

Devo Co-evolution of Shape and Metabolism for an Artificial Organ

Vorstellung des gleichnamigen Papers von A. Fontana (2010)

Referent: Michael Wolff

Überblick

- 1. Kurzbeschreibung (*was in diesem Paper vorgestellt wird*)
- 2. Einführung (*in die Materie*)
- 3. Highlights des „Epigenetic Tracking“
- 4. Das erweiterte Modell
- 5. Die Simulation
- 6. Biologische Korrelate
- 7. Fazit & künftige Forschung

1. Kurzbeschreibung

- „Epigenetic Tracking“: evo-devo Methode zur Generierung beliebiger künstlicher 2D und 3D Modelle
- Effektivität der Methode durch Simulationen nachgewiesen (*bzgl. Form & Komplexität*)
- Potential zur Erreichung gleicher Komplexität wie biologisches Korrelat
- Vorliegendes Modell in der Lage, künstliche Versionen biologischer Schlüsselphänomene zu simulieren (*wie Embryogenese, Alterungsprozess, Karzinogenese*)

1. Kurzbeschreibung

- In diesem Paper: Erweiterung des Modells durch Hinzufügen rechnerischer Ressourcen zu Zellen (*neben räumlicher Lage und Farbe*)
- Dadurch Schaffung eines künstlichen „metabolischen Netzwerkes“ (*in der Lage, Signale auszutauschen und ein Äquivalent chemischer Substanzen zu prozessieren*)
- Potential des erweiterten Modells durch Simulation gezeigt (*siehe Abschnitt 5*)

2. Einführung

- Zuvor gab es im Gebiet künstlicher Embryologie zwei Kategorien:
 - Grammatikalischer Ansatz: Entwicklung einer Menge von Umschreibungsregeln
(kontextfreie/-sensitive Grammatiken, später L-Systeme)
 - Zellchemischer Ansatz: Versuch, Zellbiologie auf tieferer Ebene zu simulieren *(Dynamiken chemischer Reaktionen & Netzwerke chemischer Signale rekonstruieren)*
- „Epigenetic Tracking“: zellchemische Methode erstmals von Fontana (2008) beschrieben

2. Einführung

- Auf Grundlage dessen zwei Richtungen möglich:
 - Versuch, Methode als Universalwerkzeug zur Lösung echter Probleme
 - Versuch, Lücke zwischen Modell und echten biologischen Systemen zu schließen
- Letzteres durch Fontana (2009) weiterverfolgt (*Arbeit über biologische Implikationen von Modellen*)
- In diesem Paper: Erweiterung des Modells um, neben morphogenetischen, stoffwechselähnliche Eigenschaften zu implementieren (*metabolische*)

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Grober Ablauf:
 - Formen setzen sich aus Zellen zusammen, die in ein Grid eingesetzt sind
 - Entwicklungsstart mit einer Zelle (*Zygote*), zentral im Grid platziert
 - Entfaltung in n Alterungsschritten (*age steps = AS*)
 - AS unter allen Zellen geteilt, dient als globale Uhr des Organismus

