

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 042**

51 Int. Cl.:
H04B 13/00 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10154540 .8**
96 Fecha de presentación: **03.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2182661**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.05.2010**

54 Título: **SISTEMA DE COMUNICACIÓN MOLECULAR.**

30 Prioridad:
07.03.2005 JP 2005063105

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
NTT DOCOMO, INC.
SANNO PARK TOWER 11-1, NAGATA-CHO, 2-
CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-6150, JP

72 Inventor/es:
Hiyama, Satoshi;
Moritani, Yuki y
Suda, Tatsuya

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 042 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

5 Sistema de comunicación molecular

Campo de la invención

10 La presente invención se relaciona en general con un sistema de comunicación molecular, y más particularmente, con un sistema de comunicación molecular capaz de portar y transportar moléculas de información entre un transmisor molecular y un receptor molecular a través de un canal de transmisión artificialmente diseñado con buena capacidad de control.

Técnica antecedente

15 La comunicación molecular está inspirada por la observación de los mecanismos de señalización intracelular e intercelular mediados por sustancias químicas (moléculas). En la comunicación molecular, se utilizan moléculas a nanoescala como portadores de información en las cuales se codifica información. Se espera que la comunicación molecular cree un nuevo paradigma de comunicación con base en reacciones químicas estimuladas por la recepción de moléculas.

20 A diferencia de las tecnologías de comunicación existentes que hacen uso de ondas electromagnéticas (señales eléctricas o señales ópticas) para los portadores de información, la comunicación molecular se implementa usando señales bioquímicas a baja velocidad con un consumo bajo de energía. La comunicación molecular tiene alto potencial de aplicación en comunicación interdispositivos a nanoescala que no pueden utilizar ondas electromagnéticas por razones de capacidad o razones ambientales o para el control operacional de nanomáquinas que no pueden ser ensambladas con o manejadas por componentes electrónicos.

25 Uno de los mecanismos de señalización in vivo es un transporte vesicular que utiliza proteínas motoras denominadas quinesinas. La quinesina tiene aproximadamente 80 nm de longitud y porta una sustancia varias veces más grande que la quinesina misma a lo largo de una molécula riel similar a una fibra denominada microtúbulo en una célula viva. Se conoce un sistema de transporte que hace uso de este biofenómeno en el cual las quinesinas que portan una carga artificial (microperlas) se mueven en una dirección a lo largo de un microtúbulo fijado sobre un sustrato. Véase la publicación no patente 1 listada más abajo. También se conoce otro sistema de nanotransporte, en el cual las quinesinas se fijan a un canal recto formado por litografía y un microtúbulo se mueve sobre las quinesinas fijas en una dirección. Véase la publicación no patente 2 listada más abajo.

30 Sin embargo, estas publicaciones solamente reportan experimentos exitosos para confirmar un movimiento unidireccional artificial en moléculas in vivo, y no se refieren en ningún momento a aplicaciones reales.

40 Entre tanto, se propone un sistema de comunicación de información que utilice una biomacromolécula como medio de comunicación o como medio de registro. Véase la publicación relacionada de patente 1 listada más abajo. Este sistema incluye un subsistema de transmisión que convierte un mensaje para ser transmitido (o escrito) en información secuencial o en formación en modo de enlazamiento y combina la información de secuencia o la información en modo de enlazamiento con un material biopolimérico para producir un polímero biosintético.

45 Cuando se recibe o lee el polímero sintético en el subsistema de recepción, la información de secuencia/modo de enlazamiento codificada se extrae del polímero sintético y se descodifica en un mensaje recibido (o leído).

50 Esta publicación no describe como se transmite el polímero sintético desde el subsistema de transmisión al subsistema de recepción utilizando qué clase de canal de transmisión.

55 En la publicación no patente 1: R. Yokokawa, et al., "Hybrid Nanotransport System by Biomolecular LinearMotors", Journal of Microelectromechanical Systems, Vol. No. 13, No. 4, pp. 612-619, Aug. 2004 Non-patent Publication 2: Hiratsuka, et al., "Controlling the Direction of Kinesin-driven Microtubule Movements along Microlithographic Tracks", Biophysical Journal, Vo. 81, No. 3, pp. 1555-1561, Sep, 2001

Publicación relacionada con patente 1: JP 2003-101485A

60 Publicación relacionada con patente 2: la US2004/0093575 describe dispositivos electrónicos a escala nanométrica en los cuales se codifican datos en señales eléctricas. Las moléculas capaces de reacciones de oxidación-reducción son intercaladas en la intersección de dos alambres metálicos o semiconductores. Las moléculas intercaladas sirven como conmutadores en la intersección para controlar el flujo de corriente eléctrica en los alambres.

Resumen de la invención

65 Problema para ser resuelto por la invención

La presente invención busca reconstruir el mecanismo de transducción de señales mediado por moléculas existente en el mundo viviente como un sistema de comunicación operativo autónomamente bajo diseño artificial.

5 La invención también busca construir un sistema de comunicación molecular que tiene directividad utilizando un canal de transmisión controlable.

Medios para resolver el problema

10 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de comunicación molecular caracterizado por: un transmisor molecular para transmitir una molécula de información en la cual se codifica la información prescrita;

un receptor molecular para recibir la molécula de información; y

15 un canal de transmisión de moléculas que se extiende entre el transmisor molecular y el receptor molecular, donde el transmisor molecular incluye:

un codificador de información molecular configurado para codificar la información prescrita en la molécula para producir la molécula de información:

20 un generador de moléculas marcadas configurado para generar una molécula marcada utilizada para identificar el receptor molecular al cual se dirige la molécula de información; y

25 un emisor molecular configurado para dar salida a la molécula de información y la molécula marcada hacia el canal de transmisión molecular.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método de comunicación molecular caracterizado por la etapas de:

30 en un transmisor molecular, generar un molécula de información en la cual se codifique información prescrita y una molécula marcada capaz de identificar un receptor molecular al cual se dirige la molécula de información;

35 emitir la molécula de información y la molécula marcada desde el transmisor molecular a un canal de transmisión molecular tal que la molécula de información y la molécula marcada se combinen una con otra dentro o fuera del transmisor molecular;

40 transportar la combinación de la molécula de información y la molécula marcada al receptor molecular a lo largo del canal de transmisión molecular; y recibir la combinación de la molécula de información y la molécula marcada en el receptor molecular.

Para resolver los problemas, en un aspecto de la invención, se proporciona un canal de transmisión molecular estructurado artificialmente entre un transmisor molecular y un receptor molecular.

45 Para ser más precisos, un sistema de comunicación molecular incluye un transmisor molecular que transmite una molécula de información en la cual está codificada una información prescrita, un receptor molecular que recibe la molécula de información, y una canal de transmisión molecular que se extiende entre el transmisor molecular y el receptor molecular. El canal de transmisión molecular incluye una ruta de transmisión formada de materiales poliméricos altos (o macromoleculares) y una molécula portadora que se mueve o circula en una dirección prescrita a lo largo de la ruta de transmisión. La molécula portadora porta la molécula de información hacia fuera desde el transmisor molecular, y la transporta hacia el receptor molecular.

50 Con este sistema de comunicación molecular, la molécula de información puede suministrarse a su destino a lo largo de la ruta de transmisión estructurada artificialmente bajo control.

55 En un ejemplo, la ruta de transmisión está estructurada por moléculas riel, y se utiliza una molécula motora como molécula portadora. En este caso, la molécula de información es portada sobre la molécula motora, y transportada al receptor molecular.

60 En una alternativa, la ruta de transmisión se estructura mediante moléculas motoras, y se utiliza una molécula de riel como molécula portadora. En este caso, la molécula de información es llevada sobre la molécula riel, y transportada al receptor molecular.

65 En el segundo aspecto de la invención, en un sistema de comunicación molecular que incluye un transmisor molecular, receptor molecular, y un canal de transmisión molecular que se extiende entre el transmisor molecular y el receptor molecular, sistema en el cual el transmisor molecular tiene:

un codificador de información molecular que codifica la información prescrita en una molécula para producir una molécula de información:

5 un generador de molécula marcada para generar una molécula usada para identificar el receptor molecular como un destino de la molécula de información; y
 un emisor de moléculas para emitir la información molecular codificada y la molécula marcada al canal de transmisión molecular.

10 Este sistema de transmisión molecular puede transmitir una molécula de información al destino objetivo con alta confiabilidad. Transmitiendo un cierto número de moléculas de información con la misma información codificada, la información puede ser llevada al destino objetivo casi sin fallos.

15 En un ejemplo, el transmisor molecular incluye una primera unidad de transmisión de molécula que tiene un generador de moléculas y un primer emisor de moléculas para emitir una molécula marcada, y una segunda unidad de transmisión de moléculas que tiene un codificador de información molecular y un segundo emisor de moléculas para emitir una molécula de información.

20 La segunda unidad de transmisión molecular puede tener adicionalmente un detector de moléculas marcadas para detectar la emisión de la molécula marcada desde la primera unidad de transmisión molecular. En este caso, el segundo emisor molecular emite la molécula de información con base en la detección de la molécula marcada.

25 En otro ejemplo, cuando el transmisor molecular incluye una primera unidad de transmisión molecular que tiene un generador de moléculas marcadas y un primer emisor de moléculas para emitir una molécula marcada, y una segunda unidad de transmisión molecular que tiene un codificador de información molecular y un segundo emisor molecular para emitir una información molecular, la segunda unidad de transmisión molecular tiene adicionalmente una instrucción de emisión de moléculas marcadas que instruye a la primera unidad de transmisión molecular emitir la molécula marcada cuando la molécula de información es emitida. En este caso, la primera unidad de transmisión molecular emite la molécula marcada con base en la instrucción de la segunda unidad de transmisión molecular.

30 Ventaja de la invención

Se realiza un sistema de comunicación molecular capaz de propagar información mediada por moléculas con buena controlabilidad.

