Thomas Hinze

Friedrich-Schiller-Universität Jena Lehrstuhl Bioinformatik an der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät

thomas.hinze@uni-jena.de

15. April 2009

Biologisch inspiriertes Computing: Neue Impulse und Herausforderungen

- 1. Motivation und Einordnung
- 2. Konstruktion von Reaktionsnetzwerken durch künstliche Evolution
- 3. Design und Implementierung genetischer Schaltkreise
- 4. Regelbasiertes molekulares Programmieren
- 5. Quo vadis Biocomputing?



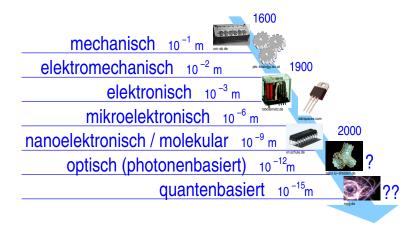






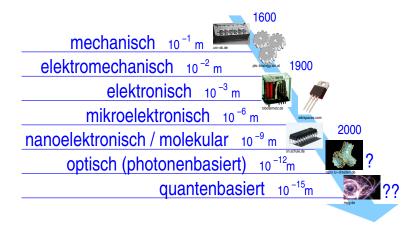


Arbeitsgrundlage für Rechnerarchitekturen



ingenieurtechnische Evolution

Arbeitsgrundlage für Rechnerarchitekturen



⇒ ingenieurtechnische Evolution

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- für den Fachmann gut verständlich

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- → Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich
- → offenbar erfolgreiche Strategie (Moore's law), aber ...

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- → Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich
- ⇒ offenbar erfolgreiche Strategie (Moore's law), aber ...

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- ⇒ Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- für den Fachmann gut verständlich

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- ⇒ Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung

- für den Fachmann gut verständlich

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- **⇒** Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich
- \Longrightarrow offenbar erfolgreiche Strategie (Moore's law), aber ...

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- ⇒ Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich
- \Longrightarrow offenbar erfolgreiche Strategie (Moore's law), aber ...

Typische Vorgehensweise

- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- **⇒** Konstruieren eines minimalistischen Rechners

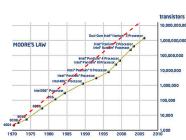
- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich
- ⇒ offenbar erfolgreiche Strategie (Moore's law), aber ...

Typische Vorgehensweise

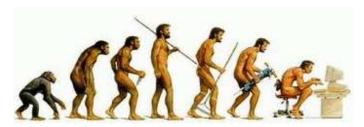
- Verstehen und Beherrschen eines physikalischen Prinzips
- Definition/Spezifikation modularer Funktionseinheiten (Operationen auf Speicherinhalten)
- Vernetzung zum System über wohldefinierte Schnittstellen
- ⇒ Konstruieren eines minimalistischen Rechners

- zentrale Prozesssteuerung
- adressierbare Speicher
- zuverlässig im Rahmen eng umgrenzter Spezifikation
- für den Fachmann gut verständlich





- kein übergeordneter Konstrukteur notwendig
- Evolutionstheorie
 - ---- fortlaufende Weiterentwicklung/Anpassung
- "Versuch und Irrtum"
 - --- Überleben der am besten Angepassten
- Aufgabe (heuristisch) lösen, ohne Verständnis entwickeln zu müssen



www.wordpress.com

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung
- Wachstum
- Fähigkeit zur Selbstreplikation (Fortpflanzung) und
- Autopoiese (Selbsterhaltung, Arterhaltung)
- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber Umgebung durch Redundanz/Fehlertoleranz)
- ⇒ Technische Systeme: nur ein Teil dieser Eigenschafter

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung

- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung
- Wachstum
- Fähigkeit zur Selbstreplikation (Fortpflanzung) und
- Autopoiese (Selbsterhaltung, Arterhaltung)
- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber Umgebung durch Redundanz/Fehlertoleranz)

⇒ Technische Systeme: nur ein Teil dieser Eigenschafter

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung

- Autopoiese (Selbsterhaltung, Arterhaltung)
- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung

- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung
- Wachstum

- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- Energieaustausch mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung
- Wachstum
- Fähigkeit zur Selbstreplikation (Fortpflanzung) und
- Autopoiese (Selbsterhaltung, Arterhaltung)
- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber Umgebung durch Redundanz/Fehlertoleranz)

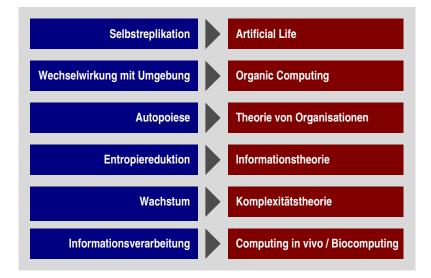
⇒ Technische Systeme: nur ein Teil dieser Eigenschafter