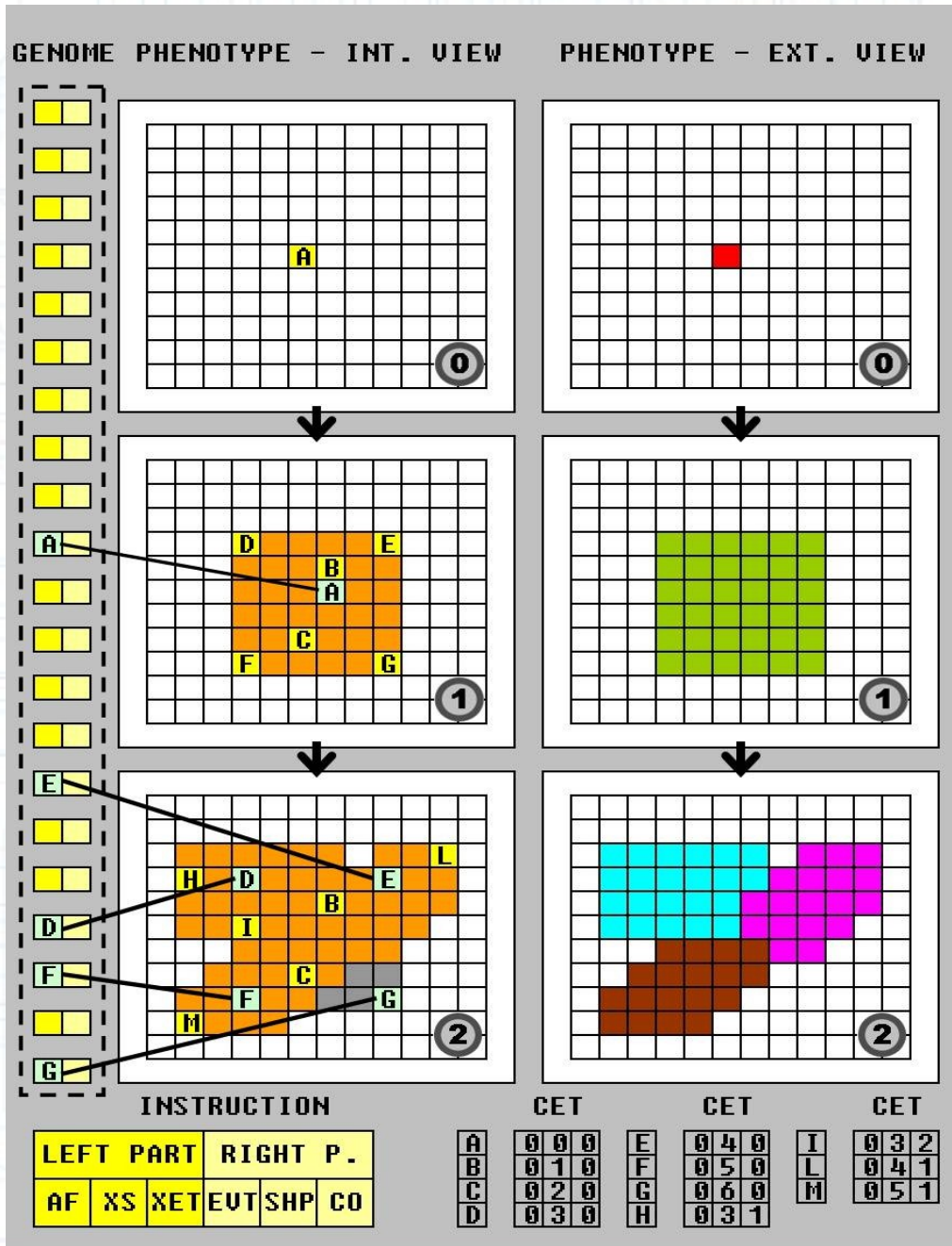
3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- 2 Arten von Zellen:
 - Normale Zellen (*die Großteil der Form ausmachen*)
 - Driver-Zellen (*sind weniger, ~1/100, gleichverteilt auf gesamte Form*)
- Driver-Zellen besitzen:
 - Ein Genom (Feld von Instruktionen, bestehend aus rechtem und linkem Teil)
 - Eine Variable „cellular epigenetic type“ (= CET, *Array von Integern*)

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Für jede Driver-Zelle ist...
 - ...das Genom identisch...
 - ...der CET verschieden
- CET ist Grund für Differenzierung (*erlaubt Driver-Zellen sich, trotz gleichen Genoms, unterschiedlich zu verhalten*)
- Betrachtung einer Form auf 2 Arten:
 - „externe Sicht“: Zellen durch ihre Farbe dargestellt
 - „interne Sicht“: Farbe repräsentiert Zelleigenschaften

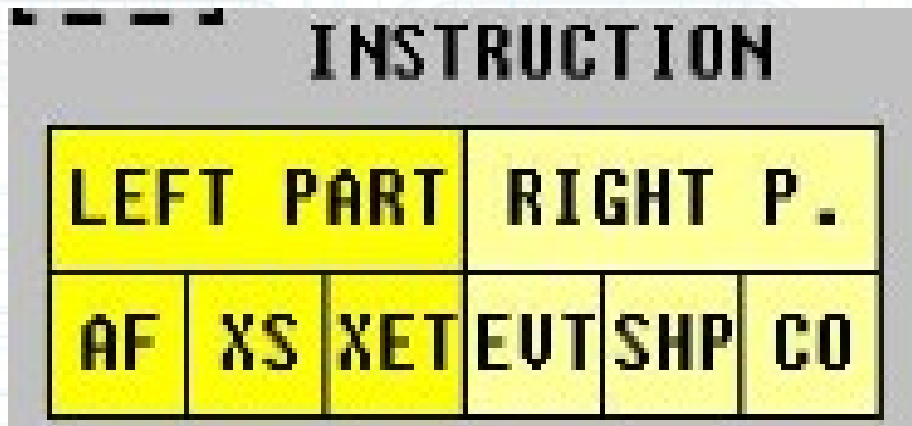
3. Highlights des „Epigenetic Tracking“



- Blau: lebendige „normale“ Zellen
- Orange: soeben erzeugte „normale“ Zellen (im aktuellen AS)
- Grau: soeben gestorbene Zellen
- Gelb: Driver-Zellen (unabhängig ihrer Entstehungszeit)

