

# Projektübung Molekulare Algorithmen 2022

## 171630 Simon Hegele

### Erzeugung periodischer Dirac-Stöße mit steuerbarer Frequenz und Intensität

#### Inhalt

1 Einleitung .....	2
2 Hintergründe.....	2
2.1. Ein Ionenkanal als molekularer Thermosensor .....	2
2.2 Erzeugung periodischer Dirac-Stöße durch den Brusselator .....	3
3 Steuerung von Frequenz und Intensität der periodischen Dirac-Stöße über den kinetischen Parameter $k$ und den Konzentrationen der Spezies A und B .....	4
3.1 Ein interaktives Analysetool .....	5
3.2 Erste Analysen zum Einfluss des kinetischen Parameter $k$ .....	5
3.3 Erste Analysen zum Einfluss von $c(A)$ und $(B)$ .....	6
3.4 Genauere Analyse des Einflusses von $c(A)$ , $c(B)$ und $k$ zur Steuerung von Frequenz und Intensität der periodischen Dirac-Stöße .....	7
3.4.1 Spike-Intensität durch $c(A)$ und $c(A)$ .....	7
3.4.2 Frequenz durch $k$ in Abhängigkeit von $c(A)$ und $c(B)$ .....	8
3.5 Ein Modell zur Vorhersage von Frequenz und Intensität der Spikes.....	10
3.6 Ein Python Programm zur Parameterermittlung für vorgegebene Spike-Frequenz und Intensität .....	10
4. Diskussion .....	11

# 1 Einleitung

In der Vorlesung zum Modul „Molekulare Algorithmen“ lernten wir, dass sich chemische Reaktionsnetzwerke auch als Berechnungsvorschriften, ähnlich einem Computerprogramm, verstehen lassen. Für die Konzentrationen einer Menge von Inputspezies werden sich bestimmte Konzentrationen einer Menge von Outputspezies einstellen. So lassen sich beispielsweise die verschiedenen Grundrechenarten und boolesche Operatoren, aber auch Frequenzregelkreise durch chemische Reaktionsnetzwerke (zumindest approximativ) als molekularer Algorithmus realisieren. Die Outputspezies eines solchen molekularen Algorithmus lassen sich wiederum als Input für weitere molekulare Algorithmen verwenden. Durch Kombination verschiedener „Module“ lassen sich demnach komplexe Programme realisieren. Tatsächlich sind chemische Reaktionsnetzwerke gleich mächtig zur Turing-Maschine.

Für biologische Organismen sind chemische Systeme mit oszillierenden Konzentrationsverläufen von besonderer Bedeutung. Solche Systeme können beispielsweise als molekulare Uhren fungieren und den Organismus befähigen wiederkehrende Umweltereignisse zu antizipieren. Außerdem können durch oszillierende Konzentrationsverläufe Informationen, beispielsweise über die Umgebungstemperatur, kodiert werden. Diese wiederum können dann genutzt werden, um die molekularen Uhren mit der Rhythmik von Umweltereignissen zu synchronisieren.

Hier stelle ich ein Modell eines Ionenkanals vor, der als Thermosensor fungiert und mit dem periodische Dirac-Stöße generiert werden, und zeige, wie Frequenz und Intensität der Dirac-Stöße durch geschickte Auswahl von Anfangskonzentrationen und kinetischen Parametern frei gewählt werden können. Dirac-Stöße sind Nadelimpulse, die sich in chemischen Systemen über die Stoffmengenkonzentration einer molekularen Spezies realisieren lassen. Die Konzentration steigt in einem (idealerweise infinitesimal) kleinen Zeitabschnitt von einem basalen Niveau zunächst rasant an, um darauf wieder rasant abzufallen.

## 2 Hintergründe

Dieser Abschnitt fasst Teile des Artikels „Membrane Computing Meets Temperature: A Thermoreceptor Model as Molecular Slide Rule with Evolutionary Potential“ von T. Hinze et al. von 2015 zusammen und stellt ein Modell eines Ionenkanals vor, bei dem periodische Dirac-Stöße produziert werden. Dabei hängt die Periodenlänge über die kinetischen Parameter von der Temperatur ab. Demnach kann der Ionenkanal als Thermosensor fungieren.

