

Modell eines chemischen Analog-Digital-Wandlers

Robert Scheer

*Studiengang: M.Sc. Informatik
Friedrich-Schiller-Universität Jena*

Lucie Wolf

*Studiengang: M.Sc. Informatik
Friedrich-Schiller-Universität Jena*

Merle Göner

*Studiengang: M.Sc. Informatik
Friedrich-Schiller-Universität Jena*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Umrechnung zwischen Dezimal- und Binärdarstellung	1
2.1	Umrechnung mittels Division mit Rest	1
2.2	Umrechnung durch Vergleich mit Zweierpotenzen	2
3	Chemischer Digital-Analog-Wandler	2
3.1	Binaritätsproblem	3
3.2	Größer-Gleich-Vergleich	3
3.3	Subtraktion	4
4	Simulationsergebnisse	4
4.1	Sensibilitätsanalyse	4
4.2	Stabilität	5
5	Fazit	6

1. Einleitung

Die Regulation und Interaktion von Genen sind zentrale Bestandteile biologischer Systeme, da sie bestimmen, wie biologische Informationen verarbeitet und auf äußere Signale reagiert wird (1). Das Verständnis und die Nachbildung solcher Gen-Netzwerke ermöglichen die Entwicklung programmierbarer biologischer Systeme, die als biologische Rechensysteme eingesetzt werden können (2; 3).

Gen-Netzwerke können vereinfacht durch die Boolesche Algebra beschrieben und mithilfe von synthetischen Gen-Schaltkreisen modelliert werden (4). Ein mögliches Anwendungsgebiet ist die Umsetzung eines Analog-Digital-Wandlers mithilfe biologischer Reaktionsnetzwerke. Dabei wird die kontinuierliche Konzentration eines Stoffes, durch Schwellenwertreaktionen in diskrete Zustände überführt. Diese Zustände können anschließend durch regulatorische und biochemische Prozesse als digitale Information kodiert werden (3).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen 5-Bit-Analog-Digital-Wandler mittels COPASI (5) zu implementieren, welcher die Konzentration eines Eingabestoffes als Dezimalzahl nimmt und in dessen Binärdarstellung umwandelt.

2. Umrechnung zwischen Dezimal- und Binärdarstellung

Zahlen können durch verschiedene Stellenwertsysteme dargestellt werden. Allgemein wird der Wert einer Zahl durch die Summe ihrer Ziffern, gewichtet mit der Potenz einer festen Basis b , beschrieben. Für eine Zahl z mit den Ziffern $a_n \dots a_0$ gilt demnach

$$\sum_{i=0}^n a_i \cdot b^i, \quad a_i \in \{0, \dots, b-1\}. \quad (1)$$

Im Alltag hat sich das Dezimalsystem mit Basis $b = 10$ etabliert. Als Ursache wird häufig die historische Entwicklung des Zählens anhand der zehn Finger des Menschen angeführt (6). Digitalcomputer arbeiten dagegen intern mit Bits, welche ausschließlich die Zustände 0 und 1 annehmen können. Aus diesem Grund eignet sich das Binärsystem mit Basis $b = 2$ besonders zum Rechnen und Darstellen von Zahlen.

2.1 Umrechnung mittels Division mit Rest

Da unterschiedliche Anwendungsbereiche verschiedene Zahlendarstellungen erfordern, ist häufig eine Umrechnung zwischen Dezimal- und Binärdarstellung notwendig. Die gängige Methode zur Umrechnung einer positiven Ganzzahl in ihre Binärdarstellung basiert auf dem Modulo Operator. Die gegebene Dezimalzahl wird dabei wiederholt durch 2 geteilt. Der Rest der Division ist stets 0 oder 1 und entspricht jeweils dem niederwertigsten noch nicht bestimmten Bit der Binärdarstellung. Solange das Ergeb-

nis der Division größer 0 ist, wird diese Berechnung fortgeführt und die Binärzahl so von hinten aufgebaut.

2.2 Umrechnung durch Vergleich mit Zweierpotenzen

Da sich die vorliegende Arbeit auf die Umrechnung von Dezimalzahlen im Wertebereich 0 bis 31 in eine 5-Bit-Binärdarstellung beschränkt, kann ein vereinfachtes Verfahren verwendet werden.