000000000

Jedes gesunde Lebewesen vereint folgende Merkmale:

- Abgrenzung von der Umgebung (stoffliche Grundlage)
- **Energieaustausch** mit der Umgebung
- Stoffaustausch mit der Umgebung
- Informationsverarbeitung
- Anpassung/Reaktion bei Veränderungen der Umgebung
- Wachstum
- Fähigkeit zur **Selbstreplikation** (Fortpflanzung) und
- **Autopoiese** (Selbsterhaltung, Arterhaltung)
- Entropiereduktion (innere Ordnung gegenüber Umgebung durch Redundanz/Fehlertoleranz)
- ⇒ Technische Systeme: nur ein Teil dieser Eigenschaften

Inspiration durch Eigenschaften des Lebens



- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Self Assembly Selbstorganisation nach Regeln
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing
 - komplexe Teamlösungen

- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Self Assembly Selbstorganisation nach Regeln
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing
 - komplexe Teamlösungen

- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing

- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen

- Amorphes/Organisches Computing

- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Self Assembly Selbstorganisation nach Regeln
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing
 - komplexe Teamlösungen

- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Self Assembly Selbstorganisation nach Regeln
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing
 - komplexe Teamlösungen

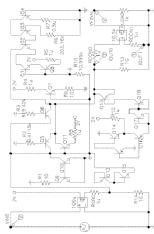
- Biomolekulares Computing
- Biologische Reaktionsnetzwerke als Recheneinheiten
 - chemische, metabolische und Zellsignal-Netzwerke
- Genetische Schaltkreise
 - konstruiert aus Genregulationsnetzwerken
- Membran- und zellbasiertes Computing
- Neuronale Netze Aufbau, Training, Anwendungen
- Self Assembly Selbstorganisation nach Regeln
- Evolutionäres Computing eine universelle Heuristik
- Amorphes/Organisches Computing
 - komplexe Teamlösungen

Typische Merkmale biologischer Rechner

- keine zentrale Steuerung
- assoziative Speicher
- Vielzahl autonom agierender Funktionseinheiten
- self-X Eigenschaften: self-organising, self-configuring, self-optimising, self-healing, self-protecting
- scheinbar funktionslose Bestandteile, die als Ballast mitrepliziert werden, aber Raum für Veränderungen bieten
- Funktionsweise schwer verständlich, nicht minimalistisch

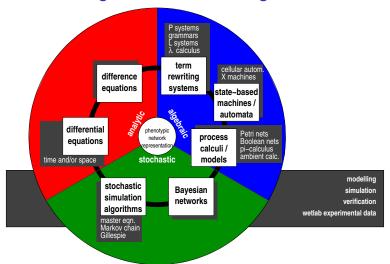
⇒ "Can biologists/engineers fix an evolved radio?"

- keine zentrale Steuerung
- assoziative Speicher
- Vielzahl autonom agierender Funktionseinheiten
- self-X Eigenschaften: self-organising, self-configuring, self-optimising, self-healing, self-protecting
- scheinbar funktionslose Bestandteile, die als Ballast mitrepliziert werden, aber Raum für Veränderungen bieten
- Funktionsweise schwer verständlich, nicht minimalistisch



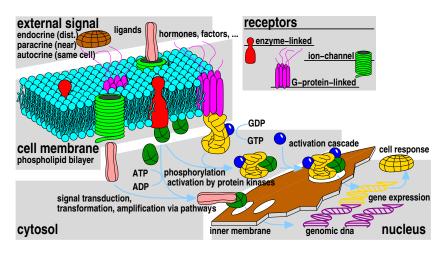
Artificially evolved cubic function circuit. Koza et al., 2003

⇒ "Can biologists/engineers fix an evolved radio?"



