscopio FM-AFM según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde el metal del ápice de la punta de metal funcionalizado se selecciona de entre Cu, Ag o Pt.
- 35 10. Microscopio FM-AFM según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el ápice de la punta de metal funcionalizado es funcionalizado con átomos o moléculas de

capa cubierta inerte, preferiblemente el ápice de la punta de metal funcionalizado es funcionalizado con un átomo de Xe o una molécula de CO.

5 11. Programa de ordenador que comprende instrucciones que, cuando se ejecuta el programa mediante un dispositivo procesador de datos, causan que un dispositivo procesador de datos realice los pasos (b) y (c) según el método de las reivindicaciones 1 a 6, en dicho dispositivo procesador de datos.

10 12. Un soporte de datos legible por ordenador que tiene almacenado en el mismo el programa de ordenador de la reivindicación 11.

FIG. 1

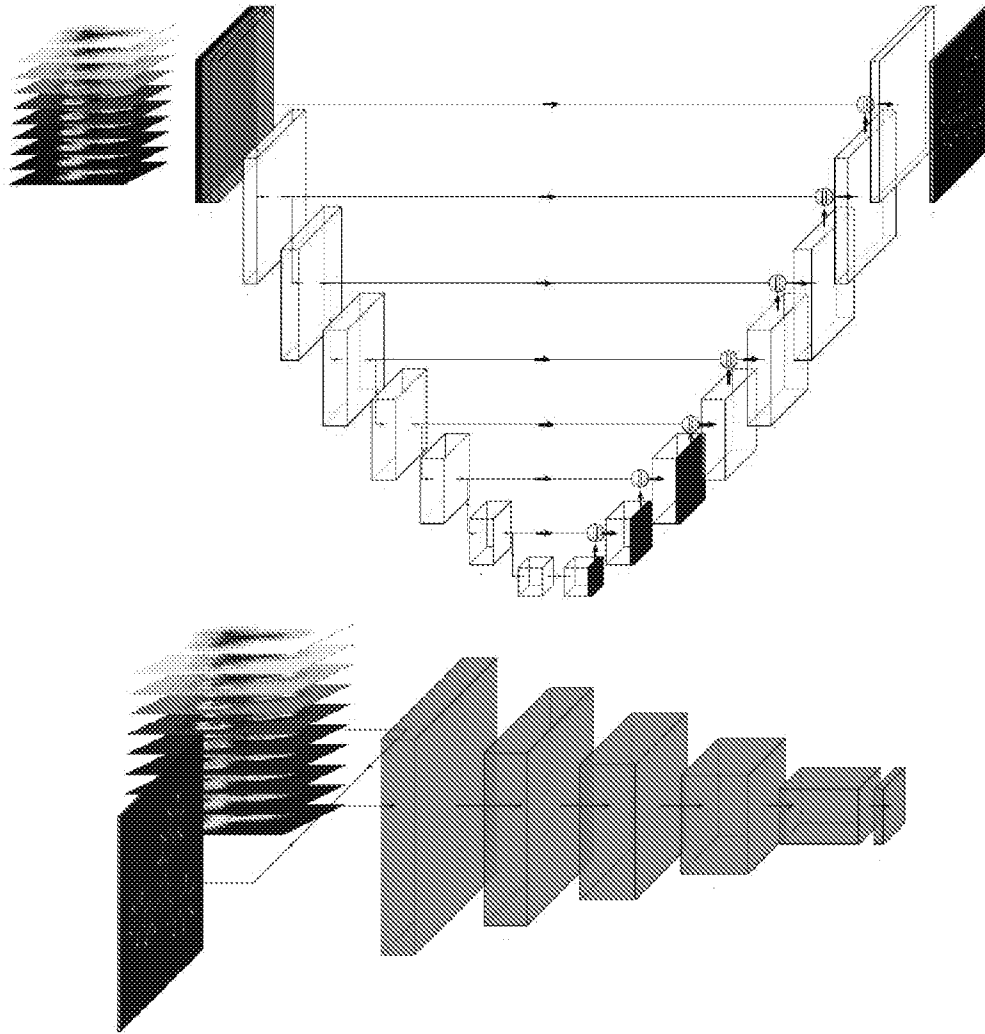


FIG. 2

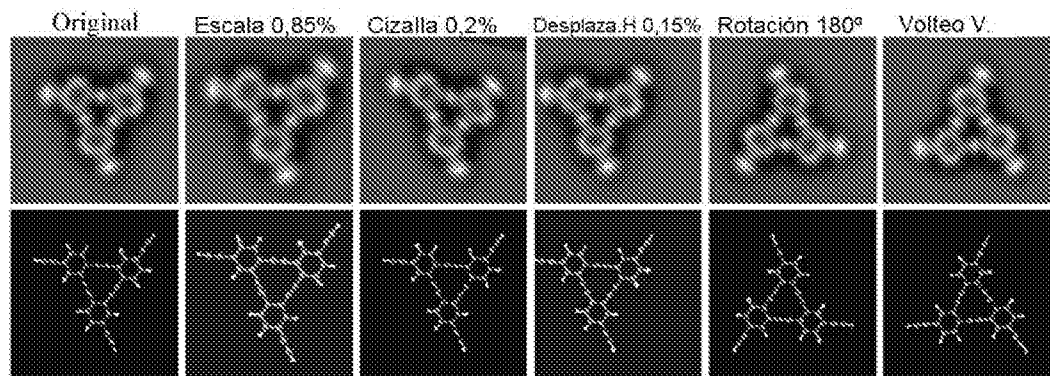


FIG. 3

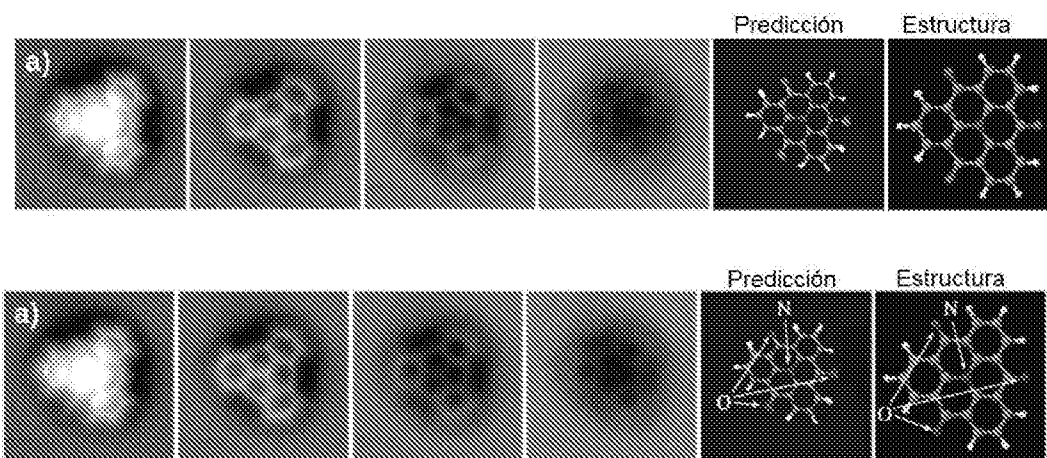


FIG. 4