35 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama esquemático para explicar la idea básica de un sistema de comunicación molecular de acuerdo con la primera realización de la invención;

40 La Fig. 2 es un diagrama de bloque esquemático que ilustra un ejemplo del transmisor molecular utilizado en el sistema de comunicación molecular mostrado en Fig. 1;

45 La Fig. 3 es un diagrama de bloque esquemático que ilustra un ejemplo del receptor molecular utilizado en el sistema de comunicación molecular mostrado en la Fig. 1;

La Fig. 4 es un diagrama esquemático que ilustra un ejemplo de la estructura de datos de la molécula de información transmitida en el sistema de comunicación molecular mostrado en la Fig. 1;

50 La Fig. 5 es un diagrama esquemático de la molécula de información con la sección de datos protegidos;

La Fig. 6 es un diagrama esquemático de la molécula de información enlazada y portada por una molécula portadora;

55 La Fig. 7 es un diagrama esquemático para explicar un sistema de comunicación molecular de acuerdo con la segunda realización de la invención;

La Fig. 8 ilustra un primer ejemplo del transmisor molecular utilizado en el sistema de comunicación molecular mostrado en la Fig. 7;

60 La Fig. 9 ilustra un segundo ejemplo del transmisor molecular usada en el sistema de comunicación molecular mostrado en la Fig. 7.

La Fig. 10 ilustra un ejemplo del receptor molecular usado en el sistema de comunicación molecular mostrado en la Fig. 7;

65 La Fig. 11 ilustra un tercer ejemplo del transmisor molecular usado en el sistema de comunicación molecular mostrado

en la Fig. 7; y

La Fig. 12 ilustra un cuarto ejemplo del transmisor molecular usado en el sistema de comunicación molecular mostrado la Fig. 7.

5 Lista de símbolos de referencia

- 1, 2: sistema comunicación molecular
- 10, 50: canal de transmisión de moléculas
- 11: sustrato
- 15, 55: molécula de información
- 16: molécula motora
- 17: molécula riel
- 18: LDH
- 19: molécula portadora
- 20, 60: transmisor molecular
- 21: unidad de suministro de moléculas
- 22: generador molecular
- 23: puerto de suministro de moléculas
- 24, 35: reservorio de moléculas
- 25, 65: codificador de información molecular
- 26: protector de información molecular
- 27, 67: emisor molecular
- 30, 70: receptor molecular
- 31: unidad de recepción de moléculas
- 32: desprotector
- 33, 72: descodificador de información molecular
- 34: unidad de procesamiento de moléculas
- 36: unidad de descomposición de moléculas
- 37: unidad de descarga
- 56: molécula marcada
- 61: generador de moléculas marcadas
- 62: generador de moléculas de información
- 64: almacenamiento de moléculas marcada
- 66: almacenamiento de moléculas de información
- 68: detector de moléculas marcada
- 69: unidad de iniciación de la emisión de moléculas marcada
- 71: unidad de recepción de las moléculas marcadas.

10 Mejor modo para llevar a cabo la invención

Las realizaciones preferidas de la invención se describen ahora en conjunción con los dibujos anexos.

15 La Fig. 1 hasta la Fig. 6 ilustran un sistema de comunicación molecular de acuerdo con la primera realización de la invención. En la primera realización, se estructura un canal de transmisión artificial utilizando moléculas motoras y moléculas riel en el sistema de comunicación molecular.

La Fig. 1 es un diagrama esquemático que ilustra la idea básica del sistema de comunicación molecular de la primera realización. El sistema de comunicación molecular 1 incluye un transmisor molecular 20, un receptor molecular 30 y un

canal de transmisión de moléculas 10 que se extiende entre el transmisor molecular 20 y el receptor molecular 30. En el ejemplo ilustrado en la Fig. 1(a) se disponen moléculas riel entre el transmisor molecular 20 y el receptor molecular 30 para definir el canal de transmisión de moléculas de 10A. Una molécula motora 16 porta una molécula de información 15 y se mueve a lo largo del riel hacia el receptor molecular 30.

Las moléculas de riel 17 son microtúbulos en este ejemplo. Las quinesinas y las dineinas pueden utilizarse como moléculas motoras 16, dependiendo de la dirección del movimiento. La dirección de movimiento de la molécula motora 16 es determinada por la polaridad del microtúbulo 17. Se sabe que la mayoría de las quinesinas se mueven hacia el extremo más del microtúbulo 17 y las dineinas se mueven hacia el extremo menos del microtúbulo 17.

Para formar el canal de transmisión de moléculas 10A por moléculas riel 17, se fijan los microtúbulos 17 sobre un sustrato de vidrio 11. Puesto que el microtúbulo 17 tiene afinidad insuficiente con una superficie de vidrio, se utilizan aminoácidos (Poli-L-Lisina: PLL) como adhesivo de unión. Por ejemplo, se coloca una película de resina (no mostrada) en la cual se forma una rendija o surco que define una ruta de transmisión sobre el sustrato de vidrio 11, y la ranura se llena con PLL. Entonces, se enjuaga el exceso de PLL y se retira la película de resina. Cuando se introduce una solución de moléculas (por ejemplo, solución de microtúbulos) sobre el sustrato de vidrio 11, las moléculas riel 17 se adhieren solamente a las porciones recubiertas con PLL.

En contraste, en el ejemplo mostrado en la Fig. 1(b) las moléculas motoras 16 se disponen sobre el sustrato de vidrio 11 para formar un canal de transmisión de moléculas 10B entre el transmisor molecular 20 y el receptor molecular 30. En esta disposición, un microtúbulo 17 (como un ejemplo de la molécula riel) porta una molécula de información 15 a lo largo de la ruta de transmisión formada por las moléculas motoras 16.

Para formar el canal de transmisión de moléculas 10B se coloca una película resistente sobre el sustrato de vidrio 11 y es patronizada, por ejemplo, por fotolitografía de tal manera que forme un patrón de apertura que define una ruta. Las moléculas motoras 16 se inyectan en el surco formado en la película resistente y se adsorben sobre el sustrato de vidrio 11.

Los sistemas mostrados en la Fig. 1(a) y Fig. 1(b) son teóricamente equivalentes. En el ejemplo mostrado en Fig. 1(a), una molécula motora 16 sirve como portadora para portar la molécula de información 15, mientras que en el ejemplo mostrado en la Fig. 1(b) una molécula riel 17 sirve como portador. De acuerdo con lo anterior, la molécula motora 16 y la molécula riel 17 se denominan colectivamente como "molécula portadora 19" en las siguientes descripciones.

En la Fig. 1(a) y Fig. 1(b), la molécula 17 riel no está limitada a un microtúbulo, y puede ser un filamento de actina. En este caso, puede utilizarse miosina como molécula motora en lugar de quinesina o dineina. El canal de transmisión 10 no está necesariamente fijo sobre el sustrato de vidrio 11, y puede utilizarse un canal tipo fibra.

La Fig. 2 es un diagrama de bloque esquemático del transmisor molecular 20 utilizado en el sistema de comunicación molecular 1 mostrado en Fig. 1. El transmisor molecular 20 produce y emite una molécula de información al canal de transmisión de molécula 10. El transmisor molecular 20 tiene una unidad de suministro de moléculas 21, unidad que incluye al menos uno de un generador de moléculas 22 para generar internamente moléculas y un puerto de suministro de moléculas 23 para introducir externamente las moléculas. Un reservorio de moléculas 24 almacena temporalmente las moléculas generadas por el generador de moléculas 22 o suministradas externamente a través del puerto de suministro de moléculas 23. Un codificador de información de moléculas 25 codifican la información que se va a transmitir en una molécula. Un protector de información codificado 26 ejecuta el tratamiento de protección para proteger la molécula codificada con información del ambiente de propagación. Un emisor 27 de moléculas emite la molécula codificada de información (protegida opcionalmente) desde el transmisor molecular 20 al canal de transmisión de moléculas 10.

La Fig. 3 es un diagrama de bloques esquemático del receptor molecular 30 utilizado en el sistema de comunicación molecular 1 mostrado en la Fig. 1. El receptor molecular 30 recibe la molécula de información enviada desde el transmisor molecular 20 y descodifica la información. Una unidad de recepción de moléculas 31 captura las moléculas de información portadas a lo largo del canal de transmisión molecular 10 y las lleva hacia el receptor molecular 30. Un desprotector 32 retira la protección si la molécula de información recibida está protegida. Un descodificador de información de molécula 33 descodifica o interpreta la información codificada. Una unidad de procesamiento de molécula 34 bien almacena o descompone las moléculas, y emite las moléculas (o moléculas descompuestas) hacia fuera del receptor molecular 30.

En la operación, se lleva a cabo la clonación de ADN sobre las moléculas en el transmisor molecular 20. Las moléculas se almacenan sobre el reservorio molecular 24 o se suministran externamente a través del puerto de suministro de moléculas 23, para la recombinación de ADNs sintéticos o nativos para producir un ADN de cadena individual o de cadena doble que tenga una secuencia de bases que consiste de adeninas(a), guaninas(g), timinas(t) y citosinas(C). La secuencia de bases representa la información que se va a transmitir. Alternativamente, un ADN de cadena individual o cadena doble con una estructura específica (tal como una estructura de horquilla o una estructura combada) puede utilizarse para representar la información que se va a transmitir. Tal generación o manipulación de ADN puede llevarse a cabo sobre un microchip, como se lleva a cabo en la micro PCR (reacción en cadena de polimerasas). Véase K. Sun,

et al., "Fabrication and Evaluation of the All Transparent Micro-PCR Chip", Technical Report of IEICE, MBE 2003-40, pp.1-4, July 2003.

5 Por ejemplo, se mapea una secuencia de CGA a una letra (A) se mapea una secuencia CCA a "B" y se mapea una secuencia GTT a "C".

Alternativamente puede mapearse una estructura de horquilla en datos digitales "0", y una estructura combada puede mapearse en dígitos "1".

10 Para producir información codificada, puede producirse una gran cantidad de ADN con diversas secuencias o configuraciones anticipadamente por fuera del transmisor molecular 20 utilizando una técnica de recombinación de ADN y almacenarla en el reservorio de moléculas 24 a través del puerto de suministro de moléculas 23. En este caso, los ADN que representan información específica para ser transmitidas se seleccionan del reservorio de moléculas 24 y se emiten al canal de transmisión de moléculas 10.