T. Hinze, S. Hayat, T. Lenser, N. Matsumaru, P. Dittrich. Hill Kinetics Meets P Systems. LNCS 4860:320-335, Springer. 2007

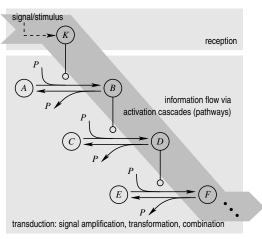
Signalverarbeitung in eukaryotischen Zellen



T. Hinze, T. Lenser, P. Dittrich. A Protein Substructure Based P System for Description and Analysis of Cell Signalling Networks. LNCS 4361:409-423, Springer, 2006

Informationsfluss in Zellsignalnetzwerken

- Vorhandensein/ Nichtvorhandensein komplex konstruierter Moleküle kodiert Information
- i.A. niedrige Molekülanzahl im System
- Enzyme als Trigger
- Aktivierungskaskaden durch schrittweise Phosphorylierung



T. Hinze, J. Decraene, G.G. Mitchell, T. Lenser, P. Dittrich, B. McMullin. Towards a Unified Approach for the Modelling, Analysis, and Simulation of Cell Signalling Networks. Submitted, 2009

Dynamisches Verhalten: Massenwirkungskinetik (I)

Beispielreaktion: $A + B \xrightarrow{k} C$

Reaktionsverlauf im homogenen Medium

Nichtelastische Kollisionen Z zwischen A und B produzieren C:

 $Z \sim c_{\text{A}} \text{ und } Z \sim c_{\text{R}}$

 $Z \sim c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$

 $v_{\rm C} = k \cdot c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$ mit Ratenkonstante k

 $rac{\mathrm{d}\, c_\mathrm{C}}{\mathrm{d}\, t} = k \cdot c_\mathrm{A} \cdot c_\mathrm{B}$ Differentialgleichung

Anfangsbedingung vorgegeben:

 $c_{\rm A}(0), c_{\rm B}(0), c_{\rm C}(0)$

Lösung der Differentialgleichung

Stoffkonzentrations-Zeitverlauf $c_{
m C}(t)$ für Reaktionsprodukt C

E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, H. Lehrach. Systems Biology in Practice. Wiley VCH, 2005



Beispielreaktion: $A + B \xrightarrow{k} C$

Reaktionsverlauf im homogenen Medium

Nichtelastische Kollisionen Z zwischen A und B produzieren C:

 $Z \sim c_{\rm A} \ {\sf und} \ Z \sim c_{\rm B}$

 $Z \sim c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$

 $v_{\rm C} = k \cdot c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$ mit Ratenkonstante k

 $\frac{\mathrm{d} c_{\mathrm{C}}}{\mathrm{d} t} = k \cdot c_{\mathrm{A}} \cdot c_{\mathrm{B}}$ Differentialgleichung

Anfangsbedingung vorgegeben:

 $c_{\rm A}(0), c_{\rm B}(0), c_{\rm C}(0)$

Lösung der Differentialgleichung:

Stoffkonzentrations-Zeitverlauf $c_{\rm C}(t)$ für Reaktionsprodukt C

E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, H. Lehrach. Systems Biology in Practice. Wiley VCH, 2005



Dynamisches Verhalten: Massenwirkungskinetik (I)

Beispielreaktion: $A + B \xrightarrow{k} C$

Reaktionsverlauf im homogenen Medium

Nichtelastische Kollisionen Z zwischen A und B produzieren C:

 $Z \sim c_{\text{A}} \text{ und } Z \sim c_{\text{R}}$

 $Z \sim c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$

 $v_{\rm C} = k \cdot c_{\rm A} \cdot c_{\rm B}$ mit Ratenkonstante k

 $\frac{d c_C}{dt} = k \cdot c_A \cdot c_B$ Differentialgleichung

Anfangsbedingung vorgegeben:

 $c_{\rm A}(0), c_{\rm B}(0), c_{\rm C}(0)$

Lösung der Differentialgleichung:

Stoffkonzentrations-Zeitverlauf $c_C(t)$ für Reaktionsprodukt C

E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, H. Lehrach. Systems Biology in Practice. Wiley VCH, 2005



Dynamisches Verhalten: Massenwirkungskinetik (II)

$$a_1S_1 + a_2S_2 + \ldots + a_pS_p \xrightarrow{k} b_1S_1 + b_2S_2 + \ldots + b_pS_p$$

führt zum Differentialgleichungssystem

$$\frac{\mathrm{d} c_{S_i}}{\mathrm{d} t} = v_{\text{production}} - v_{\text{consumption}}$$

$$= k \cdot (b_i - a_i) \cdot \prod_{i=1}^{p} c_{S_i}^{a_i} \quad \text{mit} \quad i = 1, \dots, p$$

Das heißt für vorheriges Beispiel $A + B \longrightarrow C$:

$$1A + 1B + 0C \longrightarrow 0A + 0B + 1C$$

$$\begin{array}{lcl} c_A'(t) & = & k \cdot (0-1) \cdot c_A^1(t) \cdot c_B^1(t) \cdot c_C^0(t) & = & -k \cdot c_A(t) \cdot c_B(t) \\ c_B'(t) & = & k \cdot (0-1) \cdot c_A^1(t) \cdot c_B^1(t) \cdot c_C^0(t) & = & -k \cdot c_A(t) \cdot c_B(t) \\ c_C'(t) & = & k \cdot (1-0) \cdot c_A^1(t) \cdot c_B^1(t) \cdot c_C^0(t) & = & k \cdot c_A(t) \cdot c_B(t) \end{array}$$