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Linker Teil:



- Activation flag (= AF):
Instruktion aktiv oder nicht
- XS (*selber Typ wie AS*)
- XET (*selber Typ wie CET*)

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Algorithmus testet stets, ob XET der Instruktion gleich Driver's CET ist, analog für XS und AS
- XS fungiert als Timer für Aktivierung der Instruktion
- Ist $XS = AS \rightarrow$ Ausführung des rechten Teils

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Rechter Teil:
 - Event Type
(= *EVT*, *Proliferation* oder *Apoptose*)
 - Form (= *SHP*, *shape*)
 - Farbe (= *CO*, *color*)

INSTRUCTION					
LEFT PART			RIGHT P.		
AF	XS	XET	EVT	SHP	CO

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- SHP spezifiziert Form des „change volume“ (*des zellumgebenden Raumes*), in dem Proliferation/Apoptose auftreten
- Form aus Anzahl an Grundformen (= „*shaping primitives*“) ausgewählt
- CO legt Farbe der neuen Zellen fest

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

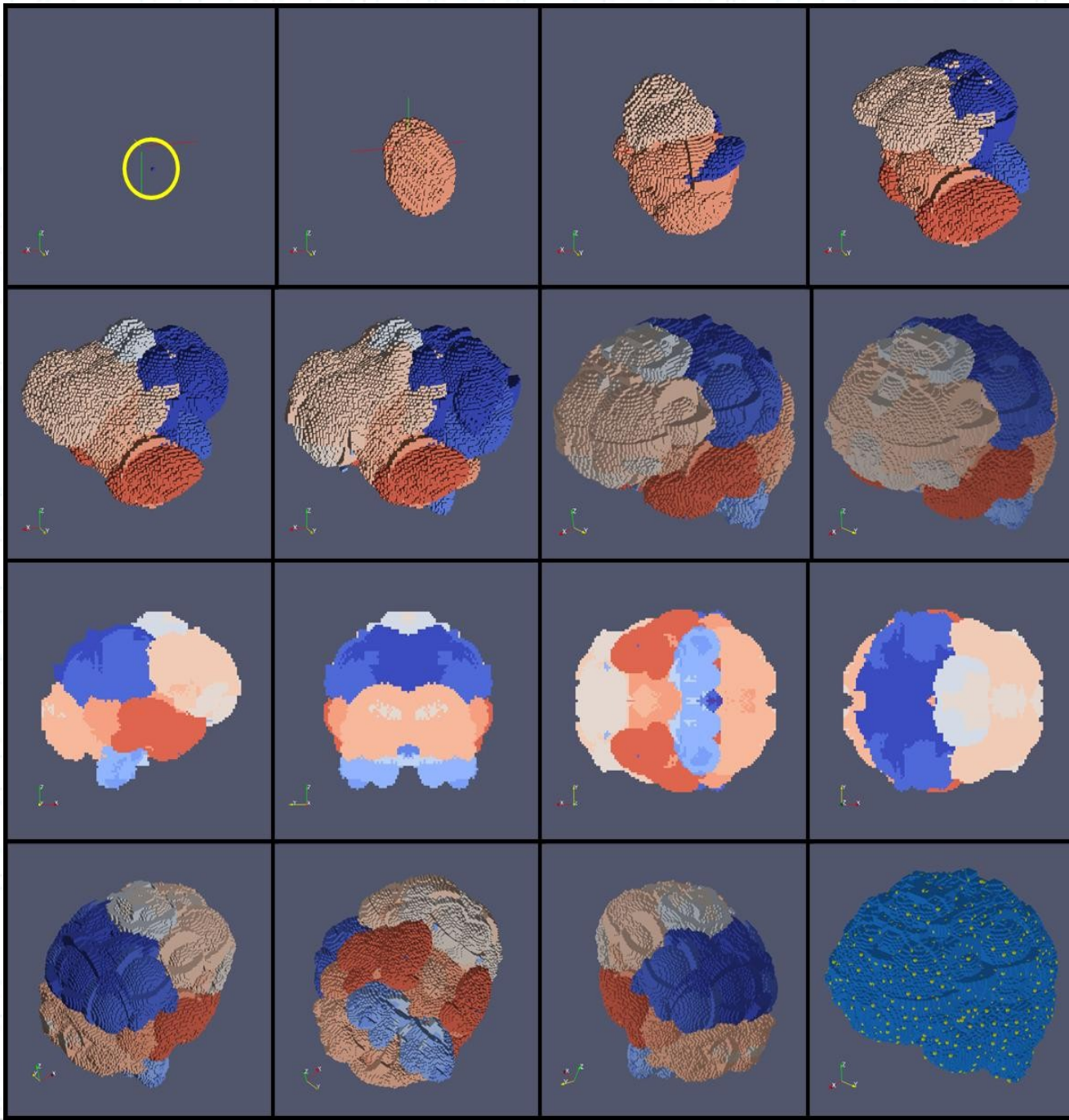
- Proliferation:
 - Erzeugt stets 1. „normale“ und 2. Driver-Zellen
 - Diver-Zellen einheitlich über „change volume“ verteilt
 - CET jeder neuen Driver-Z durch Wert der Mutter-Zelle und addieren von 1 an der i -ten Feld-Position ($i = \text{Aktualwert des AS,} \rightarrow \text{paarweise verschieden}$)