15 La información que se va a transmitir no está limitada a la información análoga o digital producida artificialmente, sino que incluye información de ADN vivo por si mismo y/o un gen para un tratamiento médico de células con trastornos.

20 Una molécula de información se produce utilizando el ADN con información codificada como sección de datos y uniendo un ADN de cadena individual, que se utiliza como molécula de enlazamiento entre la molécula de información y una molécula portadora, a la sección de datos.

25 La Fig. 4 es un diagrama esquemático que ilustra la estructura de datos de una molécula de información (la cual es un ADN en este ejemplo). La molécula de información 15 tiene una sección de enlazamiento 15a y una sección de datos 15b que representan la información que va a ser transmitida. La sección de enlazamiento 15a se utiliza para enlazar la molécula de información 15 a una molécula portadora (una molécula motora 16 o una molécula riel 17) que se mueven a lo largo del canal de transmisión de moléculas 10 hacia el receptor molecular 30. Con el fin de proteger la molécula de información 10 de los factores ambientales, tales como temperatura, pH, enzimas degradadoras y fuerza iónica del canal de transmisión de moléculas 10, o la luz que puede causar desnaturalización de las moléculas, la sección de datos 15b puede estar recubierta con hidróxido de doble capa (LDH) 18 sustancia que es un compuesto inorgánico, en el protector de información codificada 26, tal como se ilustra en la Fig. 5. El recubrimiento de LDH puede llevarse a cabo tomando la cadena de ADN codificada entre capas de LDH para ser encapsulada. El proceso de tallado y el efecto del recubrimiento de LDH se describen en J.H. Choy, et al., "Inorganic-Biomolecular Hybrid Nanomaterials as a Genetic Molecular Code System," *Advanced Material*, 16, No. 14, pp. 1181-1184, Jul. 19, 2004.

35 La molécula de información generada y protegida (por ejemplo ADN) 15 es emitida desde el transmisor molecular 20 a través del emisor de moléculas 27. La molécula de información 15 puede ser emitida de acuerdo con la sincronización de circulación de la molécula portadora, utilizando una puerta que se puede abrir y cerrar (tal como un canal de iones) y un temporizador. La molécula de información 15 emitida permanece cerca del transmisor de moléculas 20, y está acoplada a una molécula portadora 19 a través de hibridación entre la sección conectora 15a de la molécula de información 15 y una secuencia de bases de ADN complementaria de cadena sencilla provista sobre la superficie de la molécula portadora 19. En esta operación el temporizador no es indispensable por que la molécula portadora 19 esté circulando a lo largo del canal de transmisión de moléculas 10, y por que la molécula de información emitida 15 es enlazada a la molécula portadora 19 después de un cierto periodo de tiempo en tanto la molécula de información 15 permanece cerca del transmisor molecular 20.

40 La molécula portadora 19 circula a lo largo de la ruta de transmisión definida por las moléculas riel 17 o las moléculas motoras 16 fijadas sobre un sustrato 11 en una solución que contiene trifosfato de adenosina (ATP). La velocidad de movimiento de la molécula portadora 19 es controlable ajustando la concentración de ATP, la concentración de ión magnesio, temperatura, y/o resistencia a la viscosidad de la solución. Haciendo uso de esta capacidad de ajuste, el ciclo de circulación de la molécula portadora 19 y el ciclo de emisión de la molécula de información del transmisor de moléculas 20 puede sincronizarse uno con otro.

50 En lugar del mecanismo de circulación, las moléculas portadoras 19 pueden colocarse cerca del transmisor molecular 20 colocado en una solución sin contenido de ATP. Cuando la molécula de información 15 se enlaza a una molécula portadora 19, se agrega una cantidad prescrita de ATP que permite que la molécula portadora 19 porte la molécula de información 15 hacia el receptor molecular 30 en la solución con el fin de iniciar el transporte.

60 La molécula portadora 19 que lleva la molécula de información 15 se mueve sobre las moléculas riel 17 (o las moléculas motoras 16) del canal de transmisión de moléculas 10 formados sobre el sustrato 11 hacia el receptor molecular 30.

65 En el receptor molecular 30, la unidad receptora 31 aplica enzimas de restricción a la molécula portadora 19 y la molécula de información 15 para cortar el dúplex (cadena doble) que funciona como enlazante entre la molécula de información 15 y la molécula portadora 19, y lleva la molécula de información separada 15 hacia el receptor molecular 30.

Si la sección de datos 15b de la molécula de información 15 capturada en el receptor molecular 30 está recubierta con LDH, el desprotector 32 retira el recubrimiento de LDH introduciendo la molécula de información 15 en una solución con pH 3 o menor. El método detallado para extraer un ADN del recubrimiento de LDH también está descrito en J.H. Choy, et al.

Entonces, el descodificador de información molecular 33 lee la secuencia de bases de la sección de datos 15b de la molécula de información 15 para descodificar la información. Un método general para leer la secuencia de bases es utilizar reacción en cadena de polimerasa (PCR) y electroforesis en gel. La secuencia de bases también puede ser leída detectando cambios en la corriente eléctrica cuando el ADN pasa a través de los poros nanoescalados (nanoporos) véase T.A. Goor, "Nanopore Detection: Threading DNA through a Tiny Hole," *PharmaGenomics*, pp. 28-30, March/April 2004.

En lugar de leer directamente la secuencia de bases, la información codificada puede interpretarse observando la reacción bioquímica (tal como la generación de proteínas) que se presenta bajo la aparición de ADN tomado en el receptor molecular 30.

Cuando la información se descodifica o interpreta, se llevan a cabo algunos otros procesos en la unidad de procesamiento de moléculas 34. Para reciclar la molécula de información, se almacena en el reservorio 35. Para consumir la molécula de información, se descompone en la unidad de descomposición 36. Para descargar la molécula de información hacia fuera, se emite desde el receptor molecular 30 a través de la unidad de descarga 37.

A continuación, se hace una explicación de una modificación de la primera realización.

(Codificación y descodificación de información)

En el ejemplo antes descrito, se utiliza un ADN como molécula de información 15, y la información se mapea en la secuencia de bases o en la estructura del ADN. Sin embargo, hay muchos otros métodos de codificación que dependen del tipo de molécula utilizada como molécula de información.

Por ejemplo, se sabe que el azobenceno cambia su estructura de la configuración cis a la configuración trans por irradiación de luz con longitud de onda de 380 nm, y que regresa desde la configuración trans a la configuración cis por radiación de luz con longitud de onda de 450 nm (fotoisomerización). Hay varias otras moléculas que tienen similar actividad óptica. El polisilano cambia la dirección de entorchamiento de la hélice de derecha a izquierda, y viceversa, bajo energía externa, tal como temperatura o la existencia de sustancias químicas. Haciendo uso de estos fenómenos, la información puede codificarse mapeando un estado a "0" y mapeando el otro estado como "1".

La existencia de varias decenas de miles de diversidades conformacionales de proteínas también es útil para la codificación.

Por ejemplo, un cierto artículo de información puede mapearse a un grupo proteínico definiendo una familia con secuencias de aminoácidos o conformaciones muy similares. En este caso, incluso si las moléculas de proteína se desnaturalizan ligeramente durante la transmisión debido al cambio ambiental entre el transmisor molecular 20 y el receptor molecular 30, la información puede mantenerse sin pérdidas indeseables en tanto tal presencia de la desnaturalización esté dentro del mismo grupo proteínico. Esta disposición puede potenciar la tolerancia ambiental en la codificación del información.

La información también puede codificarse haciendo uso de las conformaciones de las moléculas. Por ejemplo, puede utilizarse una variedad de nanoestructuras formadas por autoensamblaje de átomos metálicos y moléculas orgánicas. Se sabe que diseñando apropiadamente el tipo, números y la localización de los átomos de una molécula que está siendo usada como componente de la estructura, puede sintetizarse una nanoestructura complicada (tal como un cuadrado, un tetrahedro, un hexahedro, un octahedro, un tubo, una caja, un signo de infinito, o un anillo aleatorio) que no existe en el mundo natural con un rendimiento del 100%. De acuerdo con lo anterior, puede emplearse un método de codificación para mapear información hacia tales nanoestructuras.

Cuando se emplea un método de codificación que hace uso de diversidades conformacionales de una molécula, es necesario que el receptor lea las conformaciones, por ejemplo, mediante resonancia nuclear magnética (RMN) o análisis por rayos X.

Otro método posible es codificar información haciendo uso de la naturaleza de una estructura molecular tal como polaridad, oscilación, o intensidad. Aún otro método es utilizar una variedad de tamaños de perlas de látex rellenas con nanocristales semiconductores (gotas de quantum) como moléculas de información. En este caso, la composición de gotas de quantum en la perla se utiliza como un código de información.

Cuando se utilizan perlas de gotas de quantum, la fluorescencia emitida desde los diversos tamaños de gotas de

quantum en una perla de látex se observa por espectroscopía de prisma para obtener patrones espectrales que tienen diferentes longitudes de onda e intensidades definidas por las composiciones de las gotas de quantum. Teóricamente, hay un billón de patrones, y por lo tanto, la información puede codificarse haciendo uso de patrones espectrales.

5 Por otro lado, la existencia de una molécula misma puede ser información, sin llevar a cabo manipulación específica sobre la molécula. Por ejemplo, se sabe que una cierta sustancia química, tal como una feromona, afecta el sentimiento o comportamiento de un objetivo (o un receptor) que recibe la molécula. En este caso, la aparición de la molécula en sí misma trabaja como un código, y la reacción causada en el receptor es la descodificación. Con relación a la protección o encapsulación de moléculas, pueden utilizarse vesículas de membranas, diferentes al recubrimiento de LDH, para
10 encapsular una molécula de información dentro de ellas. Puesto que pueden encapsularse muchas moléculas de información en el mismo vesículo de membrana, la información puede mapearse hacia la concentración de las moléculas de información o la relación de componentes de diferentes tipos de moléculas de información en el vesículo de membrana. Una sustancia química, tal como una feromona, da un efecto más fuerte a un receptor a medida que la cantidad de moléculas recibidas aumenta. Cuando las concentraciones o relaciones de componentes de moléculas se utilizan como códigos, el grado de reacción causado en el receptor indica el resultado de la descodificación. En lugar de vesículas de membrana puede utilizarse cualquier cápsula molecular adecuada hecha de moléculas orgánicas o inorgánicas para encapsular moléculas de información.