Dynamisches Verhalten: Massenwirkungskinetik (II)

$$a_1S_1 + a_2S_2 + \ldots + a_pS_p \xrightarrow{k} b_1S_1 + b_2S_2 + \ldots + b_pS_p$$

führt zum Differentialgleichungssystem

$$\frac{\mathrm{d} c_{S_i}}{\mathrm{d} t} = v_{\text{production}} - v_{\text{consumption}}$$

$$= k \cdot (b_i - a_i) \cdot \prod_{i=1}^{p} c_{S_i}^{a_i} \quad \text{mit} \quad i = 1, \dots, p$$

Das heißt für vorheriges Beispiel $A + B \longrightarrow C$:

$$1A + 1B + 0C \longrightarrow 0A + 0B + 1C$$

$$c'_{A}(t) = k \cdot (0-1) \cdot c^{1}_{A}(t) \cdot c^{1}_{B}(t) \cdot c^{0}_{C}(t) = -k \cdot c_{A}(t) \cdot c_{B}(t)$$

$$c'_B(t) = k \cdot (0-1) \cdot c^1_A(t) \cdot c^1_B(t) \cdot c^0_C(t) = -k \cdot c_A(t) \cdot c_B(t)$$

$$c'_{C}(t) = k \cdot (1-0) \cdot c^{1}_{A}(t) \cdot c^{1}_{B}(t) \cdot c^{0}_{C}(t) = k \cdot c_{A}(t) \cdot c_{B}(t)$$

Dynamisches Verhalten: Massenwirkungskinetik (III)

Erweiterung auf r Reaktionen durch Aufsummieren

Beschreibung des dyn. Verhaltens durch DGL-System:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{S}_{i}}}{\mathrm{d}t} = \sum_{h=1}^{r} \left(k_{h} \cdot (b_{i,h} - a_{i,h}) \cdot \prod_{j=1}^{p} c_{\mathrm{S}_{j}}^{a_{j,h}} \right) \quad \text{mit} \quad i = 1, \dots, p$$

Massenwirkungskinetik: Beispielsystem

$$2A + 0B \xrightarrow{k_1} 0A + 1B$$

Differentialgleichungssystem

$$\frac{d c_A}{d t} = -2 \cdot k_1 \cdot c_A^2$$

$$\frac{d c_B}{d t} = k_1 \cdot c_A^2$$

| A | (A) (O) = 24 | B | B | (O) = 0

Analytische Lösung

$$c_A(t) = \left(2k_1t + rac{1}{c_A(0)}
ight)^{-1} ext{ gdw.} ext{ } c_A(0) > 0 ext{ sonst } c_A(t) = 0$$
 $c_B(t) = \left(-2\left(2k_1t + rac{1}{c_A(0)}
ight)
ight)^{-1} + rac{c_A(0)}{2} + c_B(0)$

T. Hinze, M. Sturm. Rechnen mit DNA: Eine Einführung in Theorie und Praxis. Oldenbourg, 2004

Reaktionskinetiken mit und ohne Sättigung

Kinetik	Aktivierung (Reaktionsrate)	Hemmung (Reaktionsrate)
Massenwirkung (keine Sättigung)	v = $k \cdot c_S$	_
Michaelis-Menten (Sättigung)	reactant conc. ISI $v = k \cdot \frac{c_S}{T + c_S}$	$v = k \cdot \left(1 - \frac{c_S}{T + c_S}\right)$
Hill (höh. Ordn.) (Sättigung)	v = $k \cdot \frac{c_S^n}{1 + c_S^n}$	$v = k \cdot \left(1 - \frac{c_S^n}{T + c_S^n}\right)$

- Michaelis-Menten: typische Enzymkinetik
- Hill-Kinetik höherer Ordnung ($n \ge 2$): Genexpression
- Michaelis-Menten und Hill rückführbar auf Massenwirkung

K.A. Connors. Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution. Wiley VCH, 1990

Künstliche Evolution von Reaktionsnetzwerken: Idee

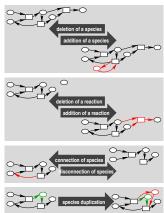
Operatoren für Strukturevolution (Topologie)