	CET		CET		CET
A	0 0 0	E	0 4 0	I	0 3 2
B	0 1 0	F	0 5 0	L	0 4 1
C	0 2 0	G	0 6 0	M	0 5 1
D	0 3 0	H	0 3 1		

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Am Ende der Entwicklung dient „Anhängen“ der vorhandenen Form an Zielform als Gesundheitsmaß (*„fitness measure“*)
- Simulationen zeigen, Methode kann jede Art von Form mit beliebiger Komplexität erzeugen (*schafft Komplexität, die typisch für biologische Systeme*)
- Annahme Fontana: „The effectiveness of the method is, in our opinion, to be reconducted to the presence of a homogeneous distribution of driver cells, [...]“

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“



- *Verschiedene Entwicklungsstadien*

- *Finaler Phenotyp aus unterschiedlichen Blickwinkeln*

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Dieses Modell hat Ähnlichkeit zu L-Systemen:
 - Beide besitzen Produktionen, die Austausch von Symbolen erlauben
- Hauptunterschied in Art und Weise, neue Symbole zu erzeugen:
 - L-Systeme: Symbole müssen durch Liste bekannt sein
 - Hier: Symbole (*CET's*) durch automatischen Prozess erzeugt (*Anzahl der Symbole proportional zur Größe des „change volume“*)
- Weiterer Unterschied:
 - L-Systeme: Symbole aus endlichem Alphabet
 - Hier: Alphabet praktisch unbegrenzt (*Möglichkeit von „open-end“ Evolution*)