(Enlazamiento y separación de moléculas de información y molécula portadora).

20 En el ejemplo previo, se utiliza ADN como molécula de información 15, y la molécula de información está enlazada a la molécula portadora haciendo uso de la hibridación de ADN. Sin embargo, hay muchos otros métodos de enlazamiento dependientes del tipo de moléculas usadas como moléculas de información.

25 Por ejemplo, un receptor puede enlazarse a la superficie de la molécula portadora 19 para capturar y portar la molécula de información 15 (tal como una molécula de proteína) emitida desde el transmisor molecular 20 con base en su capacidad de reconocimiento de moléculas. Puesto que los receptores hechos a la medida pueden sintetizarse artificialmente, puede transmitirse una variedad de moléculas de información utilizando moléculas portadoras. Además, puesto que un receptor también es conectable con la superficie de un vesículo de membrana, la molécula de información 15 encapsulada en un vesículo de membrana puede ser cargada sobre una molécula portadora 19
30 proveyendo una molécula receptor-ligando a la molécula portadora 19. Puesto que pueden encapsularse diversos tipos de moléculas en el mismo vesículo de membrana es innecesario preparar diferentes tipos de receptores dependiendo de los tipos de molécula de información 15 cuando se porta una variedad de moléculas 15 de información. En este caso, el vesículo de membrana corresponde con un sobre, y las moléculas de información 15 corresponden a una carta. El vesículo de membrana no solamente protege las moléculas de información 15 de factores ambientales tales como luz, temperatura, pH, enzimas de degradación o intensidad iónica del canal de transmisión 10, que pueden desnaturalizar la molécula, sino que también oculta las propiedades de la molécula de información 15 de la molécula portadora 19 para conducir una transmisión estable independientemente del tipo de moléculas de información 15.

40 Además, enlazando ciclodextrina o éteres de corona a la superficie de las moléculas portadoras, pueden cargarse moléculas de información y ser portadas por las moléculas portadoras haciendo uso de la capacidad de inclusión de las moléculas para acomodar una molécula o un ión en el tamaño del anillo. En este caso, la molécula de información 15 portada hacia el receptor molecular 30 puede descargarse de la molécula portadora 19 por estimulación externa, tal como irradiación de luz.

45 En aún otro método, la molécula de información 15 emitida desde el transmisor molecular 20 puede ser enlazada a la molécula portadora 19 por fosforilación de la molécula de información 15 utilizando fosfoenzimas. En el receptor molecular 30, la molécula de información 15 puede separarse de la molécula portadora 19 por desfosforilación utilizando una desfosfoenzima.

50 Suministros de información sobre dirección

Los ejemplos previos se han descrito bajo la suposición de que se utiliza un receptor molecular individual 30. La primera realización es aplicable a un sistema de comunicación molecular más avanzado que involucra múltiples receptores
55 moleculares 30 que tienen diferentes receptores.

En este caso, cada uno de los receptores moleculares 30 tiene un receptor diferente, y el transmisor molecular 20 emite una molécula que trabaja como ligando para uno de los receptores. El producto de ligandos del transmisor molecular 20 se enlaza a una molécula portadora, y después de la propagación, la molécula portadora 19 es capturada por el receptor molecular asociado 30 que tiene un receptor correspondiente al ligando. Enlazando una molécula de ligando que representa información de dirección, junto con la molécula de información 15, a una molécula portadora 19, la molécula de información puede ser transmitida a un receptor molecular específico 30 de una manera confiable entre los receptores moleculares múltiples 30.

65 (Aplicaciones)

(1) Transmisión de gran volumen de información

5 Cuando se utiliza ADN como moléculas de información, puede transmitirse un gran volumen de información utilizando una molécula sencilla.

(2) Transporte de combustible

10 Utilizando hidrógeno como moléculas de información, puede lograrse el suministro de energía a una batería de combustible. Transmitiendo protones (iones hidrógeno) como moléculas de información, se logra el suministro de energía a un motor molecular rotatorio.

(3) Transmisión de pseudosustancias

15 Transmitiendo sustancias mínimas necesarias, tales como enzimas o ADN, como moléculas de información, una reacción bioquímica tal como un autoensamblaje puede originarse en el sitio del receptor para producir las mismas sustancias en el sitio de transmisión.

(4) μ -TAS (Microsistema de análisis total) *Lab-on-a-Chip*

20 El μ -TAS o *lab-on-a-chip* es un microsistema en el cual componentes microscópicos tales como bombas, válvulas, sensores o reactores, están integrados en un chip de tal manera que pueden llevarse a cabo análisis o síntesis bioquímicos sobre el chip. En esta aplicación, pueden transmitirse diversos tipos de muestras y sustancias químicas (reactivos como moléculas de información a los componentes reactivos).

(5) Ordenador molecular

30 Las moléculas de información tales como enzimas pueden transmitirse como señales de entrada/salida o señales de control a diversos dispositivos de cómputo hechos de moléculas, tales como transistores moleculares, puertas moleculares lógicas, o memorias moleculares.

(6) Comunicaciones y Control de Nanomáquinas

35 La estructura antes descrita se aplica adecuadamente a la comunicación entre dispositivos a nanoescala que no permiten el uso de ondas electromagnéticas debido a la capacidad limitada o a razones ambientales. También es aplicable al control operacional de nanomáquinas que no pueden ser estructuradas o manejadas por dispositivos electrónicos.

40 A continuación, se describe la segunda realización del sistema de comunicación molecular en conjunción con la Fig. 7 hasta la Fig. 12. En la segunda realización, el canal de transmisión puede ser estructurado como una ruta de señalización de moléculas in vivo, tal como un vaso sanguíneo o un vaso linfático.

45 La Fig. 7 es una diagrama esquemático de un sistema de comunicación molecular 2 de acuerdo con la segunda realización. El sistema de comunicación molecular 2 incluye un transmisor molecular 60, un receptor molecular 70, un canal de transmisión de moléculas 50 que se extiende entre el transmisor molecular 60 y el receptor molecular 70. El transmisor molecular 60 codifica información en moléculas para generar moléculas de información 55 y produce las moléculas de información 55, junto con moléculas marcadas 56 que sirven como indicadores de la dirección. Las moléculas de información 55 y las moléculas marcadas 56 se transmiten a través del canal de transmisión de moléculas 50 al receptor molecular 70. El receptor molecular 70 recibe las moléculas de información 55 y las moléculas marcadas 56 y descodifica la información para las moléculas 55.

55 El transmisor molecular 60 se crea por células mutantes genéticamente alteradas y completando la capacidad de codificación de información de manera que se produzcan y liberen moléculas codificadas de información 55 y moléculas marcadas 56. Alternativamente, el transmisor molecular 60 puede ser producido artificialmente utilizando componentes mecánicos inorgánicos. Las moléculas para la codificación de información y las moléculas marcadas no se producen necesariamente dentro del transmisor molecular 60, y en lugar de ello, pueden almacenarse anticipadamente en el transmisor molecular 60 de una forma artificial. Es suficiente que el transmisor molecular 60 tenga al menos la capacidad de codificar información en moléculas y producir las moléculas codificadas de información.

60 Las moléculas marcadas 60 son, por ejemplo, hormonas o neurotransmisores, y se reciben selectivamente en receptores específicos. Las moléculas que se van a codificar son moléculas vivas, tales como proteínas o ADNs. En cuanto a la estructura molecular, cada una de las moléculas usadas en la codificación de información tiene un sitio de enlazamiento capaz de conectarse a si mismo con la molécula marcada localizada en las cercanías. Los detalles del método de codificación se describirán más adelante.

65

5 El canal de transmisión de moléculas 50 es una ruta de señalización de moléculas in vivo, tal como un vaso sanguíneo o un vaso linfático, a través del cual se transmiten pares de moléculas de información 55 y moléculas marcadas 56 desde el transmisor molecular 60 hasta el receptor molecular 70. Puede usarse cualquier canal adecuado, diferente a un vaso sanguíneo o a un vaso linfático como canal de transmisión de moléculas 50 en tanto los pares de moléculas de información 55 y las moléculas 56 marcadas sean transportados.

10 Por ejemplo, una ruta de secreción arbitraria, o una ruta de flujo artificial junto con moléculas motoras que sirvan como moléculas transportadoras que se mueven como en la primera realización pueden utilizarse en este caso.

15 El receptor molecular 70 es, por ejemplo, una célula viva que tiene un receptor para recibir la molécula marcada 56, o una artificial producida alterando la célula viva. El receptor molecular 70 toma la combinación de la molécula de información 55 y la molécula marcada 56 dentro, y descodifica la información codificada en la molécula de información 55. Ejemplos del método de descodificación y del método de codificación se describen más abajo. Debe notarse que el receptor molecular 70 no está limitado a una célula viva o una artificial derivada de la célula viva, sino que incluye un receptor artificial estructurado por componentes mecánicos inorgánicos. En cualquier caso, tal célula tiene un receptor para recibir la molécula marcada 56 y una función para descodificar la información codificada en la molécula de información 55.

20 Uno de los métodos de codificación más simples empleados en el transmisor molecular 60 es el mapeo de la molécula A y molécula B al código "0" y al código "1", respectivamente, y transmitir una de las moléculas dependiendo de la información. La molécula A y la molécula B pueden ser totalmente diferentes una de otra, o alternativamente, la molécula B puede ser producida causando una cierta reacción química (tal como fosforilación o ubiquinación) en la molécula A para cambiar las propiedades de la molécula. Cuando el transmisor de moléculas 60 se forma a partir de una célula viviente o de una mutante derivada de la célula viviente, las moléculas de señalización emitidas desde la viva pueden ser utilizadas selectivamente como molécula A o molécula B. En este caso, las moléculas de información pueden salir del transmisor molecular 60 simplemente produciendo y seleccionando las moléculas de señalización. Si el transmisor molecular 60 está estructurado por componentes mecánicos, puede utilizarse una puerta de apertura/cierre basada en un reloj para controlar la emisión de moléculas de información sincronizada con la generación y codificación de las moléculas. Si la molécula de información no tiene que ser transmitida inmediatamente después de la generación y la codificación de las moléculas, es innecesario mantener la sincronización entre la generación de las moléculas de información y la emisión de las moléculas de información. En este caso, puede utilizarse una puerta de apertura/cierre de sincronización constante en el transmisor molecular con una estructura más simple.

