

Signal Storage in Metabolic Pathways: The ASIA Element

Speicherung in Stoffwechselprozessen: Das ASIA-Element

Johannes W. Dietrich

Medizinische Klinik, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, D-80336 München, Germany

Storage of information is a widely found phenomenon in biology. Well-known types are the connectionistic types of neural networks [Medler 1998] and digital storage in the genetic code [Hayes 1998].

Control processes in metabolic and endocrine systems are materialized in a third way. Transmission and processing of information occur in an analog mode while the characteristics of parallel subsystems (as single cells of an endocrine organ or molecules of an enzyme) add up to behave like a single unit.

Anyhow, in these analog systems exists a demand to store information, for instance to compensate for short-term noise within the system or its environment or to extend the aftereffects of control pulses.

These requirements could be met by means of an analog signal memory element that complies with the following demands:

- Retaining the information with given time constants.
- Automatic extinction of obsolete signals.
- Linear dependence of the system's response from input signals to prevent distortion effects.

The Model

Based on compartment-analytical foundations [Glaser 1986] a system was modelled, whose output is dependent on input signals and its own level (Fig. 1).

Let $y(t)$ be the current output signal, $x(t)$ an input signal, α a gain factor for input and β a gain factor for output extinction.

Then the change rate for $y(t)$ is given by

In lebenden Systemen ist die Speicherung von Information weitverbreitet. Als bekannte Grundtypen seien konnektionistische Modelle wie neuronale Netze [Medler 1998] und die digitale Speicherung im genetischen Code [Hayes 1998] genannt.

Steuerungsprozesse in Stoffwechsel und Endokrinium sind auf eine dritte Weise realisiert. Informationsübertragung und -verarbeitung erfolgen analog, und parallele Untersysteme (z. B. Einzelzellen eines endokrinen Organs oder Moleküle eines Enzyms) wirken wie eine Einheit zusammen.

Gleichwohl besteht auch in solchen analogen Systemen ein Bedarf, Informationen zu speichern, sei es zum Ausgleich kurzfristiger stochastischer Schwankungen innerhalb und außerhalb des Systems oder zur verlängerten Nachwirkung von Steuerimpulsen.

Dafür ist ein analoger Signalspeicher erforderlich, der die folgenden Anforderungen erfüllt:

- Behalten der Informationen mit vorgegebenen Zeitkonstanten.
- Automatische Löschung veralteter Signale.
- Lineare Abhängigkeit der Ausgangsgröße vom Eingangssignal zur Vermeidung von Verzerrungen.

Das Modell

Mit Hilfe eines Compartment-analytischen Ansatzes [Glaser 1986] wurde ein System modelliert, dessen Ausgangsgröße von einem externen Eingangssignal und ihrem eigenen Niveau abhängt (Fig. 1), wobei mit $y(t)$ die Ausgangsgröße, mit $x(t)$ das Eingangssignal, mit α ein Verstärkungsfaktor für das Eingangssignal und mit β ein Verstärkungsfaktor für die Signal-Löschung bezeichnet werden. Die Änderungsrate der Ausgangsgröße ist dann gegeben durch