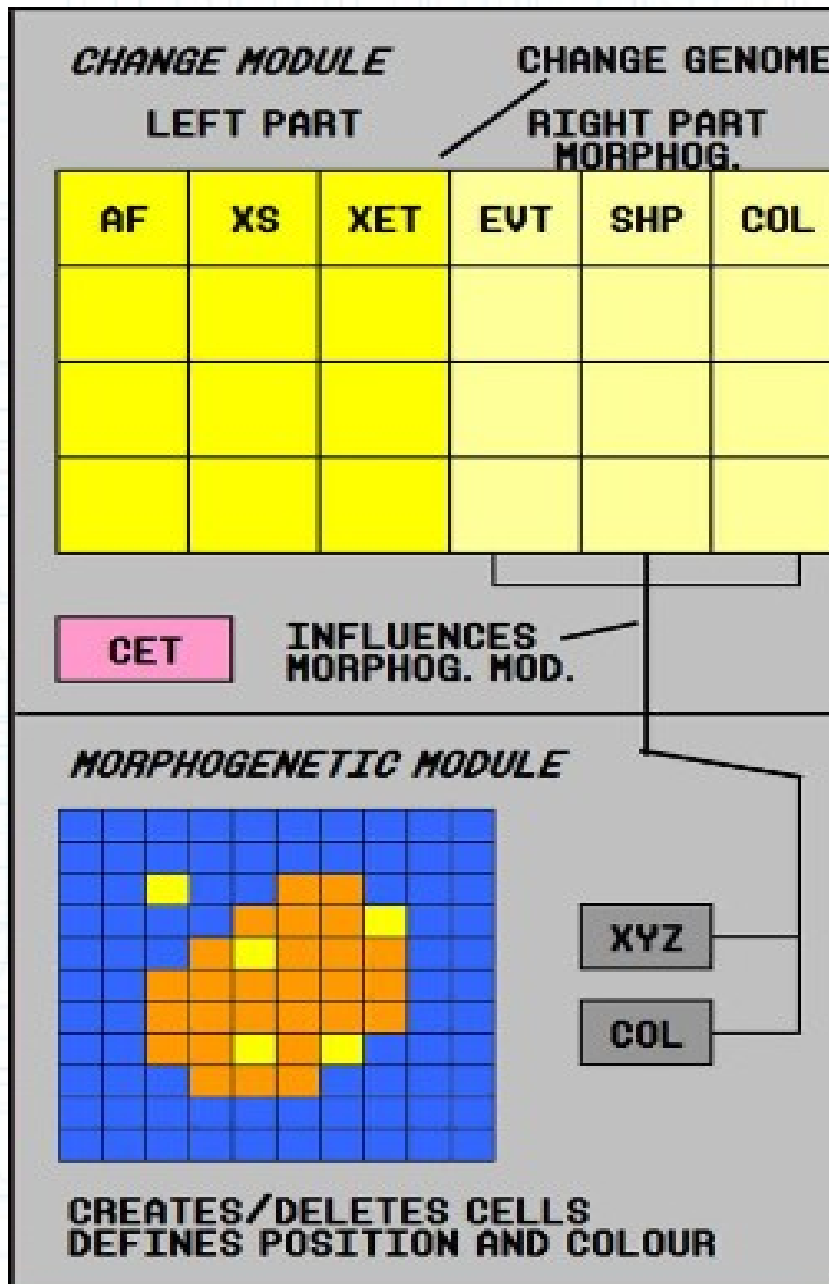
3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- CA (*cellular automaton*) -basierte Modelle besitzen ebenfalls Variable für Zellzustand
- Hauptunterschied wieder in Art und Weise der Zuweisung:
 - CA-basiert: Wert des Zellzustandes aus Werten benachbarter Zellen
 - Hier: Zuweisung während Proliferation
- Weiterer Unterschied:
 - CA-basiert: Keine Unterscheidung zwischen „normalen“ und Driver-Z

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- In aktueller Modell-Version jede Zelle, als bestünde sie aus 2 Modulen:
 - ein „Morphogenetic Module“: alle zellulären Variablen bzgl. Morphologie (*wie räumliche Position und Farbe*)
 - ein „Change Module“: Liste mit „change“-Instruktionen & CET

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“



- Instruktionen des „Change Module“ kodieren Veränderungen, die „Morphogenetic Module“ betreffen

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Jedes Modul besteht aus:
 - „genetischen“ Variablen (*während Entwicklung unverändert & in allen Zellen gleich*)
 - „epigenetischen“ Variablen (*verändern sich während Entwicklung, können in jeder Zelle unterschiedlich sein*)
- Dementsprechend besteht „Change Module“ aus:
 - Einem Block genetischen Speichers (*dem Genom, jetzt „Change Genome“*)
 - Einer epigenetischen Variable (*CET*)
- Neben Eigenschaften wie Position und Farbe besitzen Zellen bisher keinerlei Funktion (*dennoch Möglichkeit, Morphogenese zu modellieren*)