Anstatt wiederholter Divisionen werden die Koeffizienten der Zweierpotenzen direkt bestimmt. Man beginnt mit der höchsten, möglicherweise in z enthaltenen Zweierpotenz $2^4 = 16$ und überprüft, ob der aktuelle Wert von z größer oder gleich 2^4 ist. Ist dies der Fall, wird das Bit a_4 auf 1 gesetzt und 2^4 von z subtrahiert. Andernfalls wird a_4 auf 0 gesetzt. Anschließend wird der Vorgang mit der nächst kleineren Zweierpotenz wiederholt. Nach der Bestimmung der fünf Bits liegt die Binärdarstellung von z vor.

Dieses Verfahren verwendet ausschließlich Vergleiche und Subtraktionen und bildet die Grundlage der in dieser Arbeit vorgestellten chemischen Implementierung.

3. Chemischer Digital-Analog-Wandler

Nach dem in Abschnitt 2.2 beschriebenen Algorithmus wurde für diese Arbeit ein chemischer 5-Bit-Digital-Analog-Wandler in COPASI (5) implementiert.

Die Konzentration des Stoffes `input` repräsentiert dabei die zu kodierende Dezimalzahl. Nachdem sich das System stabilisiert hat, kann die resultierende Binärdarstellung anhand der Konzentration der Stoffe `g16bb`, `g08b`, `g04b`, `g02` und `g01` abgelesen werden.

Das System bestimmt die Binärdarstellung iterativ, indem die einzelnen Bits ausgehend vom höchstwertigen Bit ermittelt werden. Beginnend mit dem höchsten Bit wird überprüft, ob die Konzentration des Eingabestoffes größer oder gleich 2^4 ist. Ist dies der Fall, erzeugt das Größer-Gleich Subsystem $1 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$ des Ausgabebits `g16bb` und anderenfalls $0 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$. Dieser Vorgang wird anschließend für die verbleibenden Bits wiederholt. Vor der Bestimmung des jeweils nächsten Bits muss jedoch die Eingabekonzentration angepasst werden. Hierzu wird in Abhängigkeit vom Ergebnis des Größer-Gleich-Vergleichs die entsprechende Zweierpotenz von der aktuellen Eingabekonzentration subtrahiert.

Das Ausgabebit des Größer-Gleich-Subsystems dient dabei als Aktivator der Subtraktion. Ist das Bit gesetzt, wird die zugehörige Zweierpotenz subtrahiert. Andernfalls bleibt die Eingabekonzentration unverändert.

Sei `input` die Eingabe und g ein Ausgabebit. Dann ergibt sich für Stufe $i = 1, 2, 3, 4$ folgende Gleichung:

$$\text{input}_{i-1} = \text{input}_i - (g_i * 2^i). \quad (2)$$

Dieses Prinzip funktioniert allerdings nur, wenn das Ergebnis des Größer-Gleich-Vergleichs nahezu 1 oder nahezu 0 wird. Liefert der Vergleich kein annähernd binäres Ergebnis, wird die Subtraktion ungenau. Der entstehende Fehler wird zudem akkumuliert, da das Ergebnis eines Bits die Eingabe des nächsten Bits ist.

3.1 Binaritätsproblem

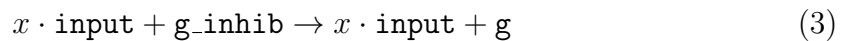
Sei nun der Größer-Gleich-Vergleich gegeben durch $a \geq b$. Dann lässt sich das Verhalten des Ergebnisses durch eine Sigmoidfunktion um den Wert b beschreiben. Ein einzelner Vergleich reicht für ein binäres Ergebnis nicht aus, da zum Beispiel für $a = 17$ und $b = 16$ ($17 \geq 16$) = 0.7 kein eindeutig binäres Resultat liefert.

Um die Ausgabewerte des Vergleichs möglichst binär zu erhalten, gibt es verschiedene Ansätze. Zum einen lassen sich die stöchiometrischen Koeffizienten der beiden Größer-Gleich-Reaktionen erhöhen. Allerdings führt dies ab größeren Koeffizienten zu numerischen Instabilitäten.