$$\frac{dy}{dt} = \alpha x(t) - \beta y(t) \quad (1)$$

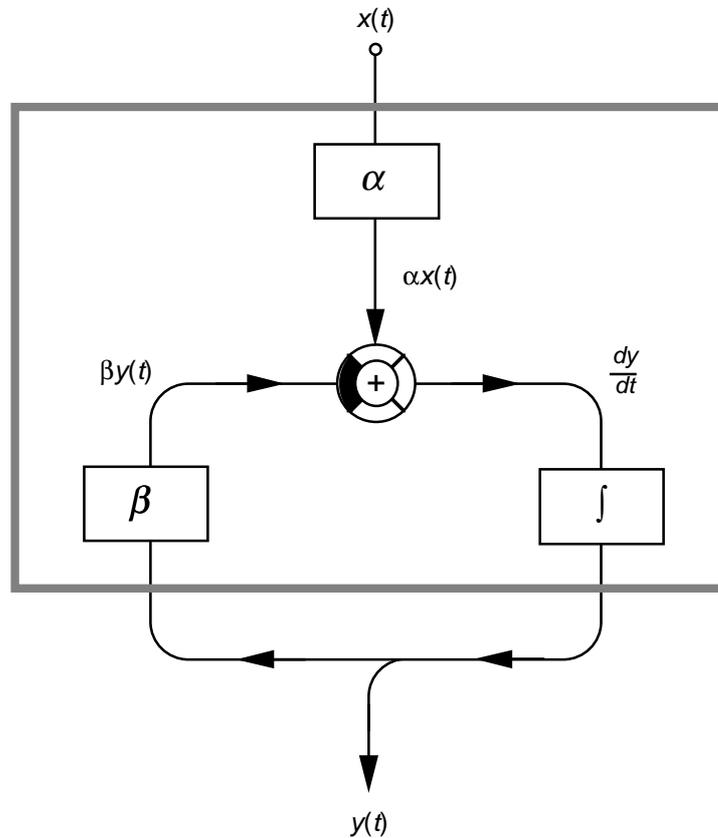


Fig. 1: Information processing structure (IPS) of the model
Wirkungsgefüge des Modells

In the special case of pure degradation we can write eqn. 1 with $x(t) = 0$ as

Im Sonderfalle des reinen Abbaus können wir Gl. 1 mit $x(t) = 0$ als

$$\frac{dy}{dt} = -\beta y(t) \quad (2)$$

formulieren.

By variable separation and integration we get

Durch Variablentrennung und Integration erhalten wir

$$\int \frac{dy}{y} = - \int \beta dt \quad (3)$$

As

Da gilt:

$$\int \frac{1}{x} dx = \ln |x| + c \quad (4)$$

we obtain

resultiert

$$\begin{aligned} \ln y &= -\beta t + K_1 \\ \Rightarrow y &= e^{-\beta t + K_1} = e^{-\beta t} e^{K_1} \end{aligned} \quad (5)$$

By setting

Wenn wir

$$K_2 = e^{K_1} \quad (6)$$

we get

setzen, erhalten wir

$$y = K_2 e^{-\beta t} \quad (7)$$

as general solution of the differential equation 2. The system's initial conditions are now contained in K_2 .

als allgemeine Lösung der Differentialgleichung 2. Die Anfangsbedingungen des Systems sind in K_2 enthalten.

This becomes obvious, if we set $t = 0$:

Das wird offensichtlich, wenn wir $t = 0$ setzen:

$$y_0 = K_2 e^0 = K_2 \quad (8)$$

From this

Daraus folgt

$$y = y_0 e^{-\beta t} \quad (9)$$

follows as particular solution (Fig. 2).

als partikuläre Lösung (Fig. 2).

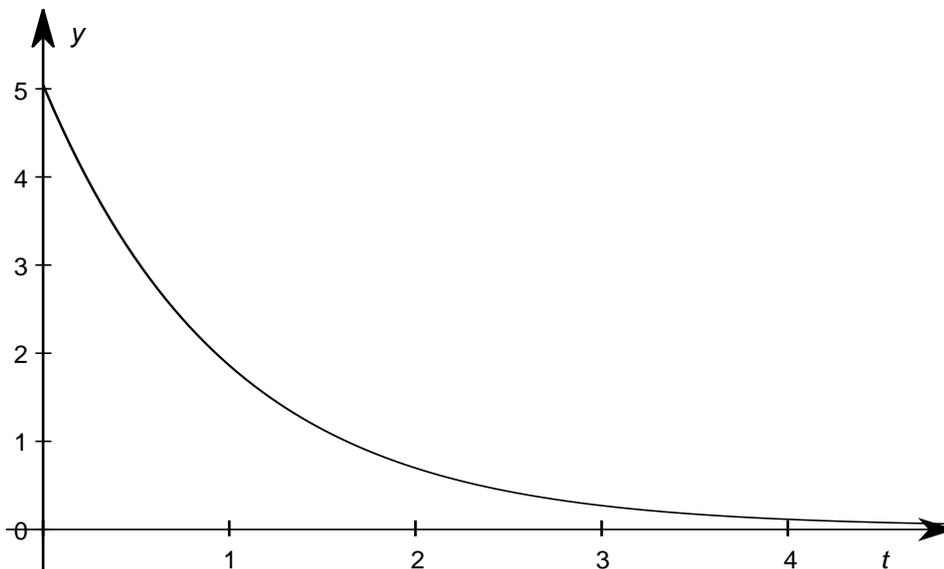


Fig. 2: Scenario with pure degradation
Situation des reinen Abbaus

For the more general case that the input signal is not zero we have to consider both composition and degradation of the output variable.