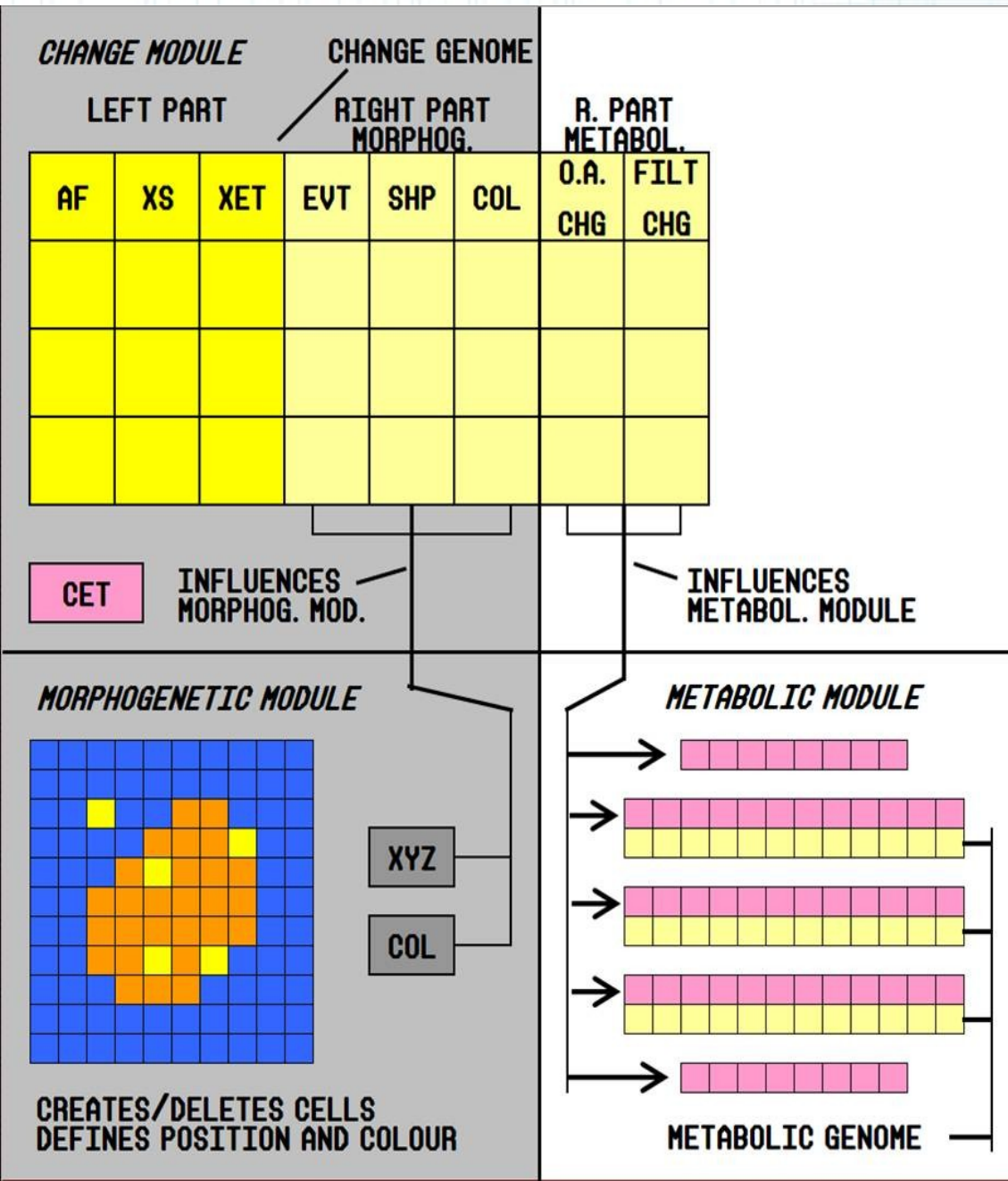
3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

- Andererseits wissen wir: Zellen führen komplexe chemische Reaktionen aus
- Nehmen gewisse Moleküle als Input, produzieren andere als Output
- Summe dieser Reaktionen → Zell-Metabolismus
- Zelluläre Metabolische Maschine durch kombinierte Aktionen vieler einfacher „Prozessoren“ realisiert
(jeder verarbeitet kleine Anzahl chemischer Substanzen)
- Solche Prozessoren werden von Genen implementiert