### 2.1. Ein Ionenkanal als molekularer Thermosensor

Archaea entwickelten Thermosensoren, die sie nutzen um den Rhythmus ihrer molekularen, circadianen Uhren an den Tagesrhythmus anzugleichen. Sie passen ihre Schwimmhöhe im Ozean der Tageszeit an, um nachts die Ressourcen nahe der Wasseroberfläche nutzen zu können, aber tagsüber der schädigenden Strahlung der Sonne zu entgehen. Der Thermorezeptor ist ein TRP-Ionenkanal ( $\text{TRP} \triangleq \text{Transient Receptor Potential}$ ) in der Zellmembran. Die Zelle baut einen Kationenkonzentrationsgradienten auf, sodass sich im Zytosol weniger Kationen befinden als im

extrazellulären Bereich. Ist der elektrochemische Gradient groß genug, so öffnet sich der Kanal und Kationen strömen in das Zellinnere. Dieser Konzentrationsausgleich geht mit einem spikeförmigen, elektrischen Signal einher und bewirkt auch, dass sich der Kanal wieder schließt und der Konzentrationsgradient wiederhergestellt werden kann. Durch das zyklische Öffnen und Schließen des Kanals entstehen periodische Spikes. Dabei ist die zur Öffnung des Kanals notwendige Höhe des Gradienten und damit die Frequenz der Spikes abhängig von der Temperatur.

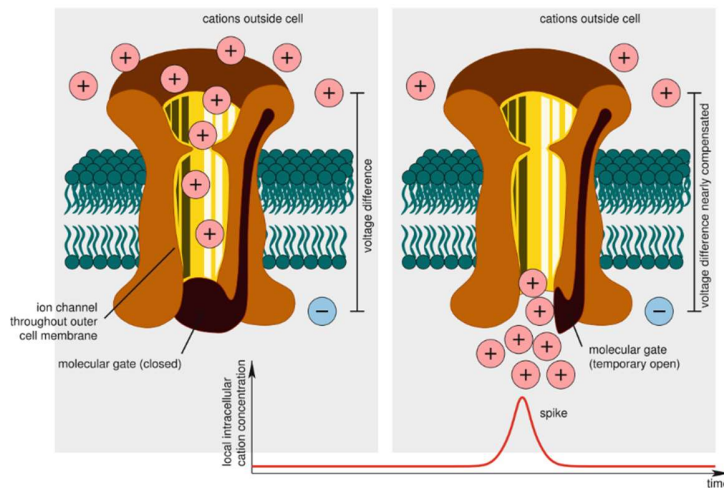


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Ionenkanals (Quelle: Hinze et al. 2015)

## 2.2 Erzeugung periodischer Dirac-Stöße durch den Brusselator

Der Brusselator ist ein chemisches Modell, welches hohe Ähnlichkeiten zum TRP-Ionenkanal der Archaea aufweist und mit dem sich ebenfalls periodische Spikes produzieren lassen. Das Reaktionsnetzwerk des Brusselator besteht aus fünf molekularen Spezies A, B, C, D und W und vier Reaktionen (1)  $A \xrightarrow{k_1} D$ , (2)  $C + 2D \xrightarrow{k_2} 3D$ , (3)  $B + D \xrightarrow{k_3} C$  und (4)  $D \xrightarrow{k_4} W$ .

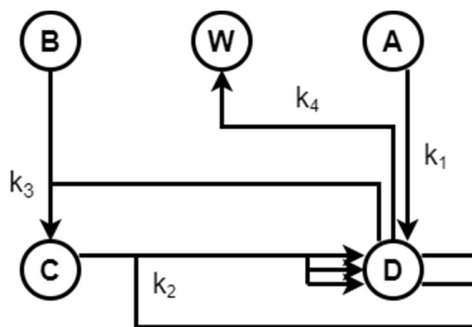


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Reaktionsnetzwerks des Brusselator

Die Reaktionsgeschwindigkeiten folgen hier der Massenwirkungskinetik. Als System gewöhnlicher Differentialgleichungen lässt sich der Brusselator damit folgendermaßen darstellen:

$$\frac{\partial[A]}{\partial t} = -k_1[A]$$

$$\frac{\partial[B]}{\partial t} = -k_3[B][D]$$

$$\frac{\partial[C]}{\partial t} = k_3[B][D] - k_2[C][D]^2$$

$$\frac{\partial[D]}{\partial t} = k_2[C][D]^2 + k_1[A] - k_3[B][D] - k_4[D]$$

Werden die Stoffmengenkonzentrationen der Spezies A und B konstant gehalten, tritt für harmonische Parameter  $k=k_1=k_2=k_3=k_4$  und bestimmte Anfangskonzentrationen eine ungedämpfte Oszillation ein, bei der in periodischen Abständen Spikes in der Konzentration der Spezies D auftreten, wie in Abbildung 3 exemplarisch gezeigt ist.