By variation of the constant the variable K_2 in equation 7 can be considered as a function of the time with

$$\frac{dy}{dt} = -K_2 \beta e^{-\beta t} + e^{-\beta t} \frac{dK_2}{dt} \quad (10)$$

Substituting equations 7 and 10 in 1 we get

Im allgemeineren Falle, daß ein von Null verschiedenes Eingangssignal anliegt, muß das Gleichungssystem so erweitert werden, daß sowohl Auf- als auch Abbau berücksichtigt werden.
Durch Variation der Konstanten soll K_2 in Gl. 7 als Funktion der Zeit mit

$$\frac{dK_2}{dt} = \alpha x(t) e^{\beta t} \quad (11)$$

After variable separation and integration this results in

Nach Variablentrennung und beidseitiger Integration ergibt sich

$$\int dK_2 = \int \alpha x(t) e^{\beta t} dt$$

$$\Rightarrow K_2 = \frac{\alpha x(t)}{\beta} e^{\beta t} + K_3 \quad (12)$$

Substituting equation 12 in equation 7 yields its general solution

Einsetzen von Gl. 12 in Gl. 7 ergibt deren allgemeine Lösung:

$$y = \left(\frac{\alpha x(t)}{\beta} e^{\beta t} + K_3 \right) e^{-\beta t} = \frac{\alpha x(t)}{\beta} + K_3 e^{-\beta t} \quad (13)$$

K_3 now contains the initial conditions y_0 of the system.

In the equifinal state the IPS's behaviour will converge to

K_3 enthält nun die Anfangsbedingungen y_0 des Systems.

Im Äquifinium konvergiert das Verhalten des Wirkungsgefüges dann gegen

$$y_\infty = \frac{\alpha x(t)}{\beta} \quad (14)$$

(Fig. 3).

(Fig. 3).

The response to periodic input signals is with

Die Antwort auf periodische Eingangssignale hängt nach

$$Y(\omega) = \frac{\alpha}{\omega + \beta} X(\omega) \quad (15)$$

depend from the input frequency.

von der Frequenz des Eingangssignals ab.

In the biological context $y(t)$ represents the concentration of a signal carrier, while $x(t)$ depicts its secretion rate. Therefore due to physical reasons α must have the dimension of a reciprocal volume. As the exponent of equations 9 and 13 must be a pure number, β has the dimension of a reciprocal time.

Da $y(t)$ in der biologischen Realisierung die Konzentration eines Signalstoffes und $x(t)$ seine Sekretionsrate darstellen, muß α die Dimension eines reziproken Volumens haben. Der Exponent von Gl. 9 und 13 muß aus physikalischen Gründen eine reine Zahl sein, daher nimmt β die Dimension einer reziproken Zeit an.

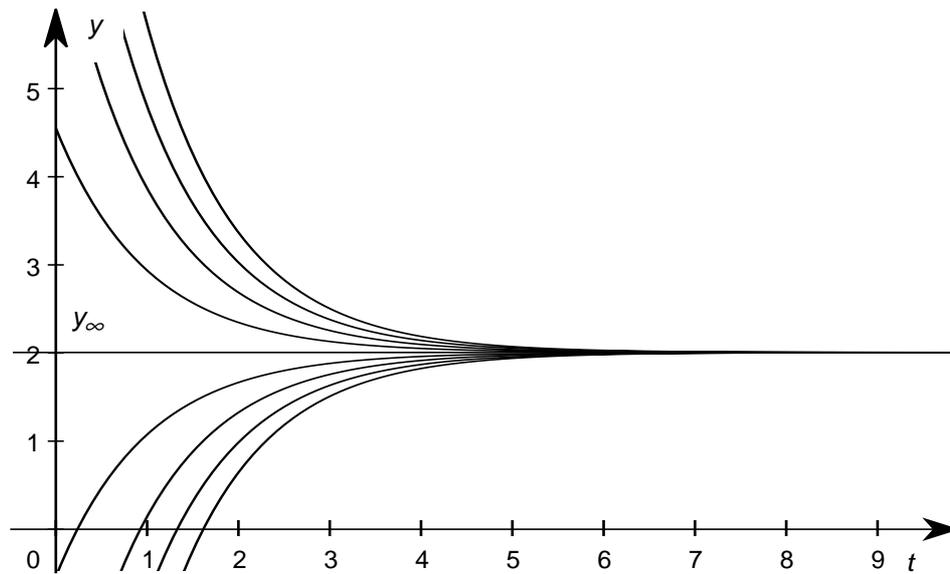


Fig. 3: Composition and degradation
Aufbau und Abbau

Results

At every time t the system's response is with the slope α/β linearly dependent from the input signal $x(t)$ (Fig. 4).