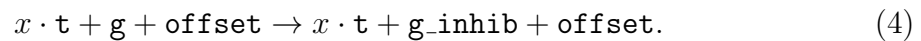
Eine Alternative ist es, mehrere Größer-Gleich-Vergleiche zu verketteten. Bei den größeren Zahlen, wie 16 oder 8, müssen drei Vergleiche aneinandergehängt werden, um eine ausreichende Binarität zu erreichen. Dies lässt sich damit begründen, dass die relativen Differenzen bei größeren Zahlen deutlich geringer sind.

3.2 Größer-Gleich-Vergleich

Für den Größer-Gleich-Vergleich benötigt es insgesamt zwei Reaktionen. Die Aktivierungsreaktion konsumiert den zu vergleichenden Eingabestoff `input` und den Inhibitor `g_inhib` und produziert den Eingabestoff `input` und den Ausgabestoff `g`. Der Koeffizient x kann genutzt werden, um das Verhalten des Ausgabestoffes annähernd binär zu gestalten. Die Aktivierungsreaktion ist



Sie konsumiert den Schwellenwertstoff `t`, den Ausgabestoff `g` und den Versatzstoff `offset`. Die Reaktion produziert den Schwellenwertstoff, den Inhibitor `g_inhib` und den Versatzstoff. Über die Konzentrationen des Versatzstoffes und des Schwellenwertstoffes lässt sich festlegen, bei welcher Konzentration des Eingabestoffes der Ausgabestoff produziert werden soll. Man erhält



Um das Binaritätsproblem zu lösen, können wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, mehrere Größer-Gleich-Vergleiche aneinander geschaltet werden. Für die folgenden Vergleiche wird die Konzentration des Schwellenwertstoffes auf $\text{t} = 0.5$ gesetzt und die Konzentration des Offsets auf `offset` = 0.

3.3 Subtraktion

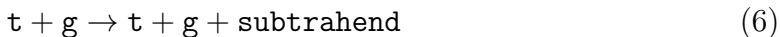
Nach der Bestimmung eines Bits muss dessen zugehörige Zweierpotenz gegebenenfalls von der aktuellen Eingabe subtrahiert werden. Das Ergebnis dieser Subtraktion bildet die Eingabe der nachfolgenden Stufe und wird somit zur Bestimmung des nächstniedrigeren Bits verwendet.

Die Subtraktion wird durch vier chemische Reaktionen realisiert. Dabei repräsentiert **input** den Minuenden, **g** das Ergebnis des Größer-Gleich-Vergleichs, **t** die abziehende Zweierpotenz und **res** das Ergebnis der Subtraktion.

Zunächst wird der Eingabestoff in den Ausgabestoff **res** überführt.



Das Ergebnis des Größer-Gleich-Vergleichs bedingt die Erzeugung des Subtrahenden, welche nur dann stattfindet, wenn die Konzentration von $g = 1 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$ beträgt.



Der erzeugte Subtrahend reagiert anschließend mit **res** und wird dabei verbraucht. Dadurch wird die Konzentration von **res** um den Wert des Subtrahenden reduziert.



Die letzte Reaktion dient dem Abbau von **res** und stellt sicher, dass sich nach der Subtraktion ein stabiler Konzentrationszustand einstellen kann.



4. Simulationsergebnisse

Zunächst erfolgt eine empirische Sensibilitätsanalyse der Parameter. Anschließend werden die Ergebnisse von getesteten Simulationen des in Abschnitt 3 beschriebenen und mit COPASI (5) implementierten Analog-Digital-Wandlers betrachtet.

4.1 Sensibilitätsanalyse

Für die Anzahl der aufeinanderfolgender Vergleiche pro Bit, den Versatz der Vergleiche und den Reaktionskoeffizienten x wurde eine empirische Sensibilitätsanalyse durchgeführt. Ziel ist es, für jeden Parameter einen geeigneten Wert zu finden.