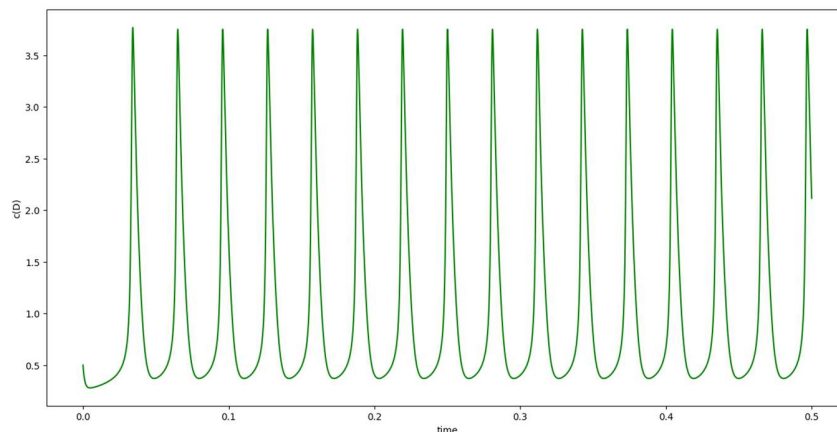


Abbildung 3: Konzentrationsverlauf der Spezies D in einer Simulation des Brusselators mit  $k=232$  und Anfangskonzentrationen  $A(0)=1$ ,  $B(0)=3$ ,  $C(0)=0,5$ ,  $D(0)=0,5$  und  $W(0)=0$

Wie ich im nächsten Abschnitt zeigen werde, ist die Frequenz der Spikes vom Parameter  $k$  abhängig. Dieser ist seinerseits von der Temperatur abhängig. So kann der Brusselator, wie der TRP-Kanal, Temperaturen als Frequenzen kodieren.

### 3 Steuerung von Frequenz und Intensität der periodischen Dirac-Stöße über den kinetischen Parameter $k$ und den Konzentrationen der Spezies A und B

In diesem Abschnitt demonstriere ich, wie sich Frequenz und Spike-Intensität durch geschickte Auswahl des kinetischen Parameter  $k$  und der Anfangskonzentrationen der Spezies A und B steuern lassen. Spike-Intensität ist hier definiert als absoluter Unterschied der durchschnittlichen Konzentration von D gegenüber dem basalen Level von D. Im Beispiel von Abbildung 3 wurden die Konzentrationen auf  $A=1$  und  $B=3$  gesetzt. Wie sich zeigte ist es sinnvoll, das relative Verhältnis der Konzentrationen beizubehalten und sie nur um einen gemeinsamen Faktor  $c$  zu ändern. Alle anderen Anfangskonzentrationen habe ich für alle nachfolgenden Beispiele

übernommen. Für die Analyse habe ich den Brüsselator für verschiedene Parameter und Konzentrationen von A und B in Python 3 mit `sipy.integrate.odeint()` simuliert.

Anmerkung: Die Werte für Regressionen deren Fehler sind auf 4 bzw. 3 signifikante Stellen gerundet.

### 3.1 Ein interaktives Analysetool

Um einen schnellen Eindruck der Abhängigkeit von Frequenz und Intensität der periodischen Dirac-Stöße von  $c(A)$ ,  $c(B)$  und  $k$  zu gewinnen und um mögliche Ungereimtheiten bei der späteren, genaueren Analyse aufzulösen, habe ich ein Python Skript geschrieben. Dieses erlaubt dem Nutzer die Konzentrationen von A und B mit einem gemeinsamen Faktor  $0 < c < 3$  zu multiplizieren und den kinetischen Parameter  $0 < k < 250$  frei zu wählen. Das System wird für drei Zeiteinheiten simuliert und der Konzentrationsverlauf der Spezies D dargestellt und Periodenlänge, sowie die Intensität der Spikes berechnet und angezeigt.