35 Al descodificar en el receptor molecular 70, se proveen dos tipos de receptores al receptor molecular de tal forma que corresponda con las moléculas de información A y B, respectivamente, y se determina cual receptor recibe la molécula de información transmitida para descodificar la información. Esta determinación puede hacerse monitorizando y midiendo el efecto causado en el receptor molecular 70 como resultado de la recepción de la molécula de información en el receptor. Tal reacción incluye, por ejemplo, cambios en la configuración del receptor molecular, y emisión de una sustancia química debida a la recepción de la molécula de información. En lugar de los datos digitales "0" y "1", el efecto de la reacción causado en el receptor molecular por sí mismo puede utilizarse como información para ser transmitida. En este caso, la generación de una molécula que tiene un cierto tipo de capacidad de causar reacción corresponde con la codificación de información en el transmisor molecular 60, y la presencia de una reacción deseada en el receptor molecular 70 corresponde a la descodificación de información. En esta disposición, el efecto deseado mismo puede ser información que va a ser transmitida. Tal transmisor molecular puede realizarse alterando genéticamente una célula eucariote, y haciendo uso de una mutante susceptible de estimulación externa capaz de ENCENDER/APAGAR el control de emisión de las moléculas o cambiar el tipo y/o concentración de moléculas que se van a emitir de acuerdo con estimulación externa, tal como cambios en temperatura o irradiación de luz. El receptor molecular se realiza haciendo uso de la célula viva misma.

50 Otro ejemplo de método de codificación y descodificación es hacer uso de un tipo arbitrario de diazapentafeno que tiene bien una hélice hacia la derecha o una hélice hacia la izquierda como molécula de información. En este caso, la hélice a la derecha y la hélice a la izquierda pueden ser mapeadas para la información "0" y "1", respectivamente. Controlando la dirección de la hélice de acuerdo con la información que se va a transmitir, puede realizarse la codificación de la información. Puesto que la dirección de la hélice de este tipo de molécula puede controlarse utilizando luz polarizada circularmente, la codificación de la información puede alcanzarse irradiando bien sea luz polarizada circularmente hacia la derecha o luz polarizada circularmente hacia la izquierda. Los detalles del control de la dirección de la hélice por irradiación de luz polarizada circularmente se describen en TANAKA, Yasutaka, "Study for Synthesis and Physical Property of New Optically-Active Aromatic Molecule Seeking Molecular Memory", Shizuoka University Venture Business Laboratory Research and Development Project Report, 2000.

60 También se sabe que la dirección de la hélice puede ser leída utilizando espectros dicroicos, y por lo tanto este fenómeno puede utilizarse para descodificar información en el receptor molecular 70. Debe notarse que las técnicas de codificación y descodificación que utilizan luz polarizada circularmente o espectros pueden ser aplicadas a transmisores o receptores moleculares estructurados mecánicamente, pero la aplicabilidad a un transmisor o receptor derivado de

una célula viva es baja debido a la dificultad de generar luz polarizada circularmente o espectros.

En lugar de codificar y descodificar la información haciendo uso de la existencia o de la estructura de moléculas mismas, pueden emplearse métodos arbitrarios de codificación y descodificación. Por ejemplo, el ADN puede ser utilizado como la molécula que se va a codificar para representar información codificada por la secuencia de bases, como se describe en la primera realización. Alternativamente, puede utilizarse un aminoácido como molécula para ser codificada con el fin de representar información codificada por medio de secuencias de aminoácidos, tal como se describe en la publicación de la solicitud de patente japonesa abierta N° 2003-101485. Ciertos tipos de proteína o ADN son sometidos a degradación enzimática en la sangre, y en este caso, puede desearse utilizar una ruta de flujo diferente a un vaso sanguíneo para el canal de transmisión de moléculas 50. Sin embargo, encapsulando el ADN mediante recubrimiento con LDH u otros métodos adecuados como en la primera realización, o protegiendo las moléculas de información mediante vesículos de membrana, estas moléculas de información pueden ser transmitidas a través de un vaso sanguíneo.

En vez de codificar información en una molécula individual, la información codificada puede representarse por la concentración de moléculas utilizando moléculas múltiples. Por ejemplo, utilizando un total de cien (100) moléculas A y B, la existencia de 70% o más de moléculas A representa la información "0", mientras que la existencia de 70% o más de moléculas B representa la información "1". Esta disposición es ventajosa por que incluso si alguna de las moléculas pierde su propiedad debido a una reacción química o enlazamiento a otras moléculas en el canal de transmisión de moléculas 50, la información puede ser descodificada en el receptor molecular 70 en tanto al menos un número prescrito de moléculas alcancen el receptor molecular 70. En otras palabras, el error de información debido a la influencia del canal de transmisión de moléculas 50 puede reducirse. Si, en el receptor molecular 70, las concentraciones tanto de moléculas A como de moléculas B es menor de 70%, este hecho puede ser utilizado como error de información. En este caso, puede enviarse un requerimiento de retransmisión para las moléculas de información desde el receptor molecular 70 al transmisor molecular 60 para mejorar la confiabilidad de la comunicación. Este tipo de transmisor molecular puede realizarse utilizando una mutante susceptible de estimulación externa antes descrita capaz de conmutar la emisión de la molécula A y la molécula B de acuerdo con la estimulación externa (tal como cambios de temperatura o irradiación de luz), y ajustando la cantidad de nutrientes para controlar la cantidad completa de moléculas que se van a generar.

El mecanismo de protección de moléculas para moléculas encapsuladas en un vesículo de membrana descrito en la primera realización también puede utilizarse para mapear información hasta una concentración de las moléculas o composición de diferentes tipos de moléculas en el vesículo de membrana. Esta disposición es ventajosa porque la tasa de error de información se reduce grandemente debido a la protección de las moléculas de información en el vesículo de membrana. La información puede descodificarse monitorizando o midiendo la intensidad del efecto causado en el receptor molecular 70 como se describe en la primera realización. En lugar de mapear la información a señales digitales "0" y "1", el tipo y la intensidad de la reacción que se va a causar en el receptor molecular 70 puede utilizarse como información. En este caso, las moléculas que inducen la reacción se generan en el transmisor molecular 60, y la codificación de la información se lleva a cabo encapsulando las moléculas en una concentración o composición prescrita de tal manera que se produzca una reacción deseada con una intensidad deseada. La descodificación de la información es la presencia de la reacción deseada en la intensidad deseada en el receptor molecular 70. Para encapsular las moléculas de información en una concentración o composición deseadas, puede utilizarse el fenómeno de que la concentración o composición de las moléculas de información en un vesículo de membranas llega a ser el mismo como en el ambiente cuando se produce el vesículo de membrana. De acuerdo con lo anterior, antes de producir el vesículo de membrana, la concentración o composición de las moléculas de información dentro del transmisor molecular 60 se define en un nivel deseado controlando la cantidad de moléculas que se van a generar.

Las operaciones y la estructura del sistema de comunicación molecular 2 ilustrado en la Fig. 7 se describen ahora con base en un ejemplo de codificación y descodificación de información haciendo uso de la concentración de las moléculas de información 55.

La Fig. 8 ilustra el primer ejemplo del transmisor molecular 60 mostrado en la Fig. 7. El transmisor molecular 60 tiene un generador de moléculas marcadas 61, un generador de moléculas de información 62, un codificador de información de moléculas 65 y un emisor de moléculas 67. El generador de moléculas marcadas 61 genera moléculas marcadas 56, tales como neuronas o neurotransmisores. Este componente corresponde con el ribosoma en una célula viva. El generador de moléculas de información 62 produce moléculas, tales como proteínas, que van a ser codificadas, y este componente también corresponde con el ribosoma de una célula viva. Para discriminar entre generación de moléculas que se van a codificar y la generación de moléculas marcadas, el generador de moléculas 62 se denomina un "generador de moléculas de información 62" para propósitos de conveniencia.

Si las moléculas que se van a codificar se almacenan anticipadamente, en vez de producirlas en el transmisor molecular 60, puede emplearse la estructura mostrada en la Fig. 9. En este caso, el transmisor molecular 60 tiene un almacenamiento de moléculas marcadas 64 y un almacenamiento de moléculas de información 66, en lugar del generador de moléculas marcadas 61 y el generador de moléculas de información 62, respectivamente. Tanto el generador de moléculas de información 62 como el almacenamiento de moléculas de información 66 sirven como

fuentes de suministro de moléculas en términos de suministrar moléculas que se van a codificar.

El codificador de información de moléculas 65 codifica información en las moléculas producidas o almacenadas para generar moléculas de información 55. Las moléculas de información 55 son emitidas junto con las moléculas marcadas 56 desde el emisor de moléculas 67.

Se asume que el transmisor molecular 60 se implanta cerca del páncreas de un cuerpo vivo, y que la información biológica, tal como temperatura o viscosidad de un fluido corporal, adquiridas mediante un sensor (no mostrado) conectado al transmisor molecular 60 se transmite constantemente a un receptor molecular 70 implantando cerca del hígado del cuerpo vivo. Para transmitir la información recolectada por el sensor al receptor molecular 70, el generador de moléculas marcadas 61 disparado por la información introducida desde el sensor para generar insulina como molécula marcada, molécula que es una hormona que apunta a las células del hígado.

Por otro lado, el generador de moléculas de información 62 (o el almacenamiento de moléculas de información 66) es disparado por la información ingresada desde el sensor para generar moléculas de proteína (moléculas A) que tiene una estructura combinable con la insulina, y las genera como moléculas que se van a codificar.