Für den Koeffizienten hat sich $x = 10$ als passend herausgestellt. Mit $x < 10$ müsste die Anzahl der Vergleiche erhöht werden, was wiederum den Rechenaufwand erhöht. $x > 10$ bedeutet hingegen bewirkt, dass die Simulation numerisch instabil wird. Daher wird nachfolgend $x = 10$ gesetzt.

Die Gesamtanzahl der Vergleiche setzt sich aus der benötigten Anzahl pro Bit zusammen. Das 2^4 -Bit benötigt drei Vergleiche, bestehend aus einem Grundvergleich

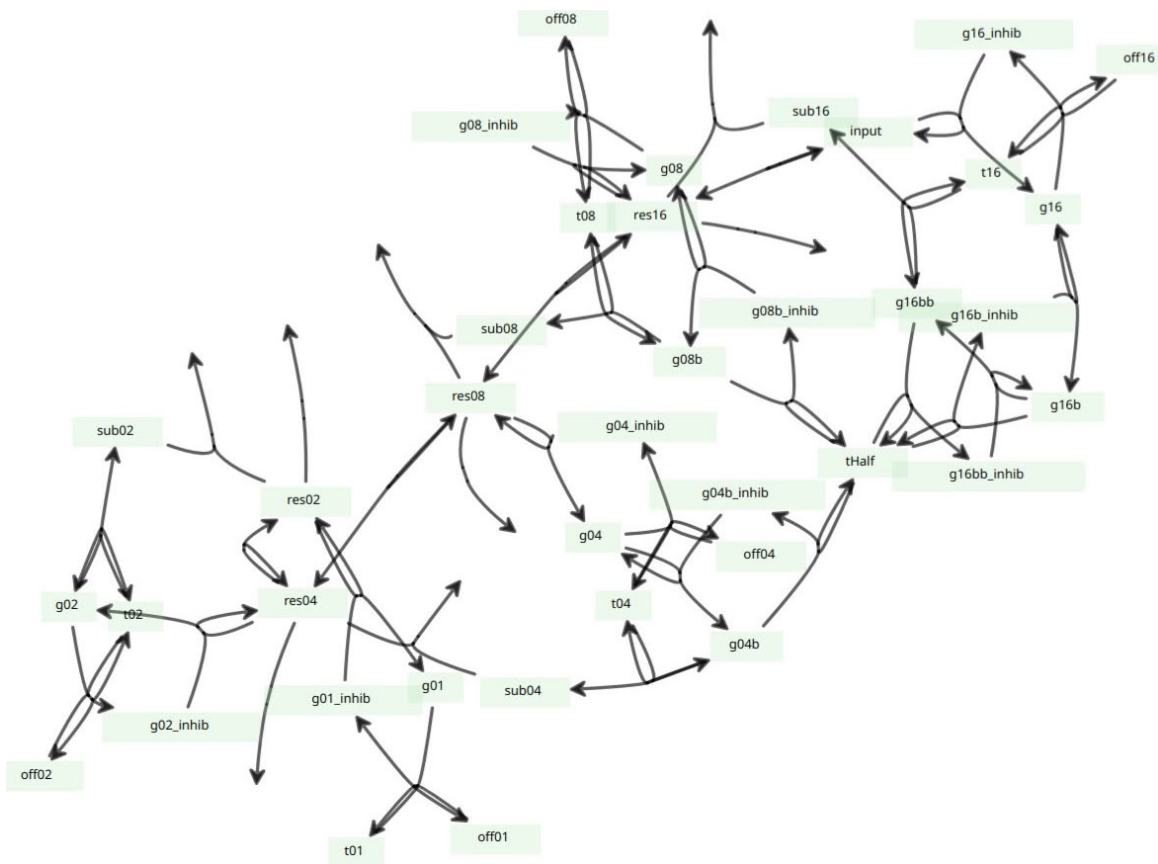


Abbildung 1: Reaktionsnetzwerk des Analog-Digital-Wandlers

und zwei Boosts beziehungsweise Signalverstärker. Die Bits für 2^3 und 2^2 brauchen jeweils zwei Vergleiche, mit einem Grundvergleich und einem Boost. Bei den Bits für 2^1 und 2^0 ist hingegen jeweils ein einziger Vergleich ausreichend. In den Ausgabestoffen sind geboostete Vergleiche mit der entsprechenden Anzahl an b's gekennzeichnet.