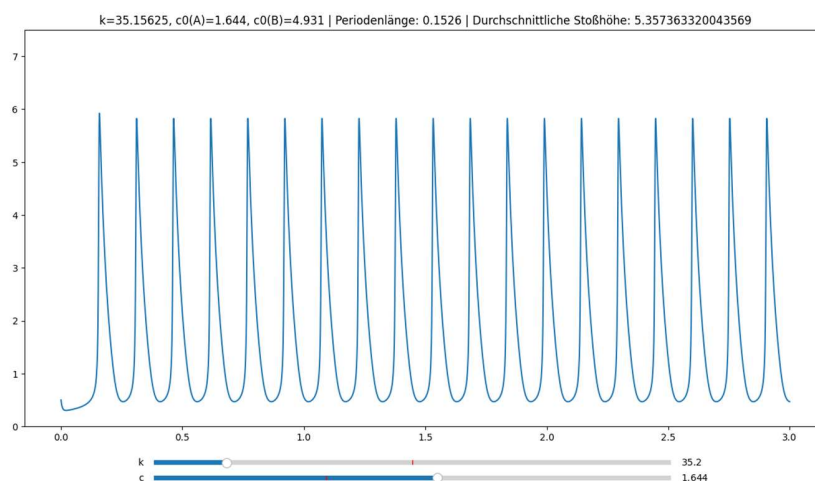


Abbildung 4: Momentaufnahme des interaktiven Analysetools. Die Regler zum Einstellen von  $c(A)$ ,  $c(B)$  und  $k$  befinden sich unten. In der Mitte wird der Konzentrationsverlauf für D dargestellt, oben werden die eingestellten Werte angezeigt sowie die errechnete Periodenlänge sowie die Intensität der Spikes

### 3.2 Erste Analysen zum Einfluss des kinetischen Parameter $k$

Die nachfolgenden Abbildungen 5 und 6 zeigen den Einfluss von  $k$  auf die Frequenz und die Spike-Intensität für eine Auswahl von Konzentrationen von A und B jeweils im Verhältnis 1:3. In den Abbildungen fehlen einige Werte für kleine  $k$ . Das liegt daran, dass das System nur für einen Zeitabschnitt von einer Zeiteinheit simuliert wird und die Periodenlänge nur bestimmt werden kann, wenn es mindestens zwei Spikes im simulierten Bereich gibt, für die Spike-Intensität reicht ein einziger Spike. Die Frequenz ist offenbar proportional zum kinetischen Parameter  $k$ . Die Spike-Intensitäten hingegen, ist in einem weiten Bereich unabhängig von  $k$ .

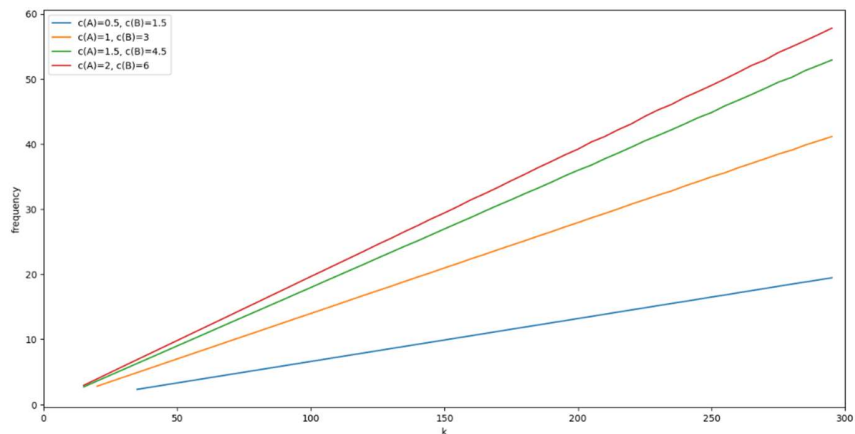


Abbildung 5: Einfluss des kinetischen Parameters  $k$  auf die Frequenz für verschiedene Anfangskonzentrationen von A und B, jeweils im Verhältnis 1:3

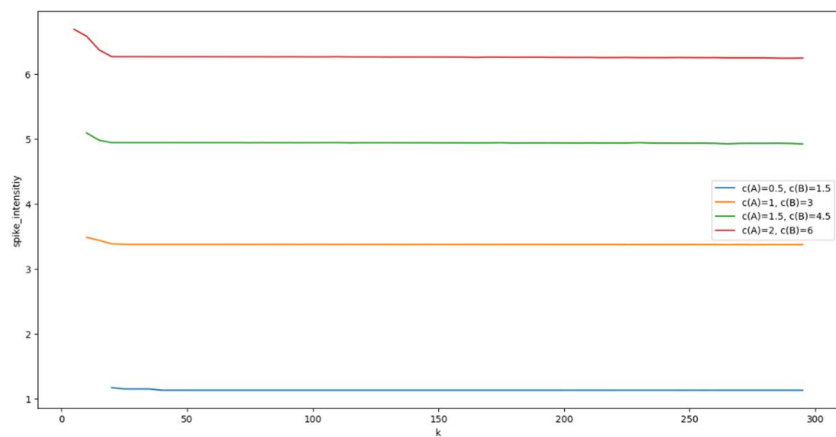


Abbildung 6: Einfluss des kinetischen Parameters  $k$  auf die Spike-Intensität für verschiedene Anfangskonzentrationen von A und B, jeweils im Verhältnis 1:3

### 3.3 Erste Analysen zum Einfluss von $c(A)$ und $(B)$

Abbildungen 6 und 7 zeigen, dass die Konzentrationen von A und B sowohl die Frequenz als auch die Intensität der Spikes beeinflussen.