- Hinzufügen/Löschen einer Spezies
- Hinzufügen/Löschen einer Reaktion
- Vorhandene Spezies in Reaktion einbinden/daraus entfernen
- Duplizieren einer Spezies

Operatoren für Parameteranpassung

 Mutation zufällig ausgewählter Ratenkonstanten durch Addition einer Gauss-Variablen

maximale Netzwerkgröße vorgebbar



P. Dittrich, T. Hinze, B. Ibrahim, T. Lenser, N. Matsumaru, Hierarchically Evolvable Components for Complex Systems: Biologically Inspired Algorithmic Design, In J. Jost, D. Helbing, H. Kantz, A. Deutsch (Eds.), Proc. ECCS2007, pp. 85-89, ACM, 2007

Prinzip der Netzwerkevolution in silico

Bausteine: Spezies, Reaktionen zwischen Spezies,

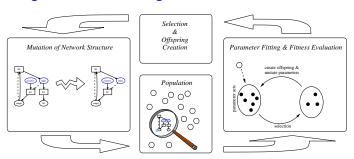
kinetische Parameter

Mutationen: zufällige Parameteränderungen (Parameterevolution),

Species+, Spezies-, Reaktion+, Reaktion- (Strukturevolution)

Zielfunktion: Konzentrations-Zeit-Verlauf einer Ausgabespezies

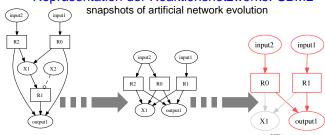
Zweistufiger evolutionärer Algorithmus



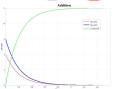
T. Lenser, T. Hinze, B. Ibrahim, P. Dittrich. Towards Evolutionary Network Reconstruction Tools for Systems Biology. LNCS 4447:132-142. Springer, 2007

Beispiel 1: Addition nichtnegativer reeller Zahlen

Repräsentation der Reaktionsnetzwerke: SBML

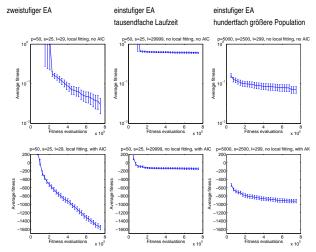


- R0, R1, R2: Reaktionen
- input1, input2, output1: feste Spezies (nicht entfernbar)
- X1, X2: Hilfsspezies
- Fitnessmaß: Konzentration output1 im stationären Zustand



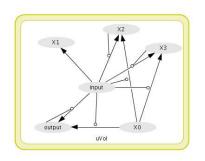
Beispiel 2: Evolution eines Kubikwurzel-Netzwerks

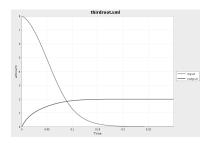
Fitnessverläufe unter verschiedenen Experimentierbedingungen:



T. Lenser, T. Hinze, B. Ibrahim, P. Dittrich. Towards Evolutionary Network Reconstruction Tools for Systems Biology. LNCS 4447:132-142, Springer, 2007

Bestes Ergebnisnetzwerk berechnet Kubikwurzel exakt

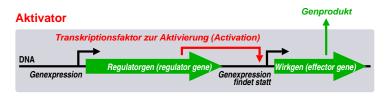


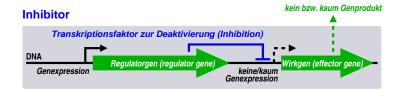


T. Lenser, T. Hinze, B. Ibrahim, P. Dittrich. Towards Evolutionary Network Reconstruction Tools for Systems Biology. LNCS 4447:132-142, Springer, 2007

Bausteine genetischer Schaltkreise

Positive und negative Genregulation





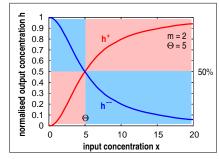
Rückkopplungen:

Genprodukte können ihrerseits Transkriptionsfaktoren sein.

Hill-Kinetik – Sigmoidale Übertragungsfunktionen

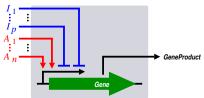
- Übertragungsverhalten jedes Aktivators und Inhibitors:
- Eingangskonzentration zu Geschwindigkeit v der Genexpression: (Schwellwert)Funktionen h⁺, h⁻: ℝ × ℝ × ℕ → ℝ
- x ≥ 0 Konzentration des Transkriptionsfaktors
- $m \in \mathbb{N}_+$: Hill-Koeffizient
- Θ > 0: Schwellwert (50%-Niveau)

Aktivierung (upregulation) $h^+(x, \Theta, m) = \frac{x^m}{x^m + \Theta^m}$ Inhibition (downregulation) $h^-(x, \Theta, m) = 1 - h^+(x, \Theta, m)$