Weiterhin sind 16 Reaktionen für die Subtraktion aus Abschnitt 3.3 und 18 Reaktionen für die Vergleiche, beschrieben in Abschnitt 3.2, nötig. Somit ergeben sich für das System insgesamt 38 Stoffe und 34 Reaktionen. Für die Mehrheit der Reaktionen ist die Ratenkonstante 1. Zur Vermeidung von numerischen Instabilitäten wird bei einigen Vergleichen die Reaktionsgeschwindigkeit verringert.

4.2 Stabilität

Die Ergebnisse erweisen sich als weitgehend stabil, mit Ausgabekonzentrationen von deutlich über oder unter 0.5 bei beliebigen Eingabekonzentrationen. Sie sind somit eindeutig. Dies ist den Vergleichs-Boosts zuzuordnen, welche das Ergebnis stabilisieren und den akkumulierten Fehler verringern.

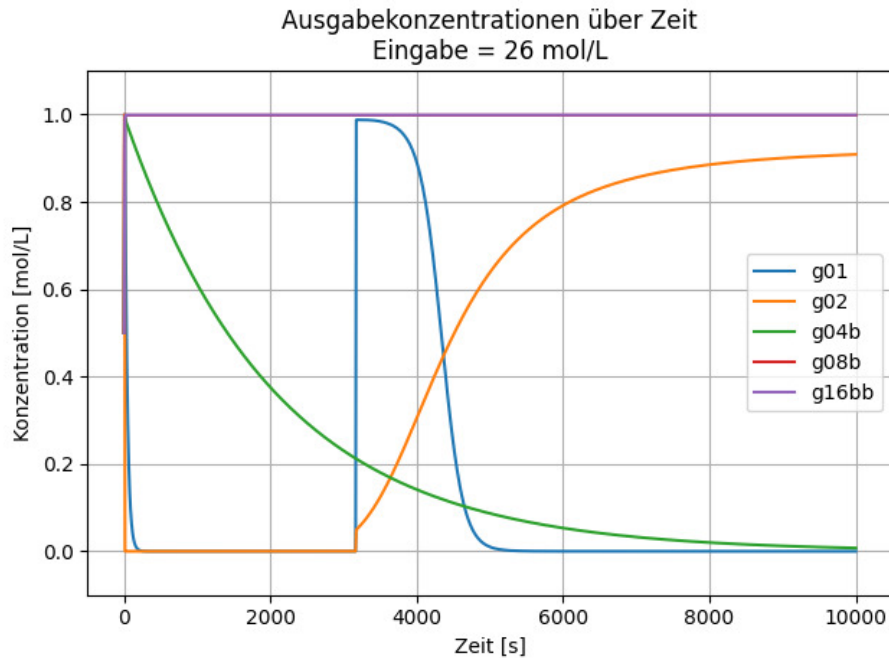


Abbildung 2: Ausgabekonzentrationen über Zeit für Eingabekonzentration von $26 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$

Die größte Abweichung geschieht bei einer Eingabekonzentration von $23 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$, wobei das 2^0 -Bit sich auf einem Wert von $0.8 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$ statt $1.0 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$ stabilisiert. Für alle anderen Eingabekonzentrationen ist die größte Abweichung vom Soll-Wert immer kleiner als $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$. Bis auf eine Ausnahme erhält man somit einen Fehler von unter 10%.

Die Zeit, welche das System benötigt, um einen stabilen Zustand zu erreichen, ist aufgrund der vielen aufeinanderfolgenden Operationen und der bistabilen Natur der Vergleiche relativ hoch. Im Durchschnitt beträgt die Dauer ungefähr 10.000 Sekunden. Dies entspricht fast 3 Stunden Wartezeit, um ein endgültig stabiles Ergebnis zu erhalten.

Die langsamste Zeit ist bei einer Eingabekonzentration von $1 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$ zu beobachten. In diesem Fall müssen alle Reaktionen durchlaufen werden, bevor sich das richtige Ergebnis stabilisiert. Die Zeit beträgt hier ungefähr 30.000 Sekunden, also mehr als 8 Stunden.