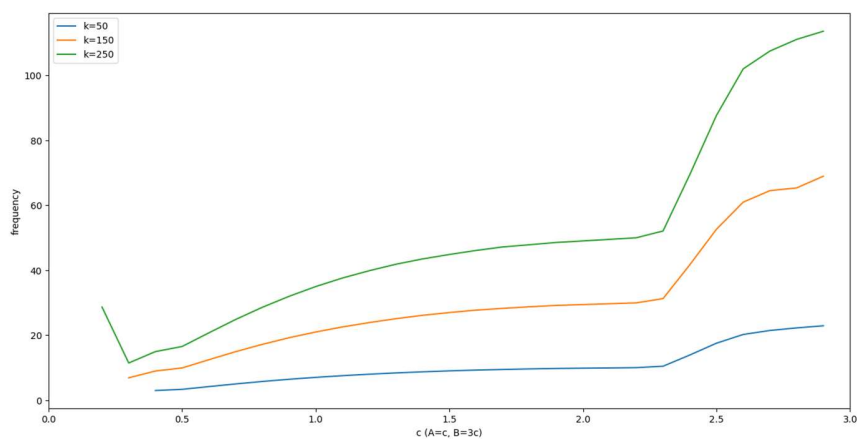


Abbildung 7: Einfluss der Konzentrationen von A und B auf die Frequenz für verschiedene  $k$

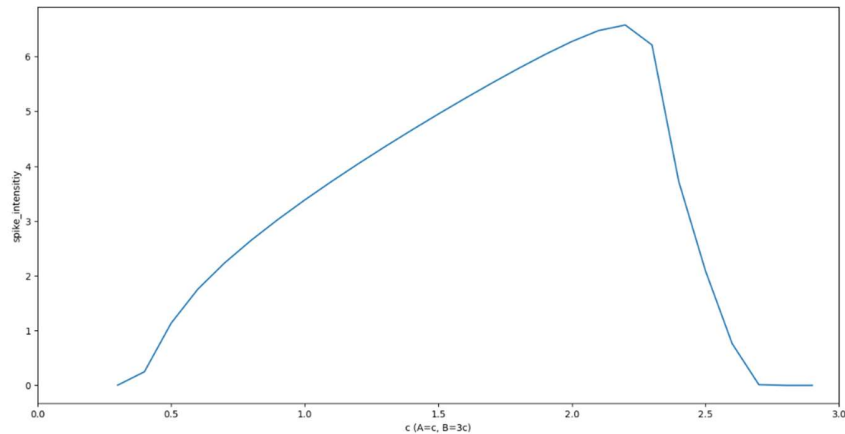


Abbildung 8: Einfluss der Konzentrationen von A und B auf die Spike Intensität

### 3.4 Genauere Analyse des Einflusses von c(A), c(B) und k zur Steuerung von Frequenz und Intensität der periodischen Dirac-Stöße

#### 3.4.1 Spike-Intensität durch c(A) und c(A)

Wie aus Abbildung 5 und 7 erkennbar wird, sollte die Intensität der Spikes über die Konzentrationen von A und B gesteuert werden. Anschließend kann die Frequenz der Spikes über geschickte Wahl des Parameter k eingestellt werden. Dafür wird eine bessere Beschreibung des Einflusses von c(A) und c(B) auf die Intensität der Spikes benötigt. Dann benötigen wir eine Beschreibung des Einflusses von k auf die Periodenlänge, jeweils in Abhängigkeit der vorher gewählten Konzentrationen von A und B.

Die Spike-Intensität kann durch die Funktion  $f(c) = 2,947c + 0,492$  für  $1 \leq c \leq 2$  mit einem maximalen Fehler von 0,0584 gut angenähert werden.

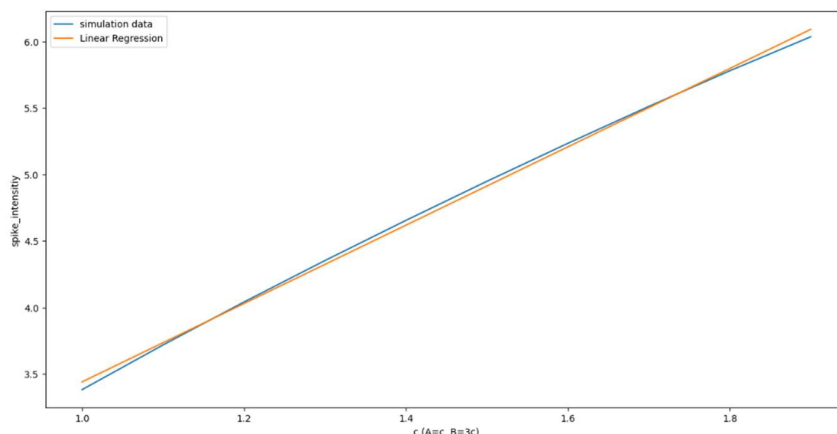


Abbildung 9: Intensität der Spikes in Abhängigkeit der Konzentrationen von A und B in einem Bereich von c(A)=1 und c(B)=3 bis c(A)=2 und c(B)=6 (blau) und zugehörige lineare Regression (orange)