Se asume que, con base en la información del sensor, cien moléculas marcadas (moléculas de insulina) y cien moléculas utilizadas para generar moléculas de información son producidas, y que la información detectada por el sensor es la temperatura. Si la temperatura detectada es superior a 36.5 °C, esa información es mapeada como "0", y si la temperatura está en o por debajo de 36.5 °C, la información es mapeada como "1". Cuando se mapea como "0", el porcentaje de moléculas fosforiladas A se define en o por encima de 70%, y para mapeos de "1" el porcentaje de moléculas ubiquitinadas A se define como en o por encima de 70%. Si la temperatura detectada es 36 °C, el codificador de información de moléculas 65 aplica ubiquitina a las moléculas A para ubiquitinar la mayor parte de las moléculas A para producir el código "1". El umbral se define en 70% por que la ubiquitina puede no actuar en una porción de las moléculas A.

La insulina generada que sirve como molécula marcada y las moléculas codificadas de información codificada A son emitidas desde el emisor de moléculas 67. Puesto que la molécula A tiene un sitio fácil de combinar con insulina, la insulina de las moléculas A pueden combinarse una con otra antes de que sean emitidas desde el emisor de moléculas 67. Desde luego, la combinación de insulina y una molécula A puede formarse después de la emisión desde el transmisor molecular 60, dependiendo de la situación. Se desea diseñar las moléculas de información A de tal manera que el sitio de enlazamiento con las moléculas marcadas no sea afectado adversamente por el proceso de codificación a través de la fosforilación o ubiquitinación de tal forma que no se evite el enlazamiento entre la molécula marcada y la molécula de información.

La insulina se enlaza a las moléculas A en un sitio diferente del sitio utilizado para ser combinado con el receptor molecular 70 (o su receptor). El sistema también está diseñado de tal forma que el sitio de enlazamiento entre las moléculas de información A y la insulina no afecta el resto de la parte para evitar la situación en la que la insulina no pueda ser recibida en el receptor molecular 70.

La producción de moléculas (esto es combinación de moléculas de información A e insulina) a partir del transmisor molecular 60 se transfiere a través del vaso sanguíneo, el cual es una ruta de flujo de señal in vivo, al objetivo que tiene un receptor de insulina y está localizada cerca del hígado. Puede agregarse un anticuerpo antiinsulina a las moléculas de información A antes de la producción desde el emisor de moléculas 67 del transmisor molecular 60 para proteger la molécula de información A de la degradación u otras influencias en el canal de transmisión de moléculas 50.

La Fig. 10 ilustra un ejemplo del receptor molecular 70 utilizado en el sistema de comunicación molecular 2 mostrado en Fig. 7. El receptor molecular 70 tiene una unidad receptora de moléculas marcadas 71 y un descodificador de información de moléculas 72. La unidad de recepción de moléculas marcadas 71 recibe una molécula marcada combinada con la molécula de información. Este componente corresponde con el receptor de una célula viva y se enlaza selectivamente a una molécula marcada específica. El descodificador de información de moléculas 72 descodifica la información codificada en la molécula de información. Cuando la codificación de la información se lleva a cabo sobre proteínas a través de una reacción química, tal como fosforilación o ubiquitinación, la información se descodifica monitorizando el efecto causado por la proteína con reacción química en el receptor molecular 70.

En el ejemplo antes descrito, la unidad receptora de molécula marcada 71 del receptor molecular 70 es un receptor de insulina, y la molécula marcada (insulina) combinada con la molécula de información y transmitida a través del canal de transmisión de moléculas 50 es capturada por la unidad receptora de moléculas marcadas 71, y por lo tanto, la molécula de información A es recibida en el receptor molecular 70. Cuando la insulina es captura por la unidad receptora de moléculas marcadas 71, el receptor molecular 70 toma la combinación de la insulina y la molécula de información A dentro de si por medio de endocitosis mediada por el receptor. Para mas información de endocitosis mediada por el receptor, véase YONEDA, Yoshihiro, "Getting into Intracellular Transport", ISBN: 4897069963, Yodosha Co., Ltd. at pp.45-53.

La molécula de información tomada dentro del receptor molecular 70 es descodificada en el descodificador de información de moléculas 72.

5 En el ejemplo antes descrito, se utiliza insulina como molécula marcada 56 por que la molécula de información 55 está dirigida al receptor molecular 70 localizado cerca del hígado. Si la molécula de información 55 se dirige a un receptor molecular 70 implantado cerca del riñón, puede utilizarse entonces aldosterona, que es una hormona que actúa en el riñón como molécula marcada 56. Seleccionando moléculas marcadas apropiadas dependiendo del destino, las moléculas con información codificada pueden transmitirse a las direcciones deseadas utilizando la ruta de señalización molecular in vivo. Esta disposición no está limitada a la aplicación de sistemas de señalización de moléculas in vivo, sino que también se aplica a la ruta de flujo diseñada artificialmente descrita en la primera realización. En este último caso, los receptores moleculares que tienen diferentes tipos de receptores se colocan dependiendo de las destinaciones para permitir que las moléculas de información sean transformadas a la dirección deseada.

10 Aunque en el ejemplo antes descrito la información adquirida por el sensor es transmitida a la dirección objetivo, el sistema de comunicación molecular 2 de la segunda realización puede aplicarse para administrar moléculas médicas en direcciones deseadas. En este caso, las moléculas médicas son moléculas de información 55, la codificación de la información es activando las moléculas médicas para que sean reactivas en el receptor molecular 70, y la decodificación es la efectividad del fármaco en el receptor molecular 70.

20 En el ejemplo antes descrito, tanto las moléculas marcadas 56 como las moléculas de información 55 se generan en el mismo transmisor molecular 60. Esta disposición puede modificarse a la estructura mostrada en la Fig. 11, en la cual el transmisor molecular 60 comprende un primer transmisor molecular 60a para generar y emitir moléculas marcadas 56, y un segundo transmisor molecular 60b para generar y emitir moléculas de información 55. En este caso, el primer transmisor molecular 60a puede ser una célula viva existente en un cuerpo vivo, y el segundo transmisor molecular 60b puede ser implantado cerca del primer transmisor molecular 60a.

25 Como se ilustra en Fig. 11(a), el segundo transmisor molecular 60b tiene un detector de moléculas marcadas 68, además del generador de moléculas de información 62, el codificador de información de moléculas 65 y el emisor de moléculas 67b. El detector de moléculas marcadas 68 es, por ejemplo, un receptor para la molécula marcada 56, y detecta la emisión de la molécula marcada 56 recibiendo una porción de la producción de molécula marcada 56 desde el primer transmisor molecular (célula viva) 60a. Al detectar la emisión (secreción) de la molécula marcada 56, el detector de moléculas marcadas 68 instruye al generador de moléculas de información 62 para producir moléculas que van a ser codificadas. El codificador de información de moléculas 65 codifica la información en las moléculas producidas, y el emisor de moléculas 67b produce la moléculas de información 55.

35 Alternativamente, en vez de generar moléculas de información después de la detección de la emisión de moléculas marcadas 56, las moléculas de información 55 pueden ser generadas y almacenadas con anticipación en el transmisor molecular 60b. En este caso, el detector de moléculas marcadas 68b instruye al emisor de moléculas 67b para emitir inmediatamente las moléculas de información 55 por detección de la emisión de las moléculas marcadas 56, tal como lo indica la flecha punteada en forma de L en la Fig. 11a. Para alcanzar esto, cuando se utiliza una célula viva o una célula mutante derivada de la célula viva como transmisor molecular 60, el detector de moléculas marcadas 68 transmite iones de calcio hacia el emisor de moléculas 67b como señalización, al detectar secreción hormonal. Los iones de calcio se utilizan generalmente en células vivas para emitir moléculas. La detección de la secreción hormonal en el detector de moléculas marcadas 68 puede lograrse haciendo uso de un receptor para la hormona secretada. La captura de una hormona secretada en el receptor dispara la transmisión de iones calcio al emisor de moléculas 67b. Este mecanismo puede realizarse haciendo uso de un receptor quimérico que permite un amplio rango de combinaciones entre moléculas marcadas y acciones causadas por la recepción de las moléculas marcadas en el receptor. Para mas información acerca del receptor quimérico, véase M. Kawahara, et al., "Selection of genetically modified cell population using hapten-specific antibody/receptor chimera," Biochemical and Biophysical Research Communications, "vol.315, pp.132-138, Feb. 2004. Cuando los iones de calcio actúan sobre el emisor de moléculas 67b, la exocitosis el cual es un mecanismo liberador de moléculas se promueve en el emisor de moléculas 67b.

40 Con cualquiera de las estructuras antes descritas, el segundo transmisor molecular 60b emite moléculas de información 55 sincronizadas con la temporización de la emisión de la molécula marcada 56 desde el primer transmisor molecular ((célula viva) 60a, y transmite las combinaciones de las moléculas marcadas 56 y las moléculas de información 55 a lo largo del canal de transmisión de moléculas 50, como se ilustra en Fig. 11(b).

45 La Fig. 12 ilustra aún otro ejemplo 3. En este ejemplo, cuando se emiten las moléculas de información 55, el segundo transmisor molecular 60b instruye el primer transmisor molecular (célula viva) 60a para emitir moléculas marcadas 56, tal como se ilustra en Fig. 12(b)

50 El segundo transmisor molecular 60b tiene una unidad de iniciación de la emisión de moléculas marcadas 69, además del generador de moléculas de información 62, el codificador de información de moléculas 65 y el emisor de moléculas 67b. Si las moléculas marcadas 56 emitidas desde el primer transmisor molecular (célula viva) 60 son hormonas, la unidad de iniciación de la emisión de moléculas marcadas 69 genera secreción hormonal que estimula las hormonas hacia el primer transmisor molecular 60a. Cuando el transmisor molecular 60 está estructurado como un conjunto de

transmisores moleculares, como se ilustra en la Fig. 11 y Fig. 12, la probabilidad de enlazamiento entre las moléculas marcadas 56 y las moléculas de información 55 puede disminuir, en comparación con la generación tanto de moléculas marcadas 56 como molécula de información 55 en un transmisor molecular sencillo. Sin embargo, esto no lleva a un problema serio por que se asegura una cierta probabilidad de nivel de enlazamiento. El problema debido al descenso en la probabilidad de enlazamiento puede evitarse disminuyendo el umbral de descodificación (a 60%, por ejemplo) en el receptor molecular 70. En los ejemplos mostrados en Fig. 11 y Fig. 12, puede utilizarse una célula viva artificialmente alterada o un dispositivo estructurado mecánicamente como transmisor molecular 60a, en lugar de una célula viva, en cuanto a las funciones del transmisor molecular 60a sean ejecutadas.