5. Fazit

In dieser Arbeit wurde ein chemischer 5-Bit-Analog-Digital-Wandler entwickelt, welcher eine Eingangskonzentration im Wertebereich von 0 bis 31 in eine Binärdarstellung überführt. Die Implementierung basiert auf einer schrittweisen Bestimmung der ein-

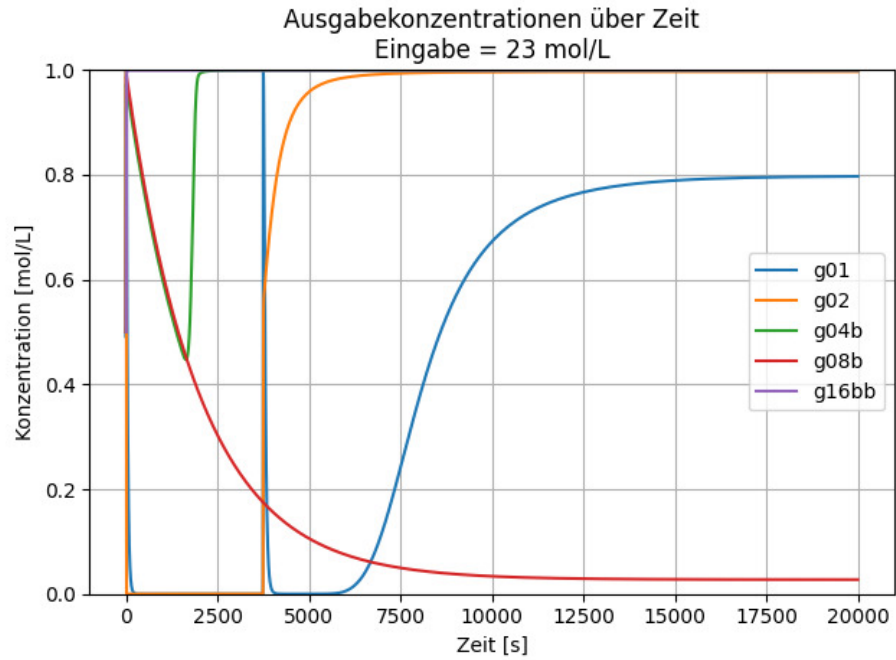


Abbildung 3: Ausgabekonzentrationen über Zeit für Eingabekonzentration von $23 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$

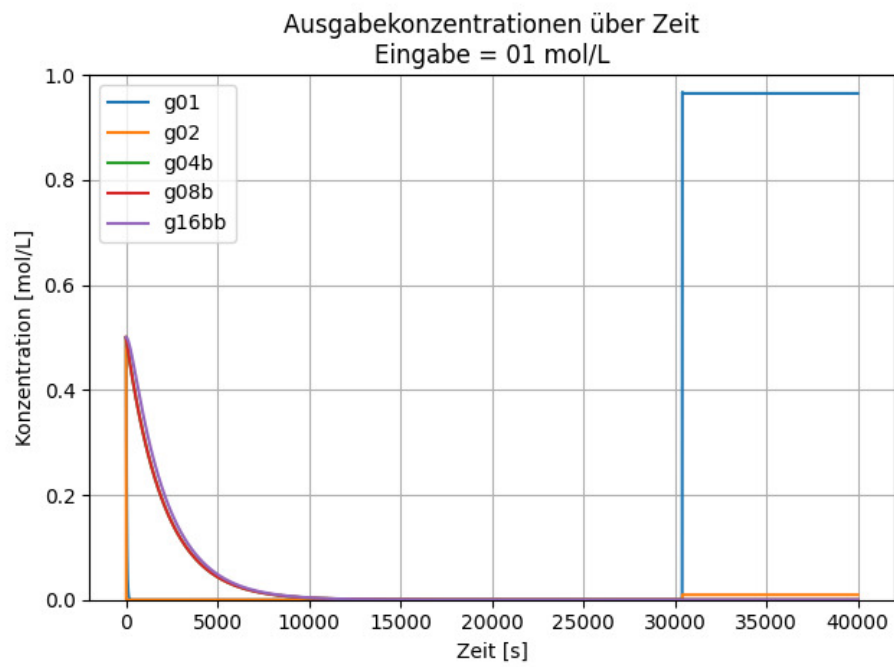


Abbildung 4: Ausgabekonzentrationen über Zeit für Eingabekonzentration von $1 \frac{\text{mol}}{\text{L}}$