Der Verlauf der Kurve in den Abbildungen 8 und 9 legt nahe, dass die Spike-Intensität möglicherweise besser und auf einem größeren Bereich durch eine logarithmische Funktion der Form  $f(c) = a \cdot \ln(c) + b$  beschrieben werden kann.

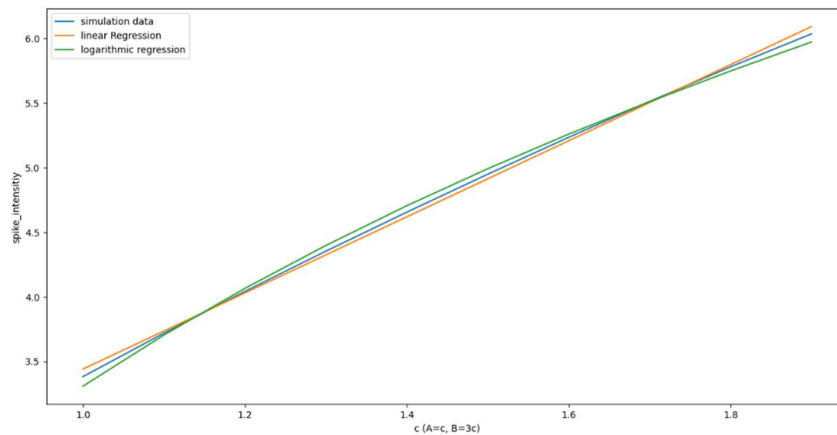


Abbildung 10: Intensität der Spikes in Abhängigkeit der Konzentrationen von A und B in einem Bereich von  $c(A)=1$  und  $c(B)=3$  bis  $c(A)=2$  und  $c(B)=6$  (blau) und zugehörige lineare Regression (orange) sowie logarithmische Regression (grün)

Die logarithmische Regression  $f(c) = 4,153 \cdot \ln(c) + 3,307$  für  $1 \leq c \leq 2$  ist mit einem maximalen Fehler von 0,0739 tatsächlich nicht besser. Für einen größeren Bereich mit  $0,5 \leq c \leq 2,25$  hingegen ist die logarithmische Regression  $f(c) = 3,75 \cdot \ln(c) + 3,519$  mit einem maximalen Fehler von 0,215 wesentlich besser als die lineare Regression  $f(c) = 3,13 \cdot c + 0,095$  mit einem maximalen Fehler von 0,526.

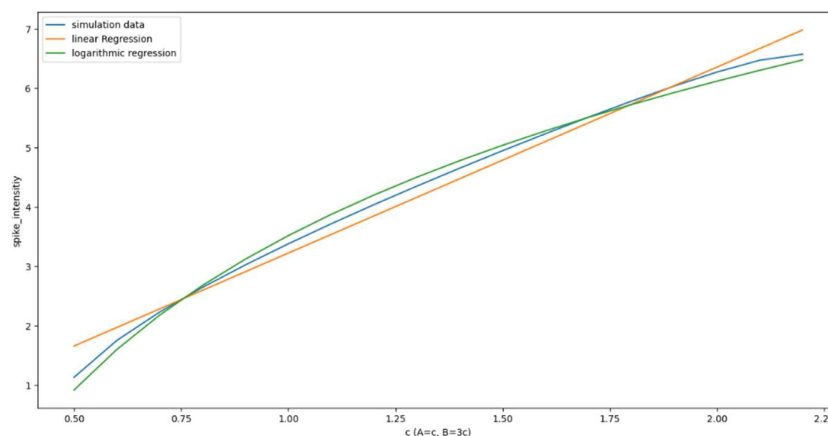


Abbildung 11: Intensität der Spikes in Abhängigkeit der Konzentrationen von A und B in einem Bereich von  $c(A)=0,5$  und  $c(B)=1,5$  bis  $c(A)=2,25$  und  $c(B)=6,75$  (blau) und zugehörige lineare Regression (orange) sowie logarithmische Regression (grün)

