

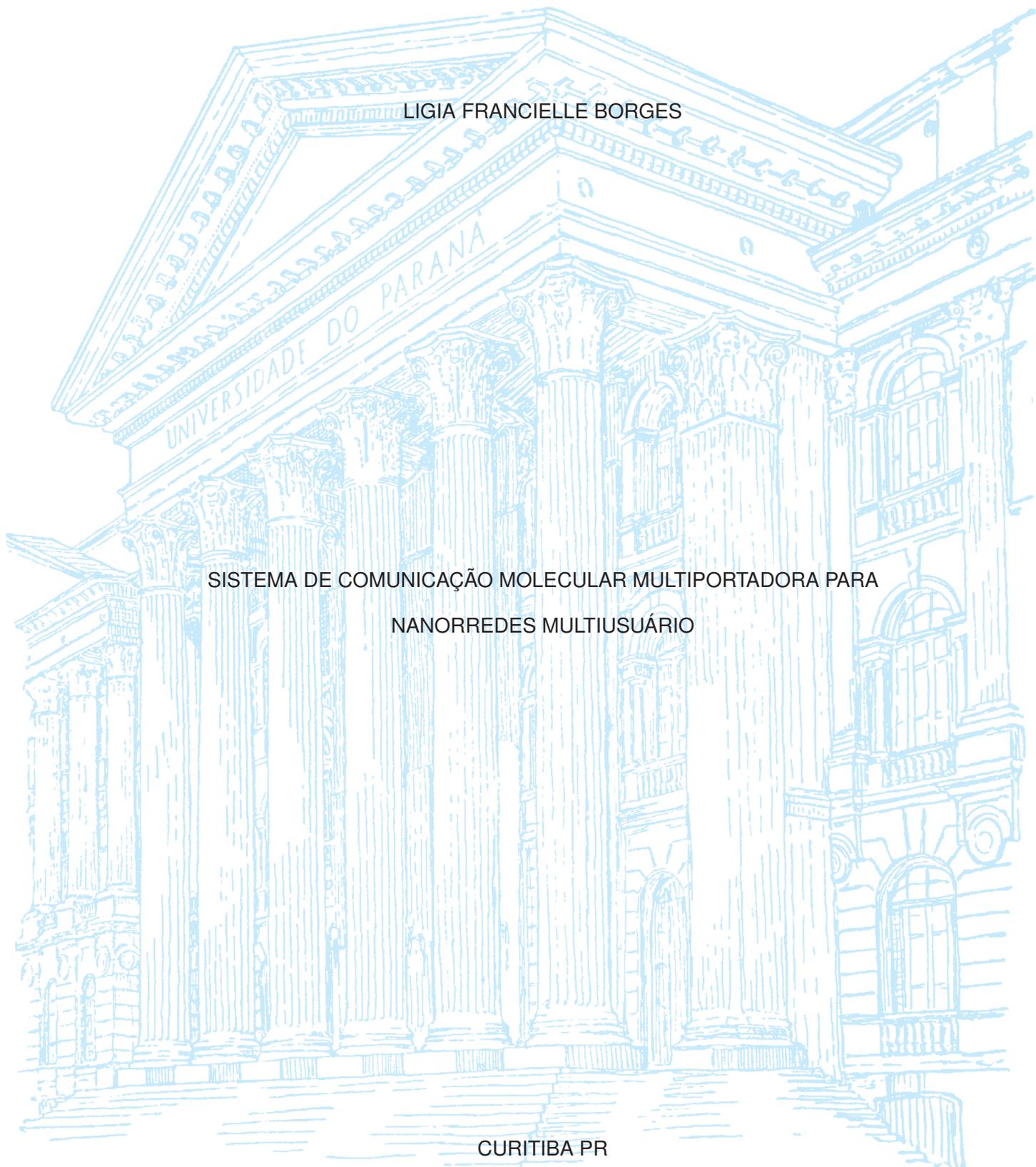
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LIGIA FRANCIELLE BORGES

SISTEMA DE COMUNICAÇÃO MOLECULAR MULTIPORTADORA PARA
NANORREDES MULTIUSUÁRIO

CURITIBA PR

2022



LIGIA FRANCIELLE BORGES

SISTEMA DE COMUNICAÇÃO MOLECULAR MULTIPORTADORA PARA
NANORREDES MULTIUSUÁRIO

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciência da Computação no Programa de Pós-Graduação em Informática, Setor de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: *Ciência da Computação*.

Orientador: Profa. Dra. Michele Nogueira Lima.

Coorientador: Prof. Dr. Michael Taynnan Barros.

CURITIBA PR

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Borges, Ligia Francielle

Sistema de comunicação molecular multiportadora para nanorredes multiusuário / Ligia Francielle Borges. – Curitiba, 2022.
1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Informática.

Orientador: Michele Nogueira Lima

Coorientador: Michael Taynnan Barros

1. Sistemas de transmissão de dados. 2. Comunicação molecular. 3. Nanorredes. 4. Cálculo. 5. Inositol Trifosfato. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Informática. III. Lima, Michele Nogueira. IV. Barros Michael Taynnan. V. Título.

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação INFORMÁTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LIGIA FRANCIELLE BORGES** intitulada: **Sistema de Comunicação Molecular Multiportadora para Nanorredes Multiusuário**, sob orientação do Prof. Dr. MICHELE NOGUEIRA LIMA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 24 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica
28/03/2022 16:08:03.0
MICHELE NOGUEIRA LIMA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
04/04/2022 11:07:52.0
OMAR PARANAIBA VILELA NETO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Assinatura Eletrônica
28/03/2022 15:56:03.0
CARLOS DANILO MIRANDA REGIS
Avaliador Externo (INSTITUTO FEDERAL DA PARAIBA)

Assinatura Eletrônica
28/03/2022 12:02:47.0
ALDRI LUIZ DOS SANTOS
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha família, meus pais, irmãos, avós e amigos pelo amor, apoio, incentivo e por compreenderem minhas ausências. Ao meu companheiro de todas as horas Fernando Nakayama, que sempre me apoiou e acreditou em mim.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente eu gostaria de agradecer às pessoas que tornaram esta tese possível. Agradeço a minha orientadora, Prof.^a Michele Nogueira por me receber como aluna de doutorado no seu laboratório, pelo ensinamento, dedicação e apoio prestados durante a execução de cada etapa deste trabalho, muito obrigada! Eu realmente aprendi muito com você. Ao meu coorientador Prof. Michael T. Barros, também pela dedicação, paciência, amizade e por prontamente me ajudar sempre que o procurei. À Universidade Federal do Paraná pela oportunidade de realizar essa formação acadêmica e a CAPES, pelo apoio concedido para o desenvolvimento desse trabalho.

A todos os amigos e colegas de laboratório, Agnaldo Batista, Gustavo Oliveira, Paulo Lenz, Benevid Silva, Bruno Cremonesi, Arthur Gracete, Carlos Pedroso, Igor Steuck, Yan Uehara, Giovanni Rosa, Danilo Possati, Cainã Passos, Diego, Anderson Neira, Alex Medeiros, Andressa Vergut, Nelson Prates, Euclides, Bruno Schwengber, Uelinton Brezolin e Mateus Peloso. Agradeço também ao professor Aldri Santos por seus conselhos e sempre compartilhar artigos importantes para meu tema de pesquisa. Ao Prof. Marcos Zanata por disponibilizar parte do seu tempo para acolher os alunos da pós-graduação através do grupo de meditação. As práticas de Zazen me ajudaram muito durante a pandemia. Deixo meu agradecimento a todos os demais colegas dos Labs vizinhos, em especial, para Renato Melo, Carol Moreira e Ludmilla Galvão.

Agradeço a toda minha família, pela confiança e motivação, em especial, Fernando, Peter, Olivia, Lori, Luiz, Misue, Lucas e Laysa. Aos amigos, Rosângela Batista, Julia Miranda, Marcela Marques, Gabriela Michelin, Maia Jr., Miguel, Danna Sampaio, Flávia e Juliana Roberto pela força e pela vibração em relação a esta jornada. Por fim, agradeço a todos que, com boa intenção, colaboraram direta ou indiretamente para a realização e finalização deste trabalho.

RESUMO

Os avanços em bioengenharia e nanotecnologia proporcionaram o surgimento de dispositivos com dimensões de uma célula, capazes de detectar e agir sobre seu ambiente. Entretanto devido à baixa capacidade computacional desses dispositivos, é um grande desafio prover a comunicação sintética entre eles. Abordagens promissoras para a engenharia da comunicação de dados nas nanorredes são inspiradas nos sistemas biológicos. Um exemplo é a troca de informação entre células que se baseia na transformação, propagação e recepção de moléculas através de processos bioquímicos e físicos, seguindo o paradigma de comunicação molecular (CM). Nas células, os componentes naturais são semelhantes às partes dos sistemas de comunicação de dados (e.g., transmissor, codificação e memória). Na literatura, as redes baseadas em sinalização celular focam em abordagens de usuário simples e modelagem do canal com portadora única de informação (geralmente baseada na molécula de cálcio – Ca^{2+}), o que traz avanços no campo de pesquisa das CM, mas ainda exige melhorias visto que as análises apontam o baixo desempenho e capacidade de comunicação. A baixa taxa de transmissão de dados é uma característica natural da CM sendo causada por diversos fatores incluindo o excesso de ruído molecular. Este trabalho visa preencher as necessidades deste novo paradigma de rede fornecendo os blocos básicos para o desenvolvimento de um sistema de comunicação molecular multiportadora para nanorredes multiusuário baseadas em sinalização celular. Como as células naturais exibem uma variedade de moléculas, o uso da diversidade molecular é defendida como alternativa para melhorar o desempenho da comunicação. Neste sentido, este manuscrito apresenta a tese de que empregar múltiplas moléculas beneficia a comunicação sintética entre bio-dispositivos incorporados aos tecidos celulares. As estratégias de comunicação devem respeitar as características biológicas dos meios de transmissão visto que as abordagens tradicionais são inviáveis para o sistema proposto. A comunicação multiportadora objetiva um melhor desempenho que a transmissão com portadora única. O controle de erro adaptativo visa mensurar e lidar com os ruídos da CM e o controle de acesso ao meio promover a implementação de um sistema de CM em que diversos bio-dispositivos se comuniquem independentemente e de forma controlada visando minimizar a interferência co-canal. Para verificar a viabilidade da tese, foram realizados estudos para a caracterização matemática da comunicação natural e validação das técnicas propostas considerando um ambiente semelhante ao celular. Sem perda de generalidade, a proposta foi investigada considerando as células astrócitos e moléculas de Ca^{2+} e inositol trifosfato – IP_3 . Os resultados demonstram que os blocos básicos com técnicas que recorrem à diversidade molecular beneficiam a CM em termos de capacidade, redução do path loss e probabilidade de erro (cerca de 10% comparado com o uso de portadora única) validando a tese definida.

Palavras-chave: Comunicação Molecular Multiportadora, Nanorredes, Sinalização de Ca^{2+} e IP_3 .

ABSTRACT

Advances in bioengineering and nanotechnology have led to the emergence of cell-sized devices capable of detecting and acting on their environment. However, due to the low computational capacity of these devices, it is a great challenge to provide synthetic communication between them. On the other hand, biological systems inspire promising approaches to engineering data communication in nanonetworks. An example is the exchange of information between cells based on the transformation, propagation, and reception of molecules through biochemical and physical processes, following the molecular communication (MC) paradigm. In cells, the natural components are similar to the parts of data communication systems (e.g., transmitter, encoding, and memory). In the literature, cell signaling-based networks focus on single-user and single-carrier approaches (based on calcium – Ca^{2+}), which brings advances in the field of MC research, but it still requires improvements as the results of the analyses point to low communication performance. The low data transmission rate is a natural feature of MC, caused by stochastic information propagation and excess molecular noise. This work aims to fulfill the needs of this new network paradigm by providing a theoretical model of the building blocks for the development of multi-user and multi-carrier cell signaling-based molecular communication. As natural cells exhibit a variety of molecules, the use of molecular diversity is advocated as an alternative to improve communication performance. Thus, this manuscript presents the thesis that employing multiple molecules benefits the synthetic communication between bio-devices incorporated into cellular tissue. The multi-carrier communication aims to perform better than single-carrier transmission. The adaptive error control seeks to achieve a reliable MC system. The medium access control promotes the implementation of a molecular communication system in which several bio-devices communicate independently and in a controlled way to minimize interference. To verify the feasibility of this thesis, studies were carried out to mathematically characterize the components of natural communication and the cellular environment. The MC proposal was investigated without loss of generality, considering astrocyte cells and Ca^{2+} and inositol triphosphate (IP_3) molecules. The results demonstrate that the building blocks with molecular diversity techniques benefit the communication in terms of capacity and path loss and improve up to 10% of the error probability, validating the hypothesis.

Keywords: Multi-Carrier Molecular Communication, Nanonetworks, Ca^{2+} and IP_3 Signaling.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Nanomáquina natural F0F1-APT e nanomáquina sintética Tubulina (Fredy et al., 2017)	23
2.2	Tipos de comunicação	25
2.3	Sistema de comunicação em nanoescala baseado em uma nanomáquina transmissora, um canal de comunicação e uma nanomáquina receptora.	26
2.4	Comunicação molecular baseada em difusão livre.	30
2.5	Componentes das junções comunicantes entre duas células adjacentes	31
2.6	Representação de um sistema de comunicação baseado em neurônios.	33
2.7	Representação de um sistema de comunicação baseado em bactérias.	34
2.8	Nanomotor cinesina carregando uma carga sobre um microtúbulo	35
2.9	Representação de um sistema CM baseado em difusão livre e seus ruídos	38
2.10	Representação de um sistema de CM baseado em sinalização celular e ruídos.	38
3.1	Comunicação molecular multiportadora.	52
3.2	Diagrama de blocos da sinalização celular em astrócitos.	54
3.3	Representação das áreas de armazenamento e processos de sinalização dentro da célula.	55
3.4	Junções comunicantes e possíveis estados	56
3.5	Representação de um tecido celular de multicamadas, onde cada camada contém uma matriz de células. Ambas as reações (P1 e P2) dentro das células e o processo de difusão para as células vizinhas são mostrados	58
3.6	Representação do algoritmo estocástico	59
4.1	Comparação entre as técnicas de modulação tradicionais e técnicas de modulação molecular utilizadas neste trabalho e representação da codificação com portadora única e multiportadora	64
4.2	Comunicação molecular multiportadora, funcionalidades e etapas do desenvolvimento	67
4.3	Entidades da rede.	67
4.4	Sinalização molecular multiportadora de IP_3 e Ca^{2+}	68
4.5	Informação mútua (entropia de Shannon)	71
4.6	Oscilação de concentração no transmissor e receptor	72
4.7	Comparação entre Ca^{2+} e IP_3 para o ganho do canal em função da distância e comparação entre Ca^{2+} e IP_3 para a capacidade fim-a-fim em função da distância	73
4.8	Path loss e capacidade fim-a-fim em função da distância	74

4.9	Oscilação da concentração espaço-temporal molecular no Tx e Rx e o ruído intracelular.	75
4.10	Path loss e Capacidade fim-a-fim em função da distância	75
5.1	Classificação do controle de erro: tipos de ruídos e técnicas.	77
5.2	Etapas do controle de erro	80
5.3	Técnica para prevenção de erro	82
5.4	Etapas da retransmissão adaptativa realizadas do lado do transmissor	83
5.5	Canal com apagamento binário	84
5.6	Representação da modulação por tipo de partícula (Molecular Shift Keying — MSK)	84
5.7	Relação sinal-ruído e probabilidade de erro	85
5.8	Comparação entre cálcio e IP ₃ para capacidade fim-a-fim em função da distância	86
5.9	Comparação entre os diferentes ruídos espaciais acumulados de Ca ²⁺ gerados em células próximas aos nós fonte e destino	87
5.10	Comparação entre os ruídos espaciais acumulados de IP ₃ produzidos em células próximas ao nó fonte e nó destino nos tecidos saudáveis e reativos	87
5.11	Relação sinal-ruído em tecido saudável e células reativas	88
5.12	Path loss e probabilidade de erro em relação ao sinal-ruído	89
6.1	Visão geral da Internet das bionano-coisas composta por diferentes nanorredes baseadas em células artificiais e uma interface bio-cibernética	92
6.2	Características dos beacons	93
6.3	Estados de transições para os nós transmissores	94
6.4	Sincronização entre nanomáquinas.	95
6.5	Concentração espaço-temporal de moléculas no Tx e Rx, ruído intracelular, atraso e capacidade fim-a-fim	96
6.6	tempo de convergência x tamanho da rede e probabilidade de erro de Bit.	98
7.1	Principais contribuições	100

LISTA DE TABELAS

2.1	Compilação de características de diferentes tipos de sinalização celular (Bradshaw e Dennis, 2009; Jamali et al., 2019; Kuscu et al., 2019)	33
3.1	Modelagem da comunicação	51
4.1	Esquemas de modulação para a comunicação molecular	65
4.2	Parâmetros de simulação	69

LISTA DE ACRÔNIMOS

ATP	Adenosina Trifosfato
ASK	Amplitude Shift Keying (Chaveamento por Mudança em Amplitude)
AWGN	Additive white Gaussian noise Ruído Branco Gaussiano Aditivo aditivo
BEC	Backward Error Correction (Correção de Erro por Retorno)
BMoSK	Binary MoSK (Binário MoSK)
CIR	Channel Impulse Response (Resposta ao Impulso do Canal)
CM	Comunicação Molecular
CSMA/CA	Carrier Sense Multiple Access with Collision Avoidance (Acesso Múltiplo com Verificação de Portadora e Prevenção de Colisão)
CSK	Concentration Shift-Keying (Chaveamento por Concentração)
FSK	Frequency-Shift keying (Chaveamento de Frequência)
FEC	Forward Error Control
HFC	Hidrofluorcarbonetos
IP3	Inositol Trifosfato
IM	Impulse Modulation (Modulação por Impulso)
LANs	Local Area Networks
MAC	Media Access Control (Controle de Acesso de Meio)
MHz	Megahertz
M-PAM	Multilevel Pulse Amplitude Modulation (Modulação em Amplitude Multinível)
MTSK	Molecular Transition Shift keying (Chaveamento de mudança de transição molecular)
MFSK	Molecular Frequency Shift Keying (Chaveamento de Mudança de Frequência Molecular)
MSK	Molecular Shift Keying

	(Molecular Liga-Desliga)
OOK	On-Off-keying (Chaveamento Liga-Desliga)
PAM	Pulse Amplitude Modulation (Amplitude do Pulso)
PPM	Pulse Position Modulation (Modulação por posição de Pulso)
PSK	Phase Shift Keying (Mudança em Fase)
PPM	Pulse Amplitude Modulation (Modulação de Amplitude de Pulso)
QPSK	Quadrature Phase Shift Keying (Modulação de Amplitude em Quadratura)
RTS/CTS	Request to Send / Clear to Send (Requisição para Enviar/ Livre para Enviar)
RTT	Round Trip time (Tempo de Ida e Volta)
SA-T	Signal Attenuation with Timer (Atenuação de Sinal com Tempo)
SINR	Signal-to-Noise-plus-Interference Ratio (Níveis de Interferência)
TCP/IP	Transport Control Protocol / Internet Protocol (Protocolo de Controle Transporte / Protocolo de Internet)

LISTA DE SÍMBOLOS

C_{cy}	Concentração de Ca^{2+} no citosol
C_{er}	Concentração de IP_3
IP	Fluxo de Ca^{2+} do espaço extracelular para o citosol
X_0	Vazamento do retículo para o citosol
k_o	Taxa de efluxo de Ca^{2+} do citosol para espaço extracelular
l_f	Vazamento do retículo para o citosol
k_{deg}	Degradação do IP_3
M_2	Fluxo máximo de Ca^{2+} no processo
M_p	Fluxo máximo de Ca^{2+} no processo e p coeficiente de Hill
k_p	Fluxo para calculo da produção de IP_3
n	Hill coeficiente
k_I	Variável de ativação de IP_3
k_A	Variável de inibição de IP_3
M_3	Valor máximo do fluxo de Ca^{2+} no citosol
m	Hill coeficiente
$D_{Ca^{2+}}$	Coefficiente de difusão Ca^{2+}
D_{IP_3}	Coefficiente de difusão IP_3
λ	Sensibilidade de uma junção à voltagem juncional
ϑ_j	Taxa de abertura do gap
$A\gamma$	Sensibilidade da junção à voltagem juncional (aberto)
$A\beta$	Sensibilidade da junção à voltagem juncional (fechado)
k_{mR}	Taxa máxima de produção de IP_3 mediada pelo metabotrópico
k_d	Receptor metabotrópico
$V_{PLC\beta}$	Produção de IP_3 induzida por receptores metabotrópicos
$V_{PLC\delta}$	Produção do IP_3 através da proteína PLC
$V_{IP_3(K_{deg})}$	Taxa de degradação IP_3
NaV_{cyt}	Volume do citosol
$A\beta$	Beta-amilóide
$5 - HT$	5-hidroxitriptamina
iR	Ativação do receptor ionotrópico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	MOTIVAÇÃO	17
1.2	PROBLEMA	18
1.3	HIPÓTESE E OBJETIVOS	19
1.4	CONTRIBUIÇÕES	20
1.5	ORGANIZAÇÃO DO TEXTO	22
2	FUNDAMENTOS	23
2.1	REDES DE MICRO E NANOESCALA	23
2.1.1	Nanorredes Baseadas em Ondas Eletromagnéticas	26
2.1.2	Nanorredes Baseadas em Ondas Acústicas	27
2.1.3	Nanorredes Baseadas em Comunicação Molecular	28
2.2	ASPECTOS DA ENGENHARIA DE COMUNICAÇÃO PARA NANOCOMUNICAÇÕES	35
2.2.1	Técnicas de Modulação / Codificação	36
2.2.2	Fontes de Ruído na Comunicação Molecular	37
2.2.3	Arquiteturas para Nanorredes	39
2.2.4	Protocolos	41
2.3	APLICAÇÕES	42
2.3.1	Tecnologia da Informação	42
2.3.2	Medicina	43
2.3.3	Neurociência	45
2.4	RESUMO	46
3	COMUNICAÇÃO MOLECULAR	47
3.1	TRABALHOS RELACIONADOS	47
3.2	SISTEMA DE COMUNICAÇÃO MOLECULAR PARA REDES DE SINALIZAÇÃO CELULAR	50
3.3	MODELOS	53
3.3.1	Modelo da Sinalização Celular Molecular	53
3.3.2	Modelagem da Junção Comunicante	55
3.3.3	Modelo da Difusão Molecular	57
3.3.4	Modelo 3D do Tecido Astrócito	57
3.3.5	Modelo Estocástico para Escolha das Reações	58
3.4	MODELAGEM DOS RUÍDOS	59
3.4.1	Ruído Intracelular e Intercelular — Células Saudáveis	59

3.4.2	Ruído Produzido por Células Reativas	60
3.5	RESUMO	62
4	CODIFICAÇÃO MOLECULAR	63
4.1	TRABALHOS RELACIONADOS	63
4.2	CODIFICAÇÃO PARA A SINALIZAÇÃO CELULAR.	66
4.3	CENÁRIO DE AVALIAÇÃO	68
4.3.1	Métricas	68
4.3.2	Ganho do Canal	68
4.3.3	Perda de Caminho	69
4.3.4	Capacidade do Canal	70
4.4	RESULTADOS.	72
4.4.1	Análise dos Canais de IP3 e Cálcio — Única Portadora	72
4.4.2	Impacto de Multipotadoras em Canais Moleculares	74
4.4.3	Comunicação Molecular Multiportadora com Ruído Intracelular e Intercelular	74
4.5	IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE	76
4.6	RESUMO	76
5	CONTROLE DE ERRO	77
5.1	TRABALHOS RELACIONADOS	77
5.2	CONTROLE DE ERRO PARA SINALIZAÇÃO CELULAR	80
5.2.1	Prevenção de Erro com Verificação de Paridade para Canais com Ruídos Intracelular e Intercelular	81
5.2.2	Controle de Erro com Retransmissão Adaptativa.	82
5.3	AVALIAÇÃO	85
5.3.1	Análise da Técnica de Prevenção de Erro em Tecidos Saudáveis	85
5.3.2	Análise do Controle de Erro com Retransmissão Adaptativa em Tecidos Saudáveis e Reativos com Ruído Espacial	86
5.4	IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE	89
5.5	RESUMO	89
6	CONTROLE DE ACESSO AO MEIO	90
6.1	TRABALHOS RELACIONADOS	90
6.2	MODELO DA REDE MULTIUSUÁRIO NA SINALIZAÇÃO CELULAR	91
6.3	PROTOCOLO DE SINCRONIZAÇÃO.	92
6.4	AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO	95
6.4.1	Resultados	96
6.5	IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE	98
6.6	RESUMO	98

7	CONCLUSÃO	99
7.1	PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES	99
7.2	LIMITAÇÕES E TRABALHOS FUTUROS	101
7.3	PUBLICAÇÕES	102
	REFERÊNCIAS	104

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é a aplicação da nanociência que explora o processamento e a manipulação de matéria em escala atômica e molecular. Esta ciência atua no estudo e no desenvolvimento de materiais e componentes que geralmente medem entre uma a algumas centenas de nanômetros. Esses materiais são utilizados em diversos produtos (e.g., tecidos impermeáveis, antibacterianos ou antivirais e componentes para processadores gráficos), mas prometem potencializar a fabricação de nanodispositivos inovadores que impulsionarão uma nova classe de aplicação e serviço em diversas áreas. Nos últimos anos, a comunidade científica observou o advento das nanomáquinas sintéticas. Sir Fraser Stoddart (vencedor do prêmio Nobel de química de 2016) apresentou uma nanomáquina com quatro motores moleculares que desempenham o papel de rodas e são capazes de realizar movimentos unidirecionais quando expostas à luz ultravioleta (Richard Van Noorden, 2016). Em seguida Frey et al. (2017) apresentaram uma nanomáquina sintética que armazena energia da luz para alimentar uma resposta mecânica específica. Recentemente pesquisadores criaram em laboratório robôs biológicos híbridos (i.e., organismo biológico e sintético) com capacidade de reprodução, mas, em vez de se dividir como acontece nos organismos vivos mais simples, os robôs denominados pais saem em busca de materiais para montarem novos indivíduos, os quais após o seu desenvolvimento, realizam a mesma tarefa programada para os robôs pais (Kriegman et al., 2021).

Apesar dos avanços, as propriedades da nanoescala limitam o potencial das nanomáquinas quando atuam isoladamente. Individualmente, esses dispositivos executam somente funções muito simples, além de possuírem restrições no processamento, armazenamento de dados e energia (Peplow, 2015). Uma forma de contornar essas limitações é viabilizar a comunicação controlada entre as nanomáquinas formando uma rede, o que permite o trabalho coordenado e a realização de tarefas mais complexas. Em um cenário em que uma nanomáquina recorre às propriedades de nanomateriais e nanopartículas para reconhecer e medir novos tipos de eventos, como a presença de compostos químicos ou agentes infecciosos, como vírus ou bactérias nocivas, por exemplo, a informação detectada pela nanomáquina deve ser transmitida para outra máquina antes de chegar ao mundo externo (Peplow, 2015).

Para o advento de aplicações que prometem novas soluções para diversas áreas, incluindo cuidados de saúde, a biotecnologia ou militares, a comunidade de redes de computadores tem uma função fundamental em desenvolver as redes de comunicações em nanoescala assim como criar protocolos para viabilizar o acesso eficiente às informações dessa escala. Uma evolução natural para prover esta comunicação de dados seria através de ondas eletromagnéticas, tal como ocorre nas redes de sensores, Internet das Coisas e outras. Entretanto, como essa tecnologia não está necessariamente ligada somente a transmissão de informação por ondas eletromagnéticas, mas também por ondas acústicas e moleculares, todo o conceito de redes de comunicações deve ser avaliado e possivelmente reformulado para acomodar a nova tecnologia.

Abordagens promissoras para a engenharia da comunicação de dados nas redes intracorporais são inspiradas nos sistemas biológicos (Nakano et al., 2013; Barros et al., 2018a). Um exemplo é a troca de informação entre células que se baseia na transformação, propagação e recepção de moléculas por meio de processos biofísicos seguindo o paradigma da comunicação molecular. Observa-se que, nas células, componentes naturais desempenham papéis fundamentais para a comunicação de dados, tais como transmissores, receptores, mecanismos de codificação, capacidade de memória, entre outros. Neste sentido, diferentes áreas como a física, biotecnologia, nanotecnologia e a tecnologia da informação vêm reunindo esforços para

analisar, modelar e, posteriormente, controlar o comportamento das comunicações moleculares. Entender as similaridades entre a interação das células biológicas e um sistema de comunicação de dados traz oportunidades para o desenvolvimento da comunicação sintética entre as nanomáquinas (Walsh et al., 2008). Este entendimento serve de modelo no projeto de uma comunicação de dados eficiente em uma rede intracorporal (Akyildiz et al., 2019b).

As comunicações em tecidos do corpo humano têm sido estudadas desde a proposta inicial do paradigma de comunicações moleculares para nanorredes biológicas. Nakano et al. (2005) imaginaram que os processos de sinalização das células do corpo humano poderiam ser usados para codificar informações com base na concentração de moléculas. Eles propuseram o uso do íon de cálcio, devido a sua abundância no corpo humano e pela sua utilização na comunicação natural entre células (sinalização celular) (Decrock et al., 2013). Desta forma, os pesquisadores se concentraram em estudar como usar o cálcio para a implementação das comunicações moleculares nos tecidos do corpo humano. Essa categoria de comunicação natural permite a propagação de moléculas dentro dos tecidos, as quais podem ser geradas por estimulação química, eletro ou mecânica, bem como ser detectada através de mecanismos de sensoriamento em níveis extremamente baixos de concentração de moléculas.

A biologia sintética é o campo de pesquisa interdisciplinar da engenharia que fornece um caminho viável para a realização prática das redes intracorporais com capacidade de comunicação molecular através da programação do código genético das células (Akyildiz et al., 2019b). Por meio da biologia sintética, os engenheiros têm projetado bio-dispositivos baseados em células com dimensões de milímetros a escala micrométrica/nanométrica (0,1-10 micrômetros) que são semelhantes aos dispositivos eletrônicos convencionais (Koucheryavy et al., 2021). Utilizar a sinalização celular nas redes intracorporais apresenta vantagens como o fato de ser bioinspirada e utilizar moléculas naturalmente presentes nos tecidos vivos para a comunicação de dados (Akyildiz et al., 2015). As redes baseadas em sinalização celular realizam tarefas diretamente no tecido. Os bio-dispositivos baseados em células acoplados ao tecido natural podem realizar o monitoramento de patologias associadas às falhas na comunicação celular que afetam o desempenho dos processos naturais das células (Blackiston et al., 2021). Um exemplo são as abordagens que fazem o uso das comunicações moleculares para a detecção de tumores. Dispositivos implantáveis com receptores moleculares sintéticos (i.e., desenvolvidos através da biologia sintética) melhoraram a eficiência e a precisão da detecção do câncer ao identificar a presença de moléculas associadas ao tumor na comunicação (Stephenson-Brown et al., 2015).

1.1 MOTIVAÇÃO

O surgimento das redes de micro e nanoescala (nanorredes), embora recente, permite que se imagine um grande impacto na sociedade. Estas redes têm como objetivo principal acessar e disseminar informações na escala nano (e.g., partículas moleculares como portadoras de informação) e de forma colaborativa executar tarefas através da rede a qual pertencem. Com essa mentalidade, essas redes podem compor de materiais, produtos e dispositivos inovadores que vão impulsionar uma nova classe de aplicação e serviço na biomedicina, no controle de qualidade na indústria e no monitoramento ambiental da água, solo e ar, bem como acessar informações em lugares de difícil acesso para humanos executar tarefas. Várias aplicações de nanotecnologia estão no campo da biomedicina. As comunicações moleculares prometem ser uma área que reúne tanto a engenharia eletromecânica e a tecnologia da informação como também a nanotecnologia e biotecnologia para uma reformulação das práticas médicas. Com o objetivo de trazer a personalização e a integração de diversas formas de diagnose, tratamento e cura de doenças, essa tecnologia de comunicação pode fazer com que falhas de comunicações

de sistemas biológicos celulares dentro do corpo humano, as quais são responsáveis por uma diversidade de patologias incluindo a insuficiência cardíaca e doenças cerebrais (e.g., isquemia, doença de Alzheimer), sejam detectadas com a ajuda de técnicas de nanotecnologia.

Assim, nanomáquinas e bio-dispositivos de micro e nanoescala podem ser implantados no corpo humano para monitorar glicose, sódio e colesterol, para detectar a presença de agentes infectantes, ou para identificar células de câncer (Akyildiz et al., 2015). A comunicação entre os dispositivos intracorporais possibilitará uma melhora na entrega de medicamentos inteligentes (do inglês, *smart drugs*), realizando a sua liberação no corpo de forma mais precisa e gradual. A comunicação molecular eficiente e confiável é essencial para o desenvolvimento das aplicações voltadas a saúde. Contudo ela depende do avanço de vários blocos básicos para alcançar um sistema de comunicação completo, como a codificação de informação, o controle de erro e o controle de acesso ao meio. A comunicação intracorporal é uma tecnologia em fase de amadurecimento e, como resultado, muitos desafios existem. A baixa taxa de transmissão de dados é uma característica natural da comunicação molecular. Para que os dispositivos e as nanorredes operem perfeitamente e de maneira segura, é necessário considerar o funcionamento da comunicação em nanoescala como um todo e os seus efeitos no tecido vivo. As estratégias para melhorar o desempenho e confiabilidade das redes baseadas em comunicação molecular devem respeitar as características biológicas dos meios de transmissão visto que as abordagens tradicionais são muito complexas para esse tipo de sistema.

1.2 PROBLEMA

A comunicação em micro/nanoescala tem dificuldades, dentre elas podem ser citadas: *(i)* o baixo poder de processamento, armazenamento de memória e de alimentação das nanomáquinas devido à miniaturização dos componentes; *(ii)* a dimensão extremamente pequena entre as nanomáquinas e a relação entre o tamanho da antena e o comprimento de onda do sinal; *(iii)* a degradação que limita a cobertura do sinal (i.e., causado por colisões de partículas, perda de moléculas, ruídos entre outros); *(iv)* as limitações impostas pelas características do ambiente molecular (e.g., comunicação unidirecional). Além dessas particularidades, as comunicações moleculares são conhecidas pelo seu baixo desempenho e capacidade de comunicação (Barros et al., 2015; Nakano et al., 2007; He et al., 2018). A baixa taxa de transmissão de dados é natural em sistemas de comunicação molecular sendo causada por diversos fatores incluindo o atraso de propagação da informação que ocorre de forma estocástica, bem como o excesso de ruído no ambiente que aumenta a probabilidade de erro (Barros e Dey, 2017).

Desenvolver comunicações moleculares confiáveis é desafiador. Os fatores que criam os ruídos diferem em cada canal fazendo com que cada esquema de propagação tenha suas próprias características e fontes de erro. Portanto, o gerenciamento do ruído nessas redes deve ser feito com base na caracterização da dinâmica do ambiente, i.e., características que aumentam o ruído como o comportamento estocástico das reações químicas e dos canais intercelulares, a distribuição espacial das células, a presença de patologias que afetam a comunicação entre outros. Embora as características do ambiente e comunicação molecular desafiem as aplicações intracorporais, uma grande oportunidade surge para o desenvolvimento de esquemas de comunicação confiáveis ou técnicas adaptativas para lidar com essas adversidades. As técnicas de comunicação para as redes intracorporais devem ser simples e adaptadas às particularidades da comunicação molecular, incluindo seu comportamento estocástico, os recursos escassos e as implicações fisiológicas que podem degradar o desempenho do sistema nos tecidos celulares.

Além disso, projetar sistemas de comunicação celular multiusuários (i.e., múltiplos transmissores e receptores) representa o progresso esperado para essas redes e de extrema

relevância, uma vez que nas redes intracorporais os dispositivos operarão no mesmo meio para realizar tarefas coordenadas. Contudo essa etapa ainda depende do avanço de vários fatores, como a sincronização entre as nanomáquinas e controle de acesso ao meio. Embora a comunicação molecular tenha sido amplamente estudada para tecidos celulares, a literatura não apresenta uma rede com todos os blocos fundamentais que apoiam a comunicação confiável em sistemas multiusuários baseados em sinalização celular.

1.3 HIPÓTESE E OBJETIVOS

A sinalização celular é uma das comunicações moleculares mais abundantes no corpo humano e responsável por diversos mecanismos regulatórios. As nanorredes baseadas em sinalização podem realizar tarefas diretamente no tecido celular. As patologias ocasionadas por falhas no processo de comunicação natural impulsionam o desenvolvimento de novas aplicações médicas como os sistemas de comunicação intracorporal. Conseqüentemente, este trabalho tem como objetivo prover os blocos básicos para o desenvolvimento de um sistema de comunicação molecular multiportadora para nanorredes multiusuário baseadas em sinalização celular. Visando alcançar os objetivos, formula-se a seguinte hipótese: *Empregar múltiplas moléculas beneficia a comunicação sintética entre bio-dispositivos incorporados aos tecidos celulares*. Esta hipótese tem como base a premissa de que as células apresentam uma variedade de moléculas e seus caminhos de sinalização correspondentes. Este trabalho defende o uso da diversidade de moléculas e dos relacionamentos estabelecidos para aprimorar o desempenho da comunicação. Para investigar a hipótese de forma consistente torna-se necessário elucidar quatro questões fundamentais. Cada questão investiga um aspecto particular para alcançar o sistema de comunicação molecular. As questões de pesquisa e uma breve descrição de seus objetivos são descritos a seguir:

1. *Quais moléculas portadoras de informação podem ser utilizadas como uma opção alternativa ao cálcio?*

Os trabalhos da literatura para redes baseadas em sinalização celular seguem a abordagem de única portadora de informação geralmente baseada na molécula de cálcio (Nakano e Liu, 2010; Heren et al., 2013; Barros, 2017; He et al., 2018). Apesar dos avanços no campo de pesquisa, as comunicações moleculares ainda necessitam melhorias de desempenho. Visando uma compreensão sobre a transmissão de dados em ambiente molecular, é necessário identificar e modelar o canal baseado em comunicação molecular natural e suas possíveis portadoras de informação para então analisar o uso da molécula alternativa. As células naturais apresentam uma variedade de espécies moleculares nos processos biológicos e de comunicação. Deve ser investigado se de fato as moléculas utilizadas pelas células são realmente viáveis para serem utilizadas na comunicação molecular sintética. Questiona-se também se qualquer molécula pode ser utilizada ou apenas aquelas com algum processo de controle permitem a codificação.

2. *A codificação multiportadora melhora a capacidade da comunicação molecular?*

A diversidade molecular pode ser o principal caminho para alcançar sistemas de comunicação molecular de baixa complexidade, como uma alternativa às técnicas complexas de processamento de sinais (e.g., demultiplexadores). Com o intuito de comprovar esta asserção, propõe-se modelar e investigar a comunicação molecular com codificação multiportadora a fim de extrair suas principais métricas de comunicação.

3. *Considerando ruído excessivo encontrado nos sistemas de comunicação molecular quais novos tipos de técnicas podem ser desenvolvidas para controlar o erro?*

Uma das principais limitações dos sistemas de comunicação molecular baseados em sinalização celular está no ruído inerente que afeta a capacidade de informação. Esse problema precisa ser resolvido com o desenvolvimento de novos esquemas de codificação e técnicas para o controle de erro. As soluções podem ser inspiradas em técnicas já disponíveis em redes convencionais e adaptadas para as características da comunicação natural. Essa etapa requer o levantamento das fontes de ruídos e erros que ocorrem no ambiente molecular. Inferir o estado atual do ruído no tecido é uma possível solução. As técnicas de controle de erro podem utilizar as informações coletadas do tecido para se adaptar de modo a melhorar o desempenho da comunicação.

4. *Como adaptar a comunicação multiusuário em ambiente celular na presença da interferência co-canal?*

Nas redes intracorporais a interferência da comunicação multiusuário (i.e., interferência co-canal resultante das moléculas emitidas por outros nós transmissores) causa erros ou falhas na comunicação, sendo primordial um protocolo para mitigar esse problema. Contudo os métodos de controle de acesso ao meio das redes convencionais não podem ser diretamente aplicados em redes moleculares. Isso é devido às restrições computacionais dos nanodispositivos e às características específicas do ambiente como a comunicação unidirecional da sinalização celular.

1.4 CONTRIBUIÇÕES

As contribuições desta tese são apresentadas a seguir:

- **Revisão bibliográfica sobre as necessidades, requisitos e técnicas propostas para lidar com os desafios da comunicação molecular.** Em relação à primeira contribuição, a revisão da literatura inclui os esforços no sentido de modelar a comunicação/sinalização natural e suas aplicações no desenvolvimento de uma comunicação artificial, bem como a identificação dos modelos de canais utilizados incluindo suas fontes de ruídos e quais técnicas de modulação, codificação e protocolos que podem ser aplicados em redes intracorporais. Como resultado, a pesquisa permitiu identificar questões em aberto e oportunidades de pesquisa para o desenvolvimento das redes moleculares de micro e nanoescala.
- **Modelo de rede para comunicação molecular multiportadora.** Com base na investigação dos requisitos e propostas existentes na literatura para o desenvolvimento das redes de micro e nanoescala, propõe-se um sistema de comunicação molecular baseado em canais de sinalização celular. O sistema de comunicação molecular proposto incorpora os seguintes processos: (a) codificação com multiportadora; (b) controle de erro; e (c) controle de acesso ao meio. A rede é composta de ambiente com múltiplos transmissores e receptores o que permite a comunicação multiusuário. As nanomáquinas são capazes de codificar/decodificar a informação com base na concentração de moléculas distintas (i.e., seguindo o princípio de sistema multiportadora). A proposta fornece os componentes necessários para uma estrutura de rede que visa a comunicação de dados eficiente entre dispositivos implantados no tecido celular. O desenvolvimento segue uma abordagem teórica (modelo matemático) em consonância

com os modelos existentes para simular o comportamento da comunicação molecular baseada em sinalização celular. O modelo matemático está disponível no repositório <https://github.com/ccscresearch/nanonetwork>.

- **Técnica de codificação molecular multiportadora para canais baseados em sinalização celular.** Essa contribuição consiste no estudo da codificação para o modelo de comunicação apresentado anteriormente. Em um primeiro momento, propõe-se a utilização de uma molécula alternativa ao cálcio. Visando a compreensão sobre a transmissão de dados em ambiente molecular, a molécula alternativa (Inositol Trifosfato — IP_3) é analisada do ponto de vista da transmissão de dados. Os resultados obtidos são comparados com o desempenho da molécula de cálcio por ser a opção utilizada na literatura. Após validada a utilização da molécula de IP_3 para a codificação dos dados, foi realizado a modelagem da comunicação utilizando as duas moléculas como multiportadoras de informação e análise da transmissão de dados. A análise considera que o canal pode ter independência ou não independência entre as duas moléculas. A definição deste modelo faz parte das próximas atividades desenvolvidas, como as células naturais exibem uma variedade de moléculas e seus caminhos correspondentes, estas características foram utilizadas para beneficiar o desempenho e a confiabilidade da comunicação molecular. Por fim, o modelo de comunicação multiportadora foi analisado na presença dos ruídos intracelulares e intercelulares que ocorrem naturalmente nas células e podem dificultar o processo de codificação. Os resultados dessa análise mostram que a cooperação entre as moléculas beneficia a codificação e a transmissão de dados em comparação com o seu uso individual (portadora única). Contudo a análise do ruído indica a necessidade de técnicas para lidar com a interferência iônica produzida na comunicação molecular.
- **Técnica de controle de erro adaptativa para lidar com os diferentes ruídos da sinalização celular.** Para essa contribuição propõe-se o controle de erro para comunicações moleculares confiáveis. Para lidar com as diferentes fontes de ruídos e erros que ocorrem na sinalização celular, apresenta-se um controle de erro adaptativo. Os componentes do mecanismo híbrido compreendem um esquema de retransmissão e uma técnica de codificação. A codificação visa mitigar a interferência entre símbolos para obter uma transmissão quase livre de erros e a retransmissão auto-adaptativa objetiva aumentar a confiabilidade. O esquema de controle de erro foi avaliado em diferentes cenários com ruídos que podem ocorrer em células saudáveis e doentes. Além de modelar os ruídos relacionados às condições do tecido, foram considerados os ruídos espaciais (origem, sistema e destino) que ocorrerem devido à característica do tecido onde o sistema está inserido. Os resultados da simulação destacam as melhorias promovidas pela técnica de controle de erro.
- **Protocolo de sincronização entre bio-dispositivos para nanoredes multiusuário.** Essa contribuição consiste em um protocolo de sincronização que tem como objetivo final a mitigação de interferência multiusuário. O objetivo é promover o desenvolvimento de um sistema de comunicação em que diversas nanomáquinas se comuniquem independentemente e de maneira controlada de modo que a interferência seja mínima. Devido à limitação computacional das nanomáquinas, o esquema de sincronização é mediado por uma infraestrutura centralizada em que um nó principal serve de ponto de controle para toda a rede. A sinalização do protocolo ocorre através de ressonância de pulsos devido à característica unidirecional da comunicação. Para essa etapa o

modelo de comunicação foi estendido para a utilização da abordagem multiusuário (transmissores, retransmissores e receptores) operando no mesmo meio. Os resultados de simulação indicam que o protocolo proposto tem a capacidade de convergir com um baixo número de mensagens.

1.5 ORGANIZAÇÃO DO TEXTO

Esta proposta está estruturada em seis capítulos. O Capítulo 2 apresenta os fundamentos relacionados às comunicações em escala nano que são necessários para a compreensão do problema tratado. O Capítulo 3 descreve o modelo de comunicação do sistema que está sendo proposto neste trabalho. O Capítulo 4 descreve a técnica de codificação para a sinalização celular. O Capítulo 5 apresenta a proposta para o controle de erro. O Capítulo 6 apresenta o protocolo de sincronização para o controle de acesso ao meio. O Capítulo 7 apresenta as considerações finais e fornece orientações para trabalhos futuros.

2 FUNDAMENTOS

Este capítulo apresenta uma visão geral sobre as redes de micro e nanoescala, suas aplicações e seus desafios. O capítulo está organizado da seguinte forma. A Seção 2.1 apresenta os termos e as definições empregados neste manuscrito. Esta seção descreve com mais detalhes os tipos de comunicação em escala nano existentes na literatura e como as redes se comportam mediante essas comunicações. Na Seção 2.2 são descritas as abordagens da Engenharia de Comunicação e como podem ser aplicadas para serem seguidas nas definições das novas arquiteturas de redes, modelo de canal e protocolos. A Seção 2.3 apresenta uma visão geral sobre as recentes propostas de aplicações das nanorredes para os seguintes setores da sociedade: tecnologia da informação, medicina e neurociência. A Seção 2.4 resume o capítulo.

2.1 REDES DE MICRO E NANOESCALA

O termo nanotecnologia pode ser definido como a capacidade de construir materiais e dispositivos com base na manipulação controlada de matéria de micro e nanoescala através da exploração de fenômenos físicos biológicos ou químicos (Marques, 2014). Na década de 80 esse conceito foi expandido, acrescentando a ideia de nanodispositivos (ou nanomáquinas). As nanomáquinas são as unidades funcionais mais básicas de uma nanorrede. Elas são pequenos componentes (0,1-10 micrômetros) consistindo por exemplo em um conjunto de moléculas organizadas capazes de realizar tarefas de computação, detecção e/ou atuação muito simples. Existem dois tipos de nanomáquinas: as naturais e as sintéticas. As nanomáquinas naturais são encontradas em diversos lugares na natureza e são responsáveis pela contração muscular, pela locomoção das bactérias e dos espermatozoides, pela divisão celular, pela replicação de DNA entre outros. As nanomáquinas sintéticas são produzidas pelo homem e já são uma realidade. Recentemente Sir Fraser Stoddart (vencedor do prêmio Nobel de química, 2016) apresentou uma nanomáquina com quatro motores moleculares que desempenham o papel de rodas e conseguem realizar movimentos unidirecionais quando expostas à luz ultravioleta (Richard Van Noorden, 2016) Em seguida Tibor Kudernac Na Figura 2.1, são apresentadas esses dois tipos de nanomáquinas.