Hill-Kinetik – Komposition von Netzwerkmodellen

- mehrere zusammenwirkende Transkriptionsfaktoren beeinflussen Genexpression
- Aktivatoren A_i , Inhibitoren I_j und konst. Faktor $c_1 > 0$: bestimmen **Erzeugungsrate** des **Genprodukts**
- zusätzliche Annahme einer linearen (spont.) Zerfallsrate
 c₂ · [GeneProduct] mit c₂ > 0
- Differentialgleichung für zugehöriges Genprodukt:



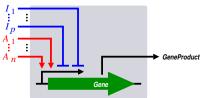
$$\frac{d[GeneProduct]}{dt} = ProductionRate - c_2[GeneProduct]$$

$$= c_1 \cdot h^+(A_1, \Theta_{A_1}, m) \cdot \dots \cdot h^+(A_n, \Theta_{A_n}, m) \cdot \dots \cdot (1 - h^+(I_1, \Theta_{I_1}, m) \cdot \dots \cdot h^+(I_p, \Theta_{I_p}, m))$$

$$-c_2 \cdot [GeneProduct]$$

Hill-Kinetik – Komposition von Netzwerkmodellen

- mehrere zusammenwirkende Transkriptionsfaktoren beeinflussen Genexpression
- Aktivatoren A_i , Inhibitoren I_j und konst. Faktor $c_1 > 0$: bestimmen **Erzeugungsrate** des **Genprodukts**
- zusätzliche Annahme einer linearen (spont.) Zerfallsrate
 c₂ · [GeneProduct] mit c₂ > 0
- Differentialgleichung für zugehöriges Genprodukt:



$$\frac{d[GeneProduct]}{dt} = ProductionRate - c_2[GeneProduct]$$

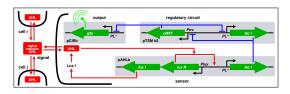
$$= c_1 \cdot h^+(A_1, \Theta_{A_1}, m) \cdot \dots \cdot h^+(A_n, \Theta_{A_n}, m) \cdot (1 - h^+(I_1, \Theta_{I_1}, m) \cdot \dots \cdot h^+(I_p, \Theta_{I_p}, m))$$

$$-c_2 \cdot [GeneProduct]$$

Quorum Sensing via AHL

Quorum sensing (Autoinduktion)

- interzelluläre Kommunikation zwischen Bakterien
- Steuerung der Genexpression durch Dichte einer Bakterien-Population, z.B. bei Vibrio fischeri



- Signalmolekül

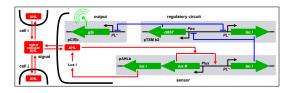
AHI

M. Miller, B. Bassler, Quorum sensing in bacteria, Annu, Rev. Microbiol, 55:165-199, 2001

Quorum Sensing via AHL

Quorum sensing (Autoinduktion)

- interzelluläre Kommunikation zwischen Bakterien
- Steuerung der Genexpression durch Dichte einer Bakterien-Population, z.B. bei Vibrio fischeri



AHL (N-acyl homoserine lactone)

- Signalmolekül
- chemischer Abbau in Stunden
- erzeugt und freigesetzt durch Bakterien
- Genexpression gfp ab Mindestkonzentration

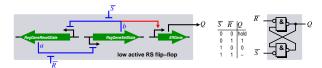
AHL

M. Miller, B. Bassler. Quorum sensing in bacteria. Annu. Rev. Microbiol. 55:165-199, 2001

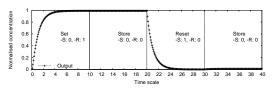
RS-Flip-Flop mittels Genexpression

Eingabe: Konz. der Transkriptionsfaktoren S, R

Ausgabe: Konzentration des Genprodukts Q



dyn. Verhalten dargestellt für m = 2, $\Theta_j = 0.1$, $j \in \{a, b, \overline{R}, \overline{S}\}$



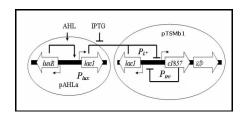
$$\dot{a} = 1 - h^{+}(b, \Theta_{b}, m) \cdot h^{-}(\overline{S}, \Theta_{\overline{S}}, m) - a$$

$$\dot{b} = 1 - h^{+}(a, \Theta_{a}, m) \cdot h^{-}(\overline{R}, \Theta_{\overline{R}}, m) - b$$

$$\dot{Q} = h^{+}(b, \Theta_{b}, m) \cdot h^{-}(\overline{S}, \Theta_{\overline{S}}, m) - Q$$