### 3.4.2 Frequenz durch k in Abhängigkeit von c(A) und c(B)

In Abbildung 5 wird die Abhängigkeit der Frequenz von k für verschiedene c mit  $c(A) = c$  und  $c(B) = 3c$  dargestellt. Es besteht offenbar ein linearer Zusammenhang zwischen k und der Frequenz, wobei die Steigung von c bestimmt wird. Um den Einfluss von c auf die Frequenz genauer zu untersuchen habe ich diesmal für  $0,5 \leq c \leq 2,25$  eine Vielzahl an Kurven wie in Abbildung 5 generiert. Für jede dieser Kurve habe ich eine lineare Regression durchgeführt, sodass jede Kurve



durch eine Funktion der Form  $g(k) = ak+b$  dargestellt werden kann. Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse dieser linearen Regressionen.

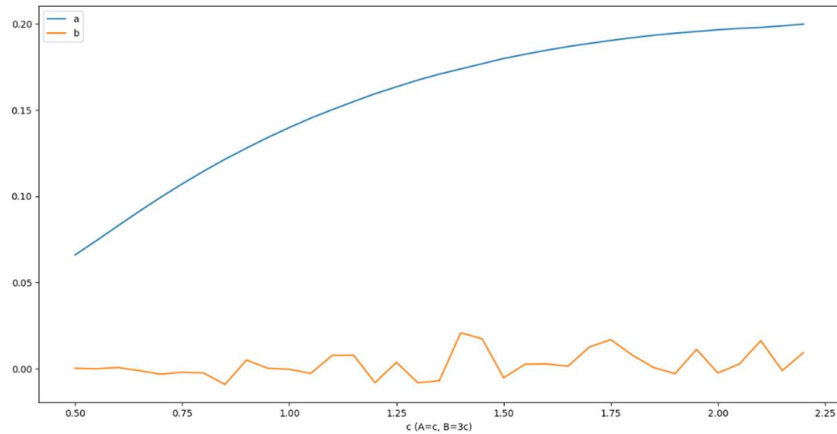


Abbildung 12: Ergebnisse von linearen Regressionen in Abhängigkeit von  $c$

Die schwankenden Werte von  $b$  unterscheiden sich nur geringfügig von 0. Unter anderem wegen ihrer Unregelmäßigkeit und ihrer kleinen Werte ist davon auszugehen, dass es sich hier um Artefakte der Ungenauigkeit der numerischen Integration handelt. Es ist außerdem sinnvoll negative Frequenzen auszuschließen und für  $k = 0$  eine Frequenz von 0 anzunehmen, da keine Reaktionen feuern. Daher setze ich  $b = 0$  für alle  $c$ .

Für  $a$  ist allerdings eine Abhängigkeit von  $c$  klar ersichtlich. Abbildung 13 zeigt den Verlauf von  $a$  gemeinsam mit einer logarithmischen Regression  $0.0938 \cdot \ln(c) + 0.136$ , die diese Abhängigkeit möglichst gut mit einer geschlossenen Formel beschreiben soll. Der maximale Fehler liegt hier bei 0.0108 für  $c = 2,25$ .

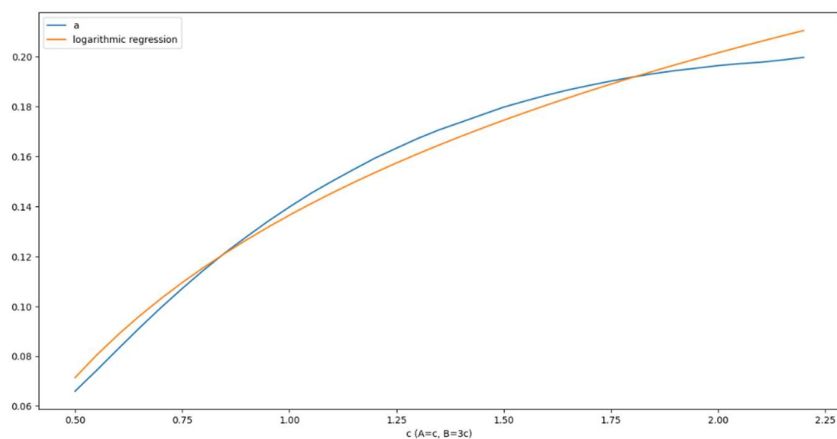


Abbildung 13: Ergebnisse von linearen Regressionen in Abhängigkeit von  $c$  (blau) mit logarithmischer Regression (orange)