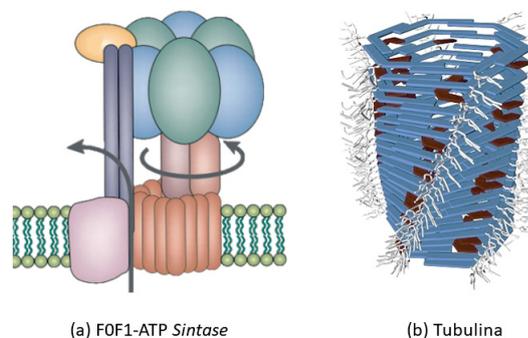


Figura 2.1: Nanomáquina natural F0F1-APT e nanomáquina sintética Tubulina (Fredy et al., 2017)

Figura 2.1(a) ilustra uma nanomáquina natural, a enzima F0F1-ATP *sintase*. Esta enzima está localizada na membrana interna da mitocôndria e a função está intimamente relacionada com a cadeia respiratória mitocondrial. A Figura 2.1 (b) ilustra uma nanomáquina sintética que armazena energia da luz. Fredy et al. (2017) desenvolveram blocos químicos básicos que se

agrupam naturalmente por automontagem para formar túbulos, i.e., pequenos canos com até um micrômetro de comprimento e poucos nanômetros de diâmetro. Quando os túbulos são iluminados, eles absorvem os fótons, fazendo com que uma tensão mecânica vá se acumulando em sua estrutura até atingir um valor limite. Quando a estrutura não suporta mais energia, ela desmorona abruptamente, liberando a energia. Os microtúbulos sintéticos convertem a energia da luz em uma energia de deformação, como se fosse uma minúscula explosão. Esta explosão pode então ser usada para alimentar a resposta mecânica específica que se desejar.

As redes de comunicação desempenham um papel essencial em uma ampla gama de aplicações em escala nano. A conectividade e os enlaces entre os nanodispositivos (ou nós) suportam as redes de micro e nanoescala, assim como a nanocomunicação. A comunicação em nanoescala permite que um conjunto de nanomáquinas ou bio-dispositivos realizem tarefas coordenadas. Por exemplo, as nanomáquinas podem funcionar como portas lógicas básicas (Weiss et al., 2003) e, conseqüentemente, podem realizar computação distribuída. As nanomáquinas médicas (Freitas, 1999) com capacidades de comunicação podem realizar um monitoramento coordenado da saúde humana (Barros et al., 2015).

Os sistemas abrangem três tipos fundamentais de comunicação e suas tecnologias: (i) intracorporal; (ii) curta distância; (iii) longa distância. A Figura 2.2 ilustra os tipos de comunicação existentes. Os sistemas de comunicação intracorporais compreendem um conjunto de dispositivos e sensores que atuam em áreas específicas do corpo humano. Para se comunicar com redes externas, incluindo a Internet, esses sistemas utilizarão um dispositivo tradutor (ou seja, interface bio-cibernética) que converterá qualquer sinal biológico em sinal elétrico aplicado para redes de computadores de nível macro. O dispositivo tradutor pode se comunicar com os vestíveis a partir de tecnologias de comunicação de curta distância (Bluetooth, NFC, Wi-Fi). Essas tecnologias são empregadas na comunicação entre os vestíveis e também para acessar dispositivos coordenadores ou *gateways* de acesso à Internet. As tecnologias de acesso de longa distância (banda larga fixa, rede celular) permitem que as informações obtidas a partir dos dispositivos nanoescala ou vestíveis cheguem até a Internet. A estrutura das micro/nanoredes é apresentada de forma geral pelos elementos: nós, roteadores, interface micro-nano e *gateway*. Esses elementos são importantes para o funcionamento das redes e seguem as características (Abbasi et al., 2016):

- *Nós*: são os dispositivos (e.g., nanomáquinas, bio-dispositivos) pequenos e simples. Devido à capacidade energética, de memória e de comunicação reduzidas, eles realizam tarefas de computação simples, como por exemplo o controle de execução de atividades, comunicação, sensoriamento e atuação ao meio. Os nanonós também têm a capacidade de transmissão de curtas distâncias.
- *Nanorroteadores*: são nanodispositivos com recursos computacionais um pouco maiores do que os nós e podem agregar informações das nanomáquinas e também controlam o comportamento dos nós enviando uma ordem extremamente simples (como ligar/desligar, ler e outros).
- *Interface micro-nano (ou interface bio-cibernética)*: são usados para coletar as informações encaminhadas pelos roteadores e enviar a informação aos microdispositivos. Ao mesmo tempo, eles podem enviar a informação em microescala para nanoescala. As interfaces micro-nano são dispositivos híbridos que não só podem se comunicar em nanoescala, usando as técnicas de nanocomunicação, mas também podem usar paradigmas clássicos de comunicação em redes micro/macro (Abbasi et al., 2016).

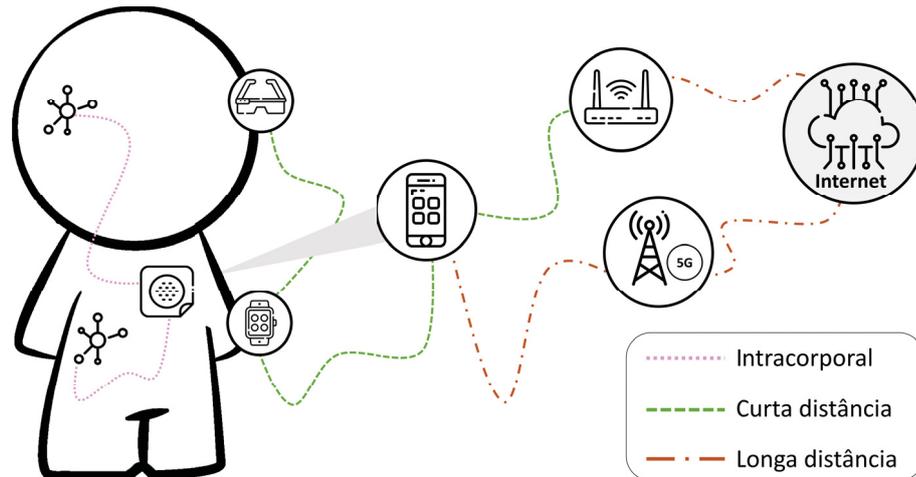


Figura 2.2: Tipos de comunicação

- *Gateway*: permite aos usuários um controle ou monitoramento de todo o sistema remotamente pela Internet. Para se comunicar com redes externas, incluindo a Internet, os sistemas intracorporais requerem uma interface tradutora (i.e., conjunto de processos) para realizar um link de dados entre o dispositivo implantado e o dispositivo externo. Para as redes moleculares a interface bio-cibernética troca dados com um coordenador que possui maior capacidade computacional que por sua vez interage com a Internet para permitir o monitoramento e controle remoto dos dispositivos intracorporais.

A comunicação entre nanomáquinas/bio-dispositivos consiste na troca de dados (mensagens) em nanoescala e é a base para as interconexões em uma nanorrede. As formas populares de mensagens são textos, imagens, números, vídeos e som. A maneira pela qual as nanomáquinas se comunicam depende fortemente da maneira como elas são implementadas. Além disso, a aplicação para a qual as nanorredes são implantadas restringe a escolha do tipo de comunicação. A comunicação em nanoescala tem alguns obstáculos, dentre eles podem ser citadas: a dimensão extremamente pequena entre as nanomáquinas, a relação entre o tamanho da antena e o comprimento de onda do sinal, a rápida degradação que limita a cobertura do sinal na faixa de Terahertz, o baixo poder de processamento e de alimentação das nanomáquinas. Além dessas particularidades, as comunicações moleculares são conhecidas pelo seu baixo desempenho de comunicação. A baixa taxa de transmissão de dados é uma característica natural em sistemas de comunicação molecular e é causada por diversos fatores incluindo o atraso de propagação da informação que ocorre de forma estocástica, bem como o excesso de ruído nos ambientes (Barros e Dey, 2017).

De forma geral, o sistema de comunicação (em nano, micro e macro escalas) segue os passos: (i) codificação dos dados (mensagem) no sinal; (ii) transmissão; (iii) propagação do sinal no meio de comunicação; (iv) recepção do sinal; (v) decodificação dos dados (mensagem). A Figura 2.3 ilustra esses passos sendo que os passos (i) e (ii) são realizados na nanomáquina transmissora (Tx) e os passos (iv) e (v) realizados na nanomáquina receptora (Rx). No passo (iii), a propagação do sinal ocorre no canal de comunicação. A nanomáquina transmissora é aquela que envia a mensagem de dados, enquanto a receptora é aquela que recebe a mensagem de dados. O canal de comunicação é o caminho físico em que o sinal se propaga entre a nanomáquina transmissora e a receptora. No caso das nanomáquinas, esse canal de comunicação pode ser o ar ou sangue, por exemplo.

Para controlar essa comunicação é necessário um protocolo, ou seja, um conjunto de regras que irá auxiliar às duas nanomáquinas a trocarem mensagens. Todo dado a ser transmitido

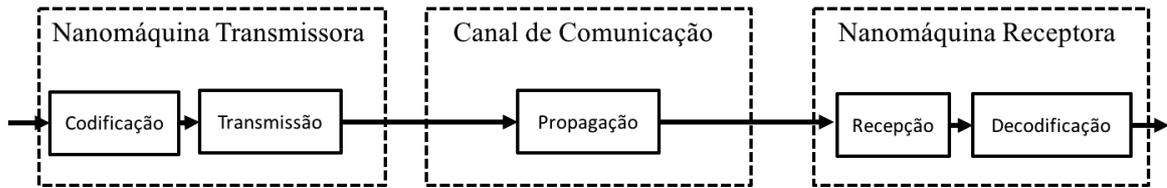


Figura 2.3: Sistema de comunicação em nanoescala baseado em uma nanomáquina transmissora, um canal de comunicação e uma nanomáquina receptora.

precisa ser codificado em um sinal e este pode ser analógico ou digital. Exemplos de sinais analógicos são as ondas eletromagnéticas, acústicas e moleculares, os quais são essencialmente tratados neste capítulo por serem os mais utilizados na comunicação em nanoescala até o momento. Na literatura, existem três principais paradigmas de comunicação em nanoescala, podendo fornecer a interconexão entre as nanomáquinas/bio-dispositivos (i.e., baseados em célula) em uma nanorede: comunicação eletromagnética, comunicação acústica e comunicação molecular. Na energia acústica, a variação de pressão é usada para transmitir informações em comunicação acústica. A comunicação eletromagnética é habilitada pela modulação de ondas eletromagnéticas para transmitir informações. A comunicação molecular permite que as nanomáquinas se comuniquem umas com as outras usando moléculas e componentes biológicos como portadores da comunicação. Cada uma dessas comunicações é descrita a seguir.

2.1.1 Nanorredes Baseadas em Ondas Eletromagnéticas

As nanorredes baseadas em ondas eletromagnéticas estão fundamentadas na transmissão e recepção de radiação eletromagnética a partir de componentes compostos por novos nanomateriais (Akyildiz e Jornet, 2010a). A comunicação eletromagnética (do inglês, *electromagnetic* — EM) entre os nanodispositivos depende do desenvolvimento de uma nanoantena e o seu correspondente transceptor eletromagnético. Propostas do uso de nanotubos de carbono e nanofitas de grafeno para a construção de protótipos de nanoantenas são amplamente encontradas na literatura (Dorh et al., 2017; Pfeiffer et al., 2018). Entretanto esta é ainda uma tecnologia em fase de amadurecimento e, como resultado, muitos desafios são encontrados. Vários fenômenos quânticos afetam a propagação de ondas eletromagnéticas no grafeno e a frequência de ressonância dessas estruturas em escala nano pode ter magnitude duas vezes menor que as antenas não carbonadas, a sua eficiência de radiação também pode ser prejudicada por causa desse fenômeno (Akyildiz et al., 2011). Os nanotubos de carbono também são propostos como base de um nanotransceptor eletromecânico ou nanorrádio, para modular e demodular uma onda eletromagnética por meio de ressonância mecânica. Esta técnica pode ser utilizada na recepção, mas exige fontes de energia em nanoescala muito altas para transmissão ativa, o que pode ser um problema considerando a capacidade reduzida de armazenamento de energia dos dispositivos.

Existem duas possíveis bandas de frequência de operação para redes de nanomáquinas: a banda de Terahertz (THz) e a parte superior da banda de Megahertz (MHz). A transmissão sendo realizada em frequências mais baixas, as nanomáquinas podem se comunicar por longas distâncias. No entanto, a eficiência energética dos nanodispositivos é baixa para gerar ondas MHz. Por isso, acredita-se que os nanodispositivos não se comunicarão entre si utilizando a faixa de frequência Megahertz. A banda Terahertz fornece transmissão em uma grande largura de banda. Este espectro é subutilizado e pode contribuir significativamente para potencializar tecnologias no futuro por causa de sua menor susceptibilidade a efeitos de propagação como a dispersão (Abbasi et al., 2016). Estudos já provaram que antenas de grafeno podem funcionar na

banda THz (Zhou et al., 2003; Da Costa et al., 2009). Assim, acredita-se que os nanodispositivos se comunicarão potencialmente entre 0,1-10 THz. Portanto, o primeiro desafio de pesquisa para a comunicação do nanodispositivo sensor é desenvolver novos modelos de canais para esta banda. Embora algumas técnicas de comunicação eletromagnética possam ser adaptadas para THz, ainda não está claro como o congestionamento e o ruído serão tratados (Ali et al., 2016).

Os efeitos da radiação eletromagnética no tecido vivo também pode ser considerado um problema na implementação dessa comunicação. O aquecimento causado pelas ondas THz no tecido deve ser profundamente investigado (Abbasi et al., 2016). Mesmo sob o atual limite de segurança de 1 mW/cm^2 os efeitos sobre a radiação THz no corpo humano ainda é uma questão em aberto. No entanto, existem análises experimentais em outras espécies que mostram danos no DNA sob a influência de curto prazo da radiação THz (Mcguinness et al., 2019). Outros desafios ficam em torno da qualidade dos links entre os dispositivos e a maneira que uma rede pode ser composta. Mesmo para dispositivos convencionais de maior escala, a propagação de ondas THz possuem um coeficiente de absorção alto para o meio, ar, obstáculos e superfícies. Dessa forma, a conexão se limita tanto na distância entre os dispositivos quando na manutenção de linha de visada (i.e., linha imaginária que une dois objetos sem interceptar obstáculos de modo que um dos objetos possa interceptar o outro). A solução mais direta que se pode encontrar é o aumento da potência no transmissor e a sensibilidade no receptor. Entretanto a eficiência energética desses dispositivos irá ser afetada gradativamente, tornando a aplicação dessa tecnologia bem mais desafiadora.

2.1.2 Nanorredes Baseadas em Ondas Acústicas

Na comunicação acústica, a mensagem transmitida é codificada usando energia acústica, isto é, a propagação acústica introduz pequenas variações de pressão no meio fluido ou sólido (Abbasi et al., 2016). As ondas acústicas são caracterizadas pela propagação em diferentes tipos de ambientes com um melhor desempenho, principalmente quando comparado com ondas eletromagnéticas. Os atrativos para o uso desse meio de comunicação, em nanorredes são a alta eficiência dessas ondas ao penetrarem tecidos e organismos biológicos, e sua capacidade de transmissão de informação em ambientes distintos (e.g., aéreo, aquático e solo) (Hogg e Freitas Jr, 2012). Tomando como referência o sistema genérico de comunicação em nanoescala ilustrado na Figura 2.3, definem-se as partes das nanorredes baseadas em ondas acústicas como:

1. *Nanomáquina transmissora*: A codificação e modulação de ondas acústicas dependem do meio que compõe o canal de comunicações. Não existe, ainda, um interesse ativo no desenvolvimento de técnicas de codificação e modulação específicas para as nanorredes acústicas. Entretanto devido à diferença de comportamento e de desempenho, novas técnicas precisam ser desenvolvidas.
2. *Canal de comunicação acústico*: As ondas acústicas são caracterizadas pela propagação em diferentes tipos de ambientes com um melhor desempenho, principalmente quando comparado com ondas eletromagnéticas (Galluccio et al., 2012).
3. *Nanomáquina receptora*: A recepção de sinais de ultrassom é baseado na conversão de ondas acústicas para ondas elétricas. Na escala nano os sistemas mais usados são baseados em nanocabos. Um conjunto de nanocabos entram em movimento mediante a uma determinada potência da onda acústica (Loscri et al., 2015). Esses movimentos podem ser convertidos em energia elétrica mediante a uma conversão mecânica-eletr por circuitos retificadores. Outra técnica que pode ser usada é o sensor

de pressão, que é um transdutor que transforma a pressão medida em energia elétrica detectável ou sinais ópticos. Estes sensores são fabricados através das mais diversas tecnologias como cristais de quartzo, fotocondutores e diafragma de metal (Cheeke, 2002). Atualmente os nanodispositivos de pressão são fabricados em massa utilizando a tecnologia de *wafers* de silício (Zhang e Hoshino, 2018).

A comunicação acústica tem como benefícios a simplicidade dos componentes de construção dos dispositivos e o fato de que muitos instrumentos de diagnóstico já estão baseados em micro-ondas, que são consideradas não perigosas para os seres humanos (Loscri e Vegni, 2015). Contudo durante a propagação de ultrassom, uma parte da energia é absorvida e convertida em calor, o que pode levar a um aumento de temperatura (Hogg e Freitas Jr, 2012). O tempo de exposição desempenha um papel importante no efeito do aquecimento, uma vez que a geração de calor devido à absorção de ultrassom é maior que a dissipação de calor pela circulação sanguínea no tecido. A medida que a intensidade da onda aumenta, a temperatura aumenta e, se ficar acima de 38,5°C, pode ocorrer efeitos biológicos adversos. As variações de pressão da onda de ultrassom causam um outro efeito, que são bolhas no meio de propagação para contrair e expandir. Durante este processo, a pressão interna e a temperatura na bolha podem atingir valores elevados, causando sérios efeitos biológicos e danificando os tecidos próximos. Esse efeito é um fenômeno dependente da frequência. Para frequências altas, há oscilações de pressão mais curta e o tempo de expansão da bolha é reduzido, tendendo a desaparecer (Santagati e Melodia, 2014). Dessa forma, o ciclo de trabalho e frequência devem ser amplamente investigados.

2.1.3 Nanorredes Baseadas em Comunicação Molecular

Na natureza, a troca de informações entre células, órgãos e sistemas no corpo humano baseia-se na síntese, transformação, emissão, propagação e recepção de moléculas por meio de processos bioquímicos e físicos que transmitem informações necessárias para as reações energéticas, ajudando no metabolismo das partes envolvidas. Esta comunicação foi recentemente classificada como comunicação molecular (Akyildiz et al., 2015). As comunicações dentro de tecidos do corpo humano têm chamado a atenção de muitos pesquisadores desde que Berridge (Berridge, 1997) mostrou que a troca de informação entre elementos biológicos ocorre de forma similar aos conhecidos princípios da engenharia de modulação de amplitude (AM) e modulação de frequência (FM). Com base nisso, surgiu a proposta inicial do paradigma de comunicações moleculares para nanorredes. Nakano et al. (2005) imaginaram que os processos de sinalização das células do corpo humano poderiam ser usados para codificar informações baseado na concentração de moléculas.

Tomando como referência o modelo genérico de um sistema de comunicação em nanoescala ilustrado na Figura 2.3, o sistema de comunicação molecular é organizado em três blocos principais: nanomáquina transmissora, canal molecular e nanomáquina receptora. Esses blocos são definidos como segue:

1. *Bio-dispositivo ou nanomáquina transmissora*: a depender das propriedades do canal molecular, a informação deve ser codificada de maneira diferente. A abordagem bastante utilizada é a técnica de modulação por concentração, na qual a informação é codificada com a concentração de uma determinada molécula (Pierobon e Akyildiz, 2012, 2010).
2. *Canal de comunicação molecular*: vários esquemas de propagação diferentes são possíveis para transportar a informação na comunicação molecular. Este processo

pode ser passivo ou ativo (Pierobon e Akyildiz, 2012, 2010). O processo ativo ocorre quando um terceiro agente, chamado propagador, é o responsável pelo transporte das moléculas de informação entre a nanomáquina transmissora e a receptora e.g., bactéria (Balasubramaniam et al., 2012) e nanomotores (Enomoto et al., 2011). No processo passivo as moléculas se propagam sem haver gasto energético envolvido no transporte entre as nanomáquinas transmissora e receptora. Por exemplo, a difusão facilitada (Kuran et al., 2010) e canais iônicos (Barros et al., 2017).

3. *Bio-dispositivo ou nanomáquina receptora*: a entidade responsável pela captura das moléculas de informação e sua posterior decodificação é chamada receptora ou destinatária. A abordagem mais comum de recepção se baseia nas reações químicas produzidas pela adesão das moléculas à superfície do receptor (Pierobon e Akyildiz, 2012, 2010).

A comunicação molecular (CM) é considerada como o paradigma mais promissor para o desenvolvimento da comunicação entre nanomáquinas em cenários biológicos uma vez que é diretamente inspirada por redes de comunicação entre entidades presentes na natureza (Abbasi et al., 2016). Comparado com a comunicação eletromagnética, a comunicação molecular apresenta vantagens com relação à eficiência em termos energéticos e a sua possibilidade de utilização no campo biomédico devido à biocompatibilidade e o baixo calor de dispersão (Farsad et al., 2016b). Dessa forma, diversos estudos de sistemas baseados na comunicação biológica por vírus, bactérias, íons de cálcio, difusão e neural foram conduzidos com a intenção de entender as similaridades entre a interação dos componentes biológicas e um sistema de comunicação de dados. As características gerais dessas comunicações serão apresentadas a seguir.

2.1.3.1 *Comunicações Moleculares Baseadas em Difusão*

Para sobreviver e praticar suas atividades orgânicas, as células do organismo necessitam construir um ambiente com características próprias e favoráveis ao seu funcionamento. A difusão é uma das principais formas de transporte de materiais que as células usam para receber componentes que darão suporte a sua funcionalidade e sobrevivência. Dessa forma, muitos processos metabólicos dependem da difusão. Quando um tumor está em sua fase inicial, ele absorve nutrientes e expulsa resíduos apenas pelos mecanismos de difusão, como as células tumorais precisam de muitos nutrientes e oxigênio, elas entram na competição com tecidos saudáveis por espaço e energia. Esta disputa ocasiona a morte das células saudáveis uma vez que não conseguem receber por difusão os nutrientes necessários para a manutenção da saúde celular (Orme e Chaplain, 1996).

Na difusão molecular há três tipos de transporte que ocorre de maneira espontânea e sem gasto de energia (e.g., adenosina trifosfato — ATP): difusão facilitada, osmose e difusão simples. A difusão facilitada é uma categoria de transporte passivo de substâncias (e.g., glicose e excreções) através da membrana celular, uma fina película que delimita o citoplasma de todos os tipos de células e controla a entrada e saída de partículas com o auxílio de proteínas (Lodish et al., 2014). Em certas células, as proteínas facilitam processos de transporte de moléculas como ocorre na osmose (i.e., passagem de moléculas de água através de uma membrana). Essas proteínas contêm poros seletivos, ou seja, há canais seletivos para cada tipo de molécula que precisa atravessar a membrana celular, um exemplo são as proteínas aquaporinas que aumentam a permeabilidade da membrana celular à água, o que permite a rápida passagem desta molécula por difusão facilitada (Agre et al., 1993). A difusão simples consiste no movimento de partículas ou gases do soluto, do local de maior concentração para o local de menor concentração, até

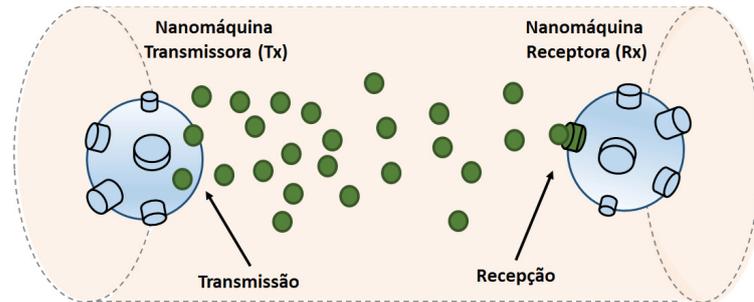


Figura 2.4: Comunicação molecular baseada em difusão livre.

estabelecer um equilíbrio. Geralmente, a difusão simples é um processo lento, exceto quando o gradiente de concentração for muito elevado ou as distâncias percorridas forem muito curtas. Esta difusão ocorre com a passagem de pequenas moléculas como o oxigênio e o gás carbônico através da bicamada lipídica da membrana plasmática. Isto acontece devido à tendência natural das moléculas ou íons de se dispersarem no ambiente disponível. Neste tipo de difusão, não há o auxílio das proteínas como ocorre na difusão facilitada (Raff et al., 2006).

Os processos de difusão podem ser investigados através da lei de Fick. Essa lei descreve diversos casos de difusão de matéria ou energia em um meio no qual inicialmente não existe equilíbrio químico ou térmico. Às duas principais contribuições dessa lei referem-se: (i) à difusão de um componente em uma solução; (ii) ao movimento global de um determinado fluido (Incropera et al., 2008). A estrutura e o tamanho das partículas podem afetar como elas se propagam no ambiente. Por exemplo, aumentar o tamanho da partícula de informação altera o coeficiente de difusão e, portanto, o processo de difusão (Farsad et al., 2012). Na lei de Fick, o coeficiente de difusão é o valor que representa a facilidade com que cada soluto em particular se move em um solvente, esse valor depende das características tanto das partículas como do meio no qual ocorre a difusão (e.g., viscosidade, temperatura). Os esquemas de propagação das partículas de informação na difusão podem ser classificados como: difusão livre (do inglês, *free diffusion*) e difusão com primeiro contato (do inglês, *Diffusion with First Hitting*).

Difusão livre: O modelo de canal de comunicação mais estudado em comunicações moleculares é baseado em difusão livre. Nesse modelo, as moléculas se propagam livremente pelo espaço entre as nanomáquinas transmissora e receptora (Figura 2.4). A informação é codificada na concentração de moléculas. Como essas moléculas executam o movimento Browniano (aleatório), os pesquisadores se restringem a estudar alguns tópicos, incluindo o ruído, a modulação e a detecção dos sinais difundidos no espaço (Pierobon e Akyildiz, 2012).

O modelo ponto-a-ponto de comunicação molecular baseada em difusão foi primeiramente apresentado em Pierobon e Akyildiz (2010). O modelo foi investigado por meio da caracterização matemática de três módulos: transmissor, canal e receptor. A propagação de partículas (moléculas de cálcio) entre o transmissor e receptor ocorre através do modelo matemático da difusão por meio das leis da física subjacente à difusão de partículas no espaço (Lei de Fick). Os resultados numéricos incluem análise em termos de ganho do canal e atraso normalizados. Posteriormente, Llatser et al. (2011a) apresentaram uma análise mais abrangente sobre essa pesquisa, estenderam o trabalho e investigaram outros aspectos com relação à modulação e detecção (Garralda et al., 2011; Llatser et al., 2013).

Difusão com primeiro contato: neste tipo de difusão os receptores recebem as informações de terminada partícula no máximo uma vez. Na natureza, a maioria dos receptores remove as moléculas de informação do ambiente (através de reações químicas, absorção, entre outras) ou possuem mecanismos para garantir que cada molécula irá contribuir apenas uma vez para o

sinal (Farsad et al., 2012). O primeiro modelo generalizado para nanorredes que inclui a difusão de primeiro contato foi apresentado em Eckford (2007). O modelo inclui a probabilidade de uma partícula atingir um receptor em um ambiente 1D (uma dimensão). Em Akkaya et al. (2014), os autores exploraram a fração de moléculas que atinge um receptor esférico perfeitamente absorvente em um ambiente 3D (três dimensões). Em Haselmayr et al. (2017), a probabilidade de erro na transmissão foi analisada com a premissa de que as partículas enviadas são únicas e de diferentes tipos, assim a transposição é considerada como a fonte dominante de erros. Essa difusão é pouco explorada para ser aplicada em nanorredes e todos os trabalhos consideraram a propagação utilizando o movimento Browniano.

2.1.3.2 Comunicações Moleculares Baseadas em Sinalização por Cálcio

A comunicação molecular baseada em sinalização por cálcio (Ca^{2+}) consiste em uma célula sensorial que libera ou absorve moléculas de cálcio em resposta a vários estímulos que abrem ou fecham canais particulares na membrana celular. A informação é codificada na variação da concentração de íons de Ca^{2+} e é propagada dentro e fora da célula, causando uma variação na carga elétrica da membrana celular e, posteriormente, a transdução da informação para um sinal elétrico. A propagação de Ca^{2+} tem dois estágios de sinalização: intracelular e intercelular. Dentro da célula (intracelular), existe uma quantidade de reações químicas para regular a concentração de cálcio. A comunicação de célula para célula (intercelular) é feita quando os canais iônicos se abrem e as moléculas se propagam do citosol de uma célula para a outra. A informação para esse tipo de comunicação é codificada com o uso de picos ou oscilações da concentração de Ca^{2+} na célula. Devido ao estímulo externo, sua propagação permite a comutação e a amplificação do sinal.

As junções comunicantes são os canais iônicos que permitem ou impedem o movimento de moléculas (e.g., glicose, adenosina trifosfato) e íons (e.g., Ca^{2+} , potássio, cátion) diretamente do citosol (i.e., líquido que preenche o interior do citoplasma da célula) de uma célula para outra (Berne et al., 2004; Decrock et al., 2013). Uma junção comunicante é formada por duas partículas cilíndricas (conexons), uma em cada par de célula. Cada conexon é composto de seis proteínas conexas (Figura 2.5). As junções comunicantes possuem propriedades biofísicas (e.g., controle de comporta e condutância) diferentes para cada tipo de célula, alterações nessas características podem levar a diferentes tipos de doenças, incluindo câncer, isquemia cardíaca e hipertrofia cardíaca (Kumar e Gilula, 1997). Neste sentido, acredita-se que o controle do comportamento desses canais é uma ferramenta possível para sistemas de distribuição de medicamentos e tratamento de doenças (Loewenstein, 1981).

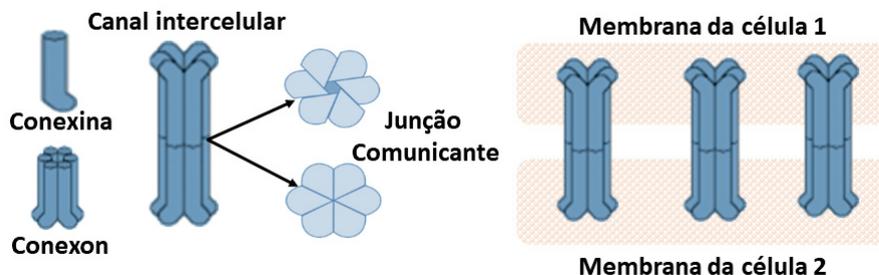


Figura 2.5: Componentes das junções comunicantes entre duas células adjacentes

A sinalização de cálcio é um dos principais sistemas de comunicação entre as células (Kaiser et al., 2007). Esta tem chamado atenção de muitos pesquisadores, pois as moléculas

de Ca^{2+} controlam ou modulam diversos processos no corpo humano, como a neuroplasticidade, a contração muscular, a secreção de hormônios, o crescimento, a proliferação, a diferenciação e a morte celular (Politi et al., 2006). A comunicação baseada em sinalização de Ca^{2+} foi a primeira a ser considerada para as nanorredes. Nakano et al. (2005) propuseram o uso da molécula de Ca^{2+} , pois a comunidade científica da Biologia identificou essa molécula como uma das mais abundantes no corpo humano. Sobretudo, esta comunicação depende basicamente do aumento da concentração de Ca^{2+} que pode ser causado pela entrada da molécula do meio extracelular através dos canais da membrana plasmática ou da sua liberação das reservas intracelulares.

Em muitos tipos de células (e.g., astrócitos, epitelial e muscular) o mecanismo predominante de liberação de Ca^{2+} é a estimulação via moléculas de Inositol Trifosfato (IP_3). Neste modelo de transdução de sinal o IP_3 liga-se aos receptores do retículo endoplasmático (estruturas membranosas compostas de sacos achatados e localizados no citosol da célula) causando uma rápida liberação das moléculas de Ca^{2+} das reservas intracelulares. Após esse processo, a informação é codificada através da liberação em diferentes frequências e amplitudes das ondas de cálcio para as células vizinhas por meio das junções comunicantes. Dessa forma, a caracterização da sinalização de Ca^{2+} e IP_3 em uma célula pode guiar a concepção de nanomáquinas ou bio-dispositivos (dispositivos baseados em célula) capazes de controlar e estimular o processo de sinalização para comunicação intercelular, assim como fornecer a base para o projeto de uma nanorrede com comportamento de comunicação incorporado no tecido celular.

Existe uma variedade de moléculas, proteínas, aminoácidos e outros elementos que reagem entre si. O comportamento dinâmico aumenta com o número de células ativas em pequenos volumes de tecido. Isso resulta em diferentes sinalizações conhecidas pela biologia e bioquímica como sinais intrácrinos, autócrinos, justácrinos, parácrinos e endócrinos. Os sinais intrácrinos produzidos pela célula receptora ficam dentro dela. Os sinais autócrinos são produzidos pelas células receptoras e afetam a própria célula receptora. Os sinais justácrinos são de células adjacentes. Esses sinais são transmitidos ao longo das membranas celulares por meio de componentes proteicos ou lipídicos integrantes da membrana e afetam a célula emissora ou as células imediatamente adjacentes. Os sinais parácrinos recebem informações nas proximidades da célula transmissora (por exemplo, neurotransmissores). As células sinalizadoras secretam moléculas sinalizadoras no líquido extracelular. Por fim, os sinais endócrinos são informações recebidas de células transmissoras distantes. As células endócrinas produzem hormônios que viajam pelo sangue para atingir todas as partes do corpo. A Tabela 2.1 apresenta métricas associando todos esses tipos de sinalização celular incluindo células, tipo de propagação, canal, velocidade de onda de sinalização e alcance de comunicação.

2.1.3.2 Comunicações Moleculares Baseadas em Neurônios

A interação natural entre neurônios também é estudada como forma de habilitar a comunicação entre as nanomáquinas (Walsh et al., 2011). A Figura 2.6 ilustra um sistema ponto-a-ponto de comunicação molecular baseada em neurônios. A informação é codificada em ação potencial, que é uma relação eletroquímica entre a concentração de Ca^{2+} e a tensão da membrana celular. As comunicações de longa distância dentro do corpo humano são possíveis devido ao uso do sistema nervoso como rede centralizadora (*backbone*). Pesquisas estão sendo realizadas para construir modelos desse sistema de comunicação e tornar mais eficiente a transmissão neuronal. Em geral, os autores observam a comunicação não apenas dos neurônios, mas também dos astrócitos e entre neurônios e astrócitos (Mesiti et al., 2015).

Os astrócitos são células gliais (i.e., compõem o tecido nervoso junto com os neurônios) e constituem aproximadamente metade das células do cérebro humano. Uma grande quantidade de evidências experimentais corrobora que os astrócitos participam da modulação e sincronização

Tabela 2.1: Compilação de características de diferentes tipos de sinalização celular (Bradshaw e Dennis, 2009; Jamali et al., 2019; Kuscu et al., 2019)

Tipo	Propagação	Exemplo	Canal	Velocidade	Range
Intracrina	Difusão livre	Células-tronco Células Procarióticas Células Eucarióticas	Estação intracelular	18-60000 nm/s	0.5um-20um
Autócrino	Reação-difusão	Células-tronco Células Procarióticas Células Eucarióticas	Tecido	18-60000 nm/s	0.5um-60um
Justácrina	Reação-difusão	Células-tronco Células Procarióticas Células Eucarióticas	Junção comunicante	18-60000 nm/s	0.5um-400um
Parácrina	Advecção-difusão	Células-tronco Células Procarióticas Células Eucarióticas	Extracelular Sangue Vários fluidos	18nm/s-120 cm/s	0.5um-2m
Endócrino	Advecção-difusão	Células Eucarióticas	Espaço livre Sistema circulatório	120 cm/s	0.5um-2m

da atividade neuronal sináptica e das funções do sistema nervoso central que eram consideradas exclusivas de neurônios. Estudos demonstram que os astrócitos propagam sinais intercelulares de Ca^{2+} por distâncias relativamente longas em resposta à estimulação por IP_3 (Khakh e Sofroniew, 2015). A propagação compreende duas etapas: a sinalização intracelular e a sinalização intercelular. A primeira resulta da estimulação interna via IP_3 que leva à geração e/ou amplificação das concentrações de Ca^{2+} no citosol (líquido que preenche o interior do citoplasma da célula). A segunda envolve a propagação de Ca^{2+} citosólico em todo o tecido celular. A difusão de íons Ca^{2+} e moléculas de IP_3 é mediada pelos canais que conectam duas células pela área citosólica, também chamadas junções comunicantes (Figura 2.5).

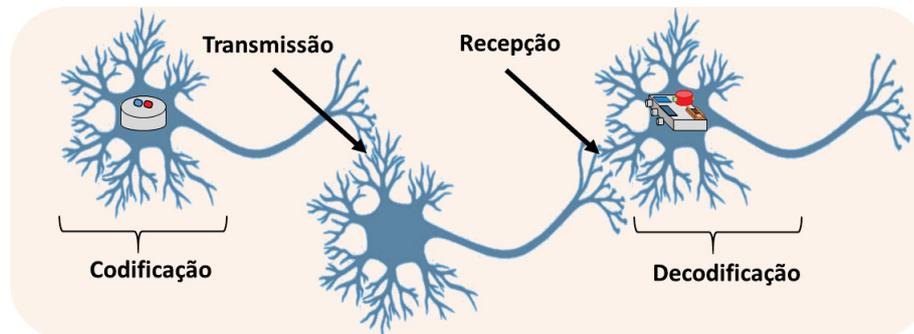


Figura 2.6: Representação de um sistema de comunicação baseado em neurônios

2.1.3.2 Comunicações Moleculares Baseadas em Bactérias

Nesse sistema de comunicação, a informação é codificada no plasmídeo da bactéria e então se propaga entre as nanomáquinas por meio do seu movimento em um fluido, como pode ser observado na Figura 2.7. Esse sistema ativo é considerado o mais fácil de ser realizado. Atualmente, os pesquisadores estão concentrados em encontrar as melhores formas de estabelecer comunicações desse tipo e em determinar quais aplicações podem ser mais importantes (Balasubramaniam e Lio', 2013; Cacciapuoti et al., 2015). O conceito de sistema de comunicação molecular baseado em bactérias foi introduzido pela primeira vez em Cobo e Akyildiz (2010). Os autores desenvolveram um modelo ponto-a-ponto com único salto para uma comunicação

molecular que utiliza bactérias como portadoras de informação. Na proposta, a informação é codificada no plasmídeo (i.e., moléculas circulares duplas de DNA) e incorporada às bactérias que são atraídas por uma determinada substância químico-atrativa liberada pelo receptor.

As bactérias são atrativas pelo fato de que são nanomáquinas naturais e podem ser literalmente reprogramadas a desejo de humanos para servi-los com simples tarefas até processamento lógico de informação. Mas nem sempre as comunicações das bactérias são benéficas. Como por exemplo, biofilmes são colônias de bactérias que podem causar infecções e inflamações em organismos hospedeiros. Elas apresentam um sistema de comunicação robusto que serve para manter uma colônia com diferentes categorias de bactérias. Elas se organizam dessa maneira para otimizar o consumo de nutrientes encontrados nos ambientes nas quais se instalam. Com base nessas informações, em Martins et al. (2016), os autores apresentaram um sistema de redes de comunicação de bactérias que se organizam para conduzir uma parede que impede que nutrientes cheguem ao alcance do biofilme. Com isso, esse sistema de redes de comunicação permite que o biofilme passe fome e acabe quebrando com sucesso.

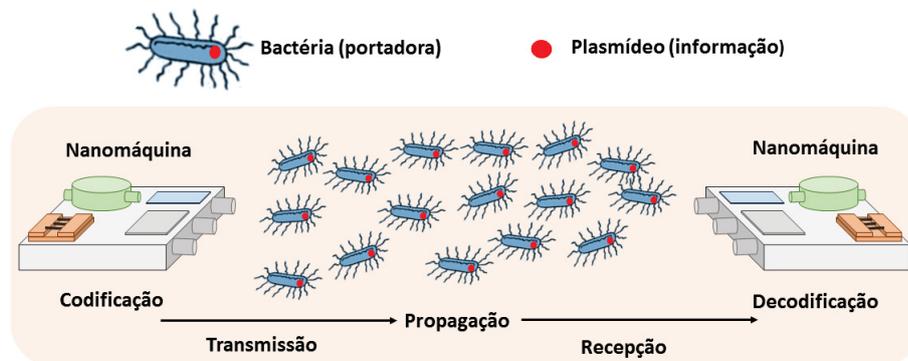


Figura 2.7: Representação de um sistema de comunicação baseado em bactérias.

2.1.3.2 Comunicações Moleculares Baseadas em Vírus

As comunicações moleculares baseadas em vírus são uma proposta para transmitir e realizar a transdução de informação genética entre nanomáquinas. Essa técnica é muito importante para o estudo de doenças, bem como tratamentos utilizando engenharia genética, como por exemplo, a transferência genética e a terapia genética. Em Walsh e Balasubramaniam (2013), os autores exploram como os vírus podem ser utilizados para transmitir informação de modo ativo. Esse trabalho abre as portas para outros métodos de transmissão de informação em vírus, que podem servir também de base para estudo de como os vários vírus podem ser controlados para fins de tratamento e cura de doenças. Um exemplo são as vacinas e terapias genéticas que utilizam vírus como um propagador de informação genética.

2.1.3.2 Comunicações Moleculares Baseadas em Nanomotores

Um nanomotor é uma classe de máquina molecular capaz de converter uma forma qualquer de energia (e.g., ATP) aplicada sobre ele em energia mecânica para realizar um trabalho específico (e.g., andar e girar). Na natureza existem diversos motores biológicos que transportam moléculas de informação. Exemplos são os motores protéicos chamados cinesinas (Figura 2.8). As cinesinas podem se locomover usando microtúbulos como trilhos para transportar grandes moléculas que não se difundem bem e outras estruturas celulares grandes, como as organelas e vesículas (Amos e Amos, 1991).

Esse tipo de comunicação molecular não foi detalhadamente estudado até o momento. As propostas de comunicações baseadas em nanomotores se restringem em abordagens para modelar essa forma de sistema de comunicação e projetar microtúbulos para serem utilizados como uma ponte entre um transmissor e um receptor. Em Howard et al. (1989), os autores comprovaram que um cinesina ligada a um substrato pode mobilizar filamentos de microtúbulos. Em Enomoto et al. (2011) foi demonstrado que é possível criar faixas de microtúbulos *in vitro* utilizando técnicas de polimerização e despolimerização. Em Moore et al. (2009), os autores modelaram esse movimento biológico e mediram a probabilidade de propagação de moléculas utilizando motores moleculares unidirecionais. Este sistema de comunicação também foi analisado em termos de atraso e atenuação por meio de um modelo analítico criado por Chahibi e Balasingham (2015). Para viabilizar futuras aplicações utilizando nanomotores e microtúbulos são necessárias análises mais aprofundadas de desempenho e novos modelos.

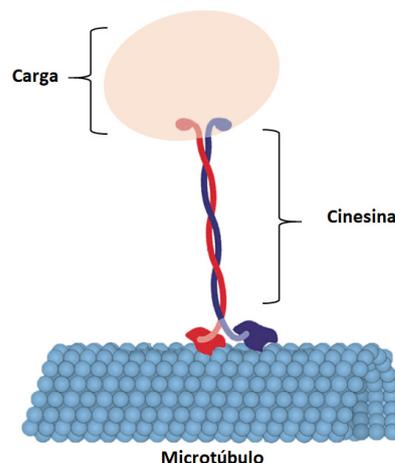


Figura 2.8: Nanomotor cinesina carregando uma carga sobre um microtúbulo

2.2 ASPECTOS DA ENGENHARIA DE COMUNICAÇÃO PARA NANOCOMUNICAÇÕES

Com a evolução da microeletrônica, a miniaturização dos dispositivos e os avanços na comunicação sem fio, observa-se nas últimas décadas uma enorme busca pela ubiquidade das redes. A Internet se expandiu exponencialmente suportada pela arquitetura TCP/IP. Em paralelo, o advento de redes sensores e da Internet das Coisas vêm revolucionando as formas como são desempenhadas as atividades corriqueiras. Os serviços de acesso à Internet estão disponíveis em quase qualquer lugar e a qualquer hora. A mobilidade e a portabilidade dos dispositivos são uma realidade. Para se chegar a esta evolução, um grande esforço científico foi realizado para definir a melhor forma de conectar esses dispositivos portáteis à Internet. A própria construção e desenvolvimento das redes de sensores sem fio e da Internet das Coisas oferece redominância e a continuidade do modelo TCP/IP. No momento, os pesquisadores discutem novamente questões como: quais os modelos de canais? Quais técnicas de modulação e codificação? Qual arquitetura de rede a seguir na nova era que se abre com as nanorredes? Embora as comunicações moleculares estejam presente na natureza há bilhões de anos, foi recentemente que os sistemas de engenharia de comunicação molecular foram propostos. Portanto, comparado aos modernos sistemas de comunicação baseados em ondas eletromagnéticas, a comunicação molecular ainda está em sua infância (Farsad et al., 2012). Dessa forma, esta pesquisa busca contribuir com o desenvolvimento das nanorredes apresentando soluções para a CM.

2.2.1 Técnicas de Modulação / Codificação

A propagação de sinal em vários meios e ambientes é um problema tratado na camada física. Durante o processo de transmissão de informação de um ponto a outro ocorre a codificação dos símbolos para a propagação em um meio físico. A forma como a maioria dos sinais são fornecidos pelo transdutor (i.e., dispositivo que converte um dado de algum fenômeno físico captada por um sensor em um sinal detectável) não pode ser diretamente enviado através dos canais de transmissão. Portanto, uma onda com características mais pertinentes aos meios de transmissão é alterada para representar a mensagem a ser enviada. A modulação é o processo pelo qual ocorre a alteração sistemática de uma onda através da modificação de um ou mais parâmetros (e.g., amplitude, fase ou frequência) de uma portadora. É possível recuperar a informação digital (demodulação) ao se analisar, na recepção, as modificações sofridas pela portadora (do inglês, *carrier*). Diante disso, se diz que a portadora transporta a informação. Além de permitir a transmissão do sinal em uma banda de frequências mais apropriada e adaptar a sensibilidade do receptor às características do canal, as técnicas de modulação podem auxiliar na robustez do sistema de transmissão com relação ao ruído no canal (Jardim, 2007).

Nos sistemas convencionais baseados em comunicação sem fio, as ondas eletromagnéticas são as portadoras do dado. Neste tipo de comunicação as ondas de rádio são alteradas nas seguintes propriedades: (i) frequência: que altera o número de ciclos por segundo (e.g., modulação FSK); (ii) fase: afeta a quantidade de mudança da origem (e.g., modulação PSK); (iii) amplitude: modifica a altura do pico senoidal (e.g., modulação ASK) (Mussoi, 2006). Conforme apresentado nas seções anteriores, na comunicação molecular as portadoras dos dados são partículas muito pequenas (e.g., moléculas, bactérias, vírus). Neste esquema, o dado pode ser modulado nas seguintes propriedades das partículas: (i) número de partículas: afeta a quantidade de partículas liberadas. Esse valor pode ser definido pela concentração ou por número de partículas; (ii) tempo de liberação: os dados são codificados no tempo de liberação de partículas; (iii) estrutura: o dado é codificado no tipo ou formato das partículas de informação (por exemplo, dois tipos diferentes de moléculas para codificar um bit). Embora essas comunicações possuam características distintas, as técnicas convencionais de codificação e modulação são utilizadas como fonte de inspiração para o desenvolvimento de novas técnicas para as nanoredes baseadas CM.

A técnica de modulação por mudança em amplitude (do inglês, *Amplitude Shift Keying* — ASK) normalmente é implementada usando apenas dois níveis de sinal. Isso é conhecido como chaveamento de amplitude binário ou chaveamento liga-desliga (do inglês, *On-Off-keying* — OOK). O OOK denota a forma mais simples de modulação por mudança de amplitude que representa dados digitais na presença ou ausência de uma onda portadora para representar os bits 0 e 1. Modelos similares a tradicional técnica de modulação OOK foram propostos para as comunicações moleculares baseada em difusão (Mahfuz et al., 2010a), onde uma determinada concentração de moléculas representa o bit 1 e a concentração zero representada o bit 0. Esta técnica também foi utilizada para codificar a informação em comunicações baseadas em sinalização de cálcio (Nakano e Liu, 2010; Barros et al., 2013, 2014a).