Einbettung RS-Flip-Flop in Vibrio fischeri

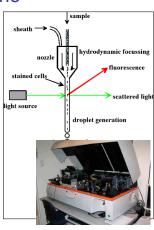
- Kodierung aller benötigten Gene auf konstruiertem Plasmid
- Eingabesignale: AHL und IPTG, Ausgabesignal: green fluorescent protein (gfp)
- Messung der *gfp*-Konzentration mittels Durchflusszytometrie



T. Hinze, S. Hayat, T. Lenser, N. Matsumaru, P. Dittrich. Biosignal-Based Computing by AHL Induced Synthetic Gene Regulatory Networks. IEEE Engineering in Medicine and Biology 1:162-169, INSTICC, 2008

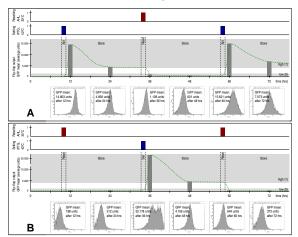
Durchflusszytometrie

- Methode zum zerstörungsfreien Zählen chemisch markierter Partikel
- Partikel gebündelt in Strömung
- Messpunkt umgeben von lichtaussendenden Laserdetektoren
- Lichtstrahl durch Partikel abgelenkt
- Fluoreszenzmarkierung an Partikeln bewirkt Lichtaussendung anderer Wellenlänge
- Quantifizierung der gfp-Menge
- benutztes Zytometer:
 Becton Dickinson LSR II (488nm Laser)



www.ncifcrf.gov

Experimentelle Ergebnisse in vivo



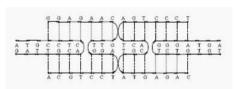
Wiederholtes Setzen und Rücksetzen des RS-Flip-Flops. Zellen wurden inkubiert mit den Eingabesignalen für jeweils 12 Stunden, gefolgt von 12 weiteren Stunden ohne Eingabesignale (Store). Abbildung zeigt dreimaliges Umschalten des RS-Flip-Flops über 72 Stunden aus zwei verschiedenen Initialkonfigurationen heraus (A und B)

S. Hayat, T. Hinze. Toward integration of in vivo molecular computing devices: successes and challenges. HFSP Journal 2(5):239-243, 2008

Double Crossover Tiles

- universelle, standardisierte, aufeinander abgestimmte DNA Tiles
- jedes Tile strukturell stabil, besteht aus 4 Einzelsträngen
- vier Andockmöglichkeiten für benachbarte Double Crossover Tiles
- entsprechende sticky-Enden ermöglichen kontextabhängiges Anlagern
- Entstehen langer Einzelstränge
- Rotation und Spiegelung beim Anlagern ausgeschlossen

Beispiel

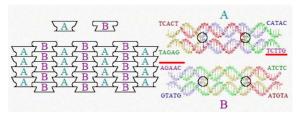


Quelle: Yan Zeng. DNA Computing. CS662, 2007

DNA/RNA self-assembly

Idee

- Rechnen durch autonome Anordnung von DNA oder RNA Tiles
- Prinzip der Selbstorganisation:
- Tiles ("Puzzlesteine") gemeinsam in wässrige Lösung gegeben (viele Kopien)
- anschließend Hybridisierung unter Zugabe von Ligase
- Auswertung der daraus hervorgegangenen DNA/RNA-Strukturen (1D, 2D, 3D)

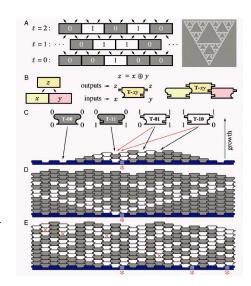


Double crossover tiles: Winfree, Rothemund, Wang, DNA Computing by Self-Assembly, Caltech, 2003

Beispiel: Sierpinski XOR-Dreiecke

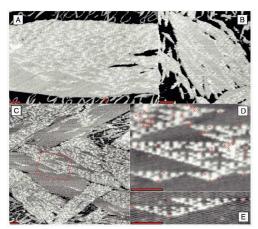
- zellulärer Automat emuliert hintereinandergeschaltete XOR-Operationen
- Anwendung: z.B. one time pad (Kryptographie, sicherer Code)
- Hybridisationsfehler:< 1%

P.W.K. Rothemund, N. Papadakis, E. Winfree. Algorithmic Self-Assembly of DNA Sierpinski Triangles. PLoS Biology 2(12):2041-2053, 2004



Beispiel: Sierpinski XOR-Dreiecke

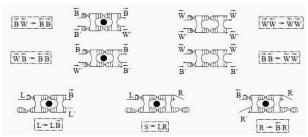
elektronenmikroskopische Aufnahmen, x: Anordnungsfehler