In the equilibrium there is no axis intercept, in a transitional state $K_3 e^{-\beta t}$ is added to the response.

Ergebnisse

Zu jedem Zeitpunkt t hängt die Antwort des Systems mit der Steigung α/β linear vom Eingangssignal $x(t)$ ab (Fig. 4).

Im Gleichgewichtszustand gilt diese Beziehung ohne einen Achsenabschnitt. Wenn sich das System in einer Übergangsphase befindet, wird der Ausgang aber noch durch $K_3 e^{-\beta t}$ überlagert.

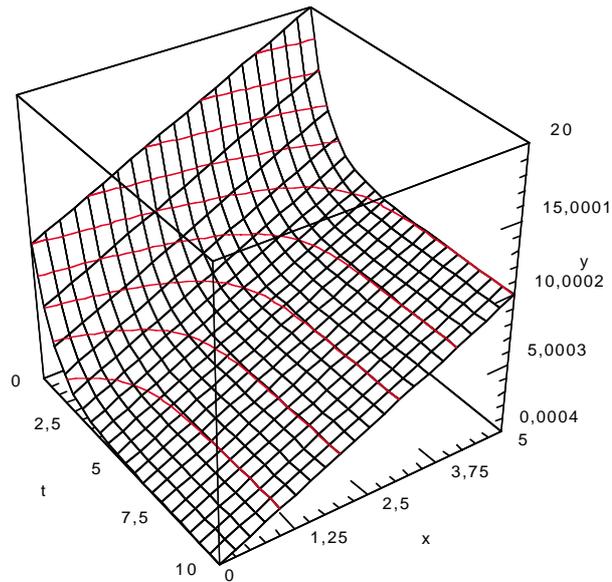


Fig. 4: Degradation in dependence of time and input signal
 Abbau in Abhängigkeit von Zeit und Eingangssignal

The Signal is kept with a constant first order time constant

Das Signal wird mit einer konstanten Zeitkonstante erster Ordnung

$$\tau_1 = \frac{1}{\beta} \quad (16)$$

τ_1 corresponds to the time, in which the signal falls to its e th part. Continuously obsolete signals are deleted. They get lost with the disappearance rate

behalten. τ_1 entspricht der Zeit, bis zu der das Signal auf seinen e -ten Teil abgefallen ist. Kontinuierlich werden veraltete Signale gelöscht. Diese gehen mit der Rate

$$\frac{dy_D}{dt} = \beta y(t) \quad (17)$$

After substitution of equation 9 and integration we obtain the signals that have already been disappeared at the time t .

verloren. Nach Einsetzen von Gl. 9 und Integration erhalten wir die zum Zeitpunkte t bereits verschwundenen Signale

$$y_D = -y_0 e^{-\beta t} + C \quad (18)$$

In the initial state $t=0$ there can no information have been deleted. Therefore, the integration constant C proves to be identical to y_0 , so that equation 18 can be written as:

Da zur Zeit $t=0$ noch keine Information gelöscht worden sein kann, ist die Integrationskonstante C dem Anfangszustand y_0 des Systems identisch, so daß Gl. 18 auch in der Form

$$y_D = y_0(1 - e^{-\beta t}) \quad (19)$$

geschrieben werden kann.

Disussion

With these properties the system satisfies all demands for a biological signal memory element stated in the introduction. It is striking that signal storage and extinction are in principal aspects realized in a way analog to the dynamics of human short-time and long-term memory [Frank 1996].

Such elements prove to be suitable to temporarily store analog signals due to an intrinsic adjustment process.

These types of „analog signal memory with intrinsic adjustment“ (ASIA elements) are of special significance for the materialization of complex signalling chains. While ensuring the stability of feedback control systems against high frequency disturbance factors and fast oscillations [Ebel 1982] by acting as 1st order time delay processes (PT_1 systems with $\tau_1=1/\beta$), serially arranged ASIA elements can build up oscillatory systems, if their parameters are of certain dimension [Röhler 1973], thus contributing to the emergence of biological rhythms.

Indeed, ASIA elements are common in physiology. They act as basic organisation structures for intracellular, intercellular and transcellular communication processes in the signal metabolism. Among other things they ensure the stability of endocrine feedback control systems as they help to attenuate oscillations.

Nevertheless, they are not essential for matter-dependent signal transfer. Control of the pituitary's action by means of hypothalamic releasing factors, for instance, occurs without contribution of memory elements.