De acuerdo con la primera y segunda realizaciones de la invención, puede lograrse un sistema de comunicación molecular con buena capacidad de control de la transmisión de información con un rango más amplio de aplicaciones para transmisión de datos in vivo al cual no puede aplicarse un sistema de comunicaciones convencional o para comunicación entre un receptor y transmisor a escala molecular.

Debido a que el sistema de comunicación molecular es impulsado y operado por energías químicas para codificar y transmitir información en moléculas a nanoescala, el consumo de energía se reduce grandemente en comparación con los sistemas de comunicación convencionales, mientras que la densidad de información se incrementa notablemente.

Además, los fenómenos bioquímicos o status que se presentan en el lado de la transmisión pueden ser transmitidos y reproducidos en el lado de la recepción utilizando moléculas a diferencia de los sistemas de comunicación convencionales, y puede proveerse una forma novedosa de comunicación con base en reacciones bioquímicas.

Esta solicitud internacional reivindica el beneficio de la fecha de prioridad de la solicitud de patente japonesa # 2005-063105 presentada el 7 de marzo de 2005.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de comunicación molecular (2) caracterizado por:
- un transmisor molecular (60) para transmitir una molécula de información (55) en el cual se codifica información prescrita;
- 10 un receptor molecular (70) para recibir la molécula de información; y
un canal de transmisión de moléculas (50) que se extiende entre el transmisor molecular y el receptor molecular,
donde el transmisor molecular incluye:
- 15 un codificador de información de moléculas (65) configurado para codificar la información prescrita en la molécula para producir la molécula de información;
- un generador de moléculas marcadas (61) configurado para generar una molécula marcada (56) usada para identificar el receptor molecular al cual se direcciona la molécula de información; y
- un emisor de moléculas (67) configurado para generar la molécula de información y la molécula marcada al canal de transmisión de moléculas.
- 20 2. El sistema de comunicación molecular de la reivindicación 1, donde el transmisor molecular incluye:
- un primer transmisor molecular (60a) que tiene el generador de moléculas marcadas (61) y un primer emisor de moléculas (67a) para emitir la molécula marcada; y
- 25 un segundo transmisor molecular (60b) que tiene el codificador de información de moléculas (65) y un segundo emisor de moléculas (67b) para emitir la molécula de información,
donde el segundo transmisor molecular tiene adicionalmente un detector de moléculas marcadas (68) para detectar la molécula marcada emitida por el transmisor molecular, y el segundo emisor de moléculas emite la molécula de información al detectar la molécula marcada.
- 30 3. El sistema de comunicación molecular de la reivindicación 1, donde el transmisor molecular incluye:
- un primer transmisor molecular que tiene el generador de moléculas marcada y un primer emisor de moléculas para emitir la molécula marcada; y
- 35 un segundo transmisor molecular que tiene el codificador de información de moléculas y un segundo emisor de moléculas para emitir la molécula de información,
donde el segundo transmisor molecular tiene adicionalmente un iniciador de la emisión de moléculas marcadas (69) para instruir al primer transmisor molecular para emitir la molécula marcada cuando emita la molécula de información.
- 40 4. El sistema de comunicación molecular de la reivindicación 1, donde el canal de transmisión de moléculas es una ruta de flujo, y el emisor de moléculas emite la molécula marcada (56) y la molécula de información (55) de tal forma que la molécula marcada y la molécula de información se enlazan una a otra dentro o fuera del transmisor molecular de tal forma que permita que la molécula de información sea transportada al receptor molecular por medio de la molécula marcada.
- 45 5. El sistema de comunicación molecular de la reivindicación 1, donde el receptor molecular (70) comprende:
- una unidad receptora de moléculas marcadas (71) configurada para recibir una combinación de la molécula marcada y la molécula de información, y tomar la molécula de información hacia el receptor molecular; y
- 50 un descodificador de información molecular (72) configurado para descodificar la molécula de información.
6. Un método de comunicación molecular caracterizado por las etapas de:
- 55 en un transmisor molecular (60), generar una molécula de información 55 en la cual se codifica información prescrita y una molécula marcada (56) capaz de identificar un receptor molecular al cual está dirigida la molécula de información; emitir la molécula de información y la molécula marcada desde el transmisor molecular a un canal de transmisión de moléculas (50) de tal forma que la molécula de información y la molécula marcada se combinen una con otra dentro o fuera del transmisor molecular;
- 60 transportar la combinación de la molécula de información y de la molécula marcada al receptor molecular (70) a lo largo del canal de transmisión de moléculas; y
recibir la combinación de la molécula de información y la molécula marcada en el receptor molecular.
7. El método de comunicación molecular de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente las etapas de:
- 65 en el transmisor molecular, monitorizar la emisión de la molécula marcada; y
emitir la molécula de información disparada por la detección de la emisión de la molécula marcada.

5 **8.** Método de comunicación molecular de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente la etapa de:
en el transmisor molecular, instruir la emisión de la molécula marcada cuando se emite la molécula de información.

10 **9.** El método de comunicación molecular de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente las etapas de:
tomar la molécula de información transportada y recibida junto con la molécula marcada en el receptor molecular; y
descodificar la molécula de información.