P.W.K. Rothemund, N. Papadakis, E. Winfree. Algorithmic Self-Assembly of DNA Sierpinski Triangles. PLoS Biology 2(12):2041-2053, 2004

Regelbasiertes mol. Programmieren: Universalität (I)

- Emulation von Chomsky-Grammatiken (Typ0), mithin Generation rekursiv aufzählbarer formaler Sprachen (= Turing-Universalität)
- Chomsky-Grammatik hierzu in Kuroda-Normalform überführen ($AB \to CD$, $A \to BC$, $A \to a$, $A \to \varepsilon$)
- vielen Startsymbol-Andockstellen vorgeben, Sprache "wachsen lassen"

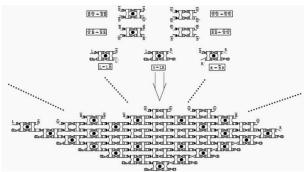


P.W.K. Rothemund, E. Winfree. The Program-Size Complexity of Self-Assembled Squares. ACM Symposium on Theory of Computing, 2000

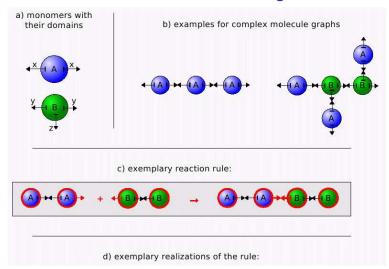
Regelbasiertes mol. Programmieren: Universalität (II)

Aus jeder vorgegebenen Startsymbol-Andockstelle kann ein Wort der Sprache wachsen,

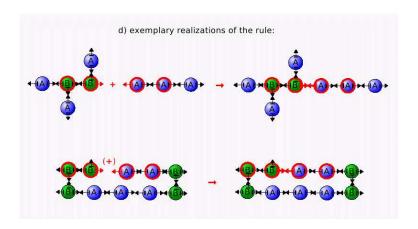
Auslesen z.B. durch Fluoreszenzstoffe, die in all jene Tiles eingelagert werden, die Terminalsymbole hervorbringen aufwendige Einzelmolekülanalyse erforderlich



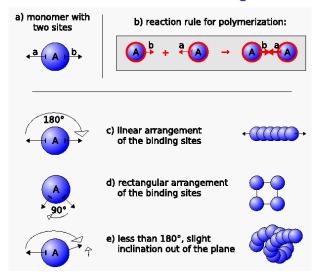
P.W.K. Rothemund, E. Winfree. The Program-Size Complexity of Self-Assembled Squares. ACM Symposium on Theory of Computing. 2000

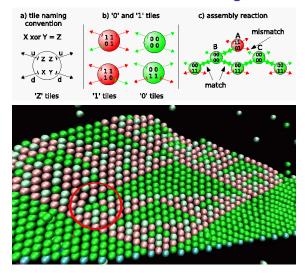


G. Grünert, B. Ibrahim, T. Lenser, T. Hinze, P. Dittrich. Rule-Based Modeling in Space. Submitted, 2009

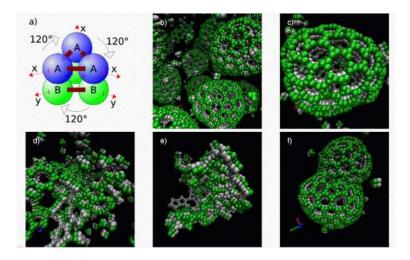


G. Grünert, B. Ibrahim, T. Lenser, T. Hinze, P. Dittrich. Rule-Based Modeling in Space. Submitted, 2009





G. Grünert, B. Ibrahim, T. Lenser, T. Hinze, P. Dittrich, Rule-Based Modeling in Space, Submitted, 2009



G. Grünert, B. Ibrahim, T. Lenser, T. Hinze, P. Dittrich. Rule-Based Modeling in Space. Submitted, 2009

These

Universelles biologisch inspiriertes Computing



Strukturdynamik auf molekularer bis makroskopischer Ebene

Diskussion

- Wie lässt sich Strukturdynamik effektiv in Rechnerarchitekturen abbilden?
- Wie flexibel sind FPGAs in dieser Hinsicht?
- Welche technischen Möglichkeiten gibt es, die feste Verdrahtung zwischen Schaltungskomponenten durch flexible Elemente zu ersetzen?
- Was ist eine sinnvolle Granularität (Funktionsumfang, Komplexität) interagierender Komponenten?
- Wieviel Redundanz benötigt man für fehlersichere Systeme?
- ...???