Outro esquema convencional é a modulação por chaveamento de frequência (do inglês, *Frequency-shift keying* — FSK). Nesta técnica o sinal digital modulante varia a frequência de uma onda portadora analógica de acordo com valores pré-determinados. Como nesta modulação são utilizados mais valores de frequência além do nível binário (i.e., apenas dois valores de frequência, cada um representando “1” ou “0”) o FSK permite a codificação de dois ou mais bits por valor. Por exemplo: utilizando quatro valores diferentes de frequência, pode-se atribuir dois bits para cada valor (Forouzan, 2009; da Silva Carissimi et al., 2009). Um esquema de modulação similar ao tradicional FSK foi proposto para as comunicações moleculares baseada

em difusão pelo ar em Kuran et al. (2012). A modulação é baseada na estrutura das partículas e foi chamado *Molecular shift keying* — (MoSK). No MoSK, o dado é codificado em duas moléculas diferentes liberadas. Cada molécula representa uma sequência de bits. As moléculas utilizadas na proposta são tipos de hidrofluorcarbonetos — HFC (i.e., um composto baseado em carbono que contém cloro e flúor, cujo as principais aplicações são o emprego como solventes orgânicos, gases para refrigeração e propelentes em extintores de incêndio e aerossóis).

O método mais empregado na modulação digital-analógica é a modulação por mudança em fase (do inglês, *Phase Shift Keying* — PSK) (Forouzan e Fegan, 2009). Nesse esquema o sinal transmitido transporta os dados digitais através da variação temporal da fase de uma portadora de acordo com os bits a transmitir. Dessa forma, para representar os níveis 0 e 1 a fase da portadora permanece constante durante cada intervalo de bit. A amplitude e a frequência permanecem sempre inalteradas. A forma mais simples dessa modulação é o PSK binário, que espectralmente equivale a ASK sem a frequência da portadora e com a vantagem de ser menos suscetível a ruídos. Contudo como a demodulação é feita por detecção síncrona, essa técnica demanda circuitos mais sofisticados.

Os sistemas podem ser classificados por serem de portadoras únicas (do inglês, *single-carrier*) ou de múltiplas portadoras (do inglês, *multi-carrier*) de dados. Na primeira categoria de sistema, uma única portadora é utilizada para transmitir sequencialmente os dados pelo canal de comunicação. No segundo, a transmissão dos dados ocorre de forma paralela através de vários subcanais de uma banda estreita. Ou seja, os dados transmitidos são distribuídos em diversas portadoras. A modulação utilizada em cada portadora é, em geral, simples como, por exemplo, a modulação de amplitude em quadratura (do inglês, *Quadrature Phase Shift Keying* — QPSK) (Gomes, 2002). A técnica de modulação QPSK é derivada da técnica previamente apresentada, PSK. Todavia, neste caso, são utilizados parâmetros de fase e quadratura da onda portadora para modular o sinal (Saha e Birdsall, 1989). As técnicas de modulação multiportadora surgiram devido à demanda dos meios de comunicação convencionais por elevadas taxas de transmissão de dados. Para as comunicações moleculares os modelos de propagação considerados na literatura da sinalização celular consistem em canais de portadoras únicas. Nesse sentido, modelar o ambiente de propagação multiportadora pode ser muito benéfico.

2.2.2 Fontes de Ruído na Comunicação Molecular

A aleatoriedade do movimento das partículas de informação é uma das principais fontes de ruído em canais de comunicação molecular baseados em difusão livre (Figura 2.9). A interferência intersimbólica (ISI) emerge desses ruídos e afeta drasticamente a confiabilidade da comunicação. O ISI resulta do atraso na chegada da partícula de informação ou na sua chegada fora de ordem que gera a transposição entre os símbolos (i.e., ruído de transposição onde em vez de serem distorcidos, os símbolos trocam suas posições) comprometendo a detecção e decodificação dos sinais (Jamali et al., 2019). Outra característica está na distância entre o transmissor e o receptor como parâmetro que influencia a comunicação. Dependendo do ambiente a posição do dispositivo pode mudar constantemente (Rouzegar e Spagnolini, 2019).

Quando a distância é conhecida, pode-se identificar a probabilidade de ruído de apagamento e otimizar a transmissão de dados (i.e., frequência e concentração). Um ruído de apagamento consiste em partículas enviadas e perdidas no processo de difusão antes de chegar ao destino. As moléculas podem ser apagadas por vários mecanismos, como a absorção por outro receptor ou aprisionadas em estruturas biológicas (Wei et al., 2020). Ruídos ocorrem também com reações indesejadas entre moléculas de informação e outras moléculas presentes no ambiente (por exemplo, colisões que quebram as partículas ou geram novas moléculas). Essas reações alteram a estrutura das moléculas de informação, portanto, o receptor não conse-

que detectar a mensagem transmitida (ruído de decomposição). O chamado ruído de fundo ou interferência, biológica é gerado por outras moléculas que não as empregadas para comunicação, mas que apresentam afinidade semelhante para os receptores (Marcone et al., 2018).

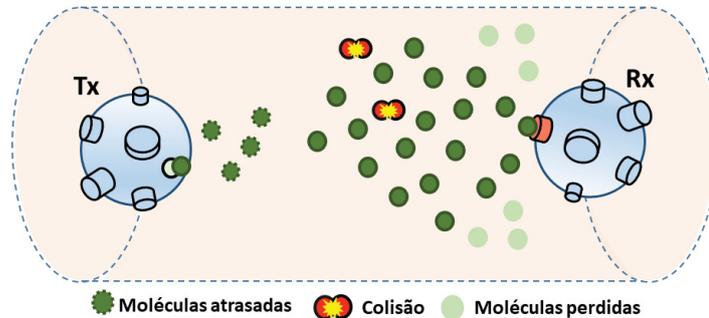


Figura 2.9: Representação de um sistema CM baseado em difusão livre e seus ruídos

A emissão de moléculas para comunicação celular promove condições ruidosas que produz erros na transmissão de dados. Nos sistemas de sinalização celular, as nanomáquinas transmissoras e receptoras são células (sintéticas, híbridas ou naturais). A biologia sintética fornece ferramentas para controlar, modificar e permitir a reengenharia do código genético das células para alterar sua estrutura e funções (Akyildiz et al., 2015). Como a propagação ocorre por meio do transporte molecular de uma célula para outra, dependendo do tipo de célula, ela pode ser controlada por canais intercelulares. Assim, o ruído concentra-se nesses canais e nas características das células. As junções comunicantes são canais que se abrem e fecham entre o citoplasma de duas células vizinhas. Cada célula se conecta a várias outras células por meio dessas junções e, por possuírem um comportamento estocástico, a difusão se volta para células que não são as células de destino, gerando interferências (ruído espacial) ou perdas (ruído de apagamento). Nessa comunicação, o ISI ocorre por moléculas atrasadas no caso de fechamento inesperado de um canal durante a transmissão, ou em grandes células que afetam a velocidade de propagação da molécula devido à quantidade de espaço ou a transposição de símbolo.

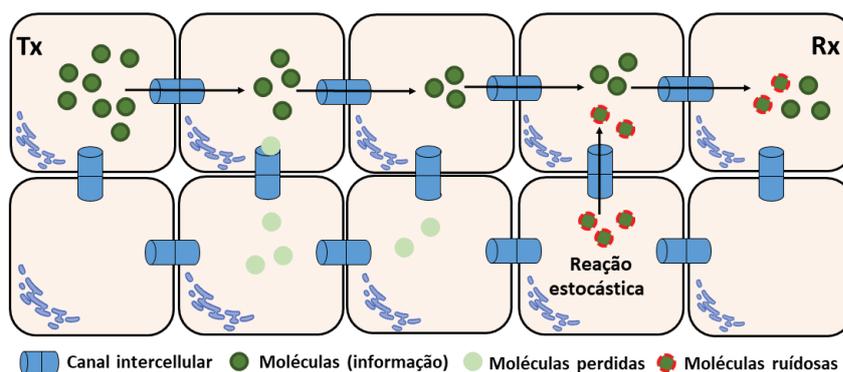


Figura 2.10: Representação de um sistema de CM baseado em sinalização celular e ruídos

A sinalização molecular pode resultar em ruído excessivo devido a variações nas concentrações moleculares durante a sinalização intercelular (i.e., entre as células) (Figura 2.10). Na sinalização célula-célula, podem ocorrer ruídos internos e externos. O ruído interno ocorre devido às constantes flutuações nas concentrações moleculares nas células, dados os eventos estocásticos das reações químicas. O ruído externo resulta da permeabilidade dos canais intercelulares que possuem comportamento estocástico sendo gerado por flutuações na concentração

molecular proveniente de células vizinhas (Barros et al., 2015). Além disso, as condições do tecido como a presença de doenças podem tornar as células reativas que produzem um aumento da perturbação iônica no canal.

2.2.3 Arquiteturas para Nanorredes

Em redes de computadores para que seja possível a comunicação entre dois dispositivos computacionais (nós), diferentes funções devem ser realizadas em cada componente desses nós. Essas funcionalidades são normalmente definidas pela arquitetura de redes e posteriormente implementadas. O conjunto de protocolos possibilita a interconexão entre os diferentes tipos de computadores de diversos fabricantes, equipados com arquiteturas de *hardware* distintas recorrendo a diferentes tecnologias de acesso (Comer, 2017). Contudo o modelo tradicional, originalmente projetado considerando o alto processamento de rede e de seus nós, não é considerado viável para a implementação em nanorredes. Isto porque além das inúmeras limitações (e.g., restrições no processamento, armazenamento de dados e energia) esperadas para os nanodispositivos (Peplow, 2015), o objetivo pode não ser exatamente conectar dispositivos eletrônicos de maneira semelhante a dos sistemas eletromagnéticos, mas sim interconectar entidades biológicas com nanomáquinas sintéticas onde cada componente tem limitações e requisitos diferentes (Farsad et al., 2016b).

Como as nanorredes baseadas em comunicação molecular ainda estão em sua fase embrionária, a maioria das pesquisas se concentram na modelagem do canal, bem como nos esquemas de modulação e codificação necessários para estabelecer um enlace de comunicação. Diferentes desafios para o projeto de protocolos para nanorredes ainda estão sendo investigados, porém sem soluções totalmente definidas ou desenvolvidas até o momento (Ali et al., 2016). Portanto, ainda não está claro se será apropriado utilizar uma estrutura de camadas, e se utilizada, ainda não se sabe como cada camada deve se comunicar com a camada superior ou inferior (Farsad et al., 2016b). Apesar da implementação completa da arquitetura TCP/IP na comunicação molecular ser difícil ou inviável, algumas de suas funções podem ser reproduzidas para este ambiente tais como: o controle de fluxo e a conexão orientada à capacidade, confiabilidade e congestionamento (Felicetti et al., 2014).

Uma pesquisa detalhada sobre como as redes de comunicação molecular podem ser projetadas utilizando um modelo de camada única foi apresentada em Akyildiz e Jornet (2010b). Seguir uma pilha de protocolos baseada em camada assume que as nanorredes mantêm uma arquitetura hierárquica de várias camadas dinâmicas podendo compreender nanomáquinas, nanorroteador e *gateway* (Ali et al., 2016). Para Akyildiz e Jornet (2010b) não se deve considerar que cada nanonó será capaz de transmitir diretamente ao seu nanorroteador mais próximo. Na abordagem apresentada em Akyildiz e Jornet (2010b) as nanomáquinas idênticas que se comportam da mesma maneira em termos de comunicação, propósito e área de atuação (dentro do corpo humano) são agrupadas e gerenciadas por um cabeçalho que classifica os atributos para cada agrupamento. Se o cenário for um sistema de transmissão baseado em pulsos, as nanomáquinas poderiam ter uma noção da distância entre elas, o que permitiria um nanorroteador atribuir o mesmo endereço (i.e., identificador) para as diferentes nanomáquinas que estão a mesma distância. Com as características propostas por esse modelo, as funcionalidades de roteamento podem ser acopladas com as funcionalidades de endereçamento e aos serviços de descoberta e associação de rede, o que conseqüentemente poderia atribuir para o projeto de um modelo de camada única.

Na pilha de protocolos TCP/IP tradicional, cada camada é responsável por um conjunto de tarefas que fornecem serviços para o protocolo da camada superior. Em um modelo de camada única, as funções das camadas de enlace, rede, transporte e aplicação podem ser

agrupadas na camada física ao combinar técnicas de inundação de sinal (do inglês, *flooding*) com métodos de endereçamento. A inundação de sinal é um algoritmo estático que visa à divulgação de dados em toda a rede por retransmissão cega, ou seja, cada pacote de entrada é enviado para todas as linhas de saída, exceto para aquela que chegou (Williams e Camp, 2002). A utilização deste recurso em nanorredes poderia suprimir a necessidade dos requisitos utilizados para o endereçamento, identificação e roteamento (Abbasi et al., 2016).

Um modelo de camada única utilizando a técnica de disseminação de dados por inundação foi proposto por Liaskos e Tsioliariidou (2015). A estrutura do modelo combina as funcionalidades das camadas de enlace, rede e aplicação em uma única camada de baixa complexidade. O esquema descarta os requisitos de endereçamento, entrega e roteamento ao utilizar álgebra de rede e inundação de pacotes. O modelo é baseado na arquitetura de rede em grade quadrada, na qual, os nanodispositivos ficam densamente distribuídos nos vértices da grade. Os nós que fazem parte dessa rede são classificados em duas categorias conforme sua capacidade de recepção: nó usuário (leitura) ou nó de infraestrutura (retransmissor). O processo de inundação é desencadeado pela fonte e adota duas etapas, a propagação de pacotes e a emissão de pacotes. Estas etapas são apresentadas a seguir:

A etapa de propagação de pacotes tem como base o protocolo de enlace de acesso múltiplo com verificação de portadora e prevenção de colisão (do inglês, *Carrier Sense Multiple Access with Collision Avoidance* — CSMA/CA). Este é um protocolo MAC simples, amplamente utilizado no padrão IEEE 802.11. Porém, devido às limitações do ambiente o protocolo RTS/CTS (do inglês, *Request to send / Clear to send*), uma extensão do CSMA/CA que permite a uma estação anunciar a sua intenção de enviar dados, não foi utilizado. Em vez disso, cada nó é equipado com uma fila capaz de acomodar dez pacotes diferentes, enquanto o intervalo de retrocesso é escolhido uniformemente em (0,10) nanosegundos. Na etapa de emissão de pacotes, uma vez que um nanonó obtém uma medição útil de seu módulo sensorial, ele se torna uma fonte e emite pulsos (i.e., pacotes) periodicamente. Os nós de recepção adotam um esquema de inundação, inicialmente retransmitindo o pacote incondicionalmente. Durante o pulso cada nó processa estatisticamente os níveis de sinal para interferência (do inglês, *Signal-to-Noise-plus-Interference Ratio* — SINR) e posteriormente “amadurece” para se tornar um nó de “infraestrutura” ou de “usuário”. A simetria pode ser usada para dirigir as transmissões de pacotes para direções específicas, alcançando os mesmos efeitos que a forma de feixe ou roteamento direcional. Para escalabilidade e ganhos em eficiência energética, apenas os nós de infraestrutura podem encaminhar os pacotes recebidos. Entretanto a classificação é dinâmica e adaptável. Segundo os autores dessa técnica, a arquitetura proposta é facilmente implementável com tecnologias existentes como as empregadas na fabricação de CPU e opera de forma eficiente independentemente do número total de nós.

Além desses modelos de arquitetura de camada única, protótipos de pilha de protocolos para serem utilizados como um ponto de partida para soluções futuras também foram propostos. Um exemplo é a pilha de protocolo para comunicações baseadas em ondas eletromagnéticas na banda Terahertz proposta em Piro et al. (2013) que consiste em quatro camadas: unidade de processamento de mensagem, camada de rede, controle de acesso ao meio e camada física. A camada de unidade de processamento de mensagem é responsável por fornecer e processar mensagens. A camada de rede é encarregada de manipular as operações de roteamento. O controle de acesso ao meio trata-se de um protocolo MAC transparente e simplificado que possui a única função de gerenciar o fluxo de pacotes. Este protocolo transfere os dados da camada de rede para a camada física. Como não há cabeçalhos adicionais nesta camada, este protocolo não lida com o reconhecimento e a retransmissão de pacotes. A camada física segue a técnica de transmissão do sinal no meio físico utilizando como base pulsos curtos. A técnica

de modulação por tempo de transmissão TS-OOK é utilizada, sendo o pulso curto codificado como 1 e ausência de pulso como 0 (Forouzan e Fegan, 2009).

Para permitir a comunicação entre nanodispositivos biológicos, Walsh et al. (2008) propuseram uma comunicação baseada em plataforma celular para criar protocolos para redes de comunicação molecular. A solução proposta é híbrida, inclui DNA e computação baseada em enzimas, onde cada uma contribui para funções de protocolo específicas. A abordagem utiliza alguns protocolos convencionais de redes de comunicação adaptados para comunicação molecular. A interconexão de componentes é baseada em protocolos soltos, em que cada componente realiza uma técnica específica de computação. Embora, o componente de cada camada é mapeado a partir de protocolos convencionais utilizados nas redes de comunicação, as camadas da pilha de protocolos foram reorganizadas de acordo com uma série de características encontradas na comunicação molecular. Por exemplo, a interface da camada de aplicação executa a codificação da mensagem para as biomoléculas (DNA) de informação. A biomolécula codificada recebe o endereço específico do destino pretendido a partir de uma tabela de endereços. Na camada de aplicação, as células podem interagir com um dispositivo físico ou células artificiais com funcionalidades embutidas. Uma vez que o processo de codificação é executado, a informação da biomolécula está pronta para transmissão e se submete à camada *Link Switching*, que seleciona a junção de espaço correta para transmissão.

2.2.4 Protocolos

Diferentes desafios para o projeto de protocolos para nanorredes ainda estão sendo investigados, porém sem soluções totalmente definidas ou desenvolvidas até o momento (Kuscu et al., 2019). Portanto, ainda não está claro se será apropriado utilizar uma estrutura de camadas, e se utilizada, ainda não se sabe como cada camada deve se comunicar com a camada superior ou inferior (Farsad et al., 2016b). Apesar da implementação completa da arquitetura TCP/IP na comunicação molecular ser difícil ou inviável, algumas de suas funções podem ser reproduzidas para este ambiente (e.g., o controle de fluxo e a conexão orientada a capacidade, confiabilidade e congestionamento) (Felicetti et al., 2014), além disso, é possível explorar as propriedades do canal molecular para desenvolver protocolos inteligentes.

Os recursos limitados das nanomáquinas determinam que o projeto de roteamento não deve assumir que os nós tenham conhecimento da topologia da rede (Ali et al., 2016). Não é possível considerar que a rota será armazenada ou lembrada entre as transmissões (Akyildiz e Jornet, 2010b). Nesse sentido, é necessário um algoritmo de encaminhamento simples que não deve incluir procedimentos de tomada de decisão, descoberta de rota e outros cálculos complexos. Em Neupane (2014); Liaskos e Tsioliaridou (2015) a inundação de sinal (do inglês, *flooding*), um algoritmo estático que visa a divulgação de dados em toda a rede por retransmissão cega, ou seja, cada pacote de entrada é enviado para todas as linhas de saída foi proposto como o protocolo de roteamento.

A distância entre o transmissor e o receptor é um parâmetro que tem grande influência no desempenho dos sistemas de comunicação molecular baseada em difusão. Protocolos para medir a distância entre duas nanomáquinas através da troca de partículas de informação e medição da concentração ou da resposta ao impulso foram propostos em (Moore et al., 2012; Moore e Nakano, 2011; Noel et al., 2014; Mahfuz et al., 2010c). Nos modelos propostos o receptor pode estimar a distância com base no tempo de ida e volta do sinal de recebido (RTT) ou com base na atenuação de sinal (do inglês, *Signal Attenuation with Timer* — SA-T). Contudo ainda não foi demonstrado como o conhecimento sobre a distância a partir de um protocolo de medição pode ser integrado a um esquema de transmissão para produzir um aumento antecipado na capacidade do canal de transmissão (Nakano et al., 2012).

A maioria dos trabalhos para nanorredes moleculares disponíveis na literatura pressupõe a sincronização de símbolos perfeita para detecção de dados (Ahmadzadeh et al., 2015; Akkaya et al., 2014; Kuran et al., 2011). Em redes de comunicações convencionais a sincronização de símbolos é um dos requisitos para estabelecer um *link* de comunicação confiável. Sem sincronização, o receptor não é capaz de usar o *timing* para prever quando o próximo dado chegará (Forouzan e Fegan, 2009). Com o objetivo de facilitar a estimativa de tempo para a entrega do próximo dado e correção da frequência de envio, os autores propuseram protocolos de troca de mensagem bidirecional entre o transmissor e o receptor em (Lindén et al., 2010; Lin et al., 2015). No entanto, esses protocolos de sincronização requerem várias rodadas de troca de mensagens bidirecionais, o que leva a uma sobrecarga, considerando a lenta propagação nos canais moleculares. Além disso, esses protocolos não são apropriados para canais unidirecionais (e.g., canais de sinalização celular).

Os esquemas de codificação e prevenção de colisões podem reduzir as retransmissões e a interferência de múltiplos usuários. Neste sentido, é necessário um protocolo de controle de acesso ao meio (MAC) para definir e aplicar mecanismos para assegurar um uso justo do canal de transmissão. Contudo protocolos de acesso ao meio ainda não foram propostos para nanorredes baseadas em comunicação molecular, apenas protocolos clássicos MAC foram adaptados para trabalhar em nanorredes baseadas em comunicação via rádio ou acústica (Liaskos e Tsiolaridou, 2015; Shah-Mansouri et al., 2011; Neupane, 2014; Mohrehkesh e Weigle, 2014; D'Oro et al., 2015). Para avançar no campo da comunicação molecular, bem como desenvolver novas soluções de pesquisa para alcançar capacidades entre várias nanomáquinas, novos protocolos precisarão ser incorporados. No entanto, estes protocolos devem considerar os aspectos da comunicação molecular, bem como as limitações computacionais das nanomáquinas.

2.3 APLICAÇÕES

As nanorredes oferecem o acesso a informações na escala nano, além de permitirem a execução de tarefas de forma colaborativa através da rede a qual os nós pertencem. Com essa mentalidade, essas redes podem desde compor materiais e produtos, bem como acessar informações em lugares de difícil acesso para humanos, executar tarefas e serviços. Nesta seção, são apresentadas as recentes propostas de aplicações de nanorredes nos seguintes setores da sociedade: tecnologia da informação, medicina, neurociência.

2.3.1 Tecnologia da Informação

A área de tecnologia da informação sofrerá uma drástica mudança nos serviços que ela promove pela quantidade e heterogeneidade das informações acessadas com o desenvolvimento das nanorredes e sua conexão com a Internet (Internet das Bionano-Coisas). Os novos serviços variam de acordo com sua aplicabilidade. Isso pode mudar a caracterização do tráfego atual, o qual é composto em sua maioria pela transmissão multimídia. No futuro, os milhares de nanonós espalhados pelo ambiente estarão constantemente enviando novas informações para os servidores dos serviços. Esse novo processo resultará no tráfego de outros tipos de dados na rede. Também pode-se prever que o número de dispositivos por pessoa crescerá exponencialmente. Assim, as pesquisas atuais para o dimensionamento da rede global de redes de comunicações deverão incluir essa potencial adição na competição por ainda mais conexões na rede.

A interação humano-máquina mudará com os serviços que habilitem mais eficiência tanto nas experiências dos usuários de sistemas de informação, quanto na aquisição de informações desses usuários. Por exemplo, os sistemas de nanorredes baseados em interface entre

cérebro-máquina mudam o sistema de entrada de comandos em sistemas digitais por fazer uma ponte direta entre a consciência humana e os dispositivos elétricos.

Essa maior integração humano-máquina começou a ser desenvolvida de uma maneira mais próxima da realidade. A próxima geração de telefones móveis possuirão bio-chips ou bio-máquinas que são capazes de analisar sinais biomoleculares do corpo humano (e.g., células sanguíneas ou substâncias no suor) que são capturadas por intermédio do contato das mãos ou ouvidos pelo telefone celular (Nakano et al., 2014). As sugestões mais ambiciosas propõem a ideia de que esses telefones celulares do futuro farão parte do nosso próprio corpo, com a ideia de que células reprogramáveis possam formar um *display dermal* sobre a pele com um sistema de comandos baseados no processamento do tato (Freitas, 1999; T.Nakano et al., 2014).

2.3.2 Medicina

As comunicações moleculares dentro do corpo humano são diretamente ligadas a saúde do organismo e, também, às práticas medicinais que permitem o diagnóstico, o tratamento e a cura de doenças. As comunicações entre células, órgãos e sistemas no corpo humano envolvem a transmissão, propagação e recepção de inúmeras moléculas e proteínas que transmitem informações necessárias para as reações energéticas, ajudando no metabolismo das partes envolvidas. Por exemplo, pode-se observar o sistema de aceleração cardíaca mediante a estímulo visual. As imagens processadas pelo cérebro ativam uma transmissão de pulsos elétricos dos neurônios do hipocampo até a medula adrenal através da medula espinhal. Esses pulsos elétricos, após recebidos pela medula, irão iniciar a produção e a transmissão de adrenalina na corrente sanguínea. Essa molécula servirá de informação para vários órgãos e células, que globalmente fará o corpo humano responder adequadamente a esse estímulo visual.

Quando células, órgãos ou até sistemas falham tanto na transmissão, quanto na recepção de informações moleculares no corpo humano, doenças naturalmente surgem. Essas doenças podem ser internas, ou seja, uma falha na comunicação celular que causa um grave dano no funcionamento organizado das células de um órgão e depois do sistema, até que o organismo sistematicamente venha a responder a essa doença (Barros et al., 2014a). Essas doenças podem também ser causadas por organismos externos, como bactérias, vírus, ou moléculas que danifiquem o funcionamento correto e a comunicação de moléculas e proteínas.

A medicina, de certo modo, vem aplicando práticas de correção das doenças causadas por falhas nas comunicações moleculares (e.g., radioterapia). Entretanto só recentemente, práticas médicas vêm sendo redesenhadas com os avanços de outras áreas do conhecimento, como a engenharia eletromecânica, a nanotecnologia e biotecnologia. A engenharia eletromecânica vem continuamente produzindo sistemas de diagnose e tratamento de doenças. Esses sistemas variam entre sensores móveis e máquinas robustas que conseguem acessar camadas posteriores à pele, como por exemplo, scanners ultrassom, ressonância magnética entre outros. De um outro lado, robôs cirúrgicos vêm sendo desenvolvidos continuamente desde os anos 80 (Wang, 1994), onde eles vêm contribuindo para assistir os médicos cirurgiões em prol de uma maior precisão e bons resultados nas salas cirúrgicas. E ainda mais recentemente, a tecnologia da informação veio para permitir que a Internet possa ajudar ambientes médicos, tanto no gerenciamento de ambientes médicos com sistemas robustos autônomos, quanto no processamento de dados em escalas moleculares.

A nanotecnologia vem também apoiando o desenvolvimento de técnicas menos invasivas para diagnose e tratamento de doenças. A nanomedicina é oficialmente uma área que promete materiais e sistemas minimamente invasivos ao corpo humano para acessar níveis de detalhes sobre o seu funcionamento e também repensar novas práticas medicinais com resultados inimagináveis. Por fim, a biotecnologia propõe o uso de biologia sintética para tratamento

e cura de doenças (Vogel e Baird, 2005). Essa tecnologia atrai atenção pelo fato de regenerar tecidos e órgão e promete trazer maior eficiência em todas as práticas médicas. Entretanto o custo e a complexidade desse sistema dificulta a popularização dessas técnicas agora e por muitos anos. As técnicas baseadas em regeneração possui longo processo ético e de segurança, onde a burocracia e os sistemas reguladores estatais interferem diretamente no desenvolvimento industrial e inviabilizam a rápida disponibilidade (Barretto e Lauxen, 2017).

As comunicações moleculares prometem ser uma área que reúne tanto a engenharia eletromecânica, como também a nanotecnologia e biotecnologia para uma reformulação das práticas médicas. Com o objetivo de trazer a personalização e a integração de diversas formas de diagnose, tratamento e cura de doenças, essa tecnologia de comunicação pode fazer com que falhas de comunicações de sistemas celulares dentro do corpo humano sejam detectadas com a ajuda de técnicas de nanotecnologia, remotamente observadas por médicos por meio da Internet-das-bionano-coisas. Estas podem acionar, também remotamente, o tratamento e curas com medicina regenerativa por meio de avanços na biotecnologia. Isso também não impede que essas comunicações moleculares contribuam para essas áreas individualmente como é abordado em outras subseções. Mas em termos de medicina, as comunicações moleculares vêm ativamente propondo sistemas que apresentam grande potencial revolucionário.

A primeira aplicação que chamou atenção de comunicações moleculares em medicina foi proposta por Chahibi et al. (2013). Os autores propuseram a Entrega Inteligente de Medicamentos (do inglês, *Intelligent Drug Delivery*), que consiste em controlar adaptativamente a taxa e frequência de medicamento a entrar no corpo humano por uma seringa, dependendo de que local no corpo humano deseja-se obter uma maior concentração desses medicamentos. Esse trabalho abriu espaço para modelar o sistema sanguíneo do corpo humano como um sistema de comunicação de dados para fins de otimização. Os mesmos autores também usaram dessa metodologia para adaptar a modelagem previamente usada para caracterizar a propagação de anticorpos e antígenos. Esses trabalhos foram estendidos por Chude-Okonkwo et al. (2017), que identificou uma maneira de maximizar a entrega de medicamentos em múltiplos pontos no corpo humano. Esses mesmos autores também investigaram como as nanomáquinas podem ser removidas do corpo humano, trabalho com impacto nas aplicações clínicas desta tecnologia.

Em Ye et al. (2007), um experimento com dispositivos implantáveis para a entrega remota de medicamentos nas células foi conduzido. Os dispositivos são controlados remotamente por radiofrequência para manipular o microambiente químico e biológico. Em McGuinness et al. (2019), um protocolo de comunicação para sistema ciber-humano que utiliza o sistema circulatório (sanguíneo) como uma topologia em anel foi apresentado. Três nanorrobôs são projetados para essa topologia, sendo um para carregar o medicamento, outro nanorrobô estático com papel de nó transmissor e receptor com funções de recupera/injeta o medicamento e trocar moléculas de informação e, por fim, o terceiro nanorrobô *gateway* para monitoramento interno (*i.e.*, verificação de status do nó e contagem de nanorrobôs que transportam o medicamento no sistema circulatório) e envia as informações utilizando ondas eletromagnéticas para dispositivos externos nas proximidades, por exemplo, alertando quando a quantidade de medicamento é insuficiente.

A biologia sintética está sendo utilizada como um objetivo dual de solucionar problemas na engenharia biomédica como também uma ferramenta básica para sistemas de comunicações moleculares. Em Martins et al. (2018); Marcone et al. (2018), um sistema microfluídico foi criado para fazer um processamento sanguíneo por meio de dispositivos de microfluidos, que efetivamente filtra o vírus Ebola. Baseado num processo de diálise, esse método permite que todo o sangue passe pelo dispositivo de microfluidos, sendo completamente processado. Dentro do dispositivo, existe uma colônia de bactérias engenhas para permitir o encaixe do vírus em

sua superfície, e por meio do mecanismo de nado natural das bactérias, os vírus podem ser coletados por toda essa área.

2.3.3 Neurociência

As nanorredes podem se comunicar com o cérebro e contribuir para os esforços da neurociência em entender o funcionamento do mesmo. As nanorredes juntamente com as comunicações moleculares ajudam a neurociência do mesmo modo que a neurociência vem contribuindo para inteligência artificial e aprendizagem de máquina. Entretanto não se exclui a possibilidade de que os mesmos princípios mencionados, em medicina podem ser reaplicados para tratar de doenças que afetam o cérebro. Com os avanços na expectativa de vida, nota-se que mais e mais idosos são afetados com doenças neurodegenerativas (Botega, 2000). Essas doenças afetam os mais básicos sistemas de comunicações entre neurônios, astrócitos e oligoméricos, e apresentam diversos sintomas como demência, perda de função motora até que a perda de funções parassintéticas levem ao colapso do corpo (Iraizoz et al., 1999).

Com o interesse de entender como as redes neurais se comunicam, a comunidade de nanorredes e comunicações moleculares se concentrou inicialmente na modelagem desses sistemas usando teoria da informação e codificação (Barros et al., 2014a). Os sistemas de comunicação molecular neuronal foram previamente estudados usando os princípios de informação e comunicação nos últimos anos com uma intensa concentração no projeto de sistemas de comunicação e cálculo de capacidade de população única e de neurônios (Malak e Akan, 2013; Malak et al., 2013). Uma rede de *backbone* neuronal foi proposta como um novo paradigma de comunicação em Walsh et al. (2011). Esse trabalho foi ampliado por Balasubramaniam et al. (2011), no qual um protocolo de acesso múltiplo foi apresentado usando uma técnica de otimização de algoritmo genético.

Trabalhos mais recentes se concentraram na modelagem e também no desempenho de comunicação da rede, tais como a modelagem sobre a transmissão sináptica baseada em terminais pré-sinápticos e vetores de transmissores (Cacciapuoti et al., 2016). Cacciapuoti et al. (2016) mostraram que a informação neuronal é codificada nos padrões de liberação dos terminais pré-sinápticos e analisaram como esse sistema processa as informações. Ramezani e Akan (2015) por outro lado, estavam mais interessados em como o potencial de ação durante a propagação axonal pode afetar um sistema de comunicação molecular baseado em neurônios. Em Veletic et al. (2016), os autores analisaram a comunicação das populações de neurônios e astrócitos. Eles investigaram o estímulo-resposta do sistema astrócitos-neurônio, analisando as sinapses tripartidas sob a densidade espectral de potência, a resposta ao impulso e o canal.

Mais recentemente, a comunidade foca também em trabalhos que apliquem conceitos e sistemas de comunicações moleculares para novas tecnologias que ajudem nas doenças cerebrais como neurodegeneração. A maioria dos tratamentos dessas doenças ainda se baseiam em medicamentos que só tratam os sintomas, mas não curam a doença. Esses medicamentos também são acompanhados por grandes níveis de intoxicação como também efeitos colaterais que prejudicam a vida dos pacientes. Por isso métodos de prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas ainda é uma área que atrai bastantes esforços de pesquisas científicas. Existem dois métodos de tratamento que a comunidade de redes moleculares e nanorredes propuseram, são os métodos de estimulação cerebral profunda e biologia sintética.

Em Wirdatmadja et al. (2017), um método de estimulação cerebral profunda foi proposto usando uma arquitetura multinível de nanorredes. Os nós fundamentais dessa rede são chamados de *neural dust*, um dispositivo em nanoescala que possui um LED, um circuito retificador e um conjunto de nanofios. Os nanofios são balançados com ondas de ultra-som e por meio do circuito retificador são capazes de ativar o LED pela conversão eletromecânica do balanço

dos nanofios. O LED precisa ser ativado para iluminar as superfícies dos neurônios e ativá-los, fazendo assim uma estimulação dos neurônios ao nível celular, o que é chamado de optogenética. Um conjunto desses dispositivos pode se organizar e efetuar uma estimulação em um conjunto de neurônio de maneira controlada. O controle vem a partir das camadas superiores desta rede, que compõem um dispositivo subdural e um dispositivo externo. O dispositivo externo se comunica por meio de ondas eletromagnéticas com o dispositivo subdural que se comunica com os dispositivos neural *dusts* por meio de ultrassom. O motivo por esse sistema heterogêneo se baseia na propagação dessas ondas dentro do corpo humano, sendo que o ultrassom possui mais eficácia em atingir níveis profundos em tecidos biológicos. Essa hierarquia também permite um controle externo das estimulações cerebrais, o que torna essa técnica mais atrativa pelo fato de ser menos invasiva e não requer cirurgia quando é implantada. Entretanto os autores não fornecem detalhes suficientes sobre quais protocolos são utilizados nessas redes e também quais limitações aparecem na utilização de longo prazo.

Visando tratamentos ao nível celular para doenças neurodegenerativas, Barros e Dey (Barros e Dey, 2018) propuseram um método de controle indireto de sinapses quando manipulam células chamadas astrócitos. Esse método de controle baseia-se em fornecer uma estimulação em uma determinada taxa que regula a sinalização de cálcio dentro dessas células. O cálcio é responsável pela transmissão de gliotransmissores no canal sináptico o que modulariza o sinal entre um neurônio pre-sináptico e um neurônio pós-sináptico. Essa relação faz com que a qualidade na transmissão desses sinais sinápticos também sejam controlados e a plasticidade dessas conexões sejam manipuladas. Eles demonstram como o cálcio pode ser controlado a ponto de estabilizar a concentração de cálcio em um ponto preciso por um tempo pré-determinado, conseqüentemente, a transmissão de gliotransmissores pode também ser estabilizada. Mesmo com a criação dessa técnica inovadora, os autores não exploraram ainda como de fato essa técnica pode ser implementada como um tratamento de doença degenerativa, e muitas questões ainda estão sem resposta como o controle distribuído dessas células e que técnicas de estimulação devem ser apropriadamente escolhida (Barros e Dey, 2017).

2.4 RESUMO

Este capítulo apresentou os fundamentos sobre a comunicação em nanoescala, abordando especialmente o que são essas nanorredes, que tipos de comunicações elas usam, e como as redes se comportam. Observou-se um potencial uso desse tipo de rede em vários setores que variam da medicina até indústria que permitem um rápido desenvolvimento de ideias que se posicionam em grandes níveis de inovação. Mas ainda existem muitos desafios tanto no desenvolvimento teórico, quando prático dessas redes. Foram abordados então os esforços que a comunidade está tendo em direção de analisar os componentes biológicos e conceitos da engenharia de telecomunicações para propor novos modelos de canais, portadoras de informação, técnicas de modulação e codificação, e qual arquitetura de rede a seguir na nova era que se abre com as redes de micro e nanoescala e a Internet das bio-nano-coisas. Por último, foi discutido suas aplicações abordando especialmente sua aplicação na área de saúde.

3 COMUNICAÇÃO MOLECULAR

Este capítulo descreve a proposta de sistema de comunicação molecular multiportadora e seus blocos fundamentais que visam atingir um melhor desempenho e confiabilidade de comunicação nas redes baseadas em sinalização celular. A ideia é contextualizada e detalhada, tendo seu modelo descrito. O capítulo está organizado da seguinte forma. A Seção 3.1 apresenta os esforços da comunidade científica no sentido de modelar a comunicação/sinalização natural e suas aplicações no desenvolvimento de uma comunicação artificial entre nanomáquinas. O escopo da revisão se limita apenas às abordagens propostas para a comunicação baseada em difusão e sinalização celular de cálcio para a caracterização do canal e entidades de rede. A Seção 3.2 descreve a comunicação para redes baseadas em sinalização celular. A Seção 3.3 descreve a modelagem do sistema de comunicação. A Seção 3.4 modela os ruídos presentes nos canais celulares. Por fim, um resumo é apresentado na Seção 3.5.

3.1 TRABALHOS RELACIONADOS

Um dos modelos teóricos mais básicos para um sistema de comunicação é do canal. O canal de comunicação é o caminho físico onde o sinal se propaga entre um transmissor e um receptor. A modelagem do canal é uma etapa importante no desenvolvimento de sistemas de comunicação e foi um dos primeiros problemas enfrentados pelos pesquisadores da comunicação molecular (Farsad et al., 2016b; Akyildiz et al., 2008). Um dos grandes desafios da modelagem é gerar estimativas confiáveis baseando-se em valores obtidos através da observação/experimentação de componentes moleculares e biológicos analisados. O modelo do canal está diretamente relacionado ao esquema de propagação de informação. Como na comunicação molecular este processo é possível de diversas formas (e.g., difusão facilitada, difusão livre, junções comunicantes, bactéria, vírus, nanomotores, entre outros) para cada esquema de propagação e técnica de modulação, um modelo de canal pode ser derivado (Farsad et al., 2016b). A seguir, são apresentados os trabalhos da literatura que focam na caracterização e na modelagem dos canais de comunicação moleculares (i.e., sinalização celular e difusão livre).

O modelo de canal de comunicação mais estudado em comunicações moleculares é o baseado em difusão livre. Nesse modelo, as moléculas se propagam livremente pelo espaço entre as nanomáquinas transmissora e receptora por meio do movimento Browniano (aleatório). Na difusão, os esquemas de propagação das portadoras de informação podem ser classificados como: difusão livre (do inglês, *Free diffusion*) e difusão com primeiro contato (do inglês, *Diffusion with First Hitting*) conforme apresentado na Subseção 2.1.3. Como as partículas de informação executam o movimento Browniano, os pesquisadores focam na modelagem das principais entidades da comunicação (e.g., transmissor, receptor e canal) e esquemas de propagação.

Eckford apresentou o primeiro modelo de canal com propagação baseada em difusão com primeiro contato (i.e., receptores, sensores ou detectores recebem as informações de determinada partícula no máximo uma vez) para nanodispositivos (Eckford, 2007). Para estudar a viabilidade dos canais químicos para a comunicação sintética, o modelo investiga a probabilidade de uma partícula atingir um receptor em um ambiente 1D (uma dimensão). Os resultados de capacidade apresentados mostram ser possível alcançar taxas superiores a um bit. A modelagem do receptor para a difusão com primeiro contato foi explorada em Akkaya et al. (2014); Yilmaz et al. (2014). Os autores investigaram a fração de moléculas que atinge um receptor esférico perfeitamente absorvente em um ambiente 3D (três dimensões). Em Haselmayr et al. (2017), a

probabilidade de erro na transmissão foi analisada com a premissa de que as partículas enviadas são únicas e de diferentes tipos, assim a transposição é considerada a fonte de erros.

De forma geral, os trabalhos com foco na propagação por difusão com primeiro contato (Eckford, 2007; Akkaya et al., 2014; Yilmaz et al., 2014; Haselmayr et al., 2017) consideram que a portadora de informação se move independentemente dentro do canal molecular por movimento browniano e não há gasto energético. Para a modelagem da comunicação apenas as características do canal são consideradas (e.g., viscosidade do fluido e temperatura) não sendo especificados quais são as portadoras de informação ou suas características (e.g., tipo, tamanho e coeficiente de difusão). Para o processo de recepção, a literatura tem considerado principalmente um único receptor em um ambiente 1D que absorve as partículas ou um modelo hipotético para um receptor esférico em um ambiente 3D que não absorve as partículas.

O primeiro modelo de comunicação molecular baseado em difusão livre foi introduzido por Pierobon e Akyildiz (Pierobon e Akyildiz, 2010). O modelo foi investigado por meio da caracterização matemática de três módulos: transmissor, canal e receptor. A propagação considera um ambiente biológico (citoplasma celular) e moléculas de cálcio que executam o movimento aleatório. Os resultados numéricos incluem análise do desempenho do sistema de comunicação entre o transmissor e receptor em termos de ganho do canal e atraso normalizados, o que permitiu quantificar quão lento e baixo é o ganho do canal (Barros, 2016). Uma análise mais extensa sobre esse trabalho foi apresentada em Llatser et al. (2011a,b), em que a concentração molecular foi modificada ao longo do canal e o atraso foi medido.

Em Miorandi (2011), um modelo de canal estocástico foi proposto para a comunicação molecular baseada em difusão e fluxo. Diferentemente das outras abordagens, os autores consideraram que as moléculas que transportam a informação podem interagir com o meio de transmissão. Essas interações são modeladas por meio da emissão espontânea de moléculas no canal, absorção ou duplicação das moléculas de informação transmitidas. As moléculas portadoras de informações podem reagir com outras moléculas presentes no meio e serem absorvidas ou as moléculas podem se replicar estimulando a geração de novas partículas. Por fim, os autores apresentaram a caracterização estatística da evolução do número de moléculas presentes no meio de transmissão ao longo do tempo. Em Kadloor et al. (2012), os autores focaram na liberação de moléculas em um meio fluido com desvio e analisaram a informação mútua entre um transmissor e um receptor. Os autores concluíram que otimizar o tempo de liberação de moléculas de informação pode trazer benefícios para a comunicação, contudo para desenvolver estratégias práticas para este tipo de transmissão de dados é necessário considerar valores de parâmetros aleatórios, tal como, a velocidade de deriva de uma molécula transmitida enquanto efetua o trajeto (aleatório) até o receptor e a distância.

A distância entre o transmissor e o receptor é um parâmetro que tem grande influência no desempenho dos sistemas de comunicação baseados em difusão livre uma vez que estes dispositivos podem estar em constante movimento Wang et al. (2015). Dessa forma, esquemas para calcular a distância foram propostos (Moore et al., 2012; Noel et al., 2014; Wang et al., 2015). Em Moore et al. (2012), os autores modelaram a propagação e o recebimento de moléculas para investigar a distância entre as nanomáquinas. No modelo proposto, para medir a distância do seu transmissor, um receptor solicita um sinal de *feedback*. Após receber a reposta, o receptor estima a distância com base no tempo de ida e volta (do inglês, *Round Trip time* — RTT) do sinal recebido. O conhecimento da resposta ao impulso do canal (do inglês, *Channel Impulse Response* — CIR) é uma característica expressiva para realizar estimativas do canal. Nos sistemas de comunicação molecular o CIR é o número esperado de moléculas observadas no receptor após serem liberadas pelo transmissor Mahfuz et al. (2010b). Em Noel et al. (2014), os autores propuseram estimar a distância entre um transmissor e um receptor com base no

valor do CIR. Como a força da resposta ao impulso do canal geralmente diminui conforme a distância aumenta, a degradação do sinal é medida para estimar a distância. Em Wang et al. (2015), são analisados dois esquemas para estimar a distância entre os dispositivos. As duas técnicas são baseadas na concentração de moléculas detectadas pelo receptor, uma utiliza a medição do tempo de pico da concentração de moléculas e a outra a quantidade de moléculas.

As comunicações dentro de tecidos celulares do corpo humano têm sido estudadas desde a proposta inicial do paradigma de comunicações moleculares para redes biológicas. Nakano et al. (2005) imaginaram que os processos de sinalização das células do corpo humano poderiam ser usados para codificar informações com base na concentração de moléculas. Os autores apresentaram o primeiro modelo de comunicação fim-a-fim para redes baseadas em sinalização por íons de cálcio (Ca^{2+}). Eles propuseram o uso da molécula de cálcio, pois a comunidade científica da Biologia identificou essa molécula como a mais abundante no corpo humano (Decrock et al., 2013). Desta forma, muitos pesquisadores se concentraram em estudar como usar o cálcio para a implementação das comunicações moleculares sintéticas nos tecidos do corpo humano (Barros et al., 2017). Essa categoria de comunicação natural permite a propagação de moléculas, as quais podem ser geradas por meio de estimulação química, eletro ou mecânica, bem como ser detectada por mecanismos de sensoriamento em níveis extremamente baixos de concentração molecular.

Em geral, as pesquisas sobre a comunicação molecular baseada em cálcio se concentram na camada física, tomando como referência a arquitetura em camadas TCP/IP. Os primeiros trabalhos demonstraram que os esquemas de codificação de bits por concentração de moléculas funcionam de maneira eficaz (Nakano et al., 2007). Assim, iniciou-se um longo período, ainda em vigor, em que pesquisas focam na modelagem do canal de comunicação (Barros et al., 2018a). Em Nakano e Liu (2010) os autores aplicaram abordagens da teoria da informação para propor um modelo de capacidade de canal para um sistema de sinalização unidimensional (1D) onde a molécula de cálcio é utilizada como portadora de informação. Um conjunto de experimentos foi simulado para investigar a capacidade de comunicação do canal de transmissão. Os resultados mostram que a capacidade apresenta valores inferiores a 0,3 bits mesmo para curtas faixas de transmissão. O modelo inclui a maior parte da dinâmica intercelular de Ca^{2+} , contudo a dinâmica intercelular das oscilações via estimulação por moléculas de IP_3 não foi considerada. Isto posto, o modelo foi estendido em Llatser et al. (2013) e acrescentada a dinâmica intercelular de Ca^{2+} via estimulação. Os autores então investigaram a capacidade e mostraram a necessidade de estudos mais aprofundados sobre as consequências da variação da frequência de concentração e o desenvolvimento de modelos de ruídos encontrados nessa comunicação.

Em um trabalho experimental mais realista os autores explicaram um modelo de sinalização de Ca^{2+} usando estudos teóricos e depois o validam através de experimentos utilizando culturas de células HeLa que possuem junções comunicantes (Nakano et al., 2010). As HeLa são células que exibem baixa excitabilidade de Ca^{2+} devido à falta do mecanismo normalmente encontrado em células excitáveis. Os experimentos mostraram que células não excitáveis aumentam a excitabilidade do Ca^{2+} quando a concentração intracelular de IP_3 é elevada. Dessa forma, o modelo apresentado possui tanto a dinâmica das ondas intracelulares de Ca^{2+} como a estimulação por IP_3 . Esta pesquisa mostra que utilizar meios excitáveis biológicos tem um grande potencial para controlar os sistemas biológicos.

Os autores demonstraram a complexidade e a diversidade dos canais de comunicação baseados na sinalização de cálcio em Barros et al. (2015). Foram estudados a capacidade, o ganho, o atraso e a interferência intracelular em três tipos distintos de tecidos 3D: os astrócitos, os musculares lisos e os epiteliais. No mesmo trabalho, os autores também focaram em uma modelagem considerando a simulação das junções comunicantes e do ruído. Em Barros et al.