3. Highlights des „Epigenetic Tracking“

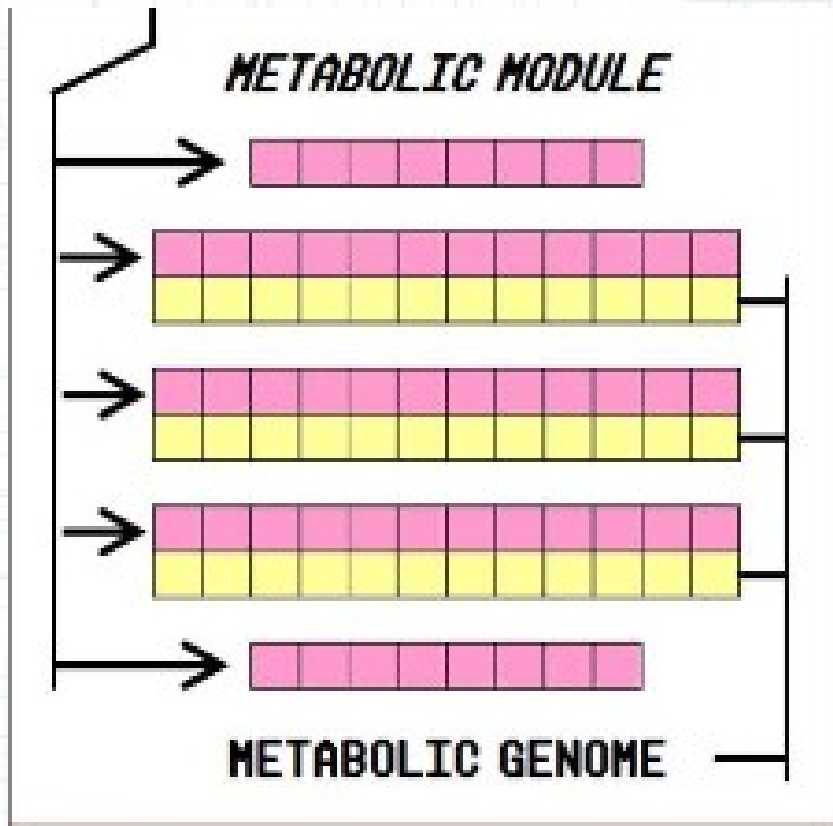
- Unterschiedliche Zelltypen → Unterschiedliche Muster der Gen-Aktivierung → Unterschiedliche spezialisierte Aufgaben
- Gene normalerweise aktiv
- Selektive Deaktivierung durch Methylierung (*verhindert Transkription und Verwendung innerhalb des Gen-Netzwerkes*)
- Im Folgenden: Anreicherung des Modells zur Realisierung eines metabolischen Netzwerkes

4. Das erweiterte Modell



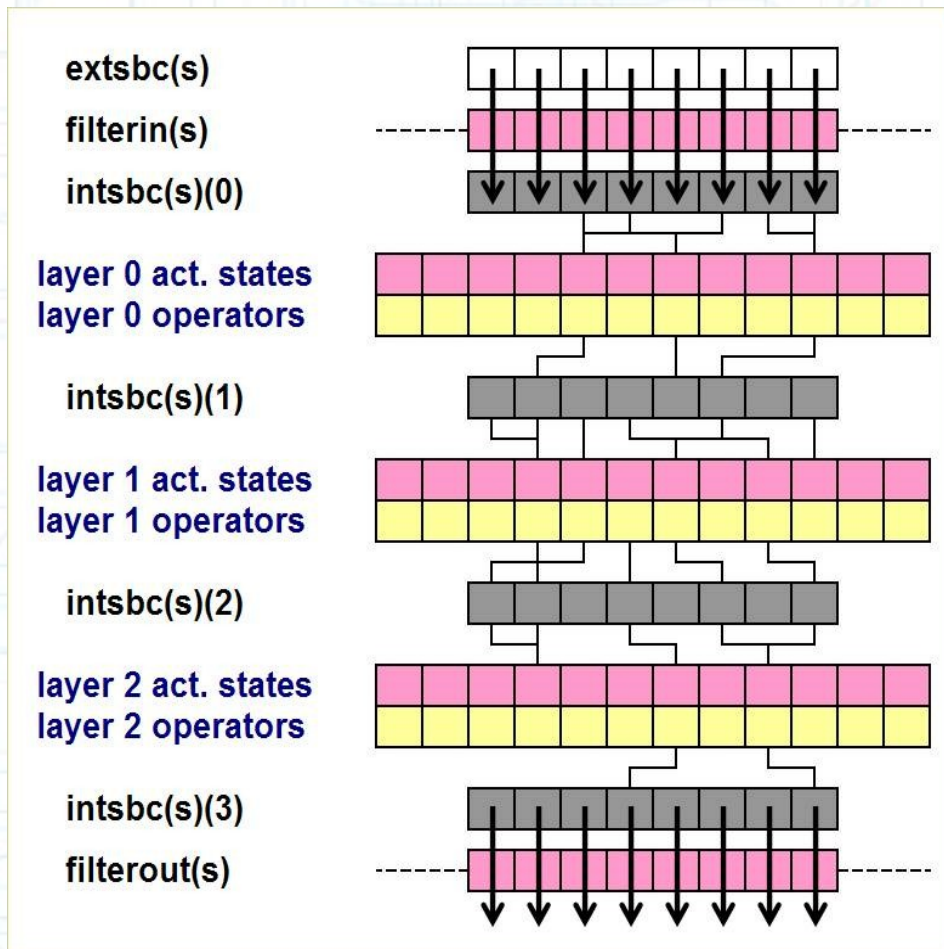
- Schlüsselinnovation: Neues Modul names „Metabolic Module“ zur Implementierung metabolischer Operationen