FIG.1

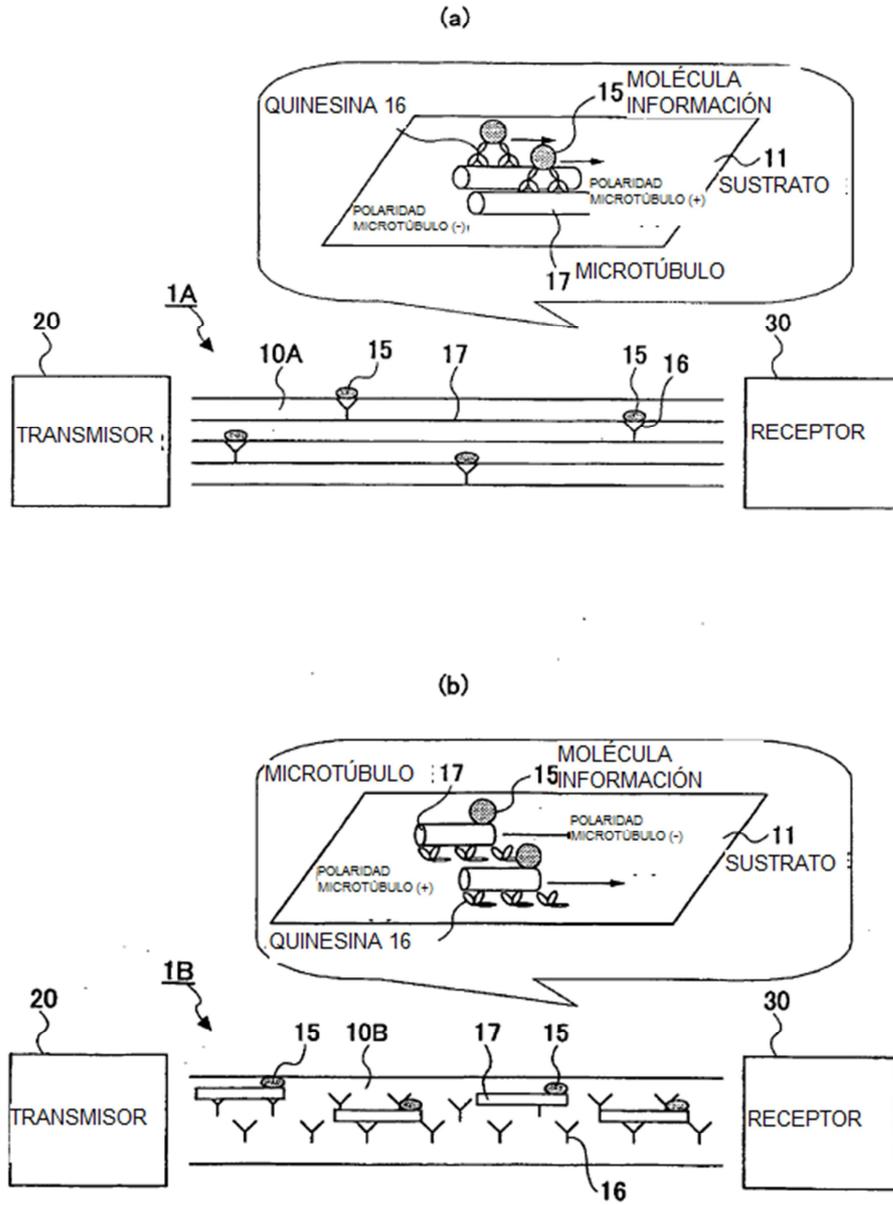


FIG.2

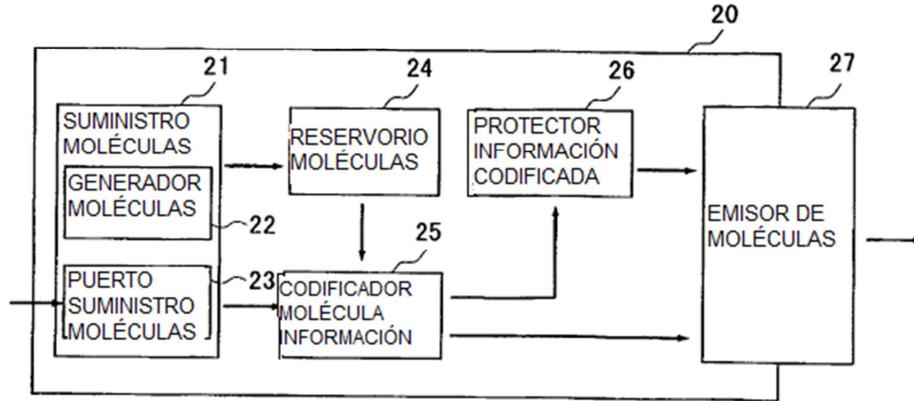


FIG.3

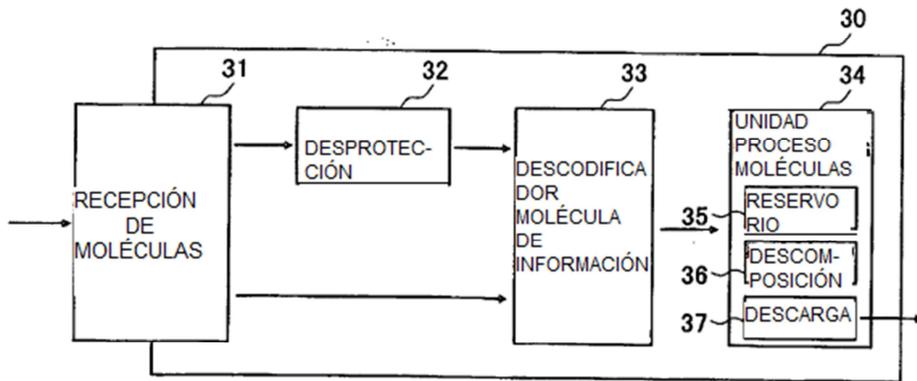


FIG.4

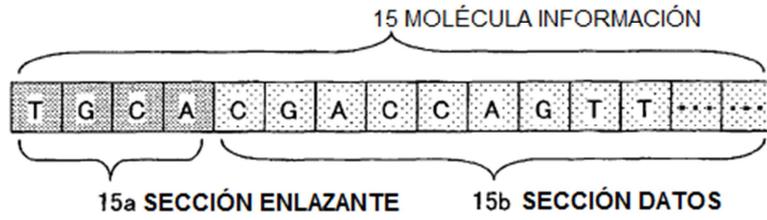


FIG.5



FIG.6

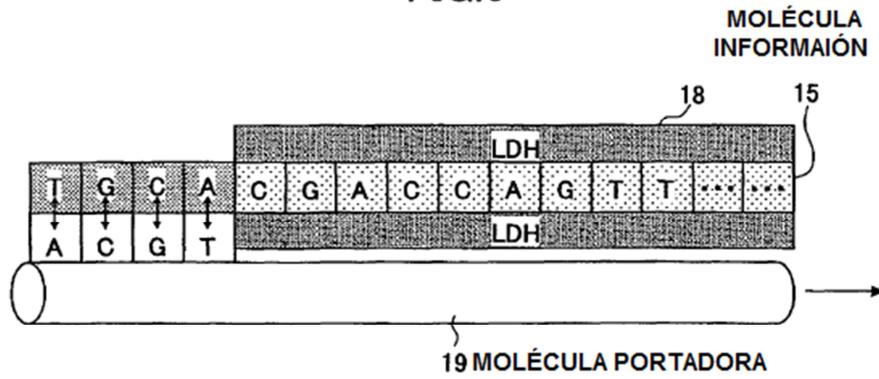
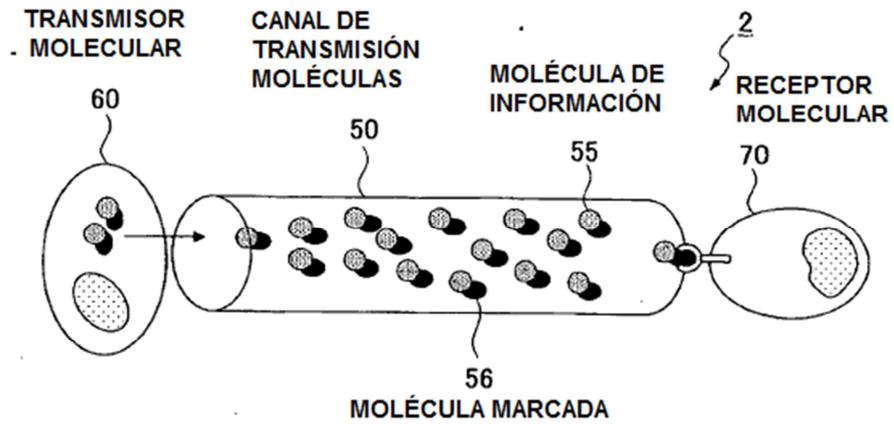


FIG.7



5

FIG.8

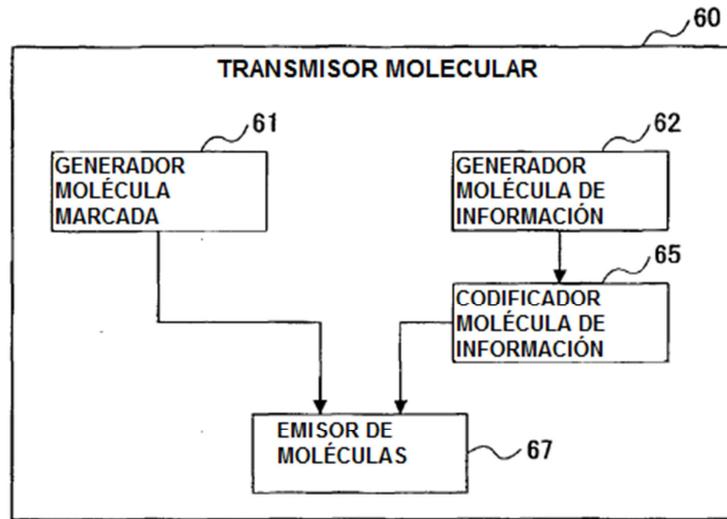


FIG.9

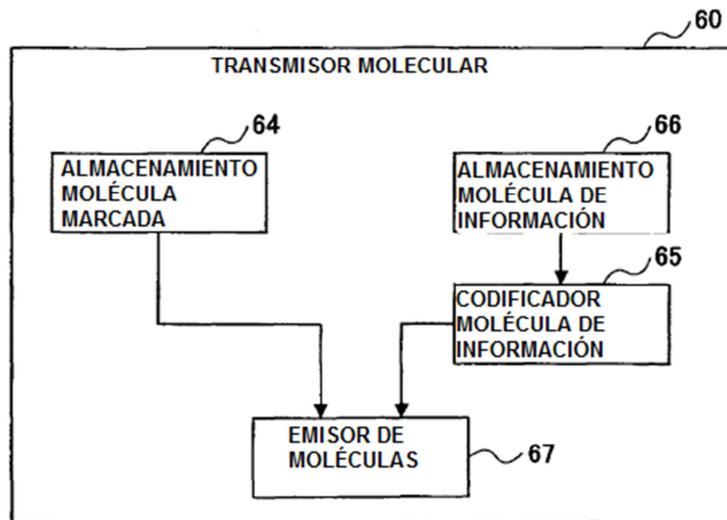
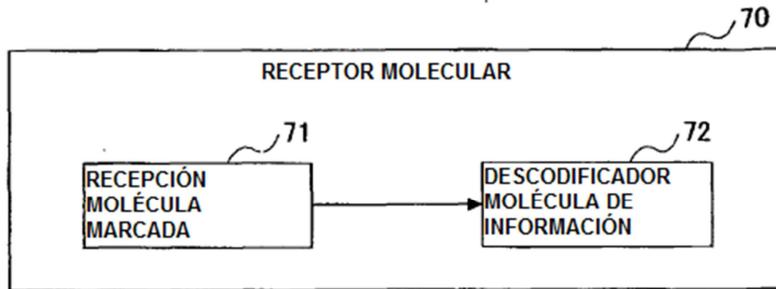


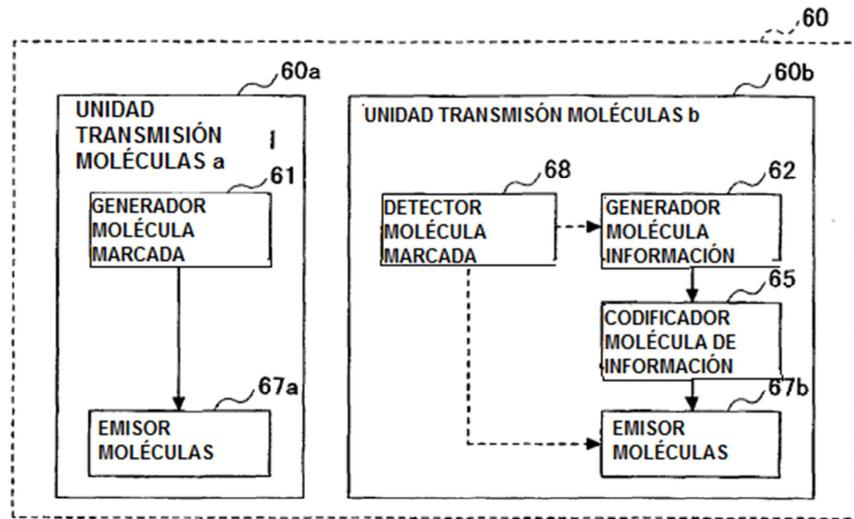
FIG.10



5

FIG.11

(a)



(b)

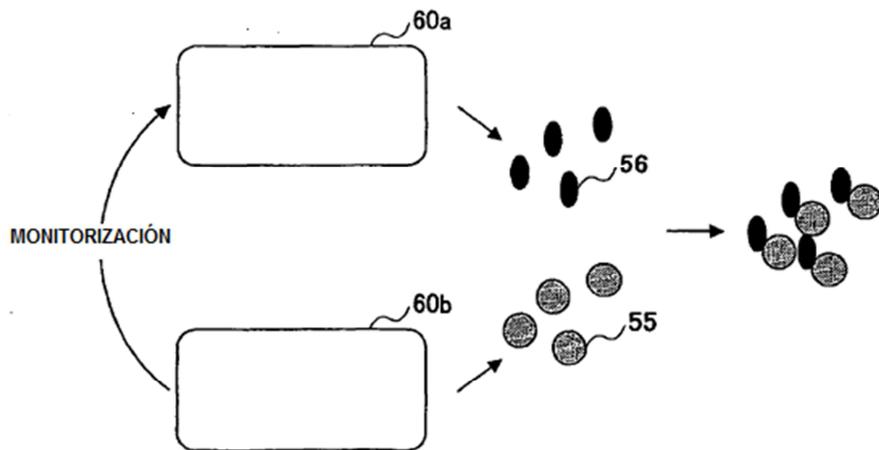


FIG.12