(2018b), os autores introduziram diferentes topologias de rede e como elas podem alterar a propagação do cálcio nos tecidos. Os autores caracterizaram as conexões dos astrócitos na região do somatossensorial córtex do cérebro. Eles concluíram que o tipo de rede com melhores desempenhos para as métricas ganho e atraso são os que utilizam a topologia Erdős Reyní.

Uma das aplicações mais atraentes das redes baseadas em comunicação molecular está no campo biomédico devido às suas vantagens de tamanho, biocompatibilidade e bioestabilidade. Dessa forma, aplicações para realizar um monitoramento coordenado da saúde humana com micro nanodispositivos espalhados pelo corpo foram propostas (Abbasi et al., 2016). O cálcio é uma molécula muito importante para o corpo humano. Essa molécula controla ou modula diferentes processos, como a expressão gênica, neuroplasticidade, crescimento, proliferação, diferenciação e morte celular (Tandoğan e Ulusu, 2005). Muitas patologias (e.g., insuficiência cardíaca, isquemia, doença de Alzheimer) foram associadas a sinalização anormal de moléculas de Ca^{2+} e IP_3 , pois afetam o desempenho dos processos de comunicação natural das células (Decrock et al., 2013).

Em Barros et al. (2018b), os autores modelaram como a doença de Alzheimer afeta as comunicações de astrócitos em termos de propagação, perda de caminho e atraso. Isso abre oportunidades para mais técnicas de detecção (diagnose) surgirem além de avançar a técnica já proposta de detecção do estado do canal para comunicações moleculares (Barros et al., 2014a). Recentemente, (He et al., 2018) demonstraram como o esquema de modulação em frequência de moléculas pode ser estocasticamente direcionado baseando-se na manipulação e no controle das junções comunicantes (canais que conectam diretamente o citoplasma das células) que permitem ou impedem o movimento de moléculas nas células neurais.

A pesquisa realizada em Plaschke et al. (2019), os autores estudaram a segurança do uso da eletroporação de cálcio. No tratamento, um pulso elétrico curto aplicado à célula cria uma permeabilidade temporária na membrana celular. Isso causa um alto fluxo de Ca^{2+} intracelular, resultando em necrose das células cancerígenas. Barros e Dey (2017) apresenta uma investigação teórica de uma técnica de controle para regular a quantidade de IP_3 que determina a concentração de Ca^{2+} emitida pela sinalização intracelular. A análise do modelo de controle mostrou que a quantidade de sinalização de Ca^{2+} pode ser estabilizada no nível desejado o que pode levar a uma tecnologia para prevenir doenças.

O Ca^{2+} foi utilizado em algoritmos de comunicação adaptativa para redes intracorporais (Barros et al., 2014b). Estes podem ser estendidos para detectar a presença de doenças, como o Alzheimer e outras. No entanto, este trabalho, entre outros, seguiram uma abordagem de portadora única, baseada apenas na molécula de Ca^{2+} , que traz avanços de pesquisa no campo das comunicações moleculares, mas ainda requer melhorias de desempenho (Barros et al., 2015). Desta forma, se faz necessária uma investigação criteriosa sobre quais moléculas podem de fato ser usadas para que elas se tornem opções futuras para transmissão de sinais controlados em tecidos e que alavanquem as aplicações existentes. Além disso, embora a comunicação molecular de usuário simples tenha sido amplamente estudada para tecidos celulares, projetar sistemas de comunicação celular multiusuário é um grande desafio. A Tabela 3.1 apresenta um resumo com a matriz de comparação entre os trabalhos relacionados focados na modelagem.

3.2 SISTEMA DE COMUNICAÇÃO MOLECULAR PARA REDES DE SINALIZAÇÃO CELULAR

Abordagens promissoras para a engenharia da comunicação de dados nas redes intracorporais são inspiradas nos sistemas biológicos (Barros et al., 2018a). Um exemplo é a troca de informação entre células que se baseia na propagação de moléculas através de processos bioquímicos e físicos seguindo o paradigma da comunicação molecular (CM). Observa-se que as

Tabela 3.1: Modelagem da comunicação

Propagação	Referência	Modelagem	Baseado em	Portadora	Moléculas	Dimensão
Difusão 1º contato	Eckford, (2007)	Canal	Difusão	—	1 tipo	1D
Difusão 1º contato	Yilmaz et al., (2014)	Receptor	Difusão	—	1 tipo	2D
Difusão 1º contato	Yilmaz et al., (2014b)	Receptor	Difusão	—	1 tipo	3D
Difusão 1º contato	Haselmayr et al., (2017)	Canal	Difusão	—	2 tipos	3D
Difusão livre	Miorandi, (2011)	Canal	Difusão	—	1 tipo	1D
Difusão livre	Moore et al., (2012) Noel et al., (2014a) Wang et al., (2015)	Distância	Difusão	Cálcio	1 tipo	1D
Difusão livre	Ahmadzadeh et al. (2015)	Distância	Difusão	—	1 tipo	—
Difusão livre	Wicke et al. (2016)	Distância	Difusão	—	1 tipo	—
Difusão livre	Zlatanov et al. (2017)	Distância	Difusão	—	1 tipo	—
Sinalização celular	Nakano e Liu (2010) Nakano et al. (2010)	Canal	Sinalização	Cálcio	1 tipo	1D
Sinalização celular	Heren et al. (2013)	Canal	Sinalização	Cálcio	1 tipo	1D
Sinalização celular	Barros et al. (2015)	Canal	Sinalização	Cálcio	1 tipo	3D
Sinalização celular	He et al. (2018)	Canal	Sinalização	Cálcio	1 tipo	3D

células possuem componentes naturais que desempenham papéis fundamentais para a comunicação de dados, tais como transmissores, receptores, codificação, capacidade de memória, entre outros (Nakano et al., 2013; Abbasi et al., 2016). As células exibem uma variedade de moléculas com caminhos correspondentes de sinalização. Neste trabalho, defende-se o uso da diversidade de moléculas (e seus relacionamentos) como alternativa para melhorar o desempenho e a confiabilidade da comunicação molecular. Defende-se a diversidade de moléculas como principal caminho para alcançar sistemas de comunicação molecular de baixa complexidade, como uma alternativa às técnicas de processamento de sinais (e.g., demultiplexadores). Para alcançar este objetivo, propõe-se um sistema de comunicação molecular com multiportadora.

O sistema proposto abrange os pré-requisitos necessários para alcançar uma rede com capacidade de comunicação molecular sintética entre bio-dispositivos incorporados em tecidos celulares. O sistema conta com os seguintes blocos fundamentais: (a) codificação multiportadora; (b) controle de erro; e (c) controle de acesso ao meio (Figura 3.1). A estrutura da rede é composta de ambiente multiusuário (i.e., um sistema com múltiplos transmissores e receptores). Assume-se que os bio-dispositivos são baseados em células e capazes de codificar a informação com base na concentração de moléculas distintas (i.e., seguindo o princípio de sistema multiportadora). Devido às restrições impostas pelo ambiente (e.g., canal de comunicação, ruídos e degradação) e capacidade computacional dos bio-dispositivos às estratégias de comunicação devem respeitar as características biológicas dos meios de transmissão visto que as abordagens tradicionais não podem ser diretamente aplicadas no sistema proposto. A fim de apresentar soluções biocompatíveis que tenham potencial para o desenvolvimento das redes intracorporais de comunicação molecular foram realizados estudos para a caracterização da sinalização celular. O desenvolvimento de cada funcionalidade do sistema de comunicação molecular seguiu um conjunto de etapas incluindo a revisão do estado da arte, a modelagem analítica e a simulação numérica para verificar a eficácia da técnica. O propósito deste trabalho está no

desenvolvimento de uma abordagem teórica, em consonância com os modelos existentes de comunicação molecular baseado em sinalização celular. Os detalhes são apresentados a seguir.

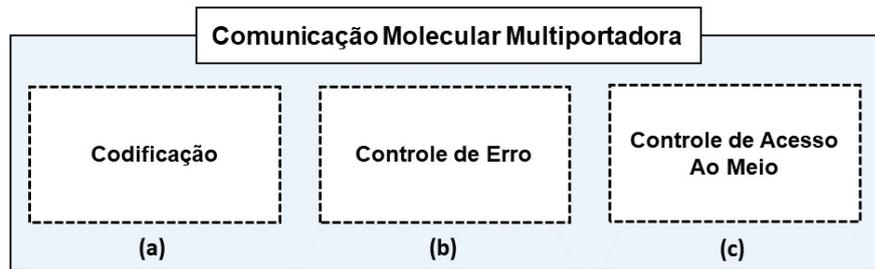


Figura 3.1: Comunicação molecular multiportadora

3.2.0 Codificação

O primeiro esforço de pesquisa para o trabalho de tese diz respeito à modelagem da comunicação e codificação com multiportadora. Para o desenvolvimento dessa funcionalidade um estudo foi realizado visando identificar o impacto da paralelização de informação utilizando diferentes moléculas em redes baseadas em sinalização celular. Para esse estudo foram necessárias as seguintes etapas: (i) a identificação de moléculas que passam pelo mesmo processo de propagação e possuem caminhos correspondentes; (ii) análise por modelagem analítica do canal e simulação numérica da codificação com portadora única; (iii) modelagem dos canais paralelos e análise da comunicação com multiportadora. Os detalhes da proposta e resultados deste estudo são apresentados no Capítulo 4. Visando melhorar o desempenho da comunicação esse bloco propõe codificar a informação por concentração de moléculas distintas, mas com caminhos correspondentes e que já estão presentes no ambiente celular (neste estudo, foram utilizadas as moléculas de cálcio e inositol trifosfato). Para isso, os nós transmissores usam um esquema de modulação binária semelhante ao tradicional OOK (*On-Off Keying*), em que a presença do fluxo de moléculas representa o símbolo 0 ou 1. A técnica utilizada para a transmissão paralela é baseada no princípio da modulação multiportadora, porém, ao invés de posicionar os espectros de frequência das subportadoras (i.e., representadas neste trabalho por diferentes espécies moléculas) lado a lado, é utilizada a superposição dessas moléculas, de forma a permitir a recuperação completa da informação no receptor. A codificação eficiente é afetada pela capacidade de caracterizar com precisão e modelar as fontes de erro na comunicação molecular, dessa forma, torna-se necessário desenvolver formas de maximizar o fluxo de informações. Sendo assim, o segundo bloco está relacionado ao desenvolvimento de soluções para o controle erro.

3.2.0 Controle de Erro

O desenvolvimento do controle de erro para a comunicação molecular necessita uma complexidade significativamente baixa devido à capacidade de processamento limitada dos bio-dispositivos. Além disso a técnica de controle deve considerar a característica do ambiente. Investigar as fontes de ruído que causam falhas na comunicação é uma etapa essencial para o desenvolvimento da técnica de controle de erro. A expansão do modelo de comunicação molecular para incluir os ruídos presentes no ambiente celular é apresentado na Seção 3.4. A análise do ruído implicou na revisão da técnica de codificação multiportadora utilizada para incluir a mitigação de interferência intersimbólica. Para lidar com as diferentes fontes de ruídos e

erros que ocorrem na sinalização celular (i.e., ruídos intracelular e intercelular produzidos em tecidos astrócitos saudáveis, ruído produzido por células reativas e ruído espacial produzido pela dinâmica do tecido), propõe-se um controle de erro adaptativo. Os componentes do mecanismo híbrido compreendem um esquema de retransmissão e uma técnica de codificação com prevenção de erro. A proposta é descrita e investigada no Capítulo 5.

3.2.0 Controle de Acesso ao Meio

Projetar sistemas de comunicação celular multiusuários representa o progresso esperado para as redes intracorporais e de extrema relevância, mas ainda dependem do avanço de vários fatores, como a sincronização entre os bio-dispositivos. Nas redes moleculares a interferência multiusuário (i.e., ruído resultante das moléculas emitidas por outros transmissores) causa erros ou falhas na comunicação. O desenvolvimento de protocolos é importante para o progresso das redes moleculares, bem como o desenvolvimento de novas soluções para maximizar a capacidade dos bio-dispositivos ao realizar o trabalho coordenado e tarefas complexas. Neste trabalho, um protocolo de sincronização é proposto para promover a implementação de um sistema de comunicação em que diversos bio-dispositivos se comuniquem independentemente e de maneira controlada de modo que a interferência seja mínima. Devido à limitação computacional dos dispositivos implantados, o esquema de sincronização é mediado por uma infraestrutura centralizada e a sinalização do protocolo ocorre através de ressonância de pulsos devido à característica unidirecional da comunicação. O protocolo de sincronização é detalhado e avaliado no Capítulo 6.

3.3 MODELOS

O primeiro esforço de pesquisa para o trabalho de tese é em relação à modelagem da comunicação. Deve-se considerar os conceitos da teoria da informação sobre modelos biológicos de sinalização para desenvolver sistemas de comunicação molecular multiportadora dentro de tecidos celulares. Particularmente, o modelo de Barros e colegas (Barros et al., 2015) utilizado para sinalização celular de cálcio é um ótimo exemplo. Seu modelo de canal inclui as reações intracelulares de cálcio e comunicação intercelular por meio de junções comunicantes em diferentes células. O modelo apresenta uma solução inovadora, contudo as seguintes limitações são encontradas: o modelo utiliza apenas o cálcio como portadora de informação, a comunicação não considera múltiplos usuários ou/e não apresenta controle de acesso ao meio e erro. É necessária uma extensão dos modelos apresentados na literatura (Nakano e Liu, 2010; Barros et al., 2015; Llatser et al., 2013; He et al., 2018) para fornecer uma estrutura matemática adequada que pode ser usada para o desenvolvimento de sistemas de transmissão multiportadora que pode melhorar a comunicação molecular entre multiusuários em tecidos biológicos vivos. Esta seção detalha o modelo de comunicação multiportadora para a sinalização de IP_3 e Ca^{2+} em células astrócitos. São descritos os seguintes modelos: (i) processo de difusão que captura a dinâmica espaço-temporal da sinalização intercelular; (ii) junções comunicantes que influenciam a direção de difusão intercelular; (iii) modelo 3D do tecido celular; (iv) processo estocástico para o agendamento das reações intracelulares e intercelulares.

3.3.1 Modelo da Sinalização Celular Molecular

A Figura 3.2 apresenta o diagrama de blocos das etapas de sinalização celular. Os cinco principais blocos envolvidos neste processos são: estimulação, amplificação, armazenamento,

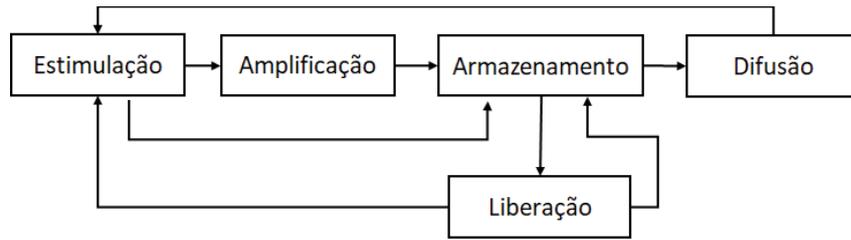


Figura 3.2: Diagrama de blocos da sinalização celular em astrócitos

liberação e difusão. A etapa de estimulação começa com a entrada de componentes estimuladores na célula para que ocorra a amplificação de moléculas. A produção de IP_3 ocorre pela estimulação da proteína fosfolipases C (PLC) e a amplificação de Ca^{2+} ocorre via estimulação de IP_3 . Quando a molécula de IP_3 se liga ao retículo endoplasmático (i.e., estruturas membranosas compostas de sacos achatados e localizados no citosol da célula) ocorre a liberação de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol da célula. O armazenamento diz respeito ao depósito de moléculas no citosol e no retículo endoplasmático. A difusão compreende a propagação de moléculas de IP_3 e Ca^{2+} de uma célula para outra através das junções comunicantes. Os modelos matemáticos relacionados aos processos de sinalização considerados neste trabalho são descritos a seguir.

Com base em observações experimentais, Lavrentovich e Hemkin (2008) propuseram um modelo para descrever as oscilações de Ca^{2+} em células astrócitos. O modelo é composto pela representação de áreas de armazenamento conforme apresentado na Figura 3.3 (*pool*) que incluem a concentração de Ca^{2+} no citosol (C_{cy}) (Equação 3.1); a concentração de Ca^{2+} no retículo endoplasmático — RE (C_{er}) (Equação 3.2); e a concentração de IP_3 (IP) (Equação 3.3). As equações a seguir definem matematicamente essas concentrações:

$$\frac{dC_{cy}}{dt} = X_0 - k_0 C_{cy} + X_1 - X_2 + l_f, \quad (3.1)$$

$$\frac{dC_{er}}{dt} = X_2 - X_1 - l_f, \quad (3.2)$$

$$\frac{dIP}{dt} = X_3 - IP_{K_{deg}}, \quad (3.3)$$

onde, X_0 é o fluxo de cálcio do espaço extracelular para o citosol; $k_0 C_{cy}$ é a taxa de efluxo de cálcio do citosol para o espaço extracelular; l_f (i.e., $C_{cy} - C_{er}$) é o fluxo de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol; e $IP_{K_{deg}}$ é a degradação do IP_3 por segundo.

O termo X_1 (Equação 3.4) modela o fluxo de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol via estimulação de IP_3 . Este mecanismo afeta diretamente a concentração de cálcio no citosol. Ele é definido como:

$$X_1 = 4M_3 \left(\frac{k_A^n C_{cy}^n}{(C_{cy}^n + k_A^n)(C_{cy}^n + k_I^n)} \right) \cdot \left(\frac{IP^m}{k_{IP}^m + IP^m} \right) \cdot l_f. \quad (3.4)$$

O valor máximo de fluxo de cálcio no citosol é denotado por M_3 ; k_A e k_I são as variáveis de ativação e inibição para do IP_3 ; IP é a concentração de IP_3 na célula; m e n são os coeficientes de Hill (Goldbeter et al., 1990). Este coeficiente é amplamente utilizado na biologia molecular para descrever o grau de cooperatividade que um processo biológico tem sobre outro. Um coeficiente Hill de valor 1 indica ligação independente (ausência de cooperatividade) enquanto maior que 1 indica cooperatividade positiva. Os valores do coeficiente de Hill empregados neste estudo foram validados através de medições experimentais (Lavrentovich e Hemkin, 2008).

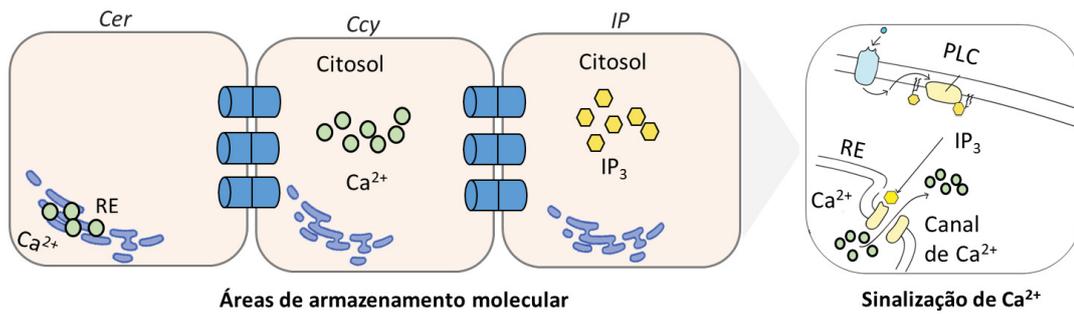


Figura 3.3: Representação das áreas de armazenamento e processos de sinalização dentro da célula

O efluxo de cálcio do retículo sarco-endoplasmático para o retículo endoplasmático (RE) é modelado como X_2 , conforme apresenta a Equação 3.5:

$$X_2 = M_2 \frac{C_{er}^2}{k_2^2 + C_{er}^2}, \quad (3.5)$$

onde o termo M_2 representa o fluxo máximo de cálcio nesse processo, k é a constante de saturação da concentração citosólica de Ca^{2+} e C_{er} é a concentração de Ca^{2+} no retículo endoplasmático. Finalmente, X_3 descreve a produção de IP_3 pela proteína fosfolipases C (PLC):

$$X_3 = M_p \frac{C_{er}^2}{C_{er}^2 + k_p^2}. \quad (3.6)$$

M_p é o fluxo máximo de Ca^{2+} nesse processo, k é a constante de saturação da concentração citosólica de Ca^{2+} , e p é um coeficiente de Hill.

A Equação 3.7 descreve a fração de receptores de IP_3 ativos na membrana do retículo endoplasmático (IP_3R).

$$IP_3R = (V_{IP_3R}(Rec) - V_{IP_3R}(Inac)R) + \sqrt{\frac{1}{N_A V_{cyt}}} (\sqrt{V_{IP_3R}(Rec)} - \sqrt{V_{IP_3R}(Inac)}), \quad (3.7)$$

onde,

$$V_{IP_3R}(Rec) = \frac{K_{rci} k_1^2}{k_i + C_{cy}^2}, \quad (3.8)$$

$$V_{IP_3R}(Inac) = K_{rci} IP_3R. \quad (3.9)$$

O termo K_{rci} modela a taxa constante de inativação do receptor de IP_3 , k_1 é a constante de saturação de Ca^{2+} pela inibição do receptor de IP_3 , V_{cyt} é o volume do citosol, e N_A é a constante de Avogadro (i.e., o número de átomos por mol de uma determinada partícula).

3.3.2 Modelagem da Junção Comunicante

Uma junção comunicante é formada por duas partículas cilíndricas (conexons), uma em cada par de célula. Cada conexon é composto de seis proteínas conexinas. As junções comunicantes possuem propriedades biofísicas, como o controle de comporta e condutância, que permitem ou impedem o movimento de moléculas (e.g., IP_3 , e íons de Ca^{2+}) diretamente do citosol de uma célula para outra (Decrock et al., 2013). Dessa forma, uma corrente gerada em qualquer célula poder fluir ao longo da junção comunicante e estimular outra célula a realizar uma determinada ação. Um modelo estocástico do comportamento dessas junções comunicantes foi

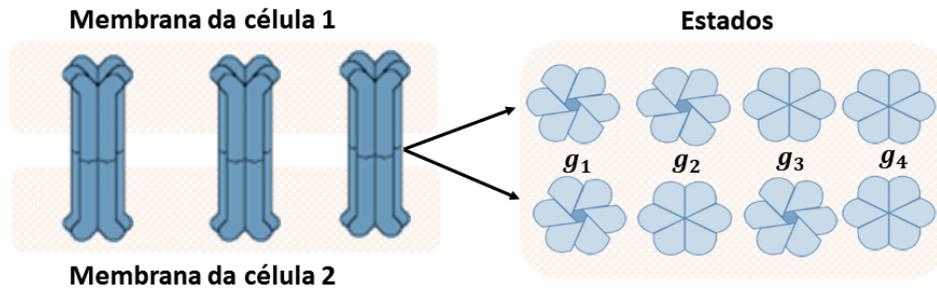


Figura 3.4: Junções comunicantes e possíveis estados

introduzido em Baigent et al. (1997) e é seguido neste trabalho. O modelo considera junções de abertura sensíveis à tensão que assumem dois estados de condutância para cada conexina: aberto com alta condutância e fechado com baixa condutância. Com base nisto, consideram-se quatro combinações de estados de cada conexon (Figura 3.4):

1. Estado g_1 – ambas os canais estão em um estado de alta condutância. A probabilidade é denotada como $P(g_1)$;
2. Estado g_2 – a primeira conexon está em um estado de alta condutância e a segunda (i.e., localizada na célula adjacente) em estado de baixa condutividade. A probabilidade é denotada como $P(g_2)$;
3. Estado g_3 – a primeira conexon está em um estado de baixa condutância e a outra está em um estado de alta condutância. A probabilidade é denotada por $P(g_3)$;
4. Estado g_4 – ambos canais estão em um estado de baixa condutividade. A probabilidade é denotada como $P(g_4)$.

Contudo, como a validação experimental desse modelo indicou baixa probabilidade de ocorrência do estado g_4 (Bukauskas et al., 2001), este estado não é considerado neste trabalho. Assim, as probabilidades dos estados para as junções comunicantes seguem $P(g_1) + P(g_2) + P(g_3) = 1$. Além disso, g_1 , g_2 e g_3 estão inter-relacionadas da seguinte forma:

$$\frac{dg_2}{dt} = \beta_1(\vartheta_j) \times g_1 - \xi_1(\vartheta_j) \times g_3, \quad (3.10)$$

$$\frac{dg_3}{dt} = \beta_2(\vartheta_j) \times g_1 - \xi_2(\vartheta_j) \times g_2. \quad (3.11)$$

O controle da permeabilidade das junções comunicantes é mediado pela diferença de potência da membrana de duas células adjacentes (ϑ_j), a taxa de abertura da junção é classificada como ξ e a taxa de fechamento como β . Os termos $\xi_1(\vartheta_j)$, $\xi_2(\vartheta_j)$, $\beta_1(\vartheta_j)$, $\beta_2(\vartheta_j)$ são definidos conforme apresentado a seguir:

$$\xi_1(\vartheta_j) = \lambda e^{-A\xi(\vartheta_j - \vartheta_0)}, \quad (3.12)$$

$$\xi_2(\vartheta_j) = \lambda e^{A\xi(\vartheta_j - \vartheta_0)}, \quad (3.13)$$

$$\beta_1(\vartheta_j) = \lambda e^{A\beta(\vartheta_j - \vartheta_0)}, \quad (3.14)$$

$$\beta_2(\vartheta_j) = \lambda e^{-A\beta(\vartheta_j - \vartheta_0)}, \quad (3.15)$$

Sendo ϑ_0 a tensão juncional na qual as taxas de abertura e fechamento das junções comunicantes têm o mesmo valor (i.e., $\xi = \beta$). λ , $A\xi$ e $A\beta$ são constantes que indicam a sensibilidade de uma junção comunicante à voltagem juncional. Para esta análise, foram utilizados valores experimentais da literatura (Valiunas et al., 2000; Baigent et al., 1997).

3.3.3 Modelo da Difusão Molecular

A difusão molecular segue um modelo que captura a dinâmica espaço-temporal da sinalização intercelular com base nos princípios da difusão mesoscópica (Nakano e Liu, 2010).

$$Z\Delta(i, j, k, n, m, l) = \frac{D_\theta}{v} (|Z_{n,m,l} - Z_{i,j,k}|) \cdot \{P(g_1), P(g_2), P(g_3)\}. \quad (3.16)$$

Em que $Z\Delta(i, j, k, n, m, l)$ é a diferença de concentração de moléculas entre um par de células vizinhas, sendo i, j, k a posição da célula transmissora e n, m, l a posição da célula receptora. Este valor é definido por $\frac{D_\theta}{v} (|Z_{n,m,l} - Z_{i,j,k}|)$ em que D é o coeficiente de difusão para o Ca^{2+} ou IP_3 ; v é o volume da célula astrócito; $(|Z_{n,m,l} - Z_{i,j,k}|)$ é a diferença de concentração de moléculas entre a célula transmissora e a célula receptora. Como o processo de difusão de Ca^{2+} ou IP_3 ocorre através das junções comunicantes, as probabilidades $\{P(g_1), P(g_2), P(g_3)\}$ assumem as taxas de abertura e fechamento de cada conexon, selecionadas pelo modelo estocástico com base nos estados g_1 , g_2 e g_3 conforme especificado na Subseção 3.3.2.

3.3.4 Modelo 3D do Tecido Astrócito

Os astrócitos são células gliais (i.e., compõem o tecido nervoso junto com os neurônios) e constituem aproximadamente metade das células do cérebro humano. Uma grande quantidade de evidências experimentais corrobora que os astrócitos participam da modulação e sincronização da atividade neuronal sináptica e das funções do sistema nervoso central que eram consideradas exclusivas de neurônios. Estudos demonstram que os astrócitos propagam sinais intercelulares de Ca^{2+} por distâncias relativamente longas em resposta à estimulação por IP_3 (Khakh e Sofroniew, 2015), por isto este trabalho se propõe a investigar o uso do IP_3 para comunicação sintética molecular no contexto dessas células. A propagação, neste caso, compreende duas etapas: a sinalização intracelular e a sinalização intercelular. A primeira resulta da estimulação interna via IP_3 que leva à geração e/ou amplificação das concentrações de Ca^{2+} no citosol (líquido que preenche o interior do citoplasma da célula). A segunda envolve a propagação de Ca^{2+} citosólico em todo o tecido celular. A difusão de íons Ca^{2+} e moléculas de IP_3 é mediada por aberturas que conectam duas células pela área citosólica, também chamadas de junções comunicantes.

O modelo analítico da célula astrócito segue três dimensões (3D) com sinalização intracelular e intercelular. Conforme Figura 3.5 para representar o tecido celular, considera-se uma área (A) composta de células. A distribuição das células na área segue uma organização em grade de três dimensões. Cada célula $c_{i,j,k}$ é diferenciada neste modelo pelos seus índices i, j e k , onde i varia de 1 a I ; j de 1 a J ; e k de 1 a K , sendo I, J e K a sua posição na grade 3D (matriz). As células podem se conectar a no máximo seis outras células vizinhas. As conexões entre as células seguem o estudo das topologias encontradas em astrócitos (grades divididas em camadas) (Lallouette et al., 2014).

Considerado que cada célula contém um conjunto de reações internas (modeladas na Subseção 3.3.1) de *pools* P1 e P2, sendo P1 o fluxo do IP_3 ou Ca^{2+} do citosol para espaço extracelular e P2 a difusão de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (RE) para o citosol (Figura 3.5). O modelo estocástico de concentração (descrito posteriormente) calcula os valores de cada

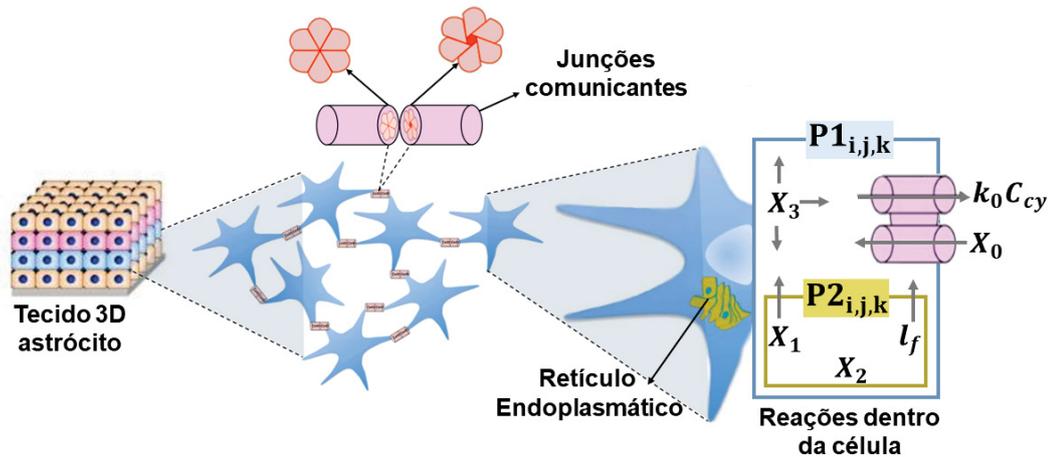


Figura 3.5: Representação de um tecido celular de multicamadas, onde cada camada contém uma matriz de células. Ambas as reações (P1 e P2) dentro das células e o processo de difusão para as células vizinhas são mostrados

concentração de moléculas (*pool*) ao longo do tempo e executa as reações. O *pool* será negativa ou positivamente afetado por uma constante α (Equação 3.17) quando uma reação é executada. As células astrócitos foram escolhidas devido a sua importância e sinalização natural que permite investigar os canais de IP₃ e Ca²⁺.

3.3.5 Modelo Estocástico para Escolha das Reações

Para determinar a concentração de moléculas de cada *pool* temporalmente, as simulações seguem um modelo estocástico baseado no algoritmo de Gillespie (Gillespie, 1977). As simulações baseadas neste algoritmo produzem uma variabilidade mais precisa das reações químicas e servem para estudar os efeitos do ruído causados pelo comportamento estocástico inerente (Nakano e Liu, 2010). O modelo matemático estocástico executa o algoritmo de Gillespie para selecionar aleatoriamente uma célula e uma reação interna a cada período de tempo. Em seguida, ele escolhe uma reação interna aleatória para a célula e programa um intervalo de tempo (t) para essa reação. A execução de cada uma das reações (R) requer um processo de agendamento dividido em duas fases: (i) selecionar uma reação e (ii) selecionar o valor de acréscimo de tempo conforme detalhado na Figura 3.6. Para cada reação, é alocada uma constante de reação (a_r). Considerando que τ_0 é a soma de todos a_r de R , a próxima reação (r_u) escolhida é dada pela Equação 3.17.

$$r_u = \text{MAX} \left\{ \frac{a_{rj}}{\tau_0} = \frac{a_{rj}}{\sum_{j=1}^{|R|} a_{rj}} \right\}. \quad (3.17)$$

A escolha da reação é baseada no processo de seleção da roleta que seleciona os eventos probabilisticamente. Este processo é parcial com base nos valores de probabilidade das reações. Contudo, o processo de seleção (u) deve satisfazer a Equação (3.18).

$$\sum_{j=1}^{u-1} \frac{\tau_{rj}}{\tau_0} < \rho_1 \leq \sum_{j=1}^u \frac{\tau_{rj}}{\tau_0}, \quad (3.18)$$

em que ρ_1 é uma variável uniforme aleatória com valores binários (0,1). Em cada intervalo de tempo (t), um lapso de tempo (δ_t) é derivado com base no inicial τ_0 conforme:

$$\tau_0 \cdot \delta_t = 1n \frac{1}{\rho_2}. \quad (3.19)$$

O termo ρ_2 representa uma variável binária uniforme. A condição final é $\sum_{t=0}^{|T|} \delta_t < t_0$, onde T é conjunto de t e t_0 é o tempo de simulação predefinido. O resultado de executar uma reação é a mudança dos valores dos *pools*, i.e., conforme a equação diferencial uma constante mudará o valor do conjunto conforme o resultado positivo ou negativo da reação executada. Em relação às reações intercelulares, quando estão agendadas para acontecer a_r é substituído por $Z\Delta$, como observado na Equação 3.16.

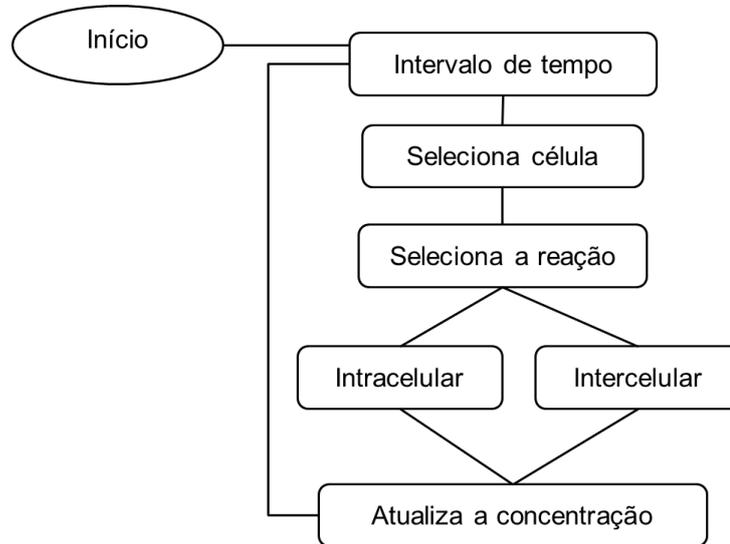


Figura 3.6: Representação do algoritmo estocástico

3.4 MODELAGEM DOS RUÍDOS

Caracterizar os ruídos intracelular e intercelular decorrentes da utilização de moléculas como multiportadoras dos dados considerando as condições do tecido é uma etapa de extrema relevância, mas ainda em aberto. Em um sistema de comunicação baseado em reação bioquímica, os ruídos externo e interno são inevitáveis. A presença de ruído gera comunicações propensas a erros comprometendo o desempenho da comunicação tornando necessárias a sua caracterização com precisão e a modelagem das fontes de ruído. O modelo da sinalização celular em astrócitos foi estendido para a modelagem dos ruídos encontrados nos canais de comunicação molecular. Para as células saudáveis o modelo de comunicação assume um ruído branco gaussiano aditivo (AGWN) gerado pela propagação intercelular devido à sua relação intrínseca com as propriedades celulares internas, incluindo seu mecanismo de difusão em um sistema baseado em emissão molecular para comunicação celular (He et al., 2018). Na presença de doenças as células podem apresentar alterações reativas que perturbam o equilíbrio iônico celular (Price et al., 2021). Portanto o ruído produzido por células astrócitos reativas foi igualmente modelado.

3.4.1 Ruído Intracelular e Intercelular — Células Saudáveis

O modelo da sinalização celular em astrócitos foi ampliado para a modelagem dos diferentes ruídos presentes nos canais de comunicação molecular. Dois tipos de ruídos são modelados: intracelular (interno) e o intercelular (externo). Com relação ao ruído interno, ele é causado devido às constantes e aleatórias flutuações das concentrações de moléculas de IP_3 e Ca^{2+} . O ruído interno é modelado pelos termos W_1 , W_2 e W_3 (Equações 3.20, 3.21 e 3.22) e

toma como referência os eventos de reações químicas que ocorrem nas células astrócitos (Yu et al., 2009). É amplamente aceite que a intensidade do ruído interno é proporcional à raiz quadrada do número de moléculas e inversamente proporcional ao volume da célula (He et al., 2018). O ruído externo é decorrente da permeabilidade dos canais intercelulares (junções comunicantes), ele é gerado devido às flutuações na concentração de moléculas resultante das camadas adjacentes (células vizinhas). Os termos W_1 e W_2 modelam o ruído de cálcio. Na sequência, $w_{0,i,j,k}$ e $w_{7,i,j,k}$ são variáveis gaussianas independentes com médias nulas (zero) e variância unitária; v é o volume da célula. O termo W_3 modela o ruído incluindo a degradação do IP_3 (Equação 3.3).

$$W_1 = \frac{1}{\sqrt{v}}(w_{0,i,j,k}\sqrt{\chi_0} - w_{1,i,j,k}\sqrt{\kappa_{0\beta}} + w_{2,i,j,k}\sqrt{\chi_1} - w_{3,i,j,k}\sqrt{\chi_2} + w_{4,i,j,k}\sqrt{f}), \quad (3.20)$$

$$W_2 = \frac{1}{\sqrt{v}} = (w_{3,i,j,k}\sqrt{\chi_2} - w_{2,i,j,k}\sqrt{\chi_1} - w_{4,i,j,k}\sqrt{f}), \quad (3.21)$$

$$W_3 = \frac{1}{\sqrt{v}}(w_{6,i,j,k}\sqrt{\chi_3} - w_{7,i,j,k}\sqrt{IP_{3Kdeg}}), \quad (3.22)$$

onde,

$$\chi_1 = 4M_1 \left(\frac{k_A^n C_{cy}^n}{(C_{cy}^n + k_A^n)(C_{cy}^n + k_l^n)} \right) \cdot \left(\frac{IP_3^m}{k_{IP_3}^m + IP_3^m} \right) \cdot f, \quad (3.23)$$

$$\chi_2 = M_2 \frac{C_{er}^2}{k_2^2 + C_{er}^2}, \quad (3.24)$$

$$\chi_3 = M_p \frac{C_{er}^2}{C_{er}^2 + k_p^2}. \quad (3.25)$$

O termo X_0 é referente ao fluxo de cálcio do espaço extracelular para o citosol; $k_0 C_{cy}$ é a taxa de efluxo de cálcio do citosol para o espaço extracelular; l (i.e., $C_{cy} - C_{er}$) é o fluxo de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol; IP_{Kdeg} é a degradação do IP_3 por segundo; e W_1 , W_2 e W_3 representam os ruídos intracelulares (citoplasma) para o Ca^{2+} e o IP_3 . O termo X_1 (Equação 3.23) modela o fluxo de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol via estimulação de IP_3 . O efluxo de cálcio do retículo sarco-endoplasmático para o retículo endoplasmático é modelado como X_2 (Equação 3.24) o termo M_2 representa o fluxo máximo de cálcio nesse processo, k é a constante de saturação da concentração citosólica de Ca^{2+} , C_{er} é a concentração de Ca^{2+} no retículo endoplasmático. Finalmente, X_3 (Equação 3.25) descreve a produção de IP_3 pela proteína PLC, M_p é o fluxo máximo de Ca^{2+} nesse processo, k é a constante de saturação da concentração citosólica de Ca^{2+} , e p é um coeficiente de Hill.

3.4.2 Ruído Produzido por Células Reativas

Para o desenvolvimento das redes intracorporais deve-se considerar que as aplicações médicas, como monitoramento de saúde e liberação de medicamentos, atuarão tanto em tecidos saudáveis quanto em células com patologias que afetam a comunicação molecular e aumentam o ruído no ambiente. Considerar cada característica do canal é crucial para o desempenho da comunicação intracorporal, onde novos mecanismos para lidar com o ruído devido à dinâmica de sinalização do tecido devem surgir. Devido às características ruidosas do uso de tecidos ou células como canal de comunicação (He et al., 2018), os mecanismos de controle de erros ainda não foram totalmente desenvolvidos para CM. Os astrócitos são conhecidos por se tornarem reativos na presença de doenças (i.e., doença de Alzheimer). Isso faz com que o equilíbrio

molecular seja perturbado pela interação dos transmissores liberados e acumulados no ambiente (i.e., Peptídeos, incluindo peptídeos amilóide-b). Portanto o modelo de comunicação considera o ruído produzido em tecidos reativos para analisar o esquema de controle de erro proposto.

Além dos receptores de ATP, os astrócitos também possuem receptores para outros neurotransmissores em suas membranas plasmáticas, como a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e o glutamato. Estudos da atividade cerebral com imagens eletrofisiológicas e iônicas de cálcio mostraram que a concentração de 5-HT causa a liberação de moléculas dos depósitos intracelulares e sua propagação intercelular. Perturbações na sinalização dos astrócitos podem causar alterações nos padrões da atividade cerebral relacionadas a vários distúrbios neurológicos (Seifert et al., 2006). O acúmulo de beta-amilóide ($A\beta$) contendo placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares são considerados marcos da doença de Alzheimer pois contribuem para a sinalização celular alterada no cérebro (Mattson, 2004). Como exemplo, foi demonstrado que $A\beta$ 25–35 induz mudanças transitórias na concentração interna de Ca^{2+} em astrócitos (Abramov et al., 2004).

Resultados experimentais apontam que o componente transiente na concentração de cálcio citosólico é induzido pela ativação do receptor metabotrópico (mR) devido aos estímulos e consequente liberação de Ca^{2+} das reservas internas enquanto a ativação do receptor ionotrópico iR (canais iônicos ativados por ligantes) mediou o componente sustentado (Di Garbo et al., 2007). Da mesma forma, os resultados dos experimentos realizados em Toivari et al. (2011) indicam que o 5-HT afeta o Ca^{2+} do citosol. Em uma solução com cálcio externo normal, o 5-HT induziu um pico transitório com um aumento mais sustentado do cálcio no citosol. Quando o 5-HT (1 mM) foi adicionado por 20 segundos em meio livre de Ca^{2+} , um único pico ocorre, indicando a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares. Com base no modelo de referência proposto por Toivari et al. (2011), o ruído das células reativas assumidas neste trabalho é produzido por 5-HT que afeta o cálcio citosólico via receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

$$W_{4(x_{1iR})} = M_{1(iR)} \frac{[input]^{1.4}}{\kappa_{0\beta} + [input]^{1.4}}, \quad (3.26)$$

onde $W_{4(x_{1iR})}$ modela o ruído gerado pelo fluxo de Ca^{2+} do retículo endoplasmático para o citosol induzido pela ativação do receptor metabotrópico (mR) devido aos estímulos de Ca^{2+} enquanto a ativação do receptor ionotrópico. $M_{1(iR)}$ representa a taxa máxima de Ca^{2+} ionotrópico ocorrido por estímulos de Ca^{2+} e $\kappa_{0\beta}$ é a constante de meia saturação para estímulos de Ca^{2+} .

A ativação das vias de proteína G e PLC β , induzida por receptores metabotrópicos para promover a produção de IP_3 segue a equação:

$$W_{5(\nu_{PLC\beta})} = kmR \frac{[input]}{K_d + [input]}, \quad (3.27)$$

onde k_{mR} é a taxa máxima de produção de IP_3 mediada pelo metabotrópico e k_d é uma constante de dissociação para a ativação do ligante e do receptor metabotrópico.

A Equação 3.28 descreve o comportamento temporal do IP_3 citosólico em células reativas com perturbação iônica.

$$W_6(IP_3) = (V_{PLC\beta} + V_{PLC\delta} - V_{IP_3(Kdeg)}) + \frac{1}{\sqrt{NaV_{cyt}}} (\sqrt{V_{PLC\beta}} + \sqrt{V_{PLC\delta}} - \sqrt{V_{IP_3(Kdeg)}}). \quad (3.28)$$

O termo $V_{PLC\beta}$ modela a produção de IP_3 induzida por receptores metabotrópicos, $V_{PLC\delta}$ é o aumento da produção do IP_3 através da proteína PLC, o $V_{IP_3(Kdeg)}$ é a constante taxa de degradação do IP_3 e NaV_{cyt} é o volume do citosol.

3.5 RESUMO

Este capítulo apresentou a proposta do sistema comunicação molecular para tecidos biológicos com codificação multiportadora, controle de erro e controle de acesso ao meio. Para investigar a comunicação foi proposto um modelo de sinalização celular em que a propagação de informação ocorre utilizando moléculas de IP_3 e Ca^{2+} . Foram apresentados os detalhes e a caracterização dos componentes da comunicação, os quais compreendem: o modelo de sinalização molecular; o modelo de difusão molecular; o modelo das junções comunicantes; modelo do tecido 3D para células astrócitos; modelo estocástico para escolha das reações intracelulares e intercelulares, e extensão da sinalização celular para a caracterização do ruído produzido em células saudáveis e modelo do ruído produzido em células relativas.

4 CODIFICAÇÃO MOLECULAR

A sinalização celular tem sido uma referência para a codificação de informação seguindo técnicas como *On-Off Keying* (OOK) com base na concentração de moléculas de cálcio (Nakano et al., 2007). Contudo a comunicação molecular tem demonstrado baixo desempenho devido à propagação dos dados ocorrer de forma estocástica, bem como o excesso de ruído no ambiente (Barros e Dey, 2017). Como codificar e modular a informação em sinais químicos de forma eficiente é considerado um dos principais desafios no projeto de sistemas de comunicação molecular (Kuran et al., 2020). As etapas apresentadas neste capítulo são parte do desenvolvimento da codificação para a sinalização celular, ou seja, a primeira das três funcionalidades desenvolvidas e agregadas ao sistema de comunicação molecular proposto i.e., codificação multiportadora, controle de erro e controle de acesso ao meio. Este capítulo está organizado da seguinte forma. A Seção 4.1 apresenta os trabalhos relacionados aos esquemas de codificação comumente adotados para os sistemas de comunicação molecular. A Seção 4.2 detalha a codificação. A Seção 4.3 apresenta o cenário de avaliação e as métricas utilizadas. A Seção 4.4 apresenta os resultados da avaliação destacando o impacto do uso de diferentes portadoras de informação e dos ruídos intracelulares e intercelulares. A seção 4.5 apresenta a importância dos resultados para a tese. Por fim, um resumo do capítulo é apresentado na Seção 4.6.

4.1 TRABALHOS RELACIONADOS

Para o processo de transmissão de informação de um ponto a outro da rede ocorre a codificação dos símbolos. Em redes de comunicação tradicionais, a informação é codificada em sinais eletromagnéticos, acústicos ou ópticos, enquanto em redes moleculares, a mensagem pode ser codificada utilizando moléculas, bactérias ou vírus (Akyildiz et al., 2008; Cobo e Akyildiz, 2010; Walsh e Balasubramaniam, 2013), conforme apresentado na Subseção 2.1.3. O processo de codificação ocorre quando um dispositivo emissor recebe alguma informação (i.e., uma reação biológica dentro ou fora do bio-dispositivo) e traduz este dado em uma molécula de informação de forma que o receptor consiga detectar ou capturar (Moore et al., 2006). A modulação é a técnica que modifica um ou mais parâmetros de uma portadora para adicionar a informação a ser transmitida (Figura 4.1). A modulação desempenha um papel significativo na comunicação molecular, pois determina o desempenho alcançável do sistema (Suzuki et al., 2017).