In Table 1 a small selection of essential ASIA elements is listed together with the respective constants.

Diskussion

Mit seinen oben dargestellten Eigenschaften erfüllt das System alle drei einleitend genannten Anforderungen an einen biologischen Signalspeicher. Es fällt auf, daß Speicherung und Vergessen in grundsätzlicher Hinsicht ganz analog zur Dynamik des menschlichen Kurz- und Langzeitgedächtnis verlaufen [Frank 1996].

Ein sogartetes Element erweist sich damit kraft eines intrinsichen Ausgleichsprozesses als geeignet zur zeitlich begrenzten Speicherung analog realisierter biologischer Signale.

Diese „analogen Signalspeicher mit innerem Ausgleich“ (ASIA-Elemente) haben eine besondere Bedeutung in der Realisierung komplexer Signalketten. Einerseits tragen sie als Verzögerungsglieder 1. Ordnung (PT_1 -Systeme mit $\tau_1=1/\beta$) zur Stabilität von Regelkreisen gegenüber höherfrequenten Störgrößen und raschen Regelschwingungen bei [Ebel 1982], andererseits können durch die Serienschaltung von ASIA-Elementen bei geeigneter Dimensionierung der Parameter auch schwingungsfähige Systeme entstehen [Röhler 1973], die zur Entstehung biologischer Rhythmen beitragen.

In der Tat sind ASIA-Elemente in der Physiologie weit verbreitet, ja sie stellen grundlegende Organisationsstrukturen für intra-, inter- und transzelluläre Kommunikationsprozesse im Signalstoffwechsel dar. Sie tragen unter anderem wesentlich zur Stabilität endokriner Regelkreise bei, indem sie helfen, Regelschwingungen abzdämpfen.

Dennoch stellen sie keine notwendigen Prinzipien der stoffgebundenen Signalübertragung dar. So wird die Ansteuerung des Hypophysenvorderlappens durch hypothalamische Releasingfaktoren beispielsweise ohne die Beteiligung von Signalspeichern realisiert.

Eine kleine Auswahl wichtiger ASIA-Elemente ist mit den jeweiligen Konstanten in Tab. 1 wiedergegeben.

Table 1: Properties of selected ASIA elements
 Tabelle 1: Eigenschaften ausgewählter ASIA-Elemente

Signal carrier Signalträger y	Gain factor for input signal Verstärkungs- faktor für Ein- gangssignal α	Clearance exponent Clearance- Exponent β
TSH	$0,4 \text{ l}^{-1}$	$2,3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Thyroxine (T4)	$0,1 \text{ l}^{-1}$	$1,1 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$
Triiodothyro- nine (T3)	$2,6 \cdot 10^{-2} \text{ l}^{-1}$	$8 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$
ACTH	$4,7 \cdot 10^{-4} \text{ l}^{-1}$	$7,7 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Cortisol	$1,1 \cdot 10^{-1} \text{ l}^{-1}$	$1,9 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Insulin	$0,4 \text{ l}^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
Melatonin	$1,6 \cdot 10^{-2} \text{ l}^{-1}$	$3,3 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$

With

Die Konstanten α und β lassen sich mit

$$\alpha = \frac{1}{V_0} \quad (20)$$

and

und

$$\beta = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \quad (21)$$

the constants α and β may be calculated from known kinetic data, the apparent volume of distribution V_0 and the plasma-half-life $t_{1/2}$.

aus bekannten kinetischen Daten, nämlich dem scheinbaren Verteilungsvolumen V_0 und der Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$, errechnen.

References

- Ebel, T.** (1982). *Regelungstechnik*. Stuttgart, B. G. Teubner.
- Frank, H. G.** (1996). *Bildungskybernetik*. Bratislava / München, ESPRIMA / KoPäd.
- Glaser, R.** (1986). *Biophysik*. 3^o, Stuttgart, Fischer.
- Hayes, B.** (1998). "The Invention of the Genetic Code." *American Scientist* **86** (1): 8-14.
- Medler, D. A.** (1998). A Brief History of Connectionism.
http://http.icsi.berkeley.edu/~jagota/NCS/VOL1/P3_html/vol1_3.html
- Röhler, R.** (1973). *Biologische Kybernetik*. Stuttgart, B. G. Teubner.

Corresponding author

Johannes W. Dietrich
Medizinische Klinik, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt
Ziemssenstr. 1, D-80336 München
eMail dietch@medinn.med.uni-muenchen.de