4. Das erweiterte Modell



- „Operatoren“ (*gelb*) in Schichten organisiert...
- ...und in 2-tem Genom, dem „Metabolic Genome“, angeordnet
- Jeder Operator „binary flag“ für Aktivierungszustand (*rosa*)

4. Das erweiterte Modell



- Zwei weitere Felder, filterin & filterout, zur Verwaltung des Austauschs von Substanzen der Zelle mit ihrer Umgebung

Funktionsweise des „Metabolic Module“

4. Das erweiterte Modell

LEFT PART	CHANGE GENOME				R. PART METABOL.	
	XET	EVT	SHP	COL	O.A. CHG	FILT CHG

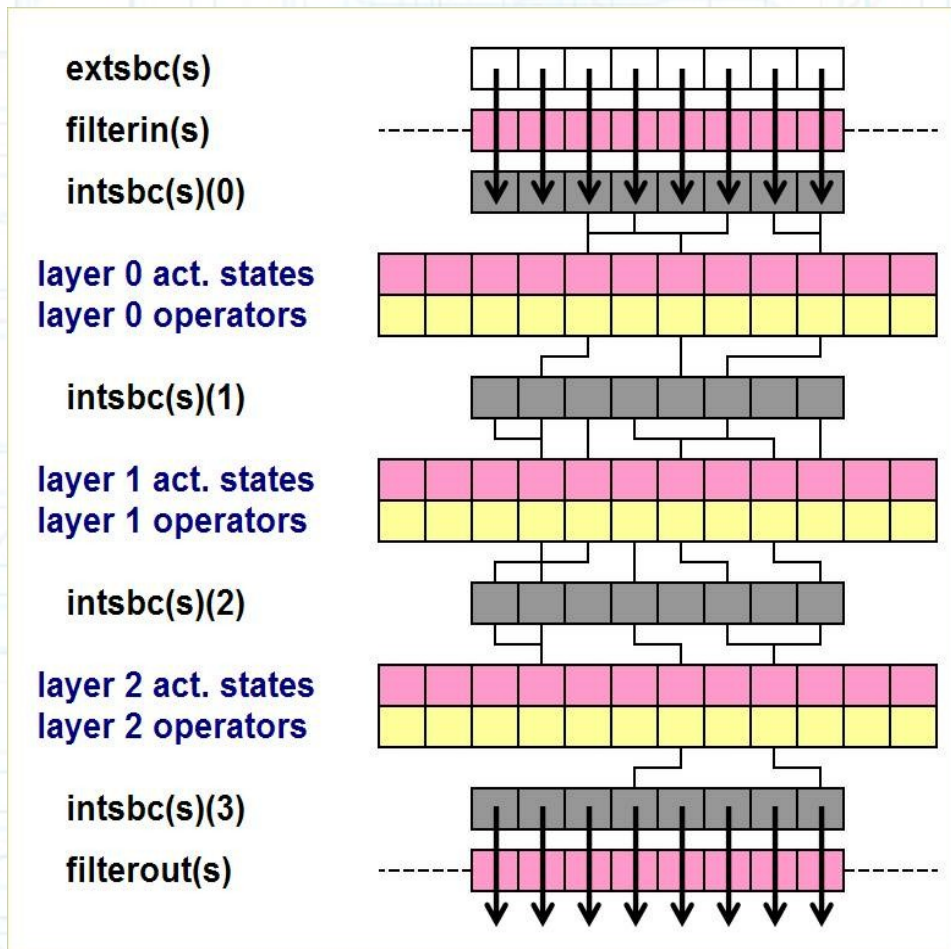
INFLUENCES MORPHOG. MOD. (points to XET, EVT, SHP, COL)

INFLUENCES METABOL. MODULE (points to O.A. CHG, FILT CHG)

- „Change Genome“ nun erweiterte Form
- Rechter Teil der Instruktion hat zusätzliche Spezifikationen für Veränderung zell-metabolischer Dynamiken („operator activation changes“ & „filter changes“)

→ „Spezialisierung“ des Zellverhalten (*unabhängig vom Genom, wie in biologischen Systemen üblich*)