A depender das propriedades do canal, as moléculas devem ser codificadas de maneira diferente. Uma abordagem bastante utilizada é a técnica de modulação onde a informação é codificada com base na concentração de uma determinada molécula (Pierobon e Akyildiz, 2012). Na literatura, os esquemas que abordam a modulação baseada na concentração podem ser classificados como: (i) modulação por impulso (do inglês, *Impulse Modulation* — IM); (ii) modulação de amplitude de pulso (do inglês, *Pulse Amplitude Modulation* — PPM) e (iii) modulação em amplitude multinível (do inglês, *Multilevel Pulse Amplitude Modulation* M-PAM) (Suzuki et al., 2017). Existem também as técnicas baseadas no tipo de partícula empregada para representar o sinal transmitido (i.e., modulação por chaveamento de deslocamento de tipo molecular, do inglês, *Molecular Shift keying* — MoSK). Já nas técnicas baseadas em tempo as informações são representadas por vários recursos relacionados ao tempo do sinal transmitido (e.g., modulação por posição de pulso, do inglês *Pulse Position Modulation* — PPM). Por fim, as técnicas híbridas combinam diferentes tipos de modulação (Kuran et al., 2020).

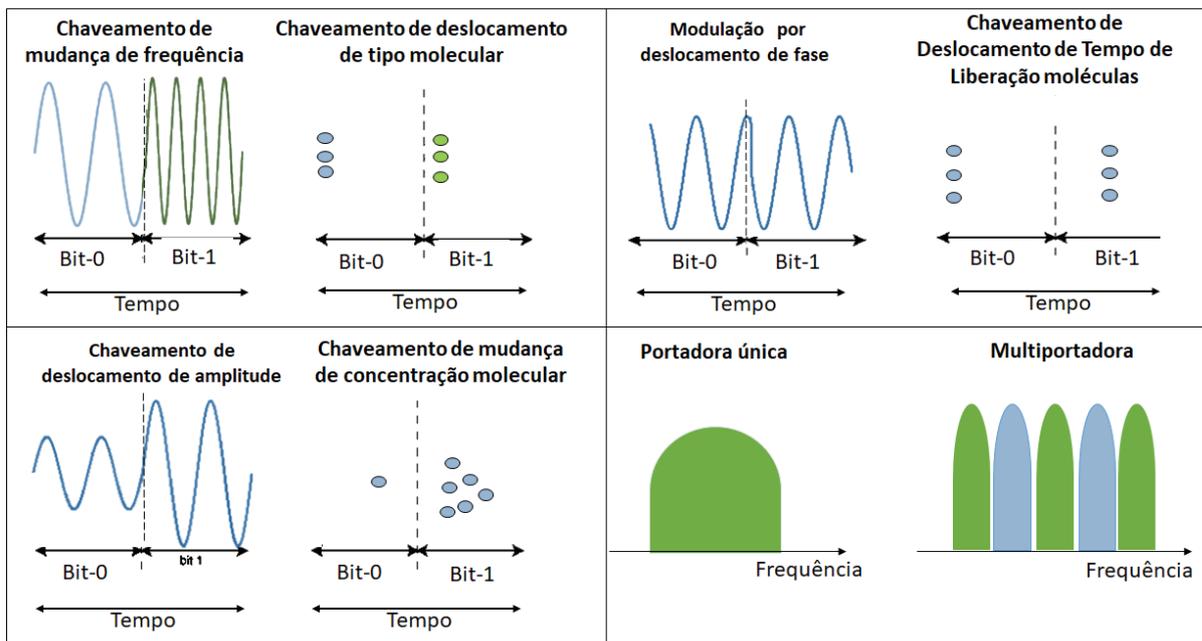


Figura 4.1: Comparação entre as técnicas de modulação tradicionais e técnicas de modulação molecular utilizadas neste trabalho e representação da codificação com portadora única e multiportadora

Modelos similares a tradicional modulação OOK foram propostos para as comunicações moleculares baseada em difusão (Mahfuz et al., 2010a; Alshammri et al., 2018; Zamiri-Jafarian e Gazor, 2016) onde uma determinada concentração de moléculas representa o símbolo 1 e a concentração nula representada o símbolo 0. Esta técnica também foi utilizada para codificar a informação em comunicações baseadas em sinalização de cálcio (Nakano e Liu, 2010; Barros et al., 2013, 2014a). Na modulação de amplitude de pulso ao contrário da transmissão impulsiva (i.e., em que transmissor libera todas as moléculas no início de cada transmissão), o transmissor envia um pulso de moléculas com uma dada largura de pulso. Uma descrição detalhada sobre este esquema de modulação para a comunicação molecular baseada em difusão utilizando FSK foi apresentada em Mahfuz et al. (2010c); Mahdaviifar e Beirami (2015).

Os autores caracterizaram a modulação FSK de uma portadora genérica nos diferentes ambientes: ar, água e plasma em Mahfuz et al. (2010c). Em Mahdaviifar e Beirami (2015) foi apresentado uma modelagem da OOK, contudo, os autores não analisaram o modelo proposto e não especificaram a portadora de informação. Uma técnica semelhante ao FSK denominada chaveamento de mudança de frequência molecular (do inglês, *Molecular Frequency Shift Keying* — MFSK) foi proposta para canais baseados em difusão livre em Mahfuz et al. (2010a). A técnica é baseada no tempo, ou seja, na frequência da liberação de moléculas. Em Yilmaz e Chae (2014) os autores compararam o desempenho da técnica MFSK com CSK usando um simulador baseado em partículas e cenários sob os quais o MFSK pode alcançar um bom desempenho. Essa técnica requer recursos adicionais como dispositivo temporizador e o conhecimento da distância entre os nós (i.e., resposta ao impulso do canal).

Modelos em que a informação é codificada na amplitude do pulso (do inglês, *Pulse Amplitude Modulation* — PAM) em resposta à difusão contínua também foram considerados na literatura da comunicação molecular. Em Garralda et al. (2011) os autores abordaram dois esquemas de modulação para a comunicação baseada em difusão, PAM e PPM. No modelo a transmissão do bit 1 foi representada por um pulso no início do intervalo de bit e a transmissão do bit 0 foi representada pelo silêncio. Em Bicen et al. (2016) a modulação por amplitude de pulso foi proposta para a sinalização celular de Ca^{2+} em células excitáveis. Os resultados numéricos

Tabela 4.1: Esquemas de modulação para a comunicação molecular

Nome	Abreviação	Referência	Portadora	Baseada em
Concentration Shift Keying	CSK	Kuran et al. (2010) Mahfuz et al. (2011) Kuran et al. (2011)	1	Difusão livre
On-Off-keying	OOK	Mahfuz et al. (2010a) Alshammri et al. (2018) Zamiri-Jafarian e Gazor, (2016)	1	Difusão livre
On-Off-keying	OOK	Nakano e Liu, (2010) Barros et al. (2013), (2014a)	1	Sinalização de cálcio
Frequency-shift keying	FSK	Mahfuz et al. (2010c) Mahdaviifar e Beirami, (2015)	1	Difusão livre
Pulse Amplitude Modulation	PAM	Garralda et al. (2011) Llatser et al. (2011), (2013)	1	Difusão livre
Pulse Amplitude Modulation	PAM	Bicen et al. (2016)	1	Sinalização de cálcio
Pulse Position Modulation	PPM	Farsad et al. (2016a) Farsad et al. (2019) Zare e Jamshidi (2019) Murin et al. (2018)	2	Difusão livre
Molecular Frequency Shift Keying	MFSK	Yilmaz e Chae (2014) Mahfuz et al. (2010a) Guo et al. (2016)	1	Difusão livre
Molecular Shift Keying	MoSK	Kuran et al. (2012)	2	Difusão livre

apontam que a distância de propagação com ondas de Ca^{2+} intercelulares é limitada, contudo, os autores só consideraram a propagação em um ambiente 1D. Llatser et al. (2013) estenderam o modelo de comunicação molecular fim-a-fim baseada em difusão introduzido por Pierobon e Akyildiz (2010) e investigaram os aspectos com relação à modulação e detecção. No modelo a informação pode então ser codificada e detectada nas seguintes características dos pulsos: largura do pico, pico e atraso máximo.

A modulação por chaveamento de frequência (do inglês, *Frequency-Shift keying* — FSK) é outra técnica utilizada na comunicação molecular. Nesta técnica o sinal digital modulante varia a frequência de uma onda portadora analógica de acordo com valores pré-determinados. Um esquema de modulação similar ao tradicional FSK foi proposto para a comunicação molecular baseada em difusão pelo ar em Kuran et al. (2012). A modulação é baseada na estrutura das partículas sendo chamado *Molecular Shift keying* — (MoSK). No MoSK a informação é codificada em duas diferentes moléculas de informação e cada molécula representa uma sequência de bits. As moléculas utilizadas na proposta são tipos de hidrofluorcarbonetos — HFC (i.e., um composto baseado em carbono que contém cloro e flúor, cuja principal aplicação é o emprego como solventes orgânicos, gases para refrigeração e propelentes em extintores de incêndio e aerossóis). O trabalho traz uma visão satisfatória da comunicação baseada em estrutura de moléculas. Contudo a comunicação se restringe para ambientes abertos.

A codificação eficiente é afetada pela capacidade de caracterizar com precisão e modelar as fontes de erro tanto na comunicação molecular quanto na comunicação eletromagnética. Devido ao atraso, algumas das partículas liberadas podem permanecer no canal e chegar muito tempo depois da transmissão. Esse fenômeno gera uma interferência entre símbolos (Farsad et al., 2016b). Portanto, as técnicas de modulação também devem considerar a mitigação da interferência. Em Tepekule et al. (2014) os autores propuseram utilizar CSK e MoSK para minimizar a interferência em sistemas baseados em difusão. Eles chamaram a modulação de MTSK (do inglês, *Molecular Transition Shift keying*). Mais tarde os autores propuseram a utilização de dois tipos diferentes de moléculas. No modelo proposto chamado binário BMoSK (do inglês, *Binary MoSK*), o bit 1 é representado por um tipo de molécula e o bit 0 por outro, as moléculas nunca são enviadas simultaneamente (Tepekule et al., 2015). Nesse estudo, os ruídos que geram ISI são as moléculas residuais do símbolo anterior. Os resultados mostraram

que esse esquema supera as técnicas tradicionais e reduz a taxa de erro de bits. Contudo o ambiente não é especificado e o trabalho não considera as moléculas do mesmo tipo que podem estar presente no ambiente. Em Chen et al. (2020) os autores apresentaram uma versão generalizada da modulação MoSK chamada GMoSK que ativa simultaneamente várias espécies de moléculas para aumentar a taxa de dados e mitigar o ISI. O modelo de canal baseado em difusão livre assume o ruído gerado por molécula semelhante à utilizada na modulação presente no ambiente. Apesar dos resultados indicarem potências de transmissão mais altas, GMoSK requer uma complexidade maior no receptor do que MoSK.

A revisão de literatura mostra que a maioria das pesquisas para as comunicações moleculares são focadas na modulação por difusão livre seguindo da sinalização de cálcio. Com relação aos esquemas de modulação e codificação, a maioria dos trabalhos modelados consistem em canais de portadoras únicas para a difusão livre e somente de portadora única para a sinalização celular. Nesse sentido, modelar o ambiente de propagação multiportadora pode ser muito benéfico para a sinalização celular. Contudo a codificação deve respeitar as características desse canal (e.g., comunicação unidirecional, bio-dispositivos baseados em células com recursos limitados e distribuição espacial das células tecido) e moléculas compatíveis com o ambiente. A Tabela 4.1 apresenta a matriz de comparação entre as técnicas de codificação e comunicações moleculares.

4.2 CODIFICAÇÃO PARA A SINALIZAÇÃO CELULAR

As etapas apresentadas nesta seção são parte do desenvolvimento da codificação para a sinalização celular, ou seja, a primeira das três funcionalidades desenvolvidas e agregadas ao sistema de comunicação molecular proposto. A Figura 4.2 apresenta os passos para o desenvolvimento da codificação. Entre as atividades executadas estão: (i) a identificação das moléculas com canais correspondentes para serem utilizadas como portadora de informação; (ii) a modelagem e análise matemática das moléculas como portadora única e multiportadora; (iii) análise da viabilidade da molécula alternativa na codificação considerando o fator de dependência e não dependência entre as partículas. Conforme apresentado no capítulo anterior os ruídos são inevitáveis em sistemas de comunicação baseados em reação bioquímica. Caracterizar os ruídos intracelular e intercelular decorrentes da utilização de moléculas como multiportadoras dos dados é uma etapa de extrema relevância, mas ainda em aberto. Dessa forma, a codificação multiportadora também foi investigada na presença do ruído branco aditivo e gaussiano modelado na Subseção 3.4.1.

As propostas para as redes baseadas em comunicação celular (i.e., sinalização justacrina detalhada na Subseção 2.1.3) seguem uma abordagem de portadora única de informação, geralmente baseada na molécula de cálcio. Isto traz avanços neste novo campo de pesquisa, mas a comunicação nessas redes ainda requer avanços significativos no seu desempenho. Assim como ocorreu com a evolução das redes sem fio convencionais, uma alternativa é seguir uma abordagem de multiportadora para melhorar o desempenho na comunicação das redes moleculares. Neste trabalho, advogamos por esta hipótese. Porém a comunidade científica ainda não apresenta uma alternativa para o uso da molécula de cálcio para nanorredes eficientes. Desta forma, se faz necessária uma investigação criteriosa sobre quais moléculas podem de fato ser usadas, para que elas se tornem opções para a codificação de dados em tecidos e que alavanquem as aplicações existentes. Este capítulo contribui nesta direção com o estudo da molécula IP_3 para codificar a informação de forma individual (única portadora) ou combinada com o cálcio para a codificação molecular multiportadora.

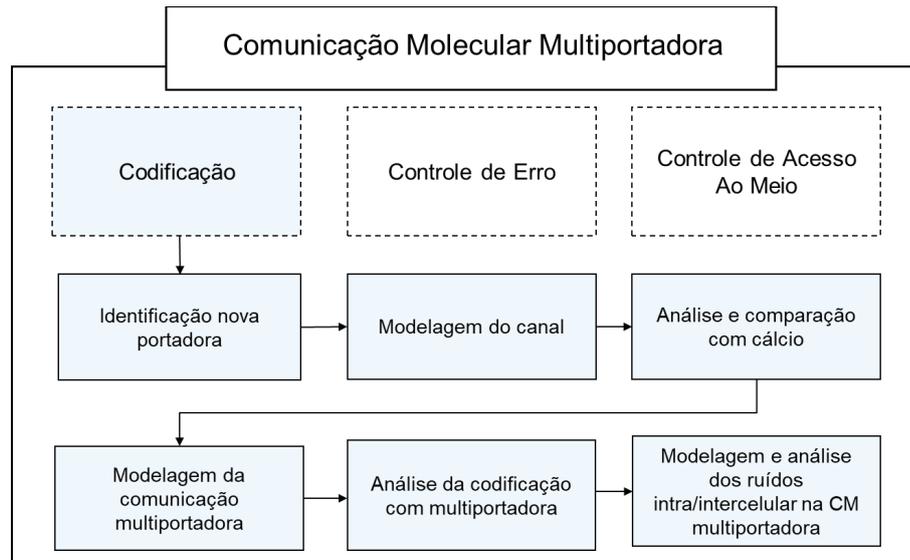


Figura 4.2: Comunicação molecular multiportadora, funcionalidades e etapas do desenvolvimento

A Figura 4.3 apresenta as entidades de rede do sistema de comunicação molecular e processos da transmissão de dados. O transmissor codifica a informação na concentração de moléculas de IP_3 e/ou Ca^{2+} , o canal compreende a propagação de IP_3 e Ca^{2+} considerando os estágios de sinalização intracelular e intercelular, o receptor recebe as moléculas com a informação previamente codificada e a decodifica.

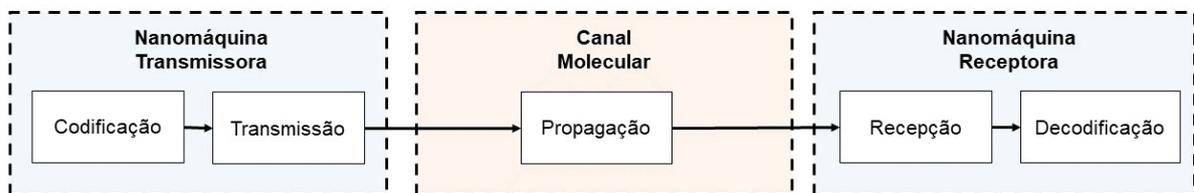


Figura 4.3: Entidades da rede

Bio-dispositivo transmissor é um dispositivo baseado em célula sintética que depende das propriedades do canal molecular para definir como as informações são codificadas. Neste trabalho, a informação é codificada em termos da concentração de uma determinada molécula. Para canais dependentes é considerada a sinalização celular natural de IP_3/Ca^{2+} , onde seus valores são calculados conforme explicado na Subseção 3.3.1, ou valores predefinidos para transmissão considerando canais independentes. A Figura 4.4 ilustra o sistema de comunicação molecular tratado, destacando os canais paralelos Ca^{2+} e IP_3 , adaptados dos princípios dos sistemas de transmissão multiportadora.

O *canal* de comunicação compreende a propagação de IP_3 e Ca^{2+} . O modelo do canal considera os estágios de sinalização intracelular e intercelular. Dentro da célula (intracelular), existem várias reações químicas para regular a concentração molecular. A comunicação entre células (intercelular) ocorre quando as junções comunicantes nas células se abrem e as moléculas de IP_3 e/ou Ca^{2+} se propagam através do citosol (i.e., o líquido que preenche o citoplasma celular) de uma célula para outra. Por usar tecidos do corpo humano como o canal de comunicação, este trabalho segue a propagação passiva onde as moléculas são propagadas no tecido pela sequência de eventos de reação-difusão, formando o caminho da sinalização de IP_3 e Ca^{2+} . Esse mecanismo dita a propagação espaço-tempo no tecido até o receptor.

Bio-dispositivo receptor é um dispositivo híbrido baseado em célula que recebe as moléculas com informação e posteriormente a decodifica. Assume-se que dentro da célula, existe um conjunto de receptores responsáveis pela adesão distribuída de moléculas e pela quantificação da concentração de moléculas recebidas. A decodificação é baseada no valor de concentração com um detector de limiar predefinido.

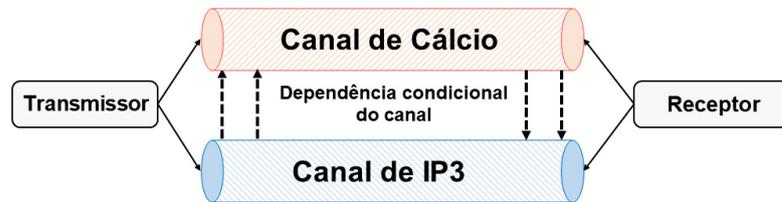


Figura 4.4: Sinalização molecular multiportadora de IP_3 e Ca^{2+}

4.3 CENÁRIO DE AVALIAÇÃO

O modelo de comunicação utilizado para a análise foi implementado em linguagem de programação Python e segue a sinalização celular natural de Ca^{2+} e IP_3 em células astrócitos (i.e., tecido 3D de $3 \times (3 \times l) \times (20 \times l)$ micrômetros em que l representa o comprimento de cada célula) conforme os modelos especificados no capítulo anterior (Seção 3.3). O modelo possui reações celulares desencadeadas por um algoritmo estocástico acoplado com processo de difusão intercelular e integra o modelo das junções comunicantes de Kilinc e Akan (2013) para simular o comportamento dos canais que permitem a comunicação entre pares de células. A definição dos parâmetros utilizados para as equações apresentadas no capítulo anterior e simulações seguem os valores de resultados de experimentações da literatura (Lavrentovich e Hemkin, 2008; Venance et al., 1997; Goldbeter et al., 1990; Baigent et al., 1997; Höfer et al., 2002). Os valores dos parâmetros são listados na Tabela 4.2.

Para a análise, é primeiramente investigado o comportamento da molécula de IP_3 (selecionada por possuir caminho correspondente ao Ca^{2+} em diversas células) e comparada com os resultados do cálcio por ser a opção utilizada na literatura. Para explorar a diversidade molecular nos tecidos celulares e fornecer análises matemáticas mais ricas, foram comparados os resultados de três cenários diferentes para canais com multiportadoras: (i) independência entre os canais IP_3 e Ca^{2+} ; (ii) não independência entre estes dois canais, seguindo a sinalização natural das moléculas de IP_3 e Ca^{2+} ; (iii) codificação multiportadora na presença dos ruídos intracelular (interno) e intercelular (externo). Essa etapa visa identificar a viabilidade da utilização dessas moléculas para codificação da informação.

4.3.1 Métricas

Esta seção segue três subseções que, respectivamente, apresentam as análises fim-a-fim para as métricas: (i) ganho do canal para moléculas Ca^{2+} e IP_3 de forma isolada; (ii) as perdas pelo espaço entre o transmissor e receptor (do inglês, *Path Loss*) e (iii) capacidade de informação do canal (do inglês, *Information Capacity*) de comunicação molecular multiportadora.

4.3.2 Ganho do Canal

Na maioria das comunicações, os sinais em frequências próximas ou ressonantes interferem na recepção da mensagem causando erros. Estes chamados ruídos são usualmente

Tabela 4.2: Parâmetros de simulação

Parâmetros	Símbolos	Valores
Concentração de Ca^{2+} no citosol	C_{cy}	$0.1\mu M$
Concentração de IP_3	C_{er}	$1.5\mu M$
Fluxo de Cálcio do espaço extracelular para o citosol	IP	$1.44\mu M$
Vazamento do retículo para o citosol	X_0	$0.05\mu M$
Taxa de efluxo de Ca^{2+} do citosol para espaço extracelular	k_o	$0.5s^{-1}$
Vazamento do retículo para o citosol	l_f	$0.5s^{-1}$
Degradação do IP_3	k_{deg}	$0.08s^{-1}$
Fluxo máximo de Ca^{2+} no processo	M_2	$15\mu M/s$
Fluxo máximo de Ca^{2+} no processo e p , coeficiente de Hill	M_p	$0.05\mu M/s$
Fluxo para calculo da produção de IP_3	k_p	$0.3\mu M$
Hill coeficiente	n	2.02
Variável de ativação de IP_3	k_I	$0.15\mu M$
Variável de inibição de IP_3	k_A	$0.15\mu M$
Valor máximo do fluxo de Ca^{2+} no citosol	M_3	$40.0s^{-1}$
Hill coeficiente	m	2.02
Coefficiente de difusão Ca^{2+}	$D_{Ca^{2+}}$	$350\mu m^2/s$
Coefficiente de difusão IP_3	D_{IP_3}	$280\mu m \text{ sec}^{-2}$
Sensibilidade de uma junção à voltagem juncional	λ	0.37
Taxa de abertura do gap	$\vartheta_j \text{ mV}$	90
Tensão juncional	$\vartheta_0 \text{ mV}$	60
Sensibilidade da junção à voltagem juncional (aberto)	$A\gamma (\text{mV}^{-1})$	0.008
Sensibilidade da junção à voltagem juncional (fechado)	$A\beta (\text{mV}^{-1})$	0.67
Taxa máxima de fluxo de cálcio ionotrópico evocado por estímulos	$M1_{iR}$	$0.08(\mu m^2/s)$
Taxa máxima de produção IP_3 mediada pelo metatrópico	k_{mR}	$0.5(\mu M)$
Constante de dissociação para a ligação de ligante/recepção metabotrópica	K_D	$10(\mu M)$
A razão dos volumes efetivos para cálcio do citoplasma e retículo endoplasmático	β	35
Sensibilidade da junção à voltagem juncional (fechado)	$A\beta (\text{mV}^{-1})$	0.67

expressos em decibéis (dB) através de uma relação entre a amplitude do sinal principal e o que passa pelo receptor (Gurgel et al., 2014). Esta unidade de medida pode ser utilizada para expressar em forma logarítmica a tensão, potência, ganho, perda ou frequência de diferentes elementos dentro de um sistema de comunicação. Na comunicação molecular, o sinal pode não chegar ao receptor devido à probabilidade de direção de difusão nas junções comunicantes (Equação 4.1). Para analisar este comportamento, o ganho do canal é calculado utilizando a seguinte fórmula (Rüdiger, 2014):

$$\Gamma(f) = 10 \log \left(\frac{\Gamma_T(f)}{\Gamma_{T_0}(f)} \right), \quad (4.1)$$

onde $\Gamma_T(f)$ e $\Gamma_{T_0}(f)$ representam respectivamente a concentração média de pico e a concentração do pico inicial no transmissor.

4.3.3 Perda de Caminho

A perda de caminho ou *Path loss* é a redução da densidade de energia (atenuação) de uma onda portadora que se propaga através do espaço. Esta métrica inclui os valores do ganho de canal e permite a inclusão de outros efeitos para análise como, por exemplo, a interferência, o desvanecimento de vários caminhos (i.e., desvanecimento do cenário que varia rapidamente) entre outras deficiências. Dessa forma, o *Path loss* (Equação 4.2) foi aplicado para analisar o comportamento dos canais moleculares nas seguintes condições: (i) com o uso das moléculas de forma individual, isto é, portadora única de informação; (ii) utilizando as moléculas como multiportadoras de forma independente ou não independente; e (iii) comunicação molecular multiportadora na presença do ruído intracelular.

$$\Gamma(f) = 20 \log_{10} \left(\frac{\Gamma_T(f)}{\Gamma_{T_0}(f)} \right), \quad (4.2)$$

onde o termo $\Gamma_T(f)$ representa a média de concentração do pico e $\Gamma_{T_0}(f)$ é o valor inicial do pico de concentração e (f) reflete a frequência em hertz (Hz).

4.3.3.0 Path Loss na CM Multiportadora — Independência e Não Independência dos Canais

A Equação 4.2 calcula a perda de caminho para uma molécula individual (i.e., para o inositol trifosfato $\Gamma^{IP_3}(f)$ ou para o cálcio $\Gamma^{Ca^{2+}}(f)$). Portanto, ao usar multiportadoras a perda total de caminho é obtida por $\Gamma_{total} = \Gamma^{Ca^{2+}} + \Gamma^{IP_3} + \gamma$. Considerando que o canal depende das duas moléculas e o γ é o ruído do sistema, a soma dos logs (Γ_{Total}) segue:

$$\Gamma_{Total} = \left(20 \log_{10} \left(\frac{\Gamma_T^{Ca^{2+}}(f)}{\Gamma_{T_0}^{Ca^{2+}}(f)} \right) \right) + \left(20 \log_{10} \left(\frac{\Gamma_T^{IP_3}(f)}{\Gamma_{T_0}^{IP_3}(f)} \right) \right) + \gamma. \quad (4.3)$$

Os termos $\Gamma_T^{Ca^{2+}}(f)$ e $\Gamma_T^{IP_3}(f)$ representam a concentração média de Ca^{2+} e IP_3 , respectivamente; $\Gamma_{T_0}^{Ca^{2+}}(f)$ e $\Gamma_{T_0}^{IP_3}(f)$ são o pico inicial de moléculas para Ca^{2+} e o IP_3 e γ é o fator de interferência do sistema que satisfaz a Equação 4.4.

$$\gamma = \begin{cases} 0 & , \text{ quando } IP_3 \perp\!\!\!\perp Ca^{2+} \\ N(\mu = 0, X_1^2)|_{dB} & , \text{ quando } IP_3 \not\perp\!\!\!\perp Ca^{2+}, \end{cases} \quad (4.4)$$

sendo que $\perp\!\!\!\perp$ representa a independência e $\not\perp\!\!\!\perp$ não independência entre dois tipos de moléculas $N(\mu, X_1^2)$ é uma distribuição normal, com média μ e variância X_1^2 . Assim, é verificado se o receptor após uma distância de oito células mede a mesma concentração que a soma dos dois valores de saída correspondentes a uma única molécula transmitida independentemente e sem o ruído da molécula não enviada.

4.3.3.0 Path Loss na CM Multiportadora com Ruído Intercelular

O *Path loss* também foi aplicado para analisar o comportamento dos canais moleculares utilizando multiportadoras de informação (independente ou não independente) considerando o ruído intracelular (Equação 4.5). Portanto, ao usar multiportadoras a perda total de caminho é obtida por $\Gamma_{total} = \Gamma^{Ca^{2+}} + \Gamma^{IP_3} + w_s$. Considerando que o canal depende das duas moléculas e o w_s é o ruído intracelular produzido no transmissor e propagado através dos canais intercelulares até o receptor, a soma dos logs (Γ_{Total}) segue:

$$w_s = \begin{cases} 0 & , \text{ quando } IP_3 \perp\!\!\!\perp Ca^{2+}, \\ N(\mu = 0, X_1^2)|_{dB} & , \text{ quando } IP_3 \not\perp\!\!\!\perp Ca^{2+}. \end{cases} \quad (4.5)$$

Onde w_s é o fator de ruído do sistema modelado na Subseção 3.4.1 (Equação 3.20), $\perp\!\!\!\perp$ representa a independência e $\not\perp\!\!\!\perp$ não independência entre os dois tipos de moléculas $N(\mu, X_1^2)$ é uma distribuição normal, com média μ e variância X_1^2 .

4.3.4 Capacidade do Canal

A capacidade do canal é o limite superior da taxa na qual a informação pode ser transmitida de forma confiável através de um canal de comunicação. Para a investigação da capacidade de informação, definiu-se probabilidades de transição de estado para o receptor e o transmissor. Para o transmissor é considerado: (i) a estimulação e a liberação ($x = x_1$) e (ii) silêncio ($x = x_0$). Isso reproduz o processo de modulação usado em OOK, em que $x = x_1$ quando o bit transmitido representa o bit 1 e $x = x_0$ quando o bit é igual 0. Para o receptor são considerados outros dois estados: (i) ativo i.e., quando o número de moléculas recebidas muda um estado da célula para ativo ($y = y_1$) e (ii) inativo ($y = y_0$), conforme a quantidade

de moléculas recebidas. A transmissão de um bit único é discretizada em intervalos de tempo (duração do período de transmissão — T_b). Considerando os altos valores no período de transmissão, o que permite um tempo de sincronização muito mais alto comparado aos sistemas de comunicação convencionais. Assume-se que o receptor e o transmissor estão totalmente sincronizados e cientes de cada transmissão de bit, essa suposição é comum na literatura (Kilinc e Akan, 2013; Nakano e Liu, 2010; Barros et al., 2014c; Pierobon e Akyildiz, 2010; Noel et al., 2015; Jamali et al., 2018).

A entropia de Shannon (Figura 4.5) é usada em sistemas biológicos para representar o conteúdo de informação (em bits) em vários processos (Abshire e Andreou, 2001).

$$H(X) = - \sum_{x \in X} p(x) \log_2 P(x), \quad (4.6)$$

onde H é a distribuição de probabilidades e (X) é a quantidade informação associada a uma variável aleatória. Além disso, a entropia condicional $H(X, Y)$ é definida com base na distribuição conjunta $p(x, y)$ e na distribuição condicional $p(x|y)$ de x e y :

$$H(X | Y) = - \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} p(x, y) \log_2 p(x | y), \quad (4.7)$$

onde, $Y = \{y_0, y_1\}$. Todas as probabilidades restantes são definidas da seguinte forma:

$$p(x) = p(x = x_0) + p(x = x_1), \quad (4.8)$$

$$p(y) = (p(y = y_0) + p(y = y_1)) * p(y|x), \quad (4.9)$$

$$p(y = y_0 | x = x_0) = 1 - p(y = y_1 | x = x_0), \quad (4.10)$$

$$p(y = y_0 | x = x_1) = 1 - p(y = y_1 | x = x_1). \quad (4.11)$$

A informação mútua de $I(X; Y)$ é usada para determinar a dependência entre duas variáveis conforme a equação:

$$I(X; Y) = H(X) - H(X | Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x) p(y | x) \log_2 \frac{p(y | x)}{p(y)} \quad (4.12)$$

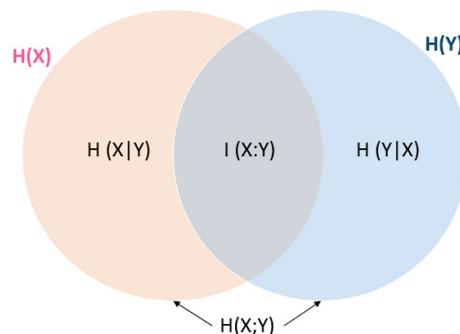


Figura 4.5: Informação mútua (entropia de Shannon)

Utilizou-se a informação mútua $I(X; Y)$ para analisar a quantidade de informação enviada do transmissor para o receptor. As probabilidades $p(x)$ e $p(y)$ representam a probabilidade

de cada estado no transmissor ou no receptor, respectivamente. Como o período de transmissão é relativamente grande, os efeitos da memória na transmissão de bits são reduzidos, então assume-se que o canal é sem memória. $I(X; Y)$ é baseado na entropia $H(\cdot)$, e a capacidade segue a Equação 4.13. Para calcular a independência entre as moléculas, a probabilidade de transmissão de um bit é a mesma para IP_3 e Ca^{2+} .

$$C(X; Y) = \max_{p(x)} I(X; Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x) p(y | x) \log_2 \frac{p(y | x)}{p(y)}. \quad (4.13)$$

4.4 RESULTADOS

Nesta seção são apresentados os resultados da simulação numérica. O cenário, as métricas e os parâmetros utilizados nas simulações são os mesmos apresentados na seção anterior. Foram estudados os canais moleculares de IP_3 e Ca^{2+} tanto de forma independente quanto não independente. Foi demonstrado a dinâmica da concentração espaço-temporal das moléculas estudadas e como ela é influenciada pelo processo de sinalização intracelular em células astrócitos nas métricas ganho de canal, capacidade e *Path loss*. Após validada a utilização da molécula de IP_3 para codificar a informação, foi investigado o impacto da comunicação multiportadora em canais moleculares e o seu comportamento na presença dos ruídos intra/intercelular.

4.4.1 Análise dos Canais de IP_3 e Cálcio — Única Portadora

A Figura 4.6 apresenta o resultado da simulação numérica em Python para a oscilação da concentração de moléculas de Ca^{2+} e IP_3 no Transmissor (Tx) e Receptor (Rx) em relação ao tempo no tecido celular astrócito. Para as duas moléculas, a concentração inicial do Tx é 2×10^3 nM e 500 nM para o RX, a distância é de 8 células. A frequência de oscilação natural dos níveis de concentração em astrócitos é de 0,1Hz. A amplitude de oscilações é 2,5 nM para o IP_3 e 0,6 nM para o Ca^{2+} medido pelo nível máximo de moléculas. Com base apenas nos níveis de concentração, observam-se comportamentos distintos. Uma observação significativa está em como a estimulação afeta a sinalização intracelular de Ca^{2+} . A estimulação promove um aumento na concentração de Ca^{2+} e mantém a sua liberação por mais alguns segundos, mesmo quando a última molécula de IP_3 já atingiu o Rx. Outra característica observada é que o IP_3 viaja mais rápido e apresenta um nível de concentração maior que o Ca^{2+} . Esse comportamento pode ser explicado pela difusão e pelos diferentes valores de amplitude molecular entre o Ca^{2+} (2,5 nM) e o IP_3 (0,6 nM).

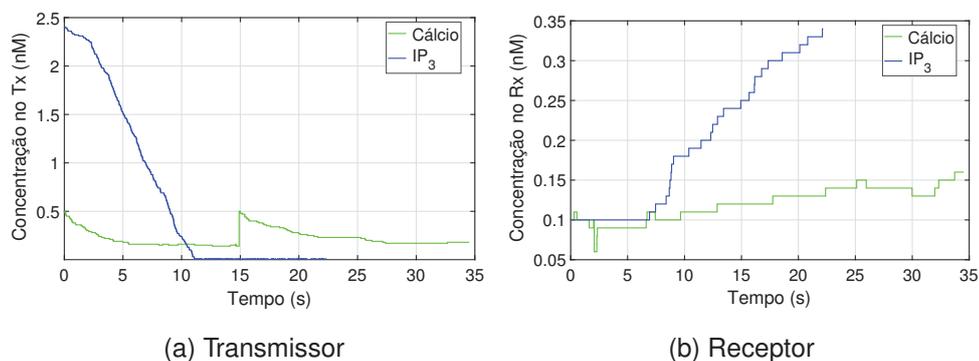


Figura 4.6: Oscilação de concentração no transmissor e receptor

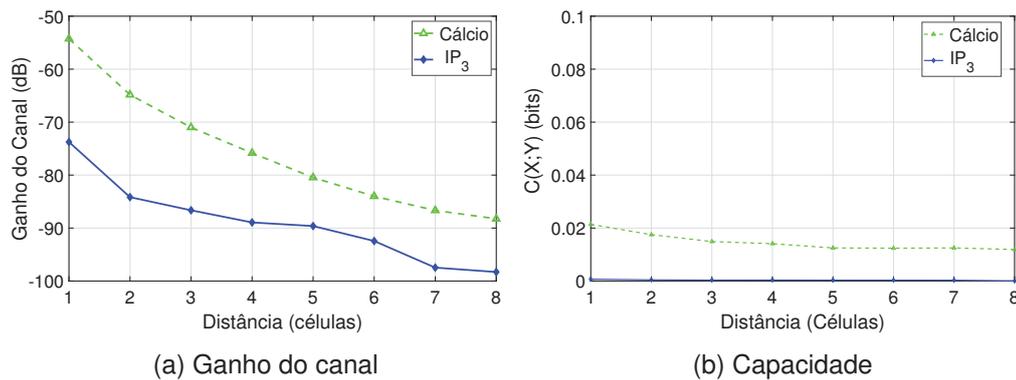


Figura 4.7: Comparação entre Ca²⁺ e IP₃ para o ganho do canal em função da distância e comparação entre Ca²⁺ e IP₃ para a capacidade fim-a-fim em função da distância

A Figura 4.7 apresenta a comparação entre os resultados obtidos pelo Ca²⁺ e IP₃ de forma individual na simulação numérica para as métricas ganho de canal e capacidade em relação à distância em número de células. A frequência de oscilação é de 1 KHz. Para a molécula de IP₃ a concentração no Tx é de 2×10^3 nM e para o Rx a concentração inicial é de 6×10^5 nM. Para o Ca²⁺ a concentração do Tx é de 2×10^3 nM e do Rx 1×10^5 nM. Os resultados do ganho do canal apresentados na Figura 4.7(a) mostram que conforme a distância entre o transmissor e o receptor aumenta a capacidade do canal é reduzida afetando o desempenho da comunicação. A molécula IP₃ apresentou menor perda durante o percurso de oito células. Isto é explicado pelo mecanismo de difusão (Equação 3.16). O coeficiente de difusão do Ca²⁺ é mais alto ($350 \mu\text{m}^2/\text{s}$) que o coeficiente do IP₃ ($280 \mu\text{m}^2/\text{s}$). Por ser mais rápida a molécula IP₃ apresenta menor degradação no percurso e consequentemente melhor ganho do canal.

A Figura 4.7(b) apresenta a comparação entre os resultados obtidos para a capacidade fim-a-fim em função da distância para as moléculas de Ca²⁺ e IP₃ analisadas separadamente. A frequência de oscilação é de 1 KHz. Nesta análise, a ativação do receptor é mediada por duas variáveis: concentração de moléculas por radiação externa (intercelular) e a concentração interna de moléculas. É possível observar que conforme as moléculas se distanciam do transmissor o valor de concentração diminui. Na simulação o Ca²⁺ é o mais afetado pela distância perdendo 63,41% do seu valor inicial enquanto o IP₃ apresentou perda de 33,27% no decorrer da simulação. No entanto, o processo de difusão supera essa limitação, assim como os processos internos de regeneração de Ca²⁺, devido à influência do IP₃. Essa rápida propagação leva a uma baixa concentração interna de Ca²⁺, enquanto o alto coeficiente de difusão causa uma propagação que permite melhor desempenho em curtas distâncias.

A comunicação molecular de curto alcance com base na sinalização de cálcio nos tecidos celulares é uma abordagem promissora para a comunicação sintética in vivo. Esta comunicação é necessária para o projeto e avanço das nanorredes biológicas. Embora esta sinalização seja amplamente examinada, as pesquisas não consideraram a utilização da molécula IP₃ para a codificação e transmissão de informação. Os resultados sugerem que a molécula IP₃ pode ser uma opção para a codificação e transmissão de informação. De forma geral, os resultados da simulação apresentam características positivas para cada molécula, assim pode-se considerar a variedade de moléculas para criar um sistema de comunicação objetivando-se a criação de um sistema confiável e de melhor desempenho em que duas ou mais moléculas são utilizadas simultaneamente.

4.4.2 Impacto de Multipotadoras em Canais Moleculares

A Figura 4.8 apresenta os resultados para a avaliação do *path loss* e capacidade considerando multipotadoras. Para o cálcio a concentração no Tx é de 2×10^3 nM e de 1×10^5 nM para o Rx. Para o IP_3 , a concentração no Tx é de 2×10^3 nM e a concentração inicial no transmissor é de 6×10^5 nM. Conforme pode ser observado no gráfico 4.8(a), a propagação de Ca^{2+} apresenta uma perda de caminho maior do que o IP_3 sozinho ou quando é empregado em conjunto com esta molécula. A medida que a distância entre o transmissor e o receptor aumenta, o *Path loss* também aumenta para todas as combinações (Ca^{2+} , IP_3 , $IP_3 \perp\!\!\!\perp Ca^{2+}$, $IP_3 \not\perp\!\!\!\perp Ca^{2+}$) afetando o desempenho. Comparando a perda de caminho em que cada molécula (Ca^{2+} ou IP_3) atua como portadora única de informação em distâncias de 1 a 8 células, a variação de perda durante o trajeto do Ca^{2+} é de cerca de 63,415%, enquanto a variação do IP_3 é de 33,274%. Os resultados mostram uma perda de caminho menor para o IP_3 quando a distância avaliada compreende entre 2 e 6 células, também é observado uma estabilidade superior ao Ca^{2+} ao longo de todo o caminho. Quando ocorre a paralelização dessas moléculas (i.e., são utilizadas simultaneamente de maneira independente ou não independente), obtém-se uma menor perda na transmissão, no entanto, uma perturbação indesejável na concentração do sinal molecular recebido pode ocorrer. Essa perturbação atua como um ruído, representado por γ quando $IP_3 \not\perp\!\!\!\perp Ca^{2+}$. Como mostrado esse efeito influencia negativamente o canal de comunicação.

A Figura 4.8(b) apresenta os resultados para a capacidade fim-a-fim em função da distância (em número de células). A frequência de oscilação utilizada foi de 1kHz para destacar a diferença entre o bit codificado 0 e 1 e seu impacto nos valores de capacidade. Os valores de concentração são os mesmos utilizados para investigar a capacidade do canal utilizando única portadora de informação. Os resultados da transmissão utilizando multipotadora foram comparados com os resultados obtidos na análise dos canais individuais de Ca^{2+} e IP_3 (Figura 4.7(b)). O uso de ambas as moléculas de forma independente apresenta o desempenho levemente superior ao da molécula de cálcio na capacidade do canal, no entanto, é importante ressaltar que uma caracterização detalhada do ruído da portadora de informações e filtragem ainda não foi realizada nesta análise, o que implica que os valores da capacidade tendem a estar próximos de um limite inferior.

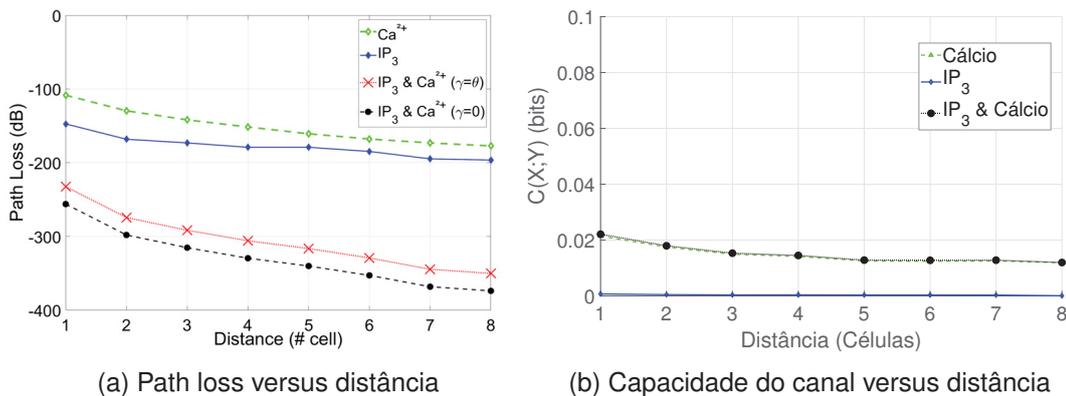


Figura 4.8: Path loss e capacidade fim-a-fim em função da distância

4.4.3 Comunicação Molecular Multipotadora com Ruído Intracelular e Intercelular

A Figura 4.9 apresenta os resultados para a concentração espaço-temporal que traz uma visão sobre os padrões de propagação do ruído no tecido celular. Com base apenas

nos níveis de concentração, são observados diferentes comportamentos. Uma observação significativa está em como o IP_3 afeta a sinalização intracelular de Ca^{2+} . A concentração máxima do IP_3 no transmissor é de 2,5 nM e de 0,35 nM no receptor (Figura 4.9(b)). Contudo, os níveis de concentração no Rx podem ser maiores em decorrência de ruídos devido às constantes e aleatórias flutuações das concentrações moleculares de IP_3 e Ca^{2+} (He et al., 2018). Conforme pode ser observado, com o ruído, a molécula de Ca^{2+} atinge uma concentração de 0,20 nM enquanto o IP_3 a concentração de 0,5 nM. Também foi possível identificar diferentes padrões entre os ruídos de cada molécula, enquanto o IP_3 tende a estabilizar após 15 segundos e reduzir o valor de concentração, o cálcio apresenta mais variações e um ruído crescente. Isso é explicado pela constante estimulação de Ca^{2+} pela molécula IP_3 , como o processo de produção do IP_3 é externo, o ruído aumenta muito rápido, mas a degradação também é maior.

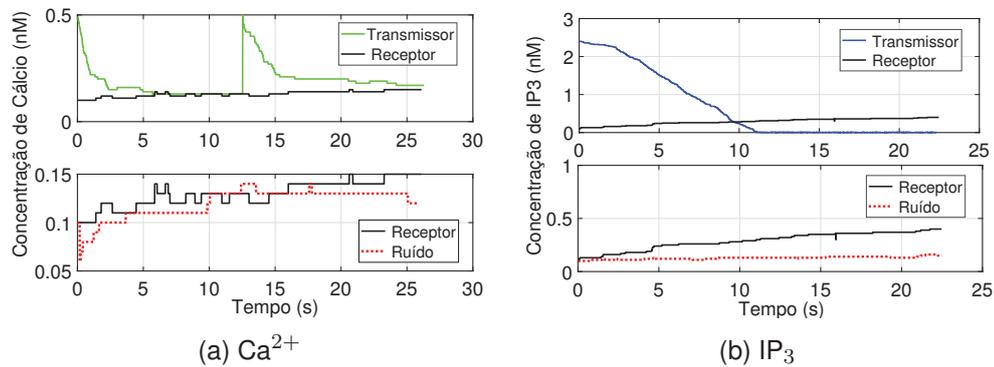


Figura 4.9: Oscilação da concentração espaço-temporal molecular no Tx e Rx e o ruído intracelular

A Figura 4.10 apresenta os resultados para a avaliação do *Path loss* (Figura 4.10a) e capacidade do canal fim-a-fim (Figura 4.10b) na presença ou não do ruído intercelular. Os resultados obtidos foram comparados com o desempenho da molécula de cálcio (única portadora), por ser a mais utilizada. Conforme pode ser observado na Figura 4.10a a medida que a distância entre o transmissor e o receptor aumenta, o *Path loss* também aumenta para todas as combinações. O desempenho para o uso simultâneo das moléculas $IP_3 \perp Ca^{2+}$ e $IP_3 \not\perp Ca^{2+}$ está muito próximo dos resultados do uso isolado de IP_3 , indicando que a molécula IP_3 tem um efeito dominante sobre o canal. Quando ocorre a paralelização dessas moléculas, obtém-se uma menor perda na transmissão. O ruído do intracelular representado por w_s quando $IP_3 \not\perp Ca^{2+}$ não afeta o *path loss*.