zelenen Bits durch Größer-Gleich-Vergleiche und anschließende Subtraktion der entsprechenden Zweierpotenzen.

Die Simulationsergebnisse zeigen, dass der entwickelte Ansatz grundsätzlich in der Lage ist, eindeutige binäre Ausgangssignale zu erzeugen. Durch die Verkettung mehrerer Größer-Gleich-Vergleiche konnte der Einfluss der sigmoid-förmigen Übergangsbereiche reduziert und der akkumulierte Fehler minimiert werden. Dadurch lagen die Ausgabekonzentrationen für alle getesteten Eingabewerte nahe an den erwarteten Binärwerten.

Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse die Grenzen des gewählten Ansatzes. Die Genauigkeit des Systems hängt stark von der Qualität der Größer-Gleich-Vergleiche ab, da kleine Abweichungen der Ausgangswerte durch die aufeinanderfolgenden Subtraktionsschritte weitergegeben werden. Eine weitere Verbesserung der Binarität durch höhere Reaktionskoeffizienten ist nur eingeschränkt möglich, da diese zu numerischen Instabilitäten in der Simulation führen. Zudem benötigt das System aufgrund der sequentiellen Verarbeitung der Bits eine vergleichsweise lange Zeit, bis ein stabiler Zustand erreicht wird. Für eine praktische Anwendung wäre daher eine Optimierung der Reaktionsnetzwerke notwendig, um sowohl die Reaktionszeit als auch den Einfluss von Fehlern weiter zu reduzieren.

Insgesamt zeigt die Arbeit, dass sich ein Analog-Digital-Wandler prinzipiell mit chemischen Reaktionsnetzwerken realisieren lässt. Der entwickelte Ansatz ermöglicht eine zuverlässige Umwandlung von Konzentrationswerten in eine diskrete Binärdarstellung und bildet damit eine Grundlage für komplexere chemische Rechensysteme.

Literatur

- [1] CHEONG, Raymond ; RHEE, Alex ; WANG, Chiaochun J. ; NEMENMAN, Ilya ; LEVCHENKO, Andre: Information transduction capacity of noisy biochemical signaling networks. In: *science* 334 (2011), Nr. 6054, S. 354–358
- [2] DANIEL, Ramiz ; RUBENS, Jacob R. ; SARPESHKAR, Rahul ; LU, Timothy K.: Synthetic analog computation in living cells. In: *Nature* 497 (2013), Nr. 7451, S. 619–623
- [3] RUBENS, Jacob R. ; SELVAGGIO, Gianluca ; LU, Timothy K.: Synthetic mixed-signal computation in living cells. In: *Nature communications* 7 (2016), Nr. 1, S. 11658
- [4] GUET, Calin C. ; ELOWITZ, Michael B. ; HSING, Weihong ; LEIBLER, Stanislas: Combinatorial synthesis of genetic networks. In: *Science* 296 (2002), Nr. 5572, S. 1466–1470
- [5] HOOPS, Stefan ; SAHLE, Sven ; GAUGES, Ralph ; LEE, Christine ; PAHLE, Jürgen ; SIMUS, Natalia ; SINGHAL, Mudita ; XU, Liang ; MENDES, Pedro ; KUMMER, Ursula: COPASI—a complex pathway simulator. In: *Bioinformatics* 22 (2006), Nr. 24, S. 3067–3074
- [6] MAOR, Eli ; IFRAH, Georges: The Universal History of Numbers: From Pre-history to the Invention of the Computer. In: *The American Mathematical Monthly* 108 (2001), 04, S. 382. <http://dx.doi.org/10.2307/2695263>. – DOI 10.2307/2695263