### 3.5 Ein Modell zur Vorhersage von Frequenz und Intensität der Spikes

Spike-Intensität:

$$S(c) = 3.75 * \ln(c) + 3.519$$

Frequenz:

$$F(c, k) = k * (0.0938 * \ln(c) + 0.136)$$

Jeweils für  $0,5 \leq c \leq 2.25$

$F(c, k)$  ist für kleinere  $k$  genauer, da sich der Fehler des Proportionalitätsfaktor für größere  $k$  summiert. Mit diesen Formeln lassen sich für vorgegebene Parameter  $c$  und  $k$  Spike-Frequenz und -Intensität relativ genau vorhersagen. Durch Umstellung der Formeln ist es aber auch möglich für vorgegebene Spike-Frequenz und -Intensität die zugehörigen Parameter  $c$  und  $k$  abzuschätzen.

$$c(S) = e^{\frac{S-3.519}{3.75}}$$

$$k(S, c) = \frac{S}{0.0938 * \ln(c) + 0.136}$$

### 3.6 Ein Python Programm zur Parameterermittlung für vorgegebene Spike-Frequenz und Intensität

Um für benutzerdefinierte Spike-Frequenz und -Intensität die zugehörigen Parameter  $c$  und  $k$  sehr genau bestimmen zu können habe ich ein Python Skript geschrieben. In einem ausgezeichneten Bereich (siehe Abbildung 14) können gewünschte Spike-Frequenz und -Intensität, sowie jeweils einen maximal zulässigen Fehler angegeben werden.

```
8 #####
9 ### START USER INPUT ###
10 #####
11
12 goal_intensity = 4          # Must be smaller than 7
13 goal_frequency = 50        # Must be bigger than 2
14 max_intensity_error = 0.01 # Maximum error for intensity
15 max_frequency_error = 0.05 # Maximum error for frequency
16
17 #####
18 ### END USER INPUT ###
19 #####
```

Abbildung 14: Benutzereingabe zur Parameterberechnung

Zunächst berechnet das Programm initiale  $c$  und  $k$  basierend auf dem in 3.5 vorgestellten prädiktiven Modell. Da  $S(c)$  und  $F(c,k)$  jeweils monoton steigend sind, ist es möglich mit einem einfachen Optimierungsverfahren die Werte für  $c$  und  $k$  jeweils schrittweise zu verbessern. Dafür werden  $k$  und  $c$  jeweils um einen festen Wert verändert. In einer Simulation wird dann geprüft, ob die neuen Werte zu einer Verbesserung führen. Ist dies nicht der Fall wird die Schrittweite verkleinert. So können schnell sehr genaue Werte für  $c$  und  $k$  berechnet werden.

```
User input:
goal_intensity: 4
goal_frequency: 50
max_intensity_error: 0.01
max_frequency_error: 0.05

parameters calculated by predictive model:
c: 1.1367785147678975
k: 336.82603568433564
actual_intensity: 3.8363883532304577 (error = 0.16361164676954232)
actual_frequency: 51.808290155440446 (error = 1.8082901554404458)

improved c: 1.1867785147678975
improved_intensity: 3.9987675388964377 (error = 0.0012324611035623434)

parameter k calculated by predictive model based on improved c:
k: 327.90679777612195
frequency for new k: 51.808290155440446 (error = 1.8082901554404458)

improved k: 316.90679777612195
improved_frequency: 49.99500000000009 (error = 0.00499999999910187)
```

Abbildung 15: Programmausgabe für Benutzereingaben aus Abbildung 14

## 4. Diskussion

In meiner Ausarbeitung konnte ich zeigen, wie sich mit dem Brüsselator periodische Dirac-Stöße mit frei wählbarer Frequenz und Intensität erzeugen lassen. Dafür habe ich basierend auf umfangreichen Simulationsdaten ein prädiktives Modell entwickelt, das Frequenz und Intensität abhängig von zwei Parametern mit einiger Genauigkeit abschätzt. Außerdem stelle ich zwei Analysetools zur Verfügung. Eines ist ein interaktives Analysetool, welches das Brüsselator-System für benutzerdefinierte Parameter simuliert, den Konzentrationsverlauf der Output Spezies D anzeigt und Periodenlänge und Intensität der Spikes berechnet. Das andere berechnet unter Verwendung meines prädiktiven Modells und einem einfachen Optimierungsverfahren für benutzerdefinierte Spike-Frequenz und -Intensität die zugehörigen Parameter  $c$  und  $k$ .

Das prädiktive Modell kann hinsichtlich seiner Genauigkeit sicherlich noch verbessert werden. Außerdem habe ich hier aus Zeitgründen noch keine detaillierte Analyse darüber für welchen Wert des Parameter  $k$  der Übergang von harmonischen zu gedämpften Schwingungen stattfindet und für welche Parameterwerte nicht mehr von Nadelimpulsen gesprochen werden kann.