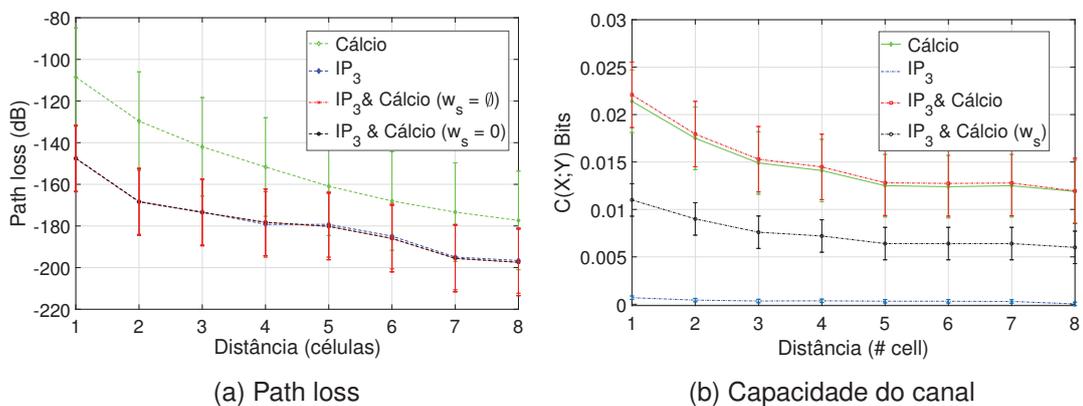


Figura 4.10: Path loss e Capacidade fim-a-fim em função da distância

A Figura 4.10b apresenta os resultados para a capacidade fim-a-fim em função da distância. Os resultados da transmissão utilizando multiportadora com e sem ruído foram comparados com os resultados obtidos nas análises dos canais individuais de Ca^{2+} e IP_3 . A cooperação entre as moléculas de forma independente reduz a perda de caminho e melhora a propagação de dados quando comparado com os resultados isolados de cada molécula nas duas métricas. Contudo, ao considerar o ruído intercelular das moléculas IP_3 e Ca^{2+} (i.e., quando uma molécula pode afetar o comportamento da outra) verificou-se a degradação da capacidade de comunicação. Os resultados indicam a necessidade do desenvolvimento de técnicas para lidar com ruído podendo implicar na reavaliação da técnica de codificação.

4.5 IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE

As técnicas de modulação multiportadora surgiram devido à necessidade de elevadas taxas de transmissão de dados nos meios de comunicação convencionais. Os modelos de propagação abordados na literatura da sinalização celular consistem em canais de portadoras únicas e oferecem baixo desempenho e capacidade de comunicação (Barros e Dey, 2017). Os resultados da simulação numérica obtidos neste capítulo validaram a molécula de IP_3 como uma alternativa ao Ca^{2+} para a codificação e transmissão de informação. De forma geral, os resultados da simulação apresentaram características positivas para cada molécula. Esse resultado foi crucial para a pesquisa permitindo avançar no sentido de modelar uma comunicação multiportadora considerando duas moléculas com caminhos correspondentes de sinalização normalmente presentes em diversas espécies celulares. Os resultados da análise da comunicação multiportadora mostraram que a cooperação entre as moléculas beneficia a codificação e a transmissão de dados em comparação com o seu uso individual (portadora única). Verificou-se que o desempenho das moléculas combinadas foi semelhante aos melhores valores obtidos individualmente pelo IP_3 no *Path loss* e do Ca^{2+} nos resultados da capacidade de fim-a-fim. Ademais, a análise mostrou que prover a comunicação com diversidade molecular melhora o desempenho da comunicação. Por fim, após a modelagem do ruído identificou-se a necessidade de técnicas para lidar com a interferência iônica produzida na comunicação molecular. Essa questão é tratada no segundo bloco básico proposto e é apresentada no Capítulo 5.

4.6 RESUMO

Este capítulo apresentou a avaliação do sistema de comunicação molecular proposto. A fim de compreender o impacto da utilização de um sistema multiportadora em ambiente biológico, foi utilizado um modelo matemático de comunicação molecular que se beneficia da diversidade molecular no tecido celular astrócito. O modelo permitiu realizar simulações e estudar o uso das moléculas de IP_3 e Ca^{2+} como portadoras de informação (única e multiportadora) e seu comportamento na comunicação. Em seguida foi investigado o ruído intracelular e intercelular no modelo de comunicação molecular. O modelo foi aplicado para avaliar a comunicação multiportadora na presença de ruídos através da capacidade do canal e perda. A análise permitiu identificar o comportamento do ruído intracelular e como o ruído intercelular afeta o desempenho da comunicação contribuindo com direções para a construção das nanorredes. Os resultados mostram que a cooperação entre os dois canais beneficia a codificação e a transmissão de dados em comparação com o seu uso individual. Contudo a análise do ruído mostra a necessidade de técnicas adicionais para lidar com a interferência iônica produzida na comunicação.

5 CONTROLE DE ERRO

O processo de sinalização celular está sujeito a diversos erros introduzidos pelas entidades de rede e propriedades do canal molecular. Essas características dificultam o desenvolvimento de sistemas de comunicação confiáveis. Técnicas de comunicação molecular (CM) tolerantes a erros são vitais para a implementação de redes intracorporais e orientadas às aplicações médicas. A ocorrência de erro na comunicação pode, por exemplo, levar ao fornecimento de medicamentos em quantidade inadequada e trazer efeitos prejudiciais à saúde. Contudo a técnica de controle de erro requer uma complexidade significativamente baixa devido à capacidade de processamento limitada dos dispositivos de micro e nanoescala. Além disso, o controle de erro deve considerar as características do canal de comunicação e a fonte de ruído presente no ambiente. Respeitar as características do canal molecular é crucial para o desempenho da comunicação entre os dispositivos implantáveis, onde novos mecanismos para lidar com o ruído devido à dinâmica da sinalização celular devem surgir. Este capítulo descreve o controle de erro para a comunicação molecular multiportadora. Visando atingir maior confiabilidade de comunicação a proposta foi avaliada em diferentes cenários com ruídos que podem ocorrer tanto em células saudáveis quanto reativas. O capítulo está organizado da seguinte forma. A seção 5.1 apresenta os trabalhos relacionados ao problema de controle de erro. A Seção 5.2 detalha o esquema de controle de erro. A seção 5.3 apresenta a metodologia de avaliação e resultados. A seção 5.4 explica a importância dos resultados para a tese. Finalmente, a Seção 5.5 conclui o capítulo.

5.1 TRABALHOS RELACIONADOS

Devido às características ruidosas do uso de tecidos ou células como canal de comunicação os mecanismos para o controle de erros ainda não foram totalmente desenvolvidos para a comunicação molecular (He et al., 2018). Com base em uma profunda pesquisa na literatura da CM, observaram-se apenas discussões iniciais sobre o controle de erro e ruídos específicos de sistemas baseados em canais de difusão livre e suas variantes. Embora alguns estudos apontem para soluções interessantes, eles são específicos para alguns casos e não são necessariamente voltados para os vários sistemas de comunicação molecular. A Figura 5.1 apresenta uma classificação dos ruídos mais proeminentes na comunicação molecular e as principais técnicas abordadas na literatura para lidar com os erros resultantes deles. Essas técnicas e trabalhos relacionados são apresentados a seguir.

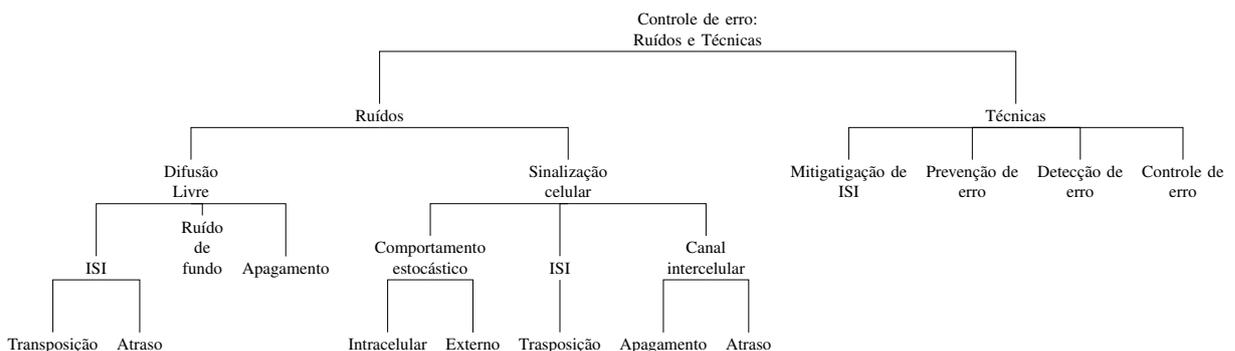


Figura 5.1: Classificação do controle de erro: tipos de ruídos e técnicas

Na literatura das CM baseadas em sinalização celular as pesquisas focaram na investigação do ruído em nanorredes que seguem a abordagem de única portadora de informação (Ca^{2+}), mas são ausentes estudos que caracterizem os ruídos utilizando diferentes espécies moleculares como multiportadoras e células na presença de patologias que podem afetar a sinalização. Devido à característica ruidosa dos canais de comunicação molecular, os mecanismos de controle de erro são primordiais para fornecer uma comunicação confiável. Os sistemas convencionais aplicam técnicas complexas de controle de erros para garantir uma comunicação confiável. Em consequência das restrições específicas da comunicação molecular, essas técnicas não podem ser diretamente aplicadas às redes intracorporais. Contudo, existem diferentes técnicas para detectar, mitigar ou corrigir erros nos canais de comunicação molecular. As técnicas para a mitigação da interferência intersimbólica (ISI) visam aumentar a confiabilidade do canal reduzindo os efeitos causados pela natureza estocástica da difusão molecular. As soluções propostas geralmente seguem uma transmissão longa para o símbolo (i.e., tempo reservado para transmitir as partículas) ou a concentração molecular reduzida ao utilizar símbolos de energia mais baixa para a transmissão de dados.

Os esquemas de modulação e codificação para mitigar o ISI geralmente apresentam baixos níveis de complexidade. Um exemplo são os esquemas de modulação com base na liberação da partícula de informação. A redução do erro de transposição pode ser realizado seguindo três abordagens: (i) contabilizar o número de partículas liberadas ou alternar duas partículas de informação distintas em dois intervalos de tempo subsequentes (Rouzegar e Spagnolini, 2019); (ii) enviar a informação em dois tipos de moléculas (alternadas ou combinadas); ou (iii) enviar duas moléculas diferentes simultaneamente e subtrair sua concentração para identificar o sinal equalizado (Rouzegar e Spagnolini, 2019). Essas técnicas requerem a discriminação precisa entre os diferentes símbolos pelo receptor. Existem também os esquemas de codificação resistentes a ISI para sistemas de difusão livre. Essa abordagem atenua o atraso na chegada de partículas com base no número de moléculas recebidas. No entanto, existe um intervalo de tempo entre símbolos consecutivos (Keshavarz-Haddad et al., 2019). Os esquemas de mitigação exigem dispositivos capazes de realizar tarefas simples, como armazenamento ou produção de moléculas, detecção e contabilização das partículas ou recursos adicionais para controlar a liberação.

As técnicas de prevenção de erros devem ser adaptadas aos diferentes canais de comunicação molecular. A resposta ao impulso do canal (CIR) é uma característica expressiva para realizar as estimativas do canal. Os sistemas de comunicação molecular analisam o CIR através do número esperado de moléculas no receptor. O receptor estima a distância do transmissor por meio do cálculo do *path loss* no processo de resposta ao impulso. Saber esta distância é fundamental para reduzir a probabilidade de erro do canal porque o transmissor pode otimizar as propriedades de transmissão, como, por exemplo, utilizar pulsos mais longos ou amplitude de sinal aumentada para distâncias mais longas de modo a minimizar os efeitos do apagamento (Kuscu et al., 2019). Na maioria dos canais de comunicação molecular o CIR muda temporalmente porque as nanomáquinas não são fixas em suas posições (Rouzegar e Spagnolini, 2019), dificultando a estimativa da resposta ao impulso do canal de forma precisa (Kuscu et al., 2019). Além disso, essa técnica pode exigir várias transmissões e ocupar muito o canal. Outra abordagem para estimar a distância consiste na medição do tempo de atraso de propagação da molécula. Esse processo ocorre da seguinte forma, o receptor solicita um sinal de *feedback* e, após receber a resposta, o nó estima a distância com base no atraso de propagação. Esta técnica requer maior potência computacional no transmissor e capacidade de comunicação bidirecional.

Existem também os códigos para a detecção de erros na comunicação molecular. Em Marcone et al. (2018), a informação é codificada em um código binário caracterizado pela

palavra-código de 3 símbolos. Seu decodificador calcula a razão de verossimilhança logarítmica *a-posteriori* das informações para identificar possíveis erros. Da mesma forma, o código de Hamming apresenta baixa complexidade, o que é uma vantagem para sistemas baseados em comunicação molecular. No entanto, há um custo de energia quando aplicado a vários geradores de números aleatórios e para o processo de codificação/decodificação. Algumas derivações do código de Hamming foram consideradas para a comunicação molecular.

A distância de Hamming combinada com a decodificação baseada em temporização foi aplicada em Wei et al. (2020). A técnica se mostrou eficaz para combater fontes de ruído aditivo em canais de comunicação molecular que não codificam a informação por concentração molecular, mas sim no número de moléculas. No entanto, a distância de Hamming não é adequada para combater os erros de apagamento. O código com peso de Hamming determina o comprimento de caminho entre os nós e usa o peso de uma *string* para detectar e reduzir erros de transposição. Os códigos de apagamento LT e o código de Hamming (LT-Hamming) combatem a perda de informação em cenários de comunicação com escassez molecular (por exemplo, canais difusivos com ruídos de apagamento). Essas técnicas contam com geradores de números aleatórios que consomem recursos computacionais e energia (Wei et al., 2020). Eles permitem a detecção de erros, mas não a correção de erros.

Os códigos de correção de erros visam reduzir a taxa de erro de bits. Duas técnicas diferentes são aplicadas: a correção de erros à posteriori (do inglês, *Forward Error Control-FEC*) e correção de erro por retorno (do inglês, *Backward Error Correction — BEC*). FEC frequentemente emprega uma codificação com controle de erro (e.g., códigos de Hamming e Reed-Solomon). Devido às limitações esperadas dos dispositivos biológicos, considerar a complexidade computacional e uma comunicação com eficiência energética é fundamental. Os códigos de energia mínima (do inglês, *Minimum Energy Codes — MECs*) com restrições de distância de Hamming são uma opção para reduzir o consumo de energia, ao diminuir o peso médio das palavras-código em sistemas baseados em difusão livre. Reduzir o peso médio do código diminui a energia da palavra-código. Assim, a aplicação de códigos MECs combinado com modulação OOK é uma opção adequada para sistemas difusivos. Os MECs como código de canal melhoram o desempenho, mas exigem grandes comprimentos de palavras-código. Eles superam os códigos de Hamming no que diz respeito a taxa de erro de bits gerada pela interferência intersimbólica (Lu et al., 2015). No entanto, a complexidade do sistema de codificação deve permanecer baixa para viabilizar as aplicações intracorporais. Entre as técnicas mais potentes em relação à correção de erros são os códigos baseados em fatores lineares, como o código Reed Solomon, mas esses códigos requerem alto consumo de energia e capacidade computacional.

Algumas técnicas BEC foram propostas para a comunicação molecular, um exemplo é o esquema de solicitação de repetição automática (do inglês, *Stop-and-Wait Automatic Repeat reQuest — SW-ARQ*). O método SW-ARQ foi aplicado em sistemas com canais de difusão livre considerando as restrições de computação e memória das nanomáquinas. Variações dessa técnica aplicam o envio de mensagens duplicadas e confirmação (do inglês, *acknowledgment — ACK*) para melhorar a confiabilidade. A mensagem de controle ACK é utilizada para realizar várias tarefas, como por exemplo acionar a próxima informação no transmissor, parar a transmissão, liberar moléculas de informação e alterar o tipo de molécula (Felicetti et al., 2017). Esquemas baseados em *feedback*, como o SW-ARQ, controlam o fluxo e garantem a entrega de um determinado número de partículas de informação ao receptor evitando que o transmissor libere moléculas mais rápido do que o receptor pode reagir. Isso previne que as moléculas que permaneceram no canal colidam umas com as outras ou se difundam causando perda ou ISI. Porém gera um custo adicional de tempo e consumo de energia. Essas técnicas não são viáveis

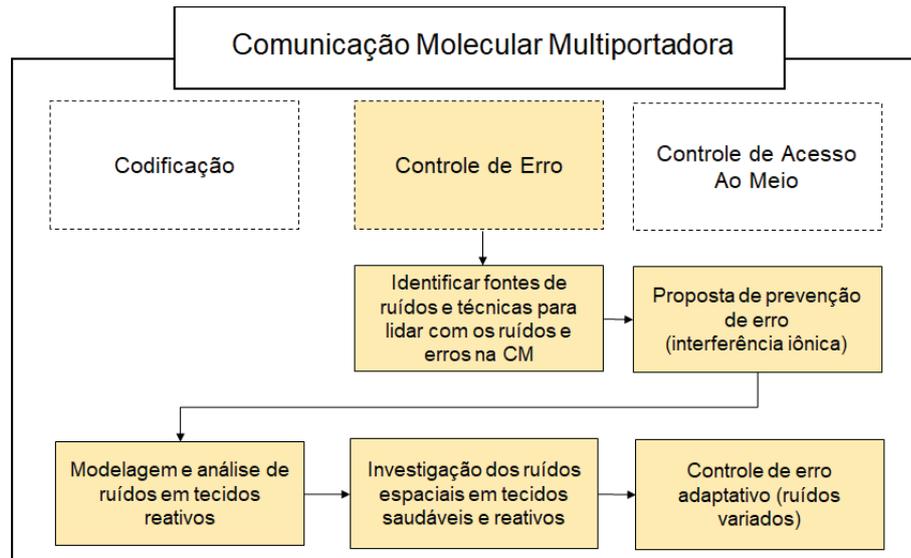


Figura 5.2: Etapas do controle de erro

para a sinalização celular, pois o canal de comunicação é unidirecional. Cada técnica tem suas limitações e vantagens, sendo assim, a escolha deve considerar a aplicação e o canal de comunicação onde os bio-dispositivos estão inseridos.

5.2 CONTROLE DE ERRO PARA SINALIZAÇÃO CELULAR

Conforme apresentado no Capítulo 2, os canais de comunicação por difusão livre e sinalização celular apresentam erros de comunicação devido aos ruídos encontrados no ambiente (transposição de símbolo, apagamento de molécula e atraso de propagação). Porém os fatores que geram esses ruídos diferem em cada canal fazendo com que cada esquema de propagação tenha suas próprias características e fontes de erro. Por exemplo, a aleatoriedade do movimento das partículas de informação é a principal fonte de ruído na CM baseada em difusão livre (Jamali et al., 2019). Enquanto isso, na sinalização celular, o ruído ocorre devido às constantes flutuações nas concentrações moleculares em consequência dos eventos estocásticos que produzem as reações químicas. O ruído também resulta da permeabilidade dos canais intercelulares que conectam as células. Como esses canais têm um comportamento estocástico, a difusão se volta para células que não são as células de destino, gerando flutuações na concentração molecular ou perdas de partículas de informação.

Para investigar esse comportamento, uma das primeiras atividades para o desenvolvimento do controle de erro foi o levantamento das fontes de ruído e erros na sinalização celular. Em seguida um estudo de quais técnicas podem ser utilizadas para lidar com os erros específicos da comunicação molecular foi realizado. Posteriormente, foi realizada a expansão do modelo para a caracterização dos ruídos decorrente das características estocásticas da comunicação e da utilização do tecido como canal de comunicação. Para o desenvolvimento das redes intracorporais deve-se considerar que as aplicações médicas, como monitoramento de saúde e entrega de medicamentos, atuarão tanto em tecidos saudáveis quanto em células com patologias que afetam a comunicação e aumentam o ruído no ambiente. Dessa forma também foram modelados os ruídos produzidos por células reativas para a avaliação do controle de erro adaptativo proposto. As etapas relacionadas ao desenvolvimento do controle de erro são descritas na Figura 5.2.

5.2.1 Prevenção de Erro com Verificação de Paridade para Canais com Ruídos Intracelular e Intercelular

Esta seção apresenta uma proposta que emprega tipos distintos de moléculas para codificar dados em sistemas de comunicação por sinalização celular (i.e., sinalização justacrina). Visto que as células naturais exibem uma variedade de moléculas com caminhos correspondentes, a diversidade de moléculas e seus relacionamentos são considerados para melhorar a confiabilidade da comunicação molecular. A proposta consiste em codificar os dados usando múltiplas portadoras de informação. Para essa proposta considerou-se a utilização das moléculas de Trifosfato de inositol (IP_3), moléculas de cálcio (Ca^{2+}) para codificar a informação e o potássio (K^+) como molécula de sinalização (i.e., moléculas abundantes em células naturais, como astrócitos, epiteliais, células do tecido muscular liso, entre outras). A hipótese de pesquisa reside na diversidade molecular natural e suas relações não lineares como uma das principais alternativas para reduzir a probabilidade de erro e alcançar uma comunicação de baixa complexidade. A escolha das moléculas seguiu um estudo sobre a CM no que diz respeito aos processos biológicos subjacentes. Essas moléculas específicas não foram exploradas para o controle de erro antes. As moléculas são biocompatíveis e viáveis para a CM artificial intracorporal, visto que já estão presente no corpo humano.

A técnica de modulação binária Molecular Shift-Keying (MSK) usa dois tipos de moléculas de informação, ou seja, IP_3 para representar o símbolo 0 e Ca^{2+} para representar o símbolo 1 (Equações 5.2 e 5.3). O transmissor decide qual molécula enviar dependendo do símbolo a ser transmitido. No entanto deve satisfazer o tamanho do comprimento do *codeword* (palavra-código) $l \leq 7$ símbolos (ou seja, $l=3$ símbolos para a mensagem, $l \leq 3$ símbolos de verificação de paridade e $l = 1$ símbolo para indicar o início da comunicação). Um intervalo de tempo (t) é reservado para a liberação de cada símbolo (i.e., intervalo de tempo do símbolo) com base no tempo de propagação natural da molécula no tecido. Dada a comunicação assíncrona e a dificuldade de obter sinais de *feedback*, o esquema proposto considera um único símbolo de K^+ no início do *codeword* que indica uma nova transmissão. A detecção de erros é realizada usando um esquema de verificação de paridade. Os símbolos de paridade são adicionados nas últimas posições de uma *string* do código binário e compreendem uma concentração de K^+ . O símbolo de paridade garante que o número total de símbolos 1 na *string* seja par se três símbolos K^+ consecutivos forem incluídos no final da palavra-código ou ímpar se apenas um símbolo K^+ for adicionado (Figura 5.3). O receptor não armazena as moléculas de controle (K^+) apenas registra o símbolo de paridade.

Por exemplo, para transmitir uma mensagem binária de 3 símbolos 1,0,1, o transmissor envia uma concentração de moléculas de Ca^{2+} para representar o símbolo-1 e em seguida, libera o IP_3 para o símbolo-0 por fim o Ca^{2+} é liberado novamente para representar o símbolo-1. Aqui, o símbolo de paridade inclui três símbolos de K^+ no final da palavra-código para indicar que o número total de símbolos uns (ou seja, Ca^{2+}) na *string* é par. O receptor reconhece que o IP_3 ou Ca^{2+} seguido por símbolos de K^+ é uma indicação do símbolo de paridade. Dado que todas as mensagens começam com K^+ e não há outros casos onde IP_3 ou Ca^{2+} são seguidos por K^+ o símbolo de paridade também indica o fim da mensagem. Considerando que, o ruído intercelular ocorre de maneira estocástica e não a todo momento no canal (He et al., 2018) mesma mensagem é repetida pelo menos três vezes respeitando o intervalo T_b entre cada repetição. Assim, o receptor verifica a paridade e descarta as mensagens em que não foi possível realizar a decodificação correta dos símbolos. Contudo como essa técnica é voltada para canais celulares saudáveis com a presença da interferência iônica a solução de repetição pode não ser ideal em tecidos com diferentes fontes e padrões de ruídos. Para lidar com essa questão uma proposta é apresentada na Subseção 5.2.2.

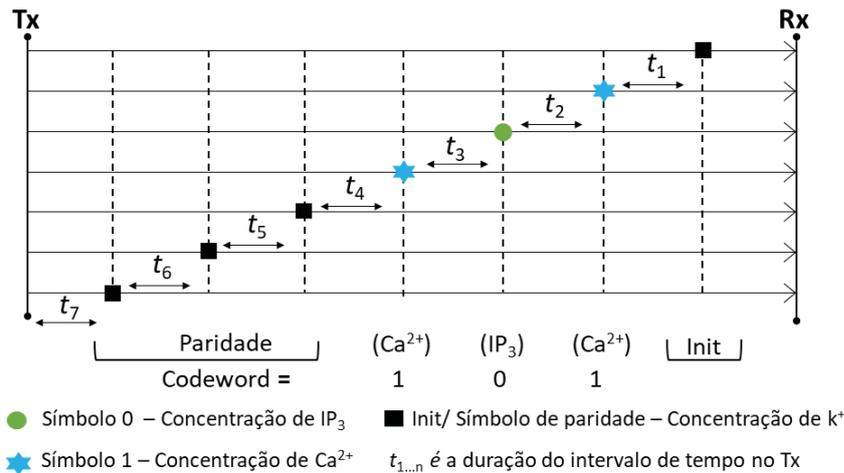


Figura 5.3: Técnica para prevenção de erro

5.2.2 Controle de Erro com Retransmissão Adaptativa

A condição variável do ambiente celular produz diferentes fontes e padrões de ruídos na comunicação molecular. Os ruídos da sinalização dinâmica do tecido resultam em uma baixa taxa de transmissão de dados e uma alta latência devido à falta de controle de erro. Para lidar com esse problema propõe-se uma técnica de controle de erro adaptativa. O controle de erro é um mecanismo híbrido sendo composto por esquema de retransmissão e técnica de codificação com prevenção controle de erro. A codificação visa mitigar a interferência entre símbolos para obter uma transmissão quase livre de erros e a retransmissão auto-adaptativa visa alcançar a confiabilidade. Ao usar uma combinação eficiente dessas técnicas, espera-se obter uma comunicação confiável.

A técnica de controle de erro utiliza como base o ruído do ambiente e a probabilidade de erro de bit para definir a estratégia de retransmissão. Dado que a abordagem depende da sinalização celular para atingir os objetivos de controle de erro, a técnica foi denominada como controle de erro de sinalização celular para comunicações moleculares confiáveis (CELLEC). O modelo de comunicação assume um ruído branco gaussiano aditivo (do inglês, *Additive White Gaussian Noise* — AGWN) gerado pela propagação intercelular em tecidos saudáveis devido à sua relação intrínseca com as propriedades celulares internas, incluindo seu mecanismo de difusão em um sistema baseado em emissão molecular para a comunicação celular (He et al., 2018). As células astrócitos são conhecidas por se tornarem reativas na doença de Alzheimer e seu equilíbrio molecular pode ser perturbado pela interação dos transmissores liberados e acumulados no ambiente (e.g., peptídeos amilóide- β) (Price et al., 2021). Portanto, o modelo de comunicação também considera o ruído produzido em células reativas para analisar o esquema de controle de erro proposto.

O ambiente celular traz inúmeras situações de erro para as redes baseadas em sinalização molecular como a interferência iônica, a atenuação do sinal e o multicaminho. Essas propriedades levam a diferentes condições de ruído. Para investigar esse comportamento foram analisados os ruídos resultantes do sistema de comunicação (ruído espacial) produzido tanto em tecidos saudáveis quanto nas células reativas. Na sinalização celular os canais de comunicação são unidirecionais, essa característica restringe o uso de técnicas de correção de erro baseadas em mensagens bidirecionais (e.g., troca de mensagens entre o nó receptor e transmissor para solicitar a retransmissão de um pacote ou símbolo quando ocorre um erro). Portanto, o controle de erro proposto avalia a necessidade de retransmissão conforme o algoritmo que calcula a

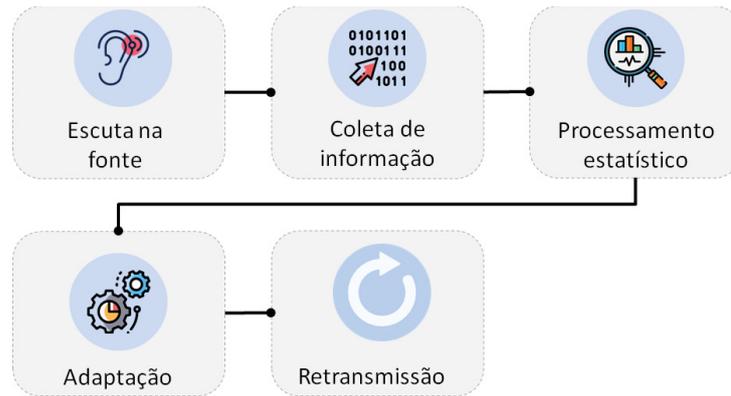


Figura 5.4: Etapas da retransmissão adaptativa realizadas do lado do transmissor

probabilidade de erro de bit com base no ruído do canal. Este processo segue duas fases: (i) a inferência do ruído molecular; e (ii) a fase de adaptação da retransmissão (Figura 5.4).

Na Fase 1 os nós transmissores “escutam” o ruído na fonte produzido por células adjacentes (i.e., em astrócitos até seis células conectadas diretamente aos transmissores através das junções comunicantes). Esta etapa envolve a coleta de informações do comportamento da comunicação na fonte e da concentração do ruído do canal para realizar o processo de inferência. Primeiramente, os dados coletados são analisados por meio do processamento estatístico na fase de medição de ruído. Em seguida, as métricas da teoria da informação, como a concentração molecular, a probabilidade de erro de bit e a relação sinal-ruído molecular definem as retransmissões necessárias.

Na Fase 2 o bio-dispositivo transmissor adapta a necessidade de retransmitir um símbolo segundo a Equação 5.1 que indica a probabilidade de erro do canal devido ao seu ruído medido. A retransmissão é o esquema de transporte confiável mais comum que permite a um receptor se recuperar de um símbolo perdido. O bio-dispositivo receptor não pode enviar uma mensagem de confirmação para o transmissor, dado que a comunicação é unidirecional (i.e., devido à direção de difusão das moléculas nos canais intercelulares). Assim, a retransmissão do símbolo é disparada após a expectativa de vida de um símbolo molecular no ambiente que respeita um intervalo (t_r) definido conforme o tempo necessário para a síntese das moléculas nos nós receptores. Um intervalo de tempo (t_b) é reservado para a liberação de cada símbolo no transmissor (i.e., intervalo de tempo do símbolo) com base no tempo de propagação da molécula.

A informação é codificada em um código binário caracterizado pela palavra-código C com o comprimento de l símbolos. Por exemplo, um código com comprimento de bloco l com M palavras consiste em uma coleção de M inteiros onde todos os inteiros de 1 a M ocorrem como mensagens com igual probabilidade $1/M$. Assim, a probabilidade de erro na transmissão de uma mensagem é dada por:

$$P_e = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{e_i}, \quad (5.1)$$

onde P_{e_i} é a probabilidade total sobre uma distribuição gaussiana da palavra-código w_i a ser decodificada como um número inteiro (símbolo) diferente de i . Para estimar a probabilidade de erro $P_e(M, l, \sqrt{P/W})$ para o código de comprimento l contendo M palavras com potências P e perturbação de ruído de variância W , são considerados os ruídos presentes no canal, ou seja, ruídos em tecidos saudáveis W_1 , W_2 e W_3 (Equações 3.20, 3.21 e 3.22) ou células reativas W_4 , W_5 e W_6 (Equações 3.26, 3.27 e 3.28). Dessa forma, a probabilidade de erro do símbolo em relação ao sinal-ruído molecular é denotada por $(M, l, \sqrt{P/W_i})$.

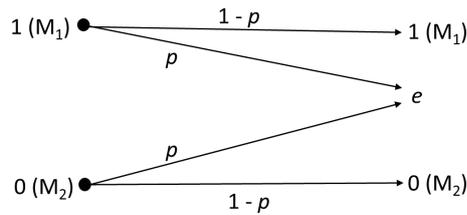


Figura 5.5: Canal com apagamento binário

A interferência intersimbólica (ISI) dificulta o processo de decodificação e introduz o erro na comunicação. O ISI está intrinsecamente relacionado com as propriedades celulares, incluindo seus mecanismos de difusão em um sistema baseado na emissão molecular para comunicação celular. Para obter uma técnica de codificação que reduz os efeitos do ISI e melhora a confiabilidade dos sistemas de CM baseados em sinalização celular, a diversidade de moléculas foi considerada. A técnica de modulação binária usa concentrações de dois tipos não dependentes de moléculas de informação para discretizar o símbolo-0 do símbolo-1 em um canal com apagamento binário (do inglês, *binary erasure channel* — BEC).

A Figura 5.5 descreve o modelo BEC, onde $1-p$ é a capacidade do canal com probabilidade de apagamento p e e é o símbolo de apagamento. A rede opera com valores de concentração positivos para cada molécula e qualquer valor superior ao predefinidos é considerado como sendo o símbolo-1 ou símbolo-0 conforme a molécula cuja concentração foi medida (Equação 5.2). Assim, diferentes moléculas representam cada símbolo (Figura 5.6) para reduzir a probabilidade de ISI produzido por moléculas ruidosas provenientes de células vizinhas *i.e.*, geradas pelo comportamento estocástico das reações químicas ou que entram na célula devido ao comportamento estocástico da junção comunicante.

$$Mol(s) = \begin{cases} M_1 & \text{if } bit(s) = 1 \\ M_2 & \text{if } bit(s) = 0 \end{cases} \quad (5.2)$$

onde $Mol(s)$ são as moléculas liberadas pelo nó transmissor em um símbolo, M_1 é a concentração de moléculas de Ca^{2+} que são emitidas se o bit for um e M_2 é a concentração de IP_3 se o bit for zero. Um intervalo de tempo (t) é reservado para a liberação de cada símbolo (*i.e.*, intervalo de tempo de bit) com base no tempo de propagação e a emissão de moléculas ocorre no início do intervalo de tempo. O processo de decodificação é baseado no valor de concentração (limiar) predefinido e ocorre no lado do receptor (Equação 5.3).

$$Decode(s) = \begin{cases} 1 & \text{se } M_1(s) \geq threshold \\ 0 & \text{se } M_2(s) \geq threshold \end{cases} \quad (5.3)$$

O detector mensura uma concentração pré-definida por molécula em cada duração do símbolo para determinar o bit do símbolo. Para definir o limiar e o tempo de propagação foi considerado os resultados da concentração espaço-temporal das moléculas Ca^{2+} e IP_3 .

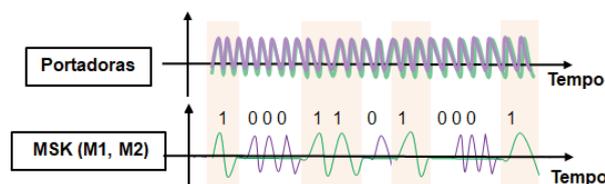


Figura 5.6: Representação da modulação por tipo de partícula (Molecular Shift Keying — MSK)

5.3 AVALIAÇÃO

Esta seção descreve a metodologia empregada para analisar por simulação numérica os ruídos no modelo de comunicação molecular multiportadora e a análise da técnica de prevenção de erro proposta para canais de sinalização intracelular e intercelular. Também são descritos a avaliação de desempenho da técnica de controle de erro adaptativa proposta e as análises de atenuação do sinal, concentração espaço-temporal do ruído molecular em células reativas e como os ruídos intracelular e espacial afetam a propagação do sinal nos tecidos celulares astrócitos saudáveis e reativos. As simulações seguem valores de parâmetros baseados em resultados experimentais da literatura: (Lavrentovich e Hemkin, 2008; Venance et al., 1997; Goldbeter et al., 1990; Baigent et al., 1997; Höfer et al., 2002; Toivari et al., 2011; Di Garbo et al., 2007; Di Garbo, 2009), conforme apresentado anteriormente na Tabela 4.2.

5.3.1 Análise da Técnica de Prevenção de Erro em Tecidos Saudáveis

A técnica de prevenção de erro proposta foi investigada através de simulações matemáticas para um sistema CM baseado em sinalização celular. Assumiu-se um sistema de salto único composto por bio-dispositivos transmissor e receptor e canal. O receptor mede a concentração de moléculas e verifica o símbolo de paridade. A comunicação célula a célula ocorre quando a junção comunicante nas células se abre e as moléculas de IP_3 , Ca^{2+} e K^+ se propagam através do citosol. Nesta investigação, foram considerados os ruídos intracelulares produzidos pelas moléculas de IP_3 e Ca^{2+} em tecidos saudáveis.

Primeiramente, foi investigado a viabilidade da nova codificação multiportadora MSK e como ocorre a relação sinal-ruído ao utilizar moléculas distintas para diferenciar o símbolo 0 do símbolo 1. A Figura 5.7(a) apresenta os resultados para a probabilidade de erro de bit contra a relação sinal-ruído molecular (E_b/N_0). A codificação MSK que utiliza moléculas distintas para discretizar os símbolos (i.e., cálcio para o símbolo 1 e IP_3 para o símbolo 0) é comparada com a modulação OOK que utiliza somente a molécula de IP_3 para transmitir moléculas em períodos de símbolo-1 e não transmitir moléculas em períodos de símbolo-0 (a concentração é zero). Os resultados foram coletados após a transmissão dos símbolos 0,1,0. Observou-se que utilizar diferentes moléculas para discretizar os símbolos têm melhor desempenho à medida que E_b/N_0 aumenta no canal e beneficia o sistema de comunicação, pois diminui a probabilidade de erro de bit. Os resultados da relação sinal-ruído (Figura 5.7(b)) apoiam o uso de moléculas distintas para diferenciar os símbolos, visto que os valores de sobreposição entre as concentrações de moléculas são baixos, o que reduz a probabilidade de interferência entre símbolos durante o processo de decodificação quando utilizadas de forma isolada para diferenciar os símbolos.

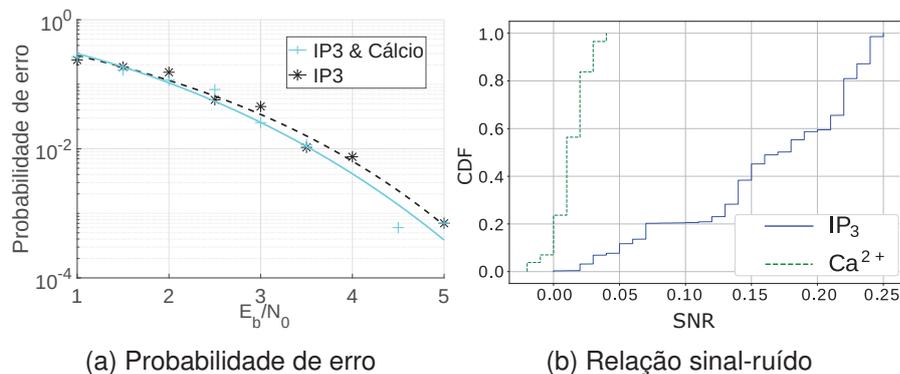


Figura 5.7: Relação sinal-ruído e probabilidade de erro

A Figura 5.8 compara a técnica proposta com a modulação On–off keying (OOK) para transmitir ambas as moléculas em períodos do símbolo-1 e não transmitir moléculas no símbolo-0 (Barros et al., 2015). A comparação segue uma perspectiva da teoria da informação. O *path loss* foi aplicado para analisar o comportamento da comunicação usando diferentes moléculas como portadoras de informação para discretizar os símbolos. A análise foi realizada considerando os ruídos intracelular e intercelular. A Equação 5.4 calcula a perda de caminho para Ca^{2+} e Equação 5.5 para moléculas de IP_3 .

$$\Gamma(f)^{M_1} = 20\log_{10} \left(\frac{\Gamma_T^{Ca^{2+}}(f)}{\Gamma_{T_0}^{Ca^{2+}}(f)} \right) + W_{1,2}, \quad (5.4)$$

$$\Gamma(f)^{M_2} = 20\log_{10} \left(\frac{\Gamma_T^{IP_3}(f)}{\Gamma_{T_0}^{IP_3}(f)} \right) + W_3, \quad (5.5)$$

Os termos $\Gamma_T^{Ca^{2+}}(f)$ e $\Gamma_T^{IP_3}(f)$ são a concentração média de pico de Ca^{2+} e IP_3 , respectivamente; $\Gamma_{T_0}^{Ca^{2+}}(f)$ e $\Gamma_{T_0}^{IP_3}(f)$ são o pico inicial de moléculas para Ca^{2+} e IP_3 , respectivamente. W é o fator de ruído interno do sistema que satisfaz o ruído gaussiano branco modelado pelos termos W_1 , W_2 e W_3 (Equações 3.20, 3.21 e 3.22).

A entropia de Shannon quantifica a capacidade de comunicação em termos de símbolos conforme proposto em Akyildiz et al. (2019a). Definiram-se as probabilidades de transição de estado para receptor e transmissor. Para o transmissor, considerou-se a liberação de moléculas de Ca^{2+} ou IP_3 . Para o receptor, considerou-se outros dois estados para representar quando a quantidade de moléculas recebidas (i.e., $\text{Ca}^{2+}/\text{IP}_3$) muda um estado da célula, fazendo a transição para o símbolo-1 ou símbolo-0. A informação mútua mede a quantidade de informação transferida. Os resultados demonstram que a capacidade fim-a-fim melhora em até 10% quando a codificação de informações usa multiportadoras de informações de forma independente em combinação com a técnica de prevenção de erros (PE) proposta. A técnica de prevenção de erros reduz o *path loss*, apenas criando um mecanismo de sinalização duplo usando diferentes moléculas como portadoras.

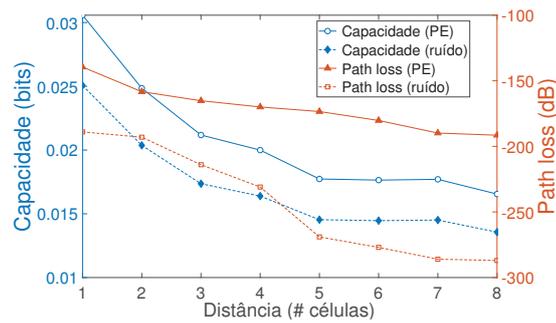


Figura 5.8: Comparação entre cálcio e IP_3 para capacidade fim-a-fim em função da distância

5.3.2 Análise do Controle de Erro com Retransmissão Adaptativa em Tecidos Saudáveis e Reativos com Ruído Espacial

Os tecidos saudáveis e reativos apresentam diferentes fontes de ruídos. Dessa forma, para essa etapa foi investigado como o ruído molecular produzidos no interior das células saudáveis e reativas afetam a comunicação após serem propagados através das junções comunicantes. Além dos ruídos relacionados as condições do tecido, foram analisados os seguintes ruídos que podem ocorrer devido à característica espacial do tecido: (i) o ruído espacial de origem que

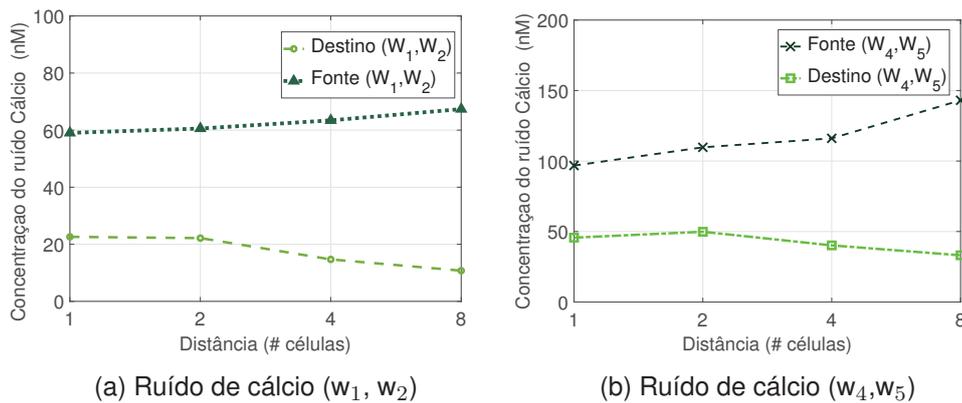


Figura 5.9: Comparação entre os diferentes ruídos espaciais acumulados de Ca^{2+} gerados em células próximas aos nós fonte e destino

surge das moléculas das células ao redor do transmissor após a estimulação inicial; *(ii)* o ruído espacial de destino devido os sinais de íons recorrentes das células ao redor do receptor e *(iii)* o ruído do sistema produzido por moléculas emitidas por cada célula do canal *i.e.*, células entre o transmissor e receptor (Barros et al., 2013).

As Figuras 5.9 e 5.10 ilustram os diferentes tipos de ruídos produzidos pelas moléculas de Ca^{2+} e IP_3 , respectivamente, e suas diferenças em relação a distâncias variáveis em tecidos saudáveis e reativos. Uma observação significativa está nas diferentes taxas de concentração de ruído para cada molécula. A maior interferência é observada no ruído da fonte. Ao mesmo tempo, a menor quantidade é contribuída pelas células ao redor do receptor (*i.e.*, ruído de destino) para todas as combinações analisadas (*i.e.*, tipos de moléculas e condições dos tecidos). Além disso, observou-se que o tecido reativo apresenta maiores concentrações de distúrbios iônicos para ambas as moléculas. No entanto, o ruído é mais expressivo nos canais de cálcio (*i.e.*, a amplitude de 143 nM), explicado pela regeneração de Ca^{2+} no astrócitos que amplifica e libera novas moléculas durante a propagação (Figura 5.9b).

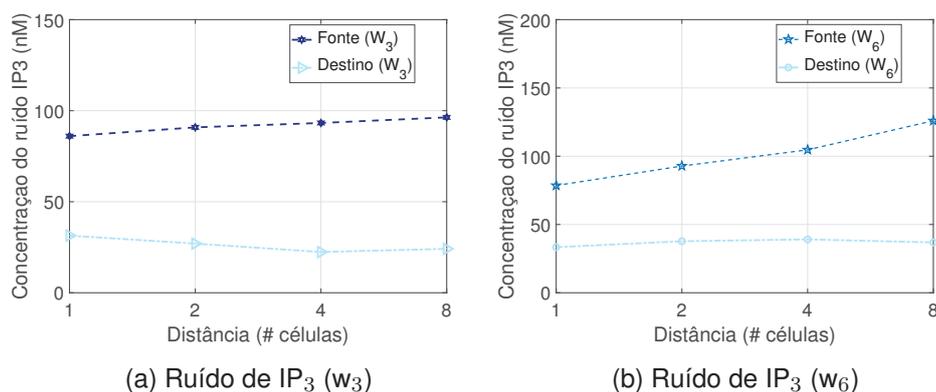


Figura 5.10: Comparação entre os ruídos espaciais acumulados de IP_3 produzidos em células próximas ao nó fonte e nó destino nos tecidos saudáveis e reativos

A função de distribuição cumulativa (CDF) da relação sinal-ruído (SNR) para células astrócitos saudáveis e reativas é apresentada na Figura 5.11. Esta análise considera os ruídos acumulativos de origem e destino de IP_3 e Ca^{2+} . Os resultados mostram que o tecido celular em torno do sistema (*i.e.*, par de transmissor e receptor conectado por canais intercelulares) é responsável por flutuações na concentração molecular de ambos os tecidos saudáveis e

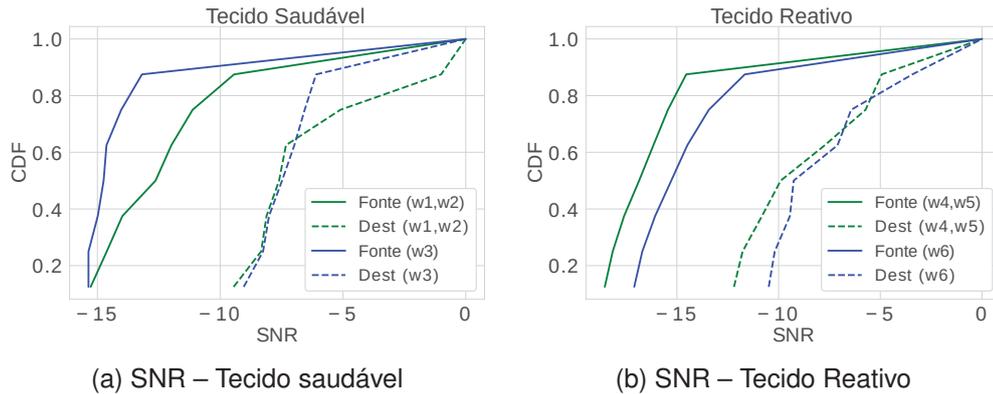


Figura 5.11: Relação sinal-ruído em tecido saudável e células reativas

reativos. O ruído da fonte apresenta padrões de comportamento semelhantes nas células. No entanto, a relação sinal-ruído da molécula de cálcio apresenta maior amplitude no tecido reativo (21,4%). De forma geral, a relação sinal-ruído no tecido reativo apresenta sobreposições nas concentrações das moléculas, por outro lado, o tecido saudável apresenta apenas uma intercalação. Os resultados considerando a interferência no destino (dest) apoiam a necessidade de uma técnica adaptativa para lidar com as condições variáveis do tecido visto que tornam o processo de decodificação sujeito a erros.

A perda de caminho foi aplicada para analisar o comportamento da comunicação em células saudáveis e reativas usando diferentes moléculas como portadoras de informação de forma independente e na presença do ruído. A análise considera o fator de ruído interno do sistema para cada condição de tecido e tipo de molécula, satisfazendo W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 conforme as Equações 3.20, 3.21, 3.22, 3.26, 3.27, e 3.28. Os resultados apresentados na Figura 5.12(a) mostram que o Ca^{2+} tem melhor desempenho no *path loss* que o IP_3 , contudo essa análise considera apenas o comportamento estocástico das junções comunicantes que causam a perda de moléculas de informação. Nas células saudáveis o ruído do sistema considera a interferência representada pelos termos W_1 , W_2 , W_3 , e nos tecidos reativos, os ruídos W_4 , W_5 e W_6 . Os efeitos do ruído incluem a degradação da comunicação e mudanças nos padrões de comportamento de propagação de ambas as portadoras de informação. No entanto, os canais de comunicação são mais afetados à medida que o tecido celular passa pela doença. Por exemplo, a perda de caminho fim-a-fim considerando a distância de oito células entre o transmissor e receptor é 18,78% superior em tecidos reativos para o Ca^{2+} e 33,05% maior para a molécula de IP_3 quando comparado com o tecido saudável.

Figura 5.12(b) apresenta os resultados para a taxa de erro de Bit (do inglês, *bit error rate* — BER) e a relação sinal-ruído (E_b/N_0) para um tecido astrócito de $3 \times (3 \times l) \times (20 \times l)$ (μm). Os resultados comparam as seguintes modulações considerando as células reativas: (i) modulação On-Off keying (OOK) que usa apenas o IP_3 para transmitir moléculas em períodos de símbolo-1 e não transmitir moléculas em períodos de símbolo-0. Esta solução segue a abordagem de portadora única, uma das mais utilizadas na literatura para codificar a informação nos sistemas baseados em sinalização celular; (ii) técnica de modulação molecular liga-desliga (do inglês *Molecular Shift Keying* — MSK) com moléculas distintas para discretizar os símbolos, ou seja, cálcio para o símbolo-1 e IP_3 para o símbolo-0; e (iii) modulação molecular MSK combinada com o controle de erro (CELLEC). O MSK supera substancialmente a modulação OOK, com as duas moléculas sendo empregadas. Isso ocorre porque o ruído dificulta a identificação correta do símbolo-0, representado pelo silêncio na modulação OOK. O CELLEC tem melhor desempenho

à medida que E_b/N_0 aumenta no canal. O uso do CELLEC também beneficia o sistema de comunicação, pois diminui a probabilidade de erro de bit.

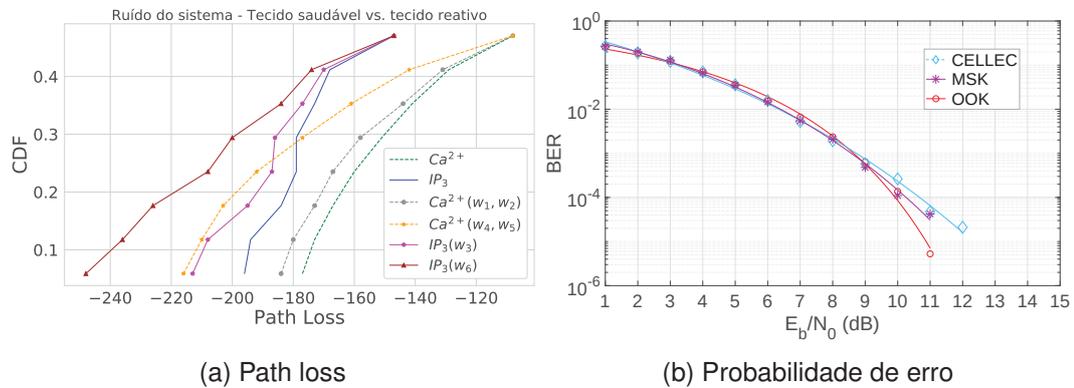


Figura 5.12: Path loss e probabilidade de erro em relação ao sinal-ruído

5.4 IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE

Os resultados obtidos neste capítulo mostram que no ambiente molecular existem diferentes condições que introduzem erros na comunicação. Esses fatores estão além dos ruídos já conhecidos e relacionados a comunicação fim-a-fim (e.g., interferência entre símbolos). A análise mostrou como o desvanecimento do sinal, o ruído espacial e as condições dos tecidos impactaram negativamente a comunicação molecular. Além disso, os resultados mostraram que a mesma espécie celular pode apresentar diferentes padrões de ruído, corroborando a argumentação de que é necessária uma técnica de controle de erro adaptativa para lidar com as condições variáveis do tecido. A diversidade de moléculas e seus relacionamentos foram investigados para aprimorar a confiabilidade da comunicação molecular. Os resultados mostraram que utilizar moléculas distintas para discretizar os símbolos melhora o desempenho à medida que o ruído aumenta no canal e beneficia o sistema de comunicação, pois diminui a probabilidade de erro.

5.5 RESUMO

Este capítulo apresentou o segundo bloco básico proposto, ou seja, o controle de erro para canais baseados em sinalização celular. A revisão de literatura foi utilizada para identificar os ruídos encontrados nos canais de comunicação molecular, os quais foram incluídos ao modelo de comunicação. Foram classificadas as técnicas de controle de erro e quais podem ser utilizadas para lidar com cada tipo de ruído e interferência da CM. Foram detalhadas as propostas para a prevenção e controle de erro. Para avaliar a proposta consideraram-se os diferentes ruídos identificados nos canais de sinalização celular. Foi mostrado como as condições de erro, como desvanecimento do sinal, ruído espacial e condições dos tecidos (saudáveis e reativos), afetam a comunicação molecular. Os resultados indicam que o controle de erro proposto melhora a comunicação molecular ao reduzir a taxa de erro de bit.

6 CONTROLE DE ACESSO AO MEIO

Nas redes intracorporais os bio-dispositivos operarão em um ambiente compartilhado e de pequena escala para realizar tarefas complexas e o trabalho colaborativo. Projetar sistemas de comunicação celular multiusuário representa o progresso esperado para essas redes e de extrema relevância, mas ainda depende do avanço de vários fatores, como, por exemplo, o desenvolvimento de técnicas de sincronização (e.g., sincronização de tempo/relógio e sincronização de símbolo). A interferência multiusuário (interferência co-canal) resultante das moléculas emitidas por outros transmissores causa erros ou falhas na comunicação, sendo primordial uma sincronização entre os nós da rede para mitigar essas falhas. Contudo os métodos de sincronização das redes convencionais não podem ser diretamente aplicados em redes moleculares devido às restrições computacionais dos dispositivos e características específicas do ambiente. Para lidar com esse problema propõe-se um novo protocolo de sincronização para redes multiusuário baseadas em canais de sinalização celular.

Este capítulo descreve a proposta do terceiro bloco básico para o sistema de comunicação molecular. Este pilar visa promover a implementação de um sistema de comunicação em que diversos bio-dispositivos baseados em células se comuniquem independentemente e de maneira controlada de modo que a interferência seja mínima. Os trabalhos relacionados ao problema de pesquisa são apresentadas na Seção 6.1. Para o completo entendimento do protocolo e premissas seguidas, a Seção 6.2 apresenta primeiramente o modelo de rede e do sistema de comunicação molecular com suas entidades, técnica de codificação, e as etapas da sinalização através das moléculas de IP_3 e Ca^{2+} em células astrócitos, que são a base do sistema de comunicação. Na sequência, detalha-se o protocolo de sincronização entre bio-dispositivos (Seção 6.3) e sua avaliação de desempenho (Seção 6.4). Por fim, a Seção 6.5 detalha a importância dos resultados para a tese e a Seção 6.6 resume o capítulo.

6.1 TRABALHOS RELACIONADOS

As pesquisas de nanorredes focam em geral na modelagem do canal de comunicação e nas fontes de ruídos que podem gerar interferência (Nakano et al., 2007; Barros et al., 2015; Borges et al., 2020a). Essas análises de modelagem e desempenho tiveram um papel fundamental para a caracterização da comunicação molecular. Entretanto uma das principais limitações é que os sistemas existentes de comunicação molecular baseados em sinalização celular focam em um único transmissor e receptor e, conseqüentemente, não existem análises para a interferência multiusuário gerada nessa comunicação assim como técnicas para lidar com esse problema. Contudo os sistemas de comunicação multiusuários são dependentes de técnicas de sincronização para mitigar erros e interferências na comunicação. As nanorredes com múltiplos bio-dispositivos transmissores e receptores igualmente requerem técnicas de sincronização adequadas a fim de mitigar interferências multiusuários, erros ou falhas na comunicação.

Devido às limitações computacionais das nanomáquinas, alguns trabalhos propõem sincronizar as nanomáquinas por ressonância do pulso ao invés de sincronizar o relógio. Em Jamali et al. (2017), são utilizadas duas moléculas diferentes, uma para a sincronização de símbolos e outra para a codificação dos dados. As nanomáquinas não armazenam as moléculas de sincronização, mas sintetizam o tipo correspondente de molécula sempre que um intervalo de tempo é necessário para a transferência de símbolos binários. Moore e Nakano (2013) propuseram a sincronização de nanomáquinas por moléculas inibidoras. Estas moléculas são liberadas por

uma nanomáquina que inibe a liberação de moléculas de informação de outras nanomáquinas da rede. Quando a concentração de moléculas de informação cai abaixo de um certo limiar, essas moléculas podem ser liberadas novamente.

Em Lin et al. (2015); Tung e Mitra (2019), um algoritmo de sincronização de relógio que utiliza uma estimativa de máxima verossimilhança entre duas nanomáquinas é proposto. Nesses trabalhos, a sincronização ocorre com um mecanismo de troca de mensagens bidirecional entre as duas nanomáquinas que trocam seu tempo de atraso de propagação. Um método semelhante de estimativa de atraso que considera o tempo de síntese de moléculas é adotado no esquema de sincronização proposto em Tung e Mitra (2019). Uma nanomáquina que faz o papel de nó mestre envia um sinal de transmissão e as outras duas nanomáquinas da rede registram seus tempos de recebimento. Os tempos de recebimento somados com o tempo de síntese de moléculas na nanomáquinas são trocados (i.e., utilizando mensagens bidirecionais), então, os relógios entre essas duas nanomáquinas são sincronizados.

Os modelos existentes de sincronização trazem ideias iniciais para a construção das redes moleculares multiusuário. Contudo eles não são apropriados para a sinalização celular que possui características específicas de propagação (i.e., reação-difusão através de canais intercelulares), área de atuação (e.g., identificação e tratamento de patologias diretamente no tecido celular) e entidades de rede (i.e., nanomáquinas baseadas em células). Para a sinalização celular, o protocolo de sincronização deve considerar a característica unidirecional da comunicação que restringe técnicas baseadas em troca de mensagens bidirecionais e as restrições computacionais de memória e processamento dos dispositivos de micro/nanoescala.

6.2 MODELO DA REDE MULTIUSUÁRIO NA SINALIZAÇÃO CELULAR

A Figura 6.1 ilustra um cenário geral da Internet das bionano-coisas composta por diferentes redes baseadas em células artificiais que codificam a informação em moléculas. A interface bio-cibernética é definida como o conjunto de processos necessários para traduzir as informações bioquímicas das redes intracorporais para a Internet, que é em sua essência embasada em circuitos elétricos e comunicações eletromagnéticas. Cada nanorrede é composta por múltiplos bio-dispositivos/nanomáquinas transmissores e receptores distribuídas em um tecido celular. As nanorredes transmitem seus dados para uma interface bio-cibernética, que, por sua vez, traduz e envia essas informações para um dispositivo com maior capacidade computacional para que possam ser processadas e então monitoradas por um profissional de saúde.

Seguindo o estágio atual de pesquisa para o desenvolvimento da comunicação em nanoescala, propõe-se o primeiro protocolo de sincronização para redes multiusuário baseadas em sinalização celular. O principal objetivo consiste em promover a implementação de um sistema de comunicação em que diversos dispositivos se comuniquem independentemente e de maneira controlada de modo que a interferência seja mínima. Devido à limitação computacional dos bio-dispositivos, o esquema de sincronização é mediado por uma infraestrutura centralizada em que um nó principal faz o papel de ponto de controle para toda a rede. O modelo de rede proposto foca na comunicação intracelular fundada em caminhos de sinalização. Assume-se um sistema de comunicação composta por múltiplos pares de nós transmissores e receptores, canal de comunicação e nó principal (P), conforme descrito a seguir.

O nó Tx é um bio-dispositivo baseado em célula capaz de codificar dados por concentrações de dois tipos de moléculas de informação (íons cálcio e inositol trifosfato). Os nós transmissores da rede são responsáveis pela sincronização dos temporizadores internos após a execução dos procedimentos de sincronização de bio-dispositivos. O nó Rx é um bio-dispositivo baseado em célula que recebe as moléculas e decodifica os dados por elas transportados. A

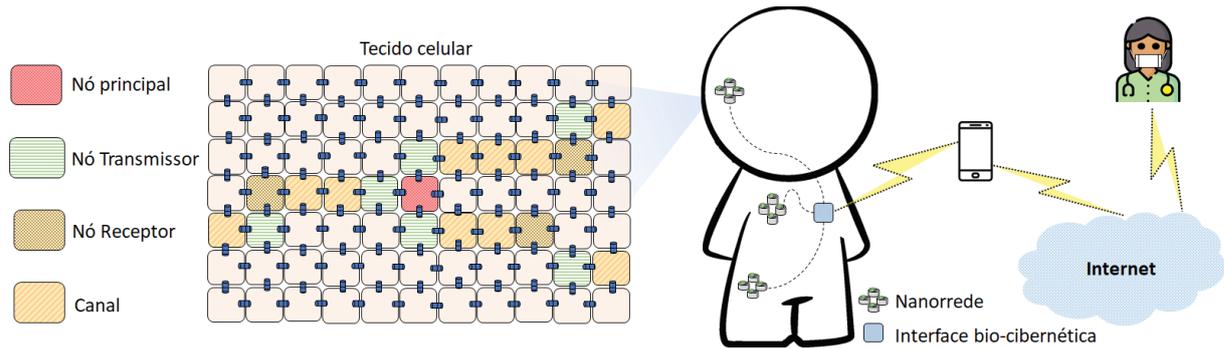


Figura 6.1: Visão geral da Internet das bionano-coisas composta por diferentes nanorredes baseadas em células artificiais e uma interface bio-cibernética

interferência co-canal resulta da emissão de moléculas por outros transmissores e a interferência entre símbolos (ISI) ocorre quando parte do sinal transmitido excede a faixa inicialmente alocada devido às constantes flutuações nas concentrações moleculares.

A codificação segue a modulação multiportadora MSK para transmitir moléculas do tipo $M1$ em períodos de símbolo 1 e transmitir moléculas $M2$ em períodos de símbolo 0. Para obter uma transmissão com prevenção de erros por ISI, utilizam-se canais com apagamento binário. Dessa forma, o Rx ou recebe o símbolo (bit) ou recebe uma mensagem de que o símbolo não foi entregue (ou seja, apagado). Como o Tx envia apenas um dos dois símbolos (ou seja, bit 0 ou bit 1), quando o Rx o recebe, sabe-se que este foi, de fato, o símbolo enviado. O canal consiste em um conjunto de células astrócitos. O modelo do canal considera os estágios de sinalização intracelular e intercelular de Ca^{2+} e IP_3 conforme descrito anteriormente (Seção 3.3).

O nó principal (P) consiste em um bio-dispositivo que apresenta diferentes recursos dos demais nós da rede, como um temporizador para enviar periodicamente mensagens de controle, um componente capaz de realizar a micro estimulação celular que gera a abertura dos canais intercelulares (eletroporação) (Frandsen et al., 2020) e canais que controlam a liberação de moléculas. Esses canais podem ser desenvolvidos utilizando a técnica de microfiltração (Akdeniz e Egan, 2021). Cada nó Tx da rede detecta moléculas de controle do nó P. E por fim, o nó P envia por *broadcasting beacons* de controle como a requisição de sincronização e liberação para transmitir (após a fase de sincronização).

A difusão compreende a propagação de moléculas de IP_3 e Ca^{2+} de uma célula para outra através das junções comunicantes. As junções comunicantes possuem propriedades biofísicas, como o controle de comporta e condutância, que permitem ou impedem o movimento de moléculas entre células (Decrock et al., 2013). Dessa forma, uma corrente gerada em qualquer célula poder fluir ao longo da junção comunicante e estimular outra célula a realizar uma determinada ação. O modelo matemático da sinalização celular e seus componentes é detalhado na Seção 3.3.

6.3 PROTOCOLO DE SINCRONIZAÇÃO

A interferência multiusuário causa erros ou falhas na comunicação. Na sinalização celular a interferência co-canal ocorre devido às moléculas emitidas por outros transmissores próximos que estão compartilhando mesmo intervalo de tempo para a transmissão de dados. Para muitas aplicações potenciais de comunicação molecular a sincronização é uma questão crítica. No entanto, os métodos de sincronização das redes convencionais não podem ser diretamente aplicados nas nanorredes. Isso acontece devido às restrições computacionais

dos dispositivos e características do ambiente. Nas redes baseadas em sinalização celular a comunicação é unidirecional restringindo técnicas comumente aplicadas na difusão livre como a sincronização embasadas na troca de mensagens bidirecionais entre os dispositivos (Lin et al., 2015; Luo et al., 2016). Sendo assim, os nós da rede não conseguem informar aos demais nós seus tempos de transmissão, intenção de transmitir ou a ocorrência de colisões.

Outra restrição está no fato de que os nós transmissores não conseguem escutar a rede, apenas os nós adjacentes (i.e., nos astrócitos até seis células conectadas diretamente ao transmissor por junções comunicantes). Dessa forma, técnicas de sincronização baseadas em escuta do canal (ex. um transmissor escuta quando outro está transmitindo e atrasa seu relógio) também não são viáveis para esse tipo de sistema. No estágio atual de desenvolvimento, não se pode assumir que cada nó possui acesso ao Tempo Universal Coordenado (UTC, do inglês *Coordinated Universal Time*) e, conseqüentemente, as técnicas convencionais de sincronização de relógio não se aplicam na comunicação molecular. O protocolo de sincronização entre bio-dispositivos proposto considera as restrições impostas pelo ambiente celular e as limitações computacionais.

O processo de sincronização do protocolo é iniciado pelo nó principal (P) e segue (i) a fase de requisição de sincronização; e (ii) a fase de ajuste do temporizador interno, descritas a seguir. O nó P não é eleito ou selecionado. Um nó é principal pelo fato de possuir recursos adicionais como: (i) dispositivos de eletroporação para realizar a estimulação celular que gera a abertura de canais intercelulares selecionados; (ii) dispositivo com alguma referência de tempo para enviar periodicamente mensagens de controle; e (iii) canais de microfiltração para direcionar a liberação de moléculas. Na fase 1, o nó P transmite *beacons* liberando uma determinada concentração de moléculas predefinida para essa fase. Não há necessidade de codificar informação de tempo nas moléculas, os nós transmissores identificam os *beacons* pela concentração observada (Figura 6.2).

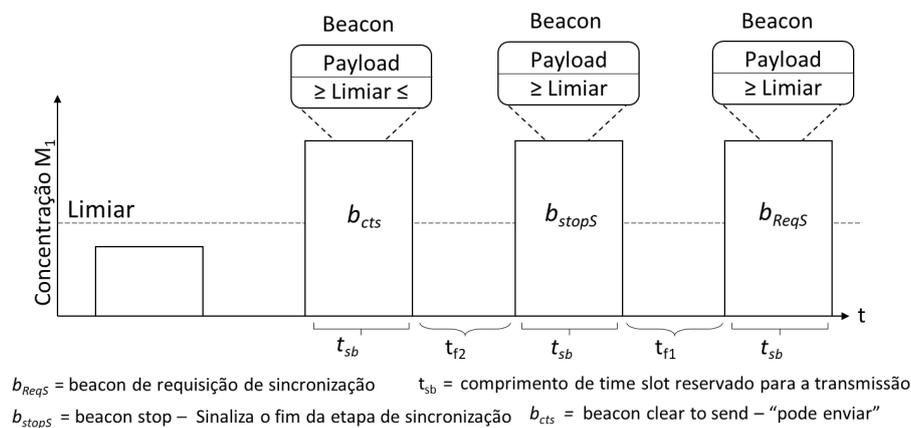


Figura 6.2: Características dos beacons

Os *beacons* seguem valores estáticos de comprimento de *time slot* t_{sb} (i.e., período de tempo durante o qual o nó P emite uma determinada concentração de moléculas. Cada Tx tem um temporizador interno (t_i) e um intervalo de tempo reservado para a transmissão de dados (t_s). No estado inicial, os temporizadores internos não estão sincronizados (estado S_{f_0}). Ao receber um *beacon* de requisição de sincronização (b_{reqS}) do nó P, os nós Tx mudam do estado S_{f_0} para S_{f_1} (Figura 6.3). Neste estado, cada Tx ativa seu t_i e um contador para cronometrar quantas unidades de tempo são contabilizadas até o recebimento do próximo *beacon* (b_{stopS}) que sinaliza o fim da Fase 1. Nesta etapa, todos os nós transmissores da rede registram o tempo de recebimento entre os *beacons* (variável t_{del_h}).

A fase 2 compreende o ajuste do temporizador interno e é realizada por cada nó transmissor da rede independentemente. As moléculas de informação se propagam passando por cada célula do canal com um certo atraso de propagação. O tempo de propagação depende da distância entre o nó P e cada nó Tx da rede. Portanto, um método de estimativa de atraso é adotado no protocolo de sincronização. Este método utiliza como base os valores obtidos na Fase 1 da etapa de sincronização de bio-dispositivos para definir em quanto t_i precisa ser ajustado. Sendo assim, o tempo necessário (i.e., atraso) para as mensagens *beacons* do nó P chegarem em um determinado transmissor (t_{del_h}) é o tempo utilizado por este nó para ajustar o seu temporizador interno (t_i) em k unidades de tempo. Sendo k a soma do comprimento do intervalo de tempo reservado para a transmissão com o atraso de propagação de moléculas $k = t_s + t_{del_h}$. Ao final da Fase 2, os nós Tx assumem o estado Sf_2 indicando que seus t_i estão sincronizados (Figura 6.3).

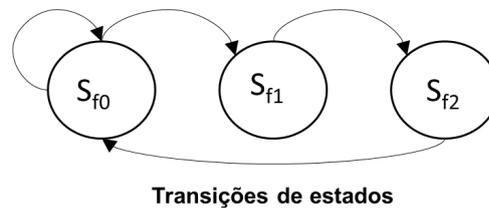


Figura 6.3: Estados de transições para os nós transmissores

A Figura 6.4 exemplifica o funcionamento do protocolo de sincronização considerando um tecido celular em que os bio-dispositivos baseados em células estão distribuídos seguindo uma topologia em grade (Figura 6.4a). Assume-se que os transmissores estão localizados em uma célula próxima ou adjacente a um receptor do sistema anterior (i.e., pares de transmissores e receptores conectados a uma distância de aproximadamente oito células (canal). A Figura 6.4b representa o nó P e a forma como a rede cresce a partir deste nó considerando apenas uma das seis direções possíveis no tecido 3D ($Tx_1, Tx_{1.2}, \dots, Tx_{1.n}$). O Tx_1 é o único nó conectado ao nó P. Tx_1 é o nó transmissor de referência de $Tx_{1.2}$ que por sua vez é o nó de referência de $Tx_{1.3}$ e assim por diante. No início da sincronização, o nó P envia os *beacons* da Fase 1, as mensagens são propagadas em todas as direções passando por cada célula do canal.

Os *beacons* são compostos por concentrações de moléculas de cálcio e são diferenciadas das mensagens da etapa de codificação por seus valores de concentração molecular. Os limiares de concentração predefinidos para os *beacons* da Fase 1 são similares e possuem valores de amplitude superiores para que possam alcançar por *broadcast* todos os nós Tx da rede (Figura 6.2). Assim sendo, quando a concentração da molécula do tipo M_1 (i.e. cálcio) for maior ou igual ao limiar predefinido (i.e., B_{F1} if $M_1 \geq \text{limiar}$) o nó Tx identifica que este é um *beacon* da Fase 1 e altera o seu estado consoante o estado anterior (i.e., Estado Sf_0 , Estado Sf_1 , e Estado Sf_2). Os *beacons* b_{reqS} e b_{stopS} possuem o mesmo comprimento de *time slot* (t_{sb}) reservado para a sua transmissão e são enviados respeitando uma janela de intervalo (t_{f1}) definida de acordo com o tempo necessário para a síntese de moléculas nos nós Tx. Conforme a distância entre o nó P e um nó Tx aumenta, maior é o tempo de atraso de propagação entre os *beacons* b_{reqS} e b_{stopS} .

Considerando o exemplo apresentado na Figura 6.4(b), o instante de tempo para o limiar de concentração ser identificado no nó $Tx_{1.2}$ é considerado como o instante de tempo de recebimento da mensagem *beacon*. O atraso de propagação é denotado por t_{del_h} , onde $h \in \{P, Tx_{1.2}\}$. Na fase 2, o nó $Tx_{1.2}$ infere seu temporizador conforme a equação $k = t_s + t_{del_{Tx_{1.2}}}$, que indica quantas unidades de tempo o nó $Tx_{1.2}$ deve aguardar antes de iniciar a transmissão.

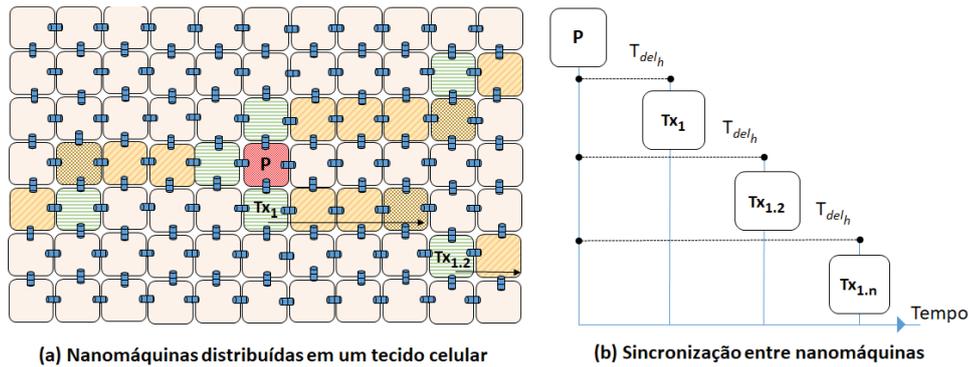


Figura 6.4: Sincronização entre nanomáquinas

Como o valor de k do nó $Tx_{1.2}$ é maior que o valor de k no seu nó transmissor de referência, ele só iniciará a transmissão quando o nó Tx_1 terminar a comunicação de dados com o seu receptor.

Após a etapa de sincronização o nó P envia mensagens do tipo CTS (*clear to send* — “pode enviar”) para o controle de acesso ao meio. Não existe a necessidade de codificar dados nas mensagens CTS. Os nós transmissores que estão sincronizados identificam essas mensagens pela concentração observada. Dessa forma, quando a concentração da molécula do tipo M_1 (i.e. cálcio) estiver contida no intervalo predefinido (b_{cts} if $\text{conc} \in R / \{tx_{m1} \geq x \leq tx_{m1}\}$), cada nó Tx no estado Sf_2 reconhece essa mensagem como sendo o beacon b_{cts} . As mensagens CTS são direcionadas no canal utilizando o recurso de eletroporação para estimular apenas as junções comunicantes de uma determinada direção e canais de micro filtração para enviar as moléculas de controle somente para os canais selecionados. Esse recurso é utilizado para evitar que os transmissores próximos ou conectadas ao nó P produzam interferência multiusuário entre si. Sendo assim, não existe a necessidade de esperar todos os nós de uma direção transmitir antes de liberar a direção oposta. Ao receber a mensagem CTS, todos os Tx de uma determinada direção ativam os seus temporizadores e iniciam a contagem regressiva para iniciar a codificação e transmissão de dados.

A modulação binária usa concentrações de dois tipos de moléculas de informação para distinguir o símbolo-0 do símbolo-1 em um canal com pagamento binário. São considerados valores de concentração positivos para cada molécula com base no limiar de concentração predefinido (*range*) de valor inferior a concentração utilizada nas mensagens de controle. Tx decide qual molécula enviar dependendo da mensagem a ser transmitida. Um intervalo de tempo (t_b) é reservado para a liberação de cada símbolo com base no tempo de propagação. O processo de decodificação ocorre do lado do receptor e é baseado na detecção de concentração de moléculas (Equação 6.1).

$$RXdecode(s) = \begin{cases} 1 & \text{if } M_1(s) \{X \in R/r_{m1} \geq x \leq r_{m1}\} \\ 0 & \text{if } M_2(s) \{X \in R/r_{m2} \geq x \leq r_{m2}\} \end{cases} \quad (6.1)$$

Para determinar o símbolo recebido o detector identifica se a concentração atingiu o valor do intervalo de concentração predefinido por tipo de molécula durante o tempo reservado para a duração de cada símbolo.

6.4 AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO

Esta seção descreve a metodologia empregada para analisar por simulação numérica o protocolo de sincronização proposto. As simulações aplicam valores de parâmetros provenientes de experimentações (Lavrentovich e Hemkin, 2008; Venance et al., 1997; Goldbeter et al., 1990;

Baigent et al., 1997; Höfer et al., 2002). A metodologia de avaliação seguiu os trabalhos da literatura (Nakano e Liu, 2010; Barros et al., 2015; Lin et al., 2015; Tung e Mitra, 2019; Borges et al., 2020a). O modelo estocástico calcula os valores de cada concentração de moléculas das áreas de armazenamento ao longo do tempo e executa as reações químicas necessárias para a estimulação, amplificação, armazenamento, liberação e difusão de moléculas que compreendem a sinalização intracelular e intercelular conforme descrito na Seção 6.2. Para determinar a concentração de moléculas de cada *pool* ao longo do tempo, as simulações seguem um modelo estocástico baseado no algoritmo de Gillespie apresentado na Seção 3.3 (Gillespie, 1977).

Para avaliar o desempenho do protocolo foi analisado o tempo de convergência, ou seja, o tempo que leva para todos os nós transmissores sincronizarem (ou atingir o tempo de equilíbrio). Esta métrica é um dos principais indicadores de desempenho para os protocolos de sincronização. Considerou-se o tamanho da rede de sessenta pares de nós Tx/Rx com um incremento de seis pares de nós em cada cenário. A distância entre o transmissor e o receptor é de 8 células (canal). Para definir os limiares de concentrações de moléculas para as etapas de sincronização e codificação de dados, assim como os *slots* de tempo (de duração T_b) para a transmissão de símbolo único, foram investigados: (i) a oscilação da concentração espaço-temporal de moléculas de Ca^{2+} e IP_3 no Tx e no Rx; (ii) a relação sinal-ruído; (iii) a capacidade em bits versus T_b (baseada em entropia de Shannon) em relação a distâncias variáveis; e (iv) o atraso de propagação.

6.4.1 Resultados

As Figuras 6.5(a) e 6.5(b) apresentam os resultados da simulação numérica para a concentração espaço-temporal. Para as duas moléculas, a concentração inicial do Tx é $2 \times 10^3 \text{ nM}$ e 500 nM para o Rx. A amplitude é $2,5 \mu\text{m}$ para o IP_3 e $0,6 \mu\text{m}$ para o Ca^{2+} medido pelo nível máximo de moléculas, a distância é de 8 células. Diferentes padrões são observados para cada molécula. O Ca^{2+} apresenta uma concentração máxima de $0,5 \text{ nM}$ no transmissor e de $0,18 \text{ nM}$ no receptor (Figura 6.5(a)). A concentração máxima do IP_3 no transmissor é de $2,5 \text{ nM}$ e de $0,35 \text{ nM}$ no receptor (Figura 6.5(b)). Contudo os níveis de concentração no Rx podem ser maiores em decorrência de ruídos devido às constantes e aleatórias flutuações das concentrações moleculares de IP_3 e Ca^{2+} (He et al., 2018). Conforme pode ser observado, com o ruído, a molécula de Ca^{2+} atinge uma concentração de $0,20 \text{ nM}$ enquanto o IP_3 alcança a concentração de 0.5 nM .

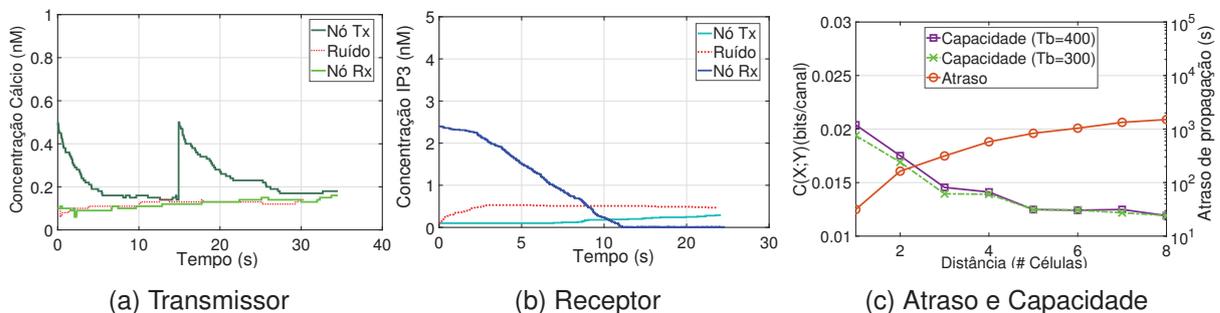


Figura 6.5: Concentração espaço-temporal de moléculas no Tx e Rx, ruído intracelular, atraso e capacidade fim-a-fim

A Figura 6.5(c) apresenta os resultados para o atraso de propagação e a capacidade fim-a-fim versus t_b em relação à distância em número de células. A concentração inicial do cálcio no Tx é de $2 \times 10^3 \text{ nM}$ e de $1 \times 10^5 \text{ nM}$ no Rx a frequência de oscilação é 1kHz. Para medir de forma justa a quantidade de moléculas transmitidas, bem como o tempo percorrido em uma

certa distância de um tecido celular, propõe-se medir a quantidade de moléculas transmitidas em comparação com a quantidade de moléculas recebidas ao longo do tempo. O atraso de propagação é maior quando a distância é superior a três, isso ocorre devido ao processo de regeneração de cálcio no astrócito que começa a produzir e liberar novas moléculas atrasando o pulso inicial. As características do tecido também influenciam no atraso, os astrócitos são as células gliais que possuem as maiores dimensões resultando em maior tempo de propagação. A análise da capacidade versus T_b indica que alterar o valor de T_b tem pouca variação considerando a distância. Contudo aumentar o T_b aumenta levemente a capacidade de informação visto que o efeito do bit transmitido no próximo é minimizado. Isso faz com que seja possível transmitir mais informações por mais tempo quando o atraso de propagação é alto.

Considerando os resultados de atraso e capacidade obtidos definiram-se os intervalos de tempo utilizados nas simulações. Para a codificação de dados o T_b é 300 e para o protocolo de sincronização e t_{sb} é 50 (*beacons*) com intervalos de t_{f1} = 10s e t_{f2} = 40s. Para a codificação os *time-slot* são maiores para evitar o ISI e menores para a sincronização, pois não são codificados dados nas mensagens *beacons* e o atraso de propagação é minimizado. Com base nos resultados da concentração espaço-temporal, definiram-se os limiares de concentração para o processo de decodificação nos nós receptores, para o Ca^{2+} i.e., Bit-1 se $M_1 X \in R/\{0,15nM - 0,25nM\}$ e para a molécula IP_3 i.e., Bit-0 se $M_2 X \in R/\{0,18nM - 1nM\}$. As mensagens *beacons* utilizadas na etapa de sincronização são identificadas nos nós transmissores pelo limiar de concentração B_{F1} if $M_1 \geq 0,3 nM$. Os *beacons* CTS são identificadas nos Tx sincronizados pelo intervalo de concentração B_{cts} if $conc \in R/\{0,4 nM \geq x \leq 0,6 nM\}$. Os valores de concentração foram definidos de acordo com padrões encontrados em células saudáveis. Estudos in vitro analisaram o comportamento de células após a eletroporação de cálcio. Os resultados indicaram que as células normais são menos sensíveis à eletroporação. Além disso, na maioria dos estudos in vivo, foram necessários 168 nM de cálcio injetado em um volume equivalente a 50% do volume do tumor para ocorrer a morte de celular (Frandsen et al., 2020). Contudo cada tipo de tecido pode apresentar variações nos padrões de concentração, tempo e níveis de segurança. Os valores definidos são usados apenas para o propósito da simulação visando identificar o comportamento da sincronização um cenário com comportamento semelhante ao orgânico.

A Figura 6.6(a) apresenta os resultados para o tempo médio de convergência (i.e., período decorrido até que os nós da rede estejam sincronizados) em relação a diferentes tamanhos de rede. Conforme pode ser observado, quanto maior é o tamanho da rede (i.e., número de nós transmissores) mais lento é o processo de sincronização. Porém isso não está necessariamente associado a quantidade de nós que precisam ser sincronizados, mas sim ao tempo necessário para a ressonância do pulso de *beacons* que são dependentes das características do canal de comunicação molecular. Embora os valores de tempo para convergência sejam maiores quando comparados aos sistemas convencionais eles são congruentes para os sistemas de sinalização celular e respeitam o tempo natural de propagação e síntese de moléculas.

A Figura 6.6(b) apresenta os resultados para o tempo de convergência em relação ao número de saltos. São considerados os nós transmissores de apenas uma das seis direções possíveis no tecido 3D e o número de saltos refere-se a quantidade de células que o sinal precisa percorrer. Os resultados mostram que a distância entre o nó P e o nó Tx desempenha um papel importante no protocolo de sincronização, quanto maior a distância mais lenta é a convergência. A rede com seis nós transmissores apresenta o menor intervalo de tempo para convergir, isso é explicado pelo fato de que no primeiro salto os dispositivos transmissores estão conectados diretamente ao nó P. Como a troca de mensagens de sincronização é realizada essencialmente por *broadcast* do nó P para os nós Tx e não requer a troca de mensagens direcionais, é reduzida

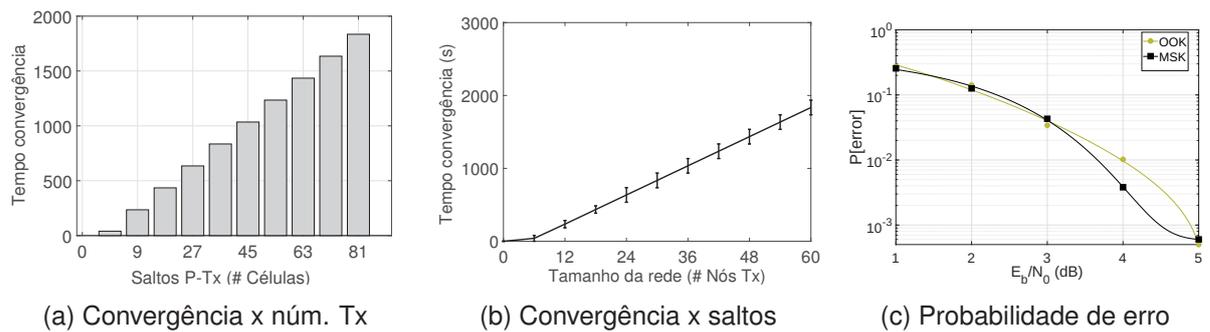


Figura 6.6: tempo de convergência x tamanho da rede e probabilidade de erro de Bit

a quantidade de mensagens de controle que suportam o protocolo permitindo os nós convergirem com baixo custo.

A probabilidade de erro de bit versus a relação sinal-ruído molecular (E_b / N_0) mostra os resultados da codificação MSK que utiliza moléculas distintas para discretizar os símbolos e a modulação OOK (Figure 6.6(c)) que utiliza somente a molécula de IP_3 para transmitir moléculas em períodos de bit 1 e não transmitir moléculas em períodos de bit 0 (a concentração é zero). Os resultados foram coletados após a transmissão dos símbolos 0,1,0. Observou-se que utilizar diferentes moléculas para discretizar os símbolos têm melhor desempenho à medida que E_b/N_0 aumenta no canal e beneficia o sistema de comunicação, pois diminui a probabilidade de erro de bit. Os resultados mostram a importância de utilizar técnicas para reduzir o impacto do ISI dado que a fonte de interferência na codificação é decorrente do ambiente molecular e não apenas dos nós transmissores como na interferência co-canal.

6.5 IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS PARA A TESE

Os atuais sistemas de comunicação molecular baseados em sinalização celular concentram-se em um único transmissor e receptor e, conseqüentemente, não existem análises para a interferência multiusuário gerada nessa comunicação ou técnicas para lidar com esse problema. Projetar sistemas de comunicação celular multiusuário representa o progresso esperado para essas redes e de extrema relevância, mas ainda depende do avanço no desenvolvimento de técnicas de sincronização. No entanto, as técnicas ou protocolos de sincronização são propostos para outros canais de CM utilizando soluções não viáveis para a sinalização celular (e.g. mensagens bidirecionais e sincronização de relógio). Este capítulo propôs um protocolo de sincronização que considera a característica unidirecional da comunicação baseada em sinalização celular. Os resultados apresentados demonstram que o protocolo proposto converge com baixo custo de mensagens de controle. Isto estende as possibilidades para a construção da comunicação molecular multiusuário proposta nesse trabalho.

6.6 RESUMO

Este capítulo apresentou o primeiro protocolo de sincronização para redes multiusuário baseadas em sinalização celular. O protocolo parte da premissa de que existe na rede uma nanomáquina desempenhando o papel de nó principal. O nó principal envia *beacons* por *broadcast* para todos os nós transmissores da rede. Os nós transmissores registram o tempo de recebimento entre as mensagens e estimam o atraso de propagação. Usando essas informações, os nós transmissores conseguem ajustar os seus temporizadores e alcançar a convergência com um baixo custo de mensagens.

7 CONCLUSÃO

Este capítulo apresenta uma síntese das conclusões desta tese, as questões em aberto e as direções futuras. O objetivo é reforçar as contribuições alcançadas e apontar algumas direções de pesquisa para prosseguir com o desenvolvimento das redes moleculares. O capítulo está organizado da seguinte forma. As principais contribuições da tese são destacadas na Seção 7.1. Em seguida, a Seção 7.2 apresenta as limitações e direções futuras de pesquisa. Por fim, a Seção 7.3 detalha as publicações relacionadas com a tese.

7.1 PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

Este trabalho abordou o desenvolvimento das redes de comunicação molecular intracorporais e seu problema de baixo desempenho. Por meio deste documento, é apresentado de maneira introdutória o que são as redes de micro e nanoescala, que tipos de comunicações elas usam e como as redes se comportam. Os fundamentos apresentaram uma visão geral do funcionamento da transmissão de dados nessas redes, foram descritos com detalhes os tipos de comunicações existentes e como as redes se comportam mediante essas comunicações. Os princípios da comunicação de micro/nanoescala são importantes para a compreensão do problema e também da proposta apresentada. O surgimento das redes moleculares, embora recente, já permite que se imagine um grande impacto na sociedade. Os vários setores como medicina, neurociência e interação humano-máquina permitem um rápido desenvolvimento de ideias que se posicionam em grandes níveis de inovação. Mas ainda existem muitos desafios tanto no desenvolvimento teórico quanto prático.

Os componentes propostos para o sistema de comunicação molecular visam justamente preencher as necessidades deste novo paradigma de rede. O objetivo principal consiste em fornecer os blocos básicos para o desenvolvimento de um sistema com capacidade de comunicação molecular sintética entre bio-dispositivos incorporados em tecidos celulares. A abordagem é inspirada no comportamento natural da sinalização celular e se beneficia da diversidade molecular presente nas células. Com base na investigação dos requisitos e propostas para o desenvolvimento das redes de micro e nanoescala, essa tese contribui com um sistema de comunicação molecular baseado em canais de sinalização celular. O sistema de comunicação molecular proposto incorpora os seguintes blocos básicos: codificação multiportadora, controle de erro e controle de acesso ao meio (Figura 7.1). A rede é composta de ambiente com múltiplos transmissores e receptores permitindo a comunicação multiusuário. A proposta fornece os componentes necessários para uma estrutura de rede que visa a comunicação de dados entre dispositivos implantados no tecido celular.

O primeiro bloco está relacionado ao modelo de comunicação molecular multiportadora. Para essa etapa foram desenvolvidos estudos para identificar quais alternativas poderiam ser utilizadas além da molécula de cálcio. Nesse processo a molécula de IP_3 foi identificada como possível candidata. Um levantamento bibliográfico em trabalhos de biofísica e biologia molecular foi realizado para identificar os parâmetros e valores necessários para realizar a modelagem do sistema utilizando a sinalização celular natural do canal de IP_3 . A análise numérica para o novo modelo foi realizada, os resultados foram comparados com o da molécula de cálcio por ser a utilizada em modelos de sinalização celular na literatura. Os resultados validaram o uso do IP_3 para a codificação de dados. Essa etapa respondeu à pergunta de pesquisa relacionada a qual molécula poderia ser utilizadas como uma opção ao cálcio na codificação da informação. Após

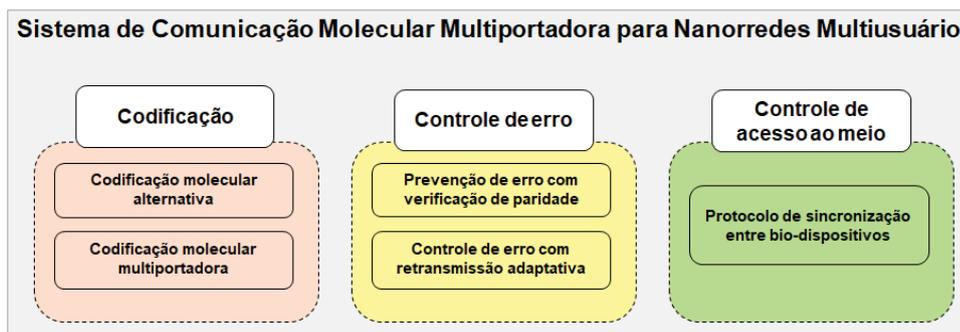


Figura 7.1: Principais contribuições

validado o uso da molécula alternativa para a transmissão de dados, foi realizado a modelagem da comunicação utilizando as duas moléculas como multiportadoras de informação. A comunicação multiportadora foi analisada na presença dos ruídos intracelulares e intercelulares que ocorrem naturalmente nas células e podem dificultar o processo de codificação. Os resultados dessa análise mostraram que a cooperação entre as moléculas beneficia a codificação e a transmissão de dados em comparação com o seu uso individual (portadora única) respondendo a segunda pergunta de pesquisa. A revisão da literatura, a modelagem do canal alternativo e a avaliação definiu a construção do modelo de comunicação com codificação multiportadora apresentado na proposta da tese.

O segundo bloco diz respeito ao controle de erro na comunicação molecular. Para o desenvolvimento desse bloco levantou-se a seguinte questão de pesquisa: considerando o ruído excessivo encontrado nos sistemas de comunicação molecular quais novas técnicas podem ser desenvolvidas para controlar o erro na comunicação? Tendo em consideração que o tecido celular pode apresentar condições variáveis de ruído, identificou-se que uma das principais áreas de contribuição está no desenvolvimento de técnicas de prevenção de erro sob medida, ou seja, que consideram os fatores de sinalização que afetam a codificação. Dessa forma, essa contribuição apresentou um controle de erro adaptativo para sistemas de MC baseados em sinalização celular. Os componentes da técnica compreendem um esquema de retransmissão e uma técnica de codificação com prevenção de erro. A codificação visa mitigar a interferência intersimbólica para obter uma transmissão quase livre de erros. A retransmissão auto-adaptativa visa obter confiabilidade ao mensurar o ruído do ambiente e a probabilidade de erro de bit para definir a estratégia de retransmissão. O esquema de controle de erro foi avaliado em cenários com diferentes condições de erro. Para isso foi necessário expandir o modelo de comunicação para representar os ruídos que podem ocorrer em células saudáveis e doentes. A análise mostrou como as condições de erro, como desvanecimento do sinal, ruído espacial e condições dos tecidos impactaram negativamente a comunicação molecular. A análise também mostrou que a mesma espécie celular pode apresentar diferentes padrões de ruído, apoiando a necessidade de uma técnica adaptativa para lidar com as condições variáveis do tecido. Os resultados da simulação destacam melhorias alcançadas pela técnica ao reduzir a probabilidade de erro de bit à medida que a relação sinal-ruído aumenta no canal.

O controle de acesso ao meio é o terceiro pilar do sistema de comunicação molecular proposto. Durante a revisão de literatura identificou-se que as abordagens para a sinalização celular não consideravam ambientes multiusuários (múltiplos transmissores e receptores). Nesse processo levantou-se a seguinte pergunta: como adaptar a comunicação multiusuário em ambiente celular na presença da interferência co-canal? Dado que a literatura seguia a abordagem de usuário simples, não havia técnicas para sincronizar os bio-dispositivos para que a comunicação pudesse ocorrer em ambiente compartilhado e sem a interferência multiusuário. Dessa forma,

esse bloco compreende um protocolo de sincronização. O objetivo consiste em promover a implementação de um sistema de comunicação em que diversas nanomáquinas se comuniquem independentemente e de maneira controlada de modo que a interferência seja mínima. O esquema de sincronização é mediado por uma infraestrutura centralizada que serve de ponto de controle para toda a rede. A sinalização do protocolo ocorre por ressonância de pulsos devido à característica unidirecional da comunicação. Os resultados de simulação indicam que o protocolo proposto converge com um baixo número de mensagens de controle que suportam a técnica.

7.2 LIMITAÇÕES E TRABALHOS FUTUROS

Uma vez que o campo da comunicação molecular ainda está em sua infância, há uma série de limitações que podem ser identificadas no estado atual de desenvolvimento, e tais limitações levam a oportunidades de pesquisa. Esse trabalho seguiu o desenvolvimento de uma abordagem teórica, em consonância com os modelos existentes de comunicação molecular por sinalização celular. O estudo experimental de sistemas de comunicação molecular é uma tarefa difícil pois a experimentação em laboratório apresenta alto custo e a realização destes consomem muito tempo. Portanto, os avanços neste campo de pesquisa ocorrem principalmente através de simulações que são utilizadas para identificar e avaliar novas soluções de comunicação. A biologia sintética tem grande valor para o desenvolvimento de circuitos e processamento de sinalização iônica (Akyildiz et al., 2015). A manipulação artificial já permitiu modificar células para produzir moléculas que podem servir para várias abordagens, como o desenvolvimento de uma sinalização celular artificial para codificar dados. Essa disciplina pode ser aplicada agora com foco nas técnicas de controle de erro e de acesso ao meio (i.e., projetar componentes de biologia sintética, como codificadores, filtros de ruído e dispositivos de detecção de moléculas, dispositivos de eletroporação e canais de microfiltração). Embora existam técnicas de controle de erro baseadas em circuitos genéticos e nanomateriais, a implementação desses sistemas artificiais de comunicação molecular em tecido vivo é uma etapa importante para validar a sua capacidade de comunicação e para garantir que o trabalho teórico proposto possa levar a novas aplicações no futuro.

Apesar dos avanços de pesquisa na comunicação molecular, existem muitos desafios para o projeto da comunicação confiável. Em canais de reação-difusão (e.g., tecidos biológicos) existem diferentes fontes de ruídos e erros além das limitações impostas tanto pelo ambiente quanto pela capacidade computacional dos dispositivos (e.g., bio-dispositivos, nanomáquinas). Os sistemas de comunicação molecular naturais possuem esquemas para o controle de erros que podem inspirar o projeto de novas técnicas para todas as categorias de canais moleculares. O uso de enzimas foi proposto para degradar moléculas do canal e reduzir os efeitos de ISI em sistemas baseados em difusão livre (Rouzegar e Spagnolini, 2019). Da mesma forma, o controle do comportamento das junções comunicantes e das organelas que limpam o ambiente celular, pode reduzir os ruídos relacionados à sinalização celular e mitigar o ISI. Os esquemas de controle de erro adaptativo podem ser combinados com componentes/técnicas naturais para alcançar a comunicação molecular confiável. Mais estudos para caracterizar o ruído nas comunicações moleculares naturais em especial para canais baseados em difusão livre são necessários para projetar o controle de erro inspirado em modelos preditivos fisiológicos. Como os tecidos biológicos são complexos, mais conhecimento sobre essas fontes de ruídos resultará em novas técnicas de controle de erro.

Seguindo o estado atual de pesquisa o trabalho apresentado nesta tese abordou a comunicação de curto alcance baseada em sinalização celular. Para oferecer suporte às aplicações médicas as redes intracorporais precisam transferir seus dados para dispositivos

externos utilizando ou não as redes de longo alcance (e.g., corrente sanguínea, acústica, neural entre outros). A interligação entre sistemas de comunicação molecular que apliquem tecnologias distintas de comunicação ainda é uma questão de pesquisa em aberto. Além disso, para se comunicar com redes externas, incluindo a Internet, os sistemas intracorporais exigirão uma interface tradutora (*i.e.*, conjunto de processos) para realizar um link de dados entre o dispositivo implantado e o dispositivo externo. Um dos principais desafios para a realização das interfaces bio-cibernéticas está na engenharia de processos químicos e físicos em um dispositivo capaz de identificar com precisão as características da molécula onde a informação está codificada e traduzi-las em sinais elétricos (Akyildiz et al., 2015). Uma possível solução neste sentido pode vir de novos micro/nanosensores que possuem capacidade de detecção de sinais químicos e biológicos. Como as moléculas e organismos vivos (e.g., bactérias e fungos) podem apresentar bioluminescência quando uma parcela de energia das ligações químicas é liberada na forma de luz visível, este fenômeno pode ser uma opção para realizar a transdução do sinal bioquímico para sinais elétricos (Fouad et al., 2020). Da mesma forma, a resposta térmica e bioluminescência de moléculas pode ser uma opção para a transdução de um sinal elétrico para um sinal bioquímico (Chude-Okonkwo et al., 2016). Esse processo pode ocorrer através das propriedades do sensor que ao ser ativado pela presença de moléculas modula a corrente em um circuito elétrico (Akyildiz et al., 2015).

A possibilidade de interagir do ambiente externo com as comunicações intracorporais e as informações do corpo através de interfaces bio-cibernéticas adiciona outra dimensão à segurança. Um ataque ao sistema ciber-humano pode ser usado para acessar a rede intracorporal e obter informações pessoais relacionadas à saúde ou até mesmo criar situações que coloque em risco a saúde do paciente (Akyildiz et al., 2015). Os dispositivos intracorporais utilizados atualmente não possuem comunicações criptografadas. Isso porque as contramedidas resultam no consumo de recursos computacionais adicionais ou até mesmo sendo necessário um módulo de segurança externo resultando em dispositivos maiores (Koucheryavy et al., 2021). A segurança da informação é um assunto importante no desenvolvimento de aplicações voltadas a saúde e interação homem-máquina. Portanto, o progresso desses sistemas depende dos avanços de pesquisa relacionados à cibersegurança para prover a implementação de uma infraestrutura que possa garantir a integridade dos dados. Entretanto as soluções devem atender aos requisitos computacionais dos dispositivos intracorporais.

7.3 PUBLICAÇÕES

Esta seção apresenta a lista de publicações resultantes desta tese.

- Barros, M., Borges, L., Regis, C., Nogueira, M. e Loureiro, A. (2018). Internet-das-bionano-coisas: Conectando-se às nanomáquinas. Em Guidoni, D., Livro dos Minicursos do SBRC 2018, páginas 1–50 SBC (Borges et al., 2020a).
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2019). Explorando o potencial da molécula IP_3 para a comunicação em nanoredes. Em Anais do XXXVII Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos, páginas 29–42 SBC (Borges et al., 2019).
- Borges, Ligia F., Michael T. Barros, and Michele Nogueira. A Multi-Carrier molecular communication model for astrocyte tissues. IEEE International Conference on Communications (ICC). IEEE, 2020. p. 1-6 (Borges et al., 2020b).

- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2020). Modelo de comunicação molecular multiportadora com ruído intracelular e intercelular. Em Anais do XXXVIII Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos, páginas 840–853. SBC (Borges et al., 2020a).
- Borges, L. F.; Barros, Michael T.; Nogueira, M. Um protocolo de sincronização entre Nanomáquinas para nanorredes multiusuário. In: Anais do XXXIX Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos. SBC, 2021. p. 756 – 769 (Borges et al., 2021c).
- Nogueira, M., Borges, L. F., Nakayama, F. Das Redes Vestíveis aos Sistemas Ciber-Humanos: Uma Perspectiva na Comunicação e Privacidade dos Dados. In: Anais do XXXIX Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos. SBC, 2021. p. 1 – 50 (Nogueira et al., 2021).
- Borges, L. F., M. T. Barros, and Nogueira, M. Toward Reliable Intra-Body Molecular Communication: An Error Control Perspective. IEEE Communications Magazine 59.5 (2021): p. 114 – 120 (Borges et al., 2021b).
- Borges, L. F., M. T. Barros, and Nogueira, M. A Synchronization Protocol for Multi-User Cell Signaling-Based Molecular Communication. IEEE Global Communications Conference (GLOBECOM). IEEE, 2021. p. 1 – 6 (Borges et al., 2021a).

Os seguintes manuscritos estão em preparação para submissão ou estão em revisão:

- Borges, L. F., Michael T. Barros, and Nogueira, M. Cell Signaling Adaptive Error Control for Reliable Molecular Communications. Nano Communication Networks (em revisão).
- Borges, L. F., Michael T. Barros, and Nogueira, M. Multi-user and multi-carrier cell signaling based molecular communication system. Manuscrito em preparação para ser submetido a um manuscrito (transactions).

REFERÊNCIAS

- Abbasi, Q. H., Yang, K., Chopra, N., Jornet, J. M., Abuali, N. A., Qaraqe, K. A. e Alomainy, A. (2016). Nano-communication for biomedical applications: A review on the state-of-the-art from physical layers to novel networking concepts. *IEEE Access*, 4:3920–3935.
- Abramov, A. Y., Canevari, L. e Duchen, M. R. (2004). Calcium signals induced by amyloid β peptide and their consequences in neurons and astrocytes in culture. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1742(1-3):81–87.
- Abshire, P. e Andreou, A. G. (2001). Capacity and energy cost of information in biological and silicon photoreceptors. *Proceedings of the IEEE*, 89(7):1052–1064.
- Agre, P., Preston, G. M., Smith, B. L., Jung, J. S., Raina, S., Moon, C., Guggino, W. B. e Nielsen, S. (1993). Aquaporin chip: the archetypal molecular water channel. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 265(4):F463–F476.
- Ahmadzadeh, A., Noel, A., Burkovski, A. e Schober, R. (2015). Amplify-and-forward relaying in two-hop diffusion-based molecular communication networks. Em *IEEE Global Communications Conference (GLOBECOM)*, páginas 1–7. IEEE.
- Akdeniz, B. C. e Egan, M. (2021). Molecular communication for equilibrium state estimation in biochemical processes on a lab-on-a-chip. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 20(2):193–201.
- Akkaya, A., Yilmaz, H. B., Chae, C.-B. e Tugcu, T. (2014). Effect of receptor density and size on signal reception in molecular communication via diffusion with an absorbing receiver. *IEEE Communications Letters*, 19(2):155–158.
- Akyildiz, I. F., Brunetti, F. e Blázquez, C. (2008). Nanonetworks: A new communication paradigm. *Computer Networks*, 52(12):2260–2279.
- Akyildiz, I. F. e Jornet, J. M. (2010a). Electromagnetic wireless nanosensor networks. *Nano Communication Networks*, 1(1):3–19.
- Akyildiz, I. F. e Jornet, J. M. (2010b). The internet of nano-things. *IEEE Wireless Communications*, 17(6):2260–2279.
- Akyildiz, I. F., Jornet, J. M. e Pierobon, M. (2011). Nanonetworks: A new frontier in communications. *Communications of the ACM*, 54(11):84–89.
- Akyildiz, I. F., Pierobon, M. e Balasubramaniam, S. (2019a). An information theoretic framework to analyze molecular communication systems based on statistical mechanics. *Proceedings of the IEEE*, 107(7):1230–1255.
- Akyildiz, I. F., Pierobon, M. e Balasubramaniam, S. (2019b). Moving forward with molecular communication: From theory to human health applications [point of view]. *Proceedings of the IEEE*, 107(5):858–865.
- Akyildiz, I. F., Pierobon, M., Balasubramaniam, S. e Koucheryavy, Y. (2015). The internet of bio-nano things. *IEEE Communications Magazine*, 53(3):32–40.

- Ali, N. A., Aleyadeh, W. e AbuElkhair, M. (2016). Internet of nano-things network models and medical applications. Em *International Wireless Communications and Mobile Computing Conference (IWCMC)*, páginas 211–215.
- Alshammri, G. H., Ahmed, W. K. e Lawrence, V. B. (2018). Sequential training-based receiver for on-off-keying diffusion-based molecular communications. Em *IEEE International Conference on Nanotechnology (IEEE-NANO)*, páginas 1–4. IEEE.
- Amos, L. A. e Amos, W. B. (1991). *Molecules of the Cytoskeleton*, volume 1. Macmillan International Higher Education.
- Baigent, S., Stark, J. e Warner, A. (1997). Modelling the effect of gap junction nonlinearities in systems of coupled cells. *Journal of theoretical biology*, 186(2):223–239.
- Balasubramaniam, S., Boyle, N. T., Della-Chiesa, A., Walsh, F., Mardinoglu, A., Botvich, D. e Prina-Mello, A. (2011). Development of artificial neuronal networks for molecular communication. *Nano Communication Networks*, 2:150–160.
- Balasubramaniam, S. et al. (2012). Opportunistic routing through conjugation in bacteria communication nanonetwork. *Nano Communication Networks*, 3(1):36–45.
- Balasubramaniam, S. e Lio', P. (2013). Multi-hop conjugation based bacteria nanonetworks. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 12(1):47–59.
- Barretto, V. d. P. e Lauxen, E. C. U. (2017). O marco inicial da vida humana: perspectivas ético-jurídicas no contexto dos avanços biotecnológicos. *Cadernos de Saúde Pública*, 33:1–12.
- Barros, M. (2016). *Ca²⁺-signalling-based Molecular Communication Systems Towards Nanomedicine Development*. Tese de doutorado, Waterford Institute of Technology.
- Barros, M., Borges, L., Regis, C., Nogueira, M. e Loureiro, A. (2018a). Internet-das-bionanocoisas: Conectando-se às nanomáquinas. Em Guidoni, D., editor, *Livro dos Minicursos do SBRC 2018*, páginas 1–50. SBC.
- Barros, M. T. (2017). Ca²⁺-signaling-based molecular communication systems: Design and future research directions. *Nano Communication Networks*, 11:103–113.
- Barros, M. T., Balasubramaniam, S. e Jennings, B. (2013). Error control for calcium signaling based molecular communication. Em *Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, páginas 1056–1060. IEEE.
- Barros, M. T., Balasubramaniam, S. e Jennings, B. (2014a). Using information metrics and molecular communication to detect cellular tissue deformation. *IEEE transactions on nanobioscience*, 13(3):278–288.
- Barros, M. T., Balasubramaniam, S. e Jennings, B. (2015). Comparative end-to-end analysis of ca²⁺ -signaling-based molecular communication in biological tissues. *IEEE Transactions on Communications*, 63(12):5128–5142.
- Barros, M. T., Balasubramaniam, S., Jennings, B. e Koucheryavy, Y. (2014b). Adaptive transmission protocol for molecular communications in cellular tissues. Em *IEEE International Conference on Communications (ICC)*, páginas 3981–3986. IEEE.

- Barros, M. T., Balasubramaniam, S., Jennings, B. e Koucheryavy, Y. (2014c). Transmission protocols for calcium-signaling-based molecular communications in deformable cellular tissue. *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 13(4):779–788.
- Barros, M. T. e Dey, S. (2017). Set point regulation of astrocyte intracellular ca^{2+} signalling. Em *IEEE International Conference on Nanotechnology (IEEE-NANO)*, páginas 315–320.
- Barros, M. T. e Dey, S. (2018). Feed-forward and feedback control in astrocytes for ca^{2+} based molecular communications nanonetworks. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 17(4):1174–1186.
- Barros, M. T., Martins, D. P. e de Alencar, M. S. (2017). Comunicações moleculares: Um novo paradigma de comunicações para aplicações em nanomedicina. *Revista de Tecnologia da Informação e Comunicação*, 7(1):31–38.
- Barros, M. T., Silva, W. e Regis, C. D. M. (2018b). The multi-scale impact of the alzheimer's disease in the topology diversity of astrocytes molecular communications nanonetworks. *IEEE Access*, 6:78904–78917.
- Berne, R. M., Levy, M. N., Koeppen, B. e Stanton, B. A. (2004). Fisiologia. 5ª edição. Editora Guanabara.
- Berridge, M. J. (1997). The am and fm of calcium signalling. *Nature*, 386:759–760.
- Bicen, A. O., Akyildiz, I. F., Balasubramaniam, S. e Koucheryavy, Y. (2016). Linear channel modeling and error analysis for intra/inter-cellular ca^{2+} molecular communication. *IEEE transactions on nanobioscience*, 15(5).
- Blackiston, D., Lederer, E., Kriegman, S., Garnier, S., Bongard, J. e Levin, M. (2021). A cellular platform for the development of synthetic living machines. *Science Robotics*, 6(52):1–13.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2019). Explorando o potencial da molécula ip3 para a comunicação em nanoredes. Em *Anais do XXXVII Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos*, páginas 29–42. SBC.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2020a). Modelo de comunicação molecular multi-portadora com ruído intracelular e intercelular. Em *Anais do XXXVIII Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos*, páginas 840–853. SBC.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2020b). A multi-carrier molecular communication model for astrocyte tissues. Em *IEEE International Conference on Communications (ICC)*, páginas 1–6. IEEE.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2021a). A synchronization protocol for multi-user cell signaling-based molecular communication. Em *IEEE Global Communications Conference (GLOBECOM)*, páginas 01–06. IEEE.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2021b). Toward reliable intra-body molecular communication: An error control perspective. *IEEE Communications Magazine*, 59(5):114–120.
- Borges, L. F., Barros, M. T. e Nogueira, M. (2021c). Um protocolo de sincronização entre nanomáquinas para nanoredes multiusuário. Em *Anais do XXXIX Simpósio Brasileiro de Redes de Computadores e Sistemas Distribuídos*, páginas 756–769. SBC.

- Botega, N. J. (2000). *Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência*. Artmed Editora.
- Bradshaw, R. A. e Dennis, E. A. (2009). *Handbook of cell signaling*. Academic press.
- Bukauskas, F. F., Bukauskiene, A., Bennett, M. V. e Verselis, V. K. (2001). Gating properties of gap junction channels assembled from connexin43 and connexin43 fused with green fluorescent protein. *Biophysical journal*, 81(1):137–152.
- Cacciapuoti, A. S., Caleffi, M. e Piras, A. (2015). Neuronal communication: Presynaptic terminals as transmitter array. Em *Proceedings of the Second Annual International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, (NANOCOM), páginas 12:1–12:5.
- Cacciapuoti, A. S., Piras, A. e Caleffi, M. (2016). Modeling the dynamic processing of the presynaptic terminals for intrabody nanonetworks. *IEEE Transactions on Communications*, 64(4):1636–1645.
- Chahibi, Y. e Balasingham, I. (2015). Channel modeling and analysis for molecular motors in nano-scale communications. Em *Proceedings of the Second Annual International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, páginas 1–6. ACM.
- Chahibi, Y., Pierobon, M., Sang, O. S. e Akyildiz, I. F. (2013). A molecular communication system model for particulate drug delivery systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(12):3468–3483.
- Cheeke, J. D. N. (2002). *Fundamentals and applications of ultrasonic waves (1st ed.)*, volume 1. CRC press.
- Chen, X., Huang, Y., Yang, L.-L. e Wen, M. (2020). Generalized molecular-shift keying (gmosk): Principles and performance analysis. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 6(3):168–183.
- Chude-Okonkwo, U. A., Malekian, R. e Maharaj, B. T. (2016). Biologically inspired bio-cyber interface architecture and model for internet of bio-nanothings applications. *IEEE Transactions on Communications*, 64(8):3444–3455.
- Chude-Okonkwo, U. A., Malekian, R., Maharaj, B. T. e Vasilakos, A. V. (2017). Molecular communication and nanonetwork for targeted drug delivery: A survey. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 19(4):3046–3096.
- Cobo, L. C. e Akyildiz, I. F. (2010). Bacteria-based communication in nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 1(4):244–256.
- Comer, D. (2017). *Interligação de Redes com TCP/IP-Vol. 1: Princípios, Protocolos e Arquitetura*, volume 6. Elsevier Brasil.
- Da Costa, M. R., Kibis, O. e Portnoi, M. (2009). Carbon nanotubes as a basis for terahertz emitters and detectors. *Microelectronics Journal*, 40(4-5):776–778.
- da Silva Carissimi, A., Rochol, J. e Granville, L. Z. (2009). *Redes de Computadores: Série Livros didáticos informática UFRGS*, volume 20. Bookman Editora.

- Decrock, E., De Bock, M., Wang, N., Gadicherla, A. K., Bol, M., Delvaeye, T., Vandenabeele, P., Vinken, M., Bultynck, G., Krysko, D. V. et al. (2013). Ip3, a small molecule with a powerful message. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Molecular Cell Research*, 1833(7):1772–1786.
- Di Garbo, A. (2009). Dynamics of a minimal neural model consisting of an astrocyte, a neuron, and an interneuron. *Journal of biological physics*, 35(4):361–382.
- Di Garbo, A., Barbi, M., Chillemi, S., Alloisio, S. e Nobile, M. (2007). Calcium signalling in astrocytes and modulation of neural activity. *Biosystems*, 89(1-3):74–83.
- Dorh, N., Sarua, A., Ajmal, T., Okache, J., Rega, C., Müller, G. e Cryan, M. (2017). Nanoantenna arrays combining enhancement and beam control for fluorescence-based sensing applications. *Applied optics*, 56(29):8252–8256.
- D’Oro, S., Galluccio, L., Morabito, G. e Palazzo, S. (2015). A timing channel-based mac protocol for energy-efficient nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 6(2):39–50.
- Eckford, A. W. (2007). Nanoscale communication with brownian motion. Em *41st Annual Conference on Information Sciences and Systems*, páginas 160–165. IEEE.
- Enomoto, A., Moore, M. J., Suda, T. e Oiwa, K. (2011). Design of self-organizing microtubule networks for molecular communication. *Nano Communication Networks*, 2(1):16–24.
- Farsad, N., Eckford, A., Hiyama, S. e Moritani, Y. (2012). On-chip molecular communication: Analysis and design. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 11:304–314.
- Farsad, N., Murin, Y., Eckford, A. e Goldsmith, A. (2016a). On the capacity of diffusion-based molecular timing channels. Em *2016 IEEE International Symposium on Information Theory (ISIT)*, páginas 1023–1027. IEEE.
- Farsad, N., Murin, Y., Eckford, A. W. e Goldsmith, A. (2019). Capacity limits of diffusion-based molecular timing channels with finite particle lifetime. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 4(2):88–106.
- Farsad, N., Yilmaz, H. B., Eckford, A., Chae, C.-B. e Guo, W. (2016b). A comprehensive survey of recent advancements in molecular communication. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 18(3):1887–1919.
- Felicetti, L., Femminella, M. e Reali, G. (2017). Congestion control in molecular cyber-physical systems. *IEEE Access*, 5:10000–10011.
- Felicetti, L., Femminella, M., Reali, G., Nakano, T. e Vasilakos, A. V. (2014). Tcp-like molecular communications. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, 32(12):2354–2367.
- Forouzan, B. A. (2009). *Comunicação de dados e redes de computadores 4ª Edição*. AMGH Editora.
- Forouzan, B. A. e Fegan, S. C. (2009). *Protocolo TCP/IP-3*, volume 3. AMGH Editora.
- Fouad, H., Hashem, M. e Youssef, A. E. (2020). A nano-biosensors model with optimized bio-cyber communication system based on internet of bio-nano things for thrombosis prediction. *Journal of Nanoparticle Research*, 22:1–17.

- Frandsen, S. K., Vissing, M. e Gehl, J. (2020). A comprehensive review of calcium electroporation—a novel cancer treatment modality. *Cancers*, 12(2):290.
- Fredy, J. W., Méndez-Ardoy, A., Kwangmettatam, S., Bochicchio, D., Matt, B., Stuart, M. C., Huskens, J., Katsonis, N., Pavan, G. M. e Kudernac, T. (2017). Molecular photoswitches mediating the strain-driven disassembly of supramolecular tubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(45):11850–11855.
- Freitas, R. A. (1999). *Nanomedicine, volume I: basic capabilities*, volume 1. Landes Bioscience Georgetown, TX.
- Galluccio, L., Melodia, T., Palazzo, S. e Santagati, G. E. (2012). Challenges and implications of using ultrasonic communications in intra-body area networks. Em *9th Annual Conference on Wireless On-Demand Network Systems and Services (WONS)*, páginas 182–189.
- Garralda, N., Llatser, I., Cabellos-Aparicio, A., Alarcón, E. e Pierobon, M. (2011). Diffusion-based physical channel identification in molecular nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 2(4):196–204.
- Gillespie, D. T. (1977). Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *Journal of Physical Chemistry*, 81(25):2340–2361.
- Goldbeter, A., Dupont, G. e Berridge, M. J. (1990). Minimal model for signal-induced ca^{2+} oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(4):1461–1465.
- Gomes, G. G. R. (2002). *Modulação multiportadora codificada por bloco para radioenlaces digitais em microondas com linha de visada*. Tese de doutorado, Universidade de Campinas, Brasil.
- Guo, W., Asyhari, T., Farsad, N., Yilmaz, H. B., Li, B., Eckford, A. e Chae, C.-B. (2016). Molecular communications: Channel model and physical layer techniques. *IEEE Wireless Communications*, 23(4):120–127.
- Gurgel, P., Branco, K., Teixeira, M. M. et al. (2014). *Redes de computadores: da teoria à prática com netkit*, volume 1. Elsevier Brasil.
- Haselmayr, W., Aejaz, S. M. H., Asyhari, A. T., Springer, A. e Guo, W. (2017). Transposition errors in diffusion-based mobile molecular communication. *IEEE Communications Letters*, 21(9):1973–1976.
- He, P., Nakano, T., Mao, Y., Lio, P., Liu, Q. e Yang, K. (2018). Stochastic channel switching of frequency-encoded signals in molecular communication networks. *IEEE Communications Letters*, 22(2):332–335.
- Heren, A. C., Kuran, M. Ş., Yilmaz, H. B. e Tugcu, T. (2013). Channel capacity of calcium signalling based on inter-cellular calcium waves in astrocytes. Em *IEEE International Conference on Communications Workshops (ICC)*, páginas 792–797. IEEE.
- Höfer, T., Venance, L. e Giaume, C. (2002). Control and plasticity of intercellular calcium waves in astrocytes: a modeling approach. *Journal of Neuroscience*, 22(12):4850–4859.

- Hogg, T. e Freitas Jr, R. A. (2012). Acoustic communication for medical nanorobots. *Nano Communication Networks*, 3(2):83–102.
- Howard, J., Hudspeth, A. e Vale, R. (1989). Movement of microtubules by single kinesin molecules. *Nature*, 342(6246):154.
- Incropera, F. P., DeWitt, D. P., Bergman, T. e Levine, A. (2008). Fundamentos de transferência de calor e de massa, 4^a edição. LTC Editora, Rio de Janeiro.
- Iraizoz, I., Guijarro, J. L., Gonzalo, L. M. e de Lacalle, S. (1999). Neuropathological changes in the nucleus basalis correlate with clinical measures of dementia. *Acta neuropathologica*, 98(2):186–196.
- Jamali, V., Ahmadzadeh, A. e Schober, R. (2017). Symbol synchronization for diffusive molecular communication systems. Em *IEEE International Conference on Communications (ICC)*, páginas 1–7. IEEE.
- Jamali, V., Ahmadzadeh, A., Wicke, W., Noel, A. e Schober, R. (2019). Channel modeling for diffusive molecular communication—a tutorial review. *Proceedings of the IEEE*, 107(7):1256–1301.
- Jamali, V., Farsad, N., Schober, R. e Goldsmith, A. (2018). Diffusive molecular communications with reactive signaling. Em *IEEE International Conference on Communications (ICC)*, páginas 1–7. IEEE.
- Jardim, F. D. M. (2007). *Treinamento avançado em redes wireless*. Universo dos Livros Editora.
- Kadloor, S., Adve, R. S. e Eckford, A. W. (2012). Molecular communication using brownian motion with drift. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 11:89–99.
- Kaiser, C. A., Krieger, M., Lodish, H. e Berk, A. (2007). *Molecular cell biology*, volume 4. WH Freeman.
- Keshavarz-Haddad, A., Jamshidi, A. e Akhkandi, P. (2019). Inter-symbol interference reduction channel codes based on time gap in diffusion-based molecular communications. *Nano Communication Networks*, 19:148–156.
- Khakh, B. S. e Sofroniew, M. V. (2015). Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nature Neuroscience*, 18(7):942–952.
- Kilinc, D. e Akan, O. B. (2013). An information theoretical analysis of nanoscale molecular gap junction communication channel between cardiomyocytes. *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 12(2):129–136.
- Koucheryavy, Y., Yastrebova, A., Martins, D. P. e Balasubramaniam, S. (2021). A review on bio-cyber interfaces for intrabody molecular communications systems. *arXiv preprint arXiv:2104.14944*.
- Kriegman, S., Blackiston, D., Levin, M. e Bongard, J. (2021). Kinematic self-replication in reconfigurable organisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(49):1–8.
- Kumar, N. M. e Gilula, N. B. (1997). The gap junction communication channel. *Cell*, 84:381–388.

- Kuran, M., Tugcu, T. e Edis, B. O. (2012). Calcium signaling: overview and research directions of a molecular communication paradigm. *IEEE Wireless Communications*, 19(5):20–27.
- Kuran, M. Ş., Yilmaz, H. B., Demirkol, I., Farsad, N. e Goldsmith, A. (2020). A survey on modulation techniques in molecular communication via diffusion. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 23(1):7–28.
- Kuran, M. S., Yilmaz, H. B., Tugcu, T. e Akyildiz, I. F. (2011). Modulation techniques for communication via diffusion in nanonetworks. Em *IEEE international conference on communications (ICC)*, páginas 1–5. IEEE.
- Kuran, M. Ş., Yilmaz, H. B., Tugcu, T. e Özerman, B. (2010). Energy model for communication via diffusion in nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 1(2):86–95.
- Kuscu, M., Dinc, E., Bilgin, B. A., Ramezani, H. e Akan, O. B. (2019). Transmitter and receiver architectures for molecular communications: A survey on physical design with modulation, coding, and detection techniques. *Proceedings of the IEEE*, 107(7):1302–1341.
- Lallouette, J., De Pittà, M., Ben-Jacob, E. e Berry, H. (2014). Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3d model of astrocyte networks. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8:45.
- Lavrentovich, M. e Hemkin, S. (2008). A mathematical model of spontaneous calcium (ii) oscillations in astrocytes. *Journal of Theoretical Biology*, 251(4):553–560.
- Liaskos e Tsioliariidou (2015). A promise of realizable, ultra-scalable communications at nano-scale: a multi-modal nano-machine architecture. *IEEE Transactions on Computers*, 64(5):1282–1295.
- Lin, L., Yang, C., Ma, M. e Ma, S. (2015). Diffusion-based clock synchronization for molecular communication under inverse gaussian distribution. *IEEE Sensors Journal*, 15(9):4866–4874.
- Lindén, H., Pettersen, K. H. e Einevoll, G. T. (2010). Intrinsic dendritic filtering gives low-pass power spectra of local field potentials. *Journal of computational neuroscience*, 29(3):423–444.
- Llatser, I., Alarcon, E. e Pierobon, M. (2011a). Diffusion-based channel characterization in molecular nanonetworks. Em *IEEE Conference on Computer Communications Workshops*, páginas 467–472. IEEE.
- Llatser, I., Cabellos-Aparicio, A., Pierobon, M. e Alarcón, E. (2013). Detection techniques for diffusion-based molecular communication. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, 31(12):726–734.
- Llatser, I., Pascual, I., Garralda, N., Cabellos-Aparicio, A., Pierobon, M., Alarcón, E. e Solé-Pareta, J. (2011b). Exploring the physical channel of diffusion-based molecular communication by simulation. Em *IEEE Global Telecommunications Conference (GLOBECOM)*, páginas 1–5. IEEE.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H. e Amon, A. (2014). *Biologia celular e molecular*. Artmed Editora.
- Loewenstein, W. R. (1981). Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel. *Physiology Review*, 61:829–913.

- Loscri, V. e Vegni, A. M. (2015). An acoustic communication technique of nanorobot swarms for nanomedicine applications. *IEEE transactions on nanobioscience*, 14(6):598–607.
- Loscri, V., Vegni, A. M. e Fortino, G. (2015). On the interaction between a nanoparticulate system and the human body in body area nanonetworks. *Micromachines*, 6(9):1213.
- Lu, Y., Higgins, M. D. e Leeson, M. S. (2015). Comparison of channel coding schemes for molecular communications systems. *IEEE Transactions on Communications*, 63(11):3991–4001.
- Luo, Z., Lin, L. e Ma, M. (2016). Offset estimation for clock synchronization in mobile molecular communication system. Em *IEEE Wireless Communications and Networking Conference*, páginas 1–6. IEEE.
- MahdaviFar, H. e Beirami, A. (2015). Diffusion channel with poisson reception process: capacity results and applications. Em *IEEE International Symposium on Information Theory (ISIT)*, páginas 1956–1960. IEEE.
- Mahfuz, M. U., Makrakis, D. e Mouftah, H. (2010a). Spatiotemporal distribution and modulation schemes for concentration-encoded medium-to-long range molecular communication. Em *25th Biennial Symposium on Communications*, páginas 100–105. IEEE.
- Mahfuz, M. U., Makrakis, D. e Mouftah, H. T. (2010b). Characterization of molecular communication channel for nanoscale networks. Em *Biosignals*, páginas 327–332.
- Mahfuz, M. U., Makrakis, D. e Mouftah, H. T. (2010c). On the characterization of binary concentration-encoded molecular communication in nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 1(4):289–300.
- Mahfuz, M. U., Makrakis, D. e Mouftah, H. T. (2011). On the characteristics of concentration-encoded multi-level amplitude modulated unicast molecular communication. Em *Canadian conference on electrical and computer engineering (CCECE)*, páginas 000312–000316. IEEE.
- Malak, D. e Akan, O. B. (2013). A communication theoretical analysis of synaptic multiple-access channel in hippocampal-cortical neurons. *IEEE Transactions on Communications*, 61(6):2457–2467.
- Malak, D., Kocaoglu, M. e Akan, O. B. (2013). Communication theoretic analysis of the synaptic channel for cortical neurons. *Nano Communication Networks*, 4(3):131–141.
- Marcone, A., Pierobon, M. e Magarini, M. (2018). Parity-check coding based on genetic circuits for engineered molecular communication between biological cells. *IEEE Transactions on Communications*, 66(12):6221–6236.
- Marques, E. F. (2014). Da nanociência à nanotecnologia. *Revista de Ciência Elementar*, 2(3):1–7.
- Martins, D., Barros, M. T., Balasubramaniam, S., Pierobon, M., Kandhavelu, M. e Lio, P. (2018). Computational models for trapping ebola virus using engineered bacteria. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*.
- Martins, D. P., Barros, M. T. e Balasubramaniam, S. (2016). Using competing bacterial communication to disassemble biofilms. Em *ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, páginas 18:1–18:6. ACM.

- Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000):631–639.
- Mcguinness, D. T., Selis, V. e Marshall, A. (2019). Molecular-based nano-communication network: A ring topology nano-bots for in-vivo drug delivery systems. *IEEE Access*, 7:12901–12913.
- Mesiti, F., Veletć, M., Floor, P. A. e Balasingham, I. (2015). Astrocyte-neuron communication as cascade of equivalent circuits. *Nano Communication Networks*, 6(4):183–197.
- Miorandi, D. (2011). A stochastic model for molecular communications. *Nano Communication Networks*, 2(4):205–212.
- Mohrehkesh, S. e Weigle, M. C. (2014). Rih-mac: Receiver-initiated harvesting-aware mac for nanonetworks. Em *ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, páginas 18:1–18:6. ACM.
- Moore, M., Enomoto, A., Nakano, T., Egashira, R., Suda, T., Kayasuga, A., Kojima, H., Sakakibara, H. e Oiwa, K. (2006). A design of a molecular communication system for nanomachines using molecular motors. Em *Fourth IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications Workshops*, páginas 1–6.
- Moore, M. J., Enomoto, A., Watanabe, S., Oiwa, K. e Suda, T. (2009). Simulating molecular motor uni-cast information rate for molecular communication. Em *43rd Annual Conference on Information Sciences and Systems*, páginas 859–864. IEEE.
- Moore, M. J. e Nakano, T. (2011). Addressing by beacon coordinates using molecular communication. Em *IEEE Conference on Computer Communications Workshops*, páginas 455–460.
- Moore, M. J. e Nakano, T. (2013). Oscillation and synchronization of molecular machines by the diffusion of inhibitory molecules. *IEEE Transaction on Nanotechnology*, 12(4):601–608.
- Moore, M. J., Nakano, T., Enomoto, A. e Suda, T. (2012). Measuring distance from single spike feedback signals in molecular communication. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 60:3576–3587.
- Murin, Y., Farsad, N., Chowdhury, M. e Goldsmith, A. (2018). Exploiting diversity in one-shot molecular timing channels via order statistics. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 4(1):14–26.
- Mussoi, F. L. R. (2006). Sinais senoidais: tensão e corrente alternadas. *Florianópolis: CEFET/SC-Gerência Educacional de Eletrônica*, 3.
- Nakano, T., Hosoda, K., Nakamura, Y. e Ishii, K. (2013). A biologically-inspired intrabody nanonetwork: design considerations. Em *Proceedings of the 8th International Conference on Body Area Networks*, páginas 484–487. Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering (ICST).
- Nakano, T. e Liu, J.-Q. (2010). Design and analysis of molecular relay channels: An information theoretic approach. *IEEE Trans. on NanoBioscience*, 9(3):213–221.
- Nakano, T., Moore, M. J., Wei, F., Vasilakos, A. V. e Shuai, J. (2012). Molecular communication and networking: Opportunities and challenges. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 11:135–148.

- Nakano, T., Shuai, J., Koujin, T., Suda, T., Hiraoka, Y. e Haraguchi, T. (2010). Biological excitable media based on non-excitable cells and calcium signaling. *Nano Communication Networks*, 1(1):43–49.
- Nakano, T., Suda, T., Koujin, T., Haraguchi, T. e Hiraoka, Y. (2007). Molecular communication through gap junction channels: System design, experiments and modeling. Em *Bionetics*, páginas 139–146. IEEE.
- Nakano, T., Suda, T., Moore, M., Egashira, R., Enomoto, A. e Arima, K. (2005). Molecular communication for nanomachines using intercellular calcium signaling. Em *IEEE NANO*, páginas 478–481. IEEE.
- Nakano, T., Suda, T., Okaie, Y., Moore, M. J. e Vasilakos, A. V. (2014). Molecular communication among biological nanomachines: A layered architecture and research issues. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 13(3):169–197.
- Neupane, S. R. (2014). *Routing In Resource Constrained Sensor Nanonetworks*. Tese de doutorado, Tampere University of Technology.
- Noel, A., Cheung, K. C. e Schober, R. (2014). Bounds on distance estimation via diffusive molecular communication. Em *IEEE Global Communications Conference*, páginas 2813–2819. IEEE.
- Noel, A., Cheung, K. C. e Schober, R. (2015). Joint channel parameter estimation via diffusive molecular communication. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 1(1):4–17.
- Nogueira, M., Borges, L. F. e Nakayama, F. (2021). Das redes vestíveis aos sistemas ciber-humanos: Uma perspectiva na comunicação e privacidade dos dados. *Sociedade Brasileira de Computação*, páginas 146–195.
- Orme, M. e Chaplain, M. (1996). A mathematical model of vascular tumour growth and invasion. *Mathematical and Computer Modelling*, 23(10):43–60.
- Peplow, M. (2015). The tiniest lego: a tale of nanoscale motors, rotors, switches and pumps. *Nature News*, 525(7567):18–21.
- Pfeiffer, M., Senkovskiy, B. V., Haberer, D., Fischer, F. R., Yang, F., Meerholz, K., Ando, Y., Grüneis, A. e Lindfors, K. (2018). Enhanced light-matter interaction of aligned armchair graphene nanoribbons using arrays of plasmonic nanoantennas. *2D Materials*, 5(4):045006–0450016.
- Pierobon, M. e Akyildiz, I. F. (2010). A physical end-to-end model for molecular communication in nanonetworks. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, 28(4):602–611.
- Pierobon, M. e Akyildiz, I. F. (2012). Capacity of a diffusion-based molecular communication system with channel memory and molecular noise. *IEEE Transactions on Information Theory*, 59(2):942–954.
- Piro, G., Grieco, L. A., Boggia, G. e Camarda, P. (2013). Nano-sim: simulating electromagnetic-based nanonetworks in the network simulator 3. Em *Proceedings of the 6th International ICST Conference on Simulation Tools and Techniques*, páginas 203–210. ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering).

- Plaschke, C. C., Gehl, J., Johannesen, H. H., Fischer, B. M., Kjaer, A., Lomholt, A. F. e Wessel, I. (2019). Calcium electroporation for recurrent head and neck cancer: A clinical phase I study. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 4(1):49–56.
- Politi, A., Gaspers, L. D., Thomas, A. P. e Höfer, T. (2006). Models of ip_3 and ca_{2+} oscillations: frequency encoding and identification of underlying feedbacks. *Biophysical journal*, 90(9):3120–3133.
- Price, B. R., Johnson, L. A. e Norris, C. M. (2021). Reactive astrocytes: The nexus of pathological and clinical hallmarks of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 68:1–26.
- Raff, M., Roberts, K., Walter, P. e Hopkin, K. (2006). *Fundamentos da Biologia Celular*, volume 4. Artmed Editora.
- Ramezani, H. e Akan, O. B. (2015). Synaptic channel model including effects of spike width variation. Em *Proceedings of the Second Annual International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, NANOCOM' 15, páginas 11:1–11:6.
- Richard Van Noorden, D. C. (2016). World's tiniest machines win chemistry nobel. *Nature*, 538(7624):152–153.
- Rouzegar, S. R. e Spagnolini, U. (2019). Diffusive mimo molecular communications: Channel estimation, equalization, and detection. *IEEE Transactions on Communications*, 67(7):4872–4884.
- Rüdiger, S. (2014). Stochastic models of intracellular calcium signals. *Physics Reports*, 534(2):39–87.
- Saha, D. e Birdsall, T. G. (1989). Quadrature-quadrature phase-shift keying. *IEEE Transactions on Communications*, 37(5):437–448.
- Santagati, G. E. e Melodia, T. (2014). Opto-ultrasonic communications for wireless intra-body nanonetworks. *Nano Communication Networks*, 5(1):3 – 14.
- Seifert, G., Schilling, K. e Steinhäuser, C. (2006). Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3):194–206.
- Shah-Mansouri, H., Pakravan, M. R. e Khalaj, B. H. (2011). Analytical modeling and performance analysis of flooding in CSMA-based wireless networks. *IEEE Transactions on Vehicular Technology*, 60(2):664–679.
- Stephenson-Brown, A., Acton, A. L., Preece, J. A., Fossey, J. S. e Mendes, P. M. (2015). Selective glycoprotein detection through covalent templating and allosteric click-imprinting. *Chemical science*, 6(9):5114–5119.
- Suzuki, J., Nakano, T. e Moore, M. J. (2017). *Modeling, methodologies and tools for molecular and nano-scale communications: modeling, methodologies and tools*, volume 9. Springer.
- Tandoğan, B. e Ulusu, N. N. (2005). Importance of calcium. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 35(4):197–201.
- Tepekule, B., Pusane, A. E., Kuran, M. Ş. e Tugcu, T. (2015). A novel pre-equalization method for molecular communication via diffusion in nanonetworks. *IEEE Communications letters*, 19(8):1311–1314.

- Tepekule, B., Pusane, A. E., Yilmaz, H. B. e Tugcu, T. (2014). Energy efficient isi mitigation for communication via diffusion. Em *IEEE International Black Sea Conference on Communications and Networking (BlackSeaCom)*, páginas 33–37. IEEE.
- T.Nakano, Kobayashi, S., Suda, T., Okaie, Y., Hiraoka, Y. e Haraguchi, T. (2014). Externally controllable molecular communication. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, 32(12):2417–2431.
- Toivari, E., Manninen, T., Nahata, A. K., Jalonen, T. O. e Linne, M.-L. (2011). Effects of transmitters and amyloid-beta peptide on calcium signals in rat cortical astrocytes: Fura-2am measurements and stochastic model simulations. *PloS one*, 6(3):1–9.
- Tung, T.-Y. e Mitra, U. (2019). Synchronization error robust transceivers for molecular communication. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 5(3):207–221.
- Valiunas, V., Weingart, R. e Brink, P. R. (2000). Formation of heterotypic gap junction channels by connexins 40 and 43. *Circulation research*, 86(2):42–49.
- Veletic, M., Floor, P. A., Chahibi, Y. e Balasingham, I. (2016). On the Upper Bound of the Information Capacity in Neuronal Synapses. *IEEE Transactions on Communications*, PP(99):1–12.
- Venance, L., Stella, N., Glowinski, J. e Giaume, C. (1997). Mechanism involved in initiation and propagation of receptor-induced intercellular calcium signaling in cultured rat astrocytes. *Journal of Neuroscience*, 17(6):1981–1992.
- Vogel, V. e Baird, B. (2005). Nanobiotechnology report of the national nanotechnology initiative workshop, october 9-11, 2003, arlington, virginia. Relatório técnico, National Nanotechnology Coordination Office Arlington VA.
- Walsh, F. e Balasubramaniam, S. (2013). Reliability and delay analysis of multihop virus-based nanonetworks. *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 12(5):674–684.
- Walsh, F., Balasubramaniam, S., Botvich, D., Suda, T., Nakano, T., Bush, S. F. e Foghlú, M. Ó. (2008). Hybrid dna and enzyme based computing for address encoding, link switching and error correction in molecular communication. Em *International Conference on Nano-Networks*, páginas 28–38. Springer.
- Walsh, F., Boyle, N. T., Mardinoglu, A., Della Chiesa, A., Botvich, D., Prina-Mello, A. e Balasubramaniam, S. (2011). Artificial backbone neuronal network for nano scale sensors. Em *IEEE Conference on Computer Communications Workshops (INFOCOM WKSHPS)*, páginas 449–454. IEEE.
- Wang, X., Higgins, M. D. e Leeson, M. S. (2015). Distance estimation schemes for diffusion based molecular communication systems. *IEEE Communications Letters*, 19(3):399–402.
- Wang, Y. (1994). Robotically assisted laparoscopic surgery. from concept to development. *Surgical Endoscopy*, 8:3–6.
- Wei, Z., Li, B., Hu, W., Guo, W. e Zhao, C. (2020). Hamming–luby rateless codes for molecular erasure channels. *Nano Communication Networks*, 23:1–8.

- Weiss, R., Basu, S., Hooshangi, S., Kalmbach, A., Karig, D., Mehreja, R. e Netravali, I. (2003). Genetic circuit building blocks for cellular computation, communications, and signal processing. *Natural Computing*, 2(1):47–84.
- Williams, B. e Camp, T. (2002). Comparison of broadcasting techniques for mobile ad hoc networks. Em *ACM international symposium on Mobile ad hoc networking & computing*, páginas 194–205. ACM.
- Wirdatmadja, S. A., Barros, M. T., Koucheryavy, Y., Jornet, J. M. e Balasubramaniam, S. (2017). Wireless optogenetic nanonetworks for brain stimulation: Device model and charging protocols. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 16(8):859–872.
- Ye, H., Randall, C. L., Leong, T. G., Slanac, D. A., Call, E. K. e Gracias, D. H. (2007). Remote radio-frequency controlled nanoliter chemistry and chemical delivery on substrates. *Angewandte Chemie Int. Edition*, 46(26):4991–4994.
- Yilmaz, H. B. e Chae, C.-B. (2014). Simulation study of molecular communication systems with an absorbing receiver: Modulation and ISI mitigation techniques. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 49:136–150.
- Yilmaz, H. B., Heren, A. C., Tugcu, T. e Chae, C.-B. (2014). Three-dimensional channel characteristics for molecular communications with an absorbing receiver. *IEEE Communications Letters*, 18(6):929–932.
- Yu, G., Yi, M., Jia, Y. e Tang, J. (2009). A constructive role of internal noise on coherence resonance induced by external noise in a calcium oscillation system. *Chaos, Solitons & Fractals*, 41(1):273–283.
- Zamiri-Jafarian, Y. e Gazor, S. (2016). Receiver design for diffusion-based molecular communication: Gaussian mixture modeling. Em *IEEE International Conference on Communications (ICC)*, páginas 1–6. IEEE.
- Zare, A. e Jamshidi, A. (2019). Receiver design and performance analysis for pulse position modulation technique in diffusion-based molecular communication. *Nano Communication Networks*, 21:1–13.
- Zhang, J. X. e Hoshino, K. (2018). *Molecular Sensors and Nanodevices: Principles, Designs and Applications in Biomedical Engineering*, volume 2. Academic Press.
- Zhou, G., Yang, M., Xiao, X. e Li, Y. (2003). Electronic transport in a quantum wire under external terahertz electromagnetic irradiation. *Physical Review B*, 68(15):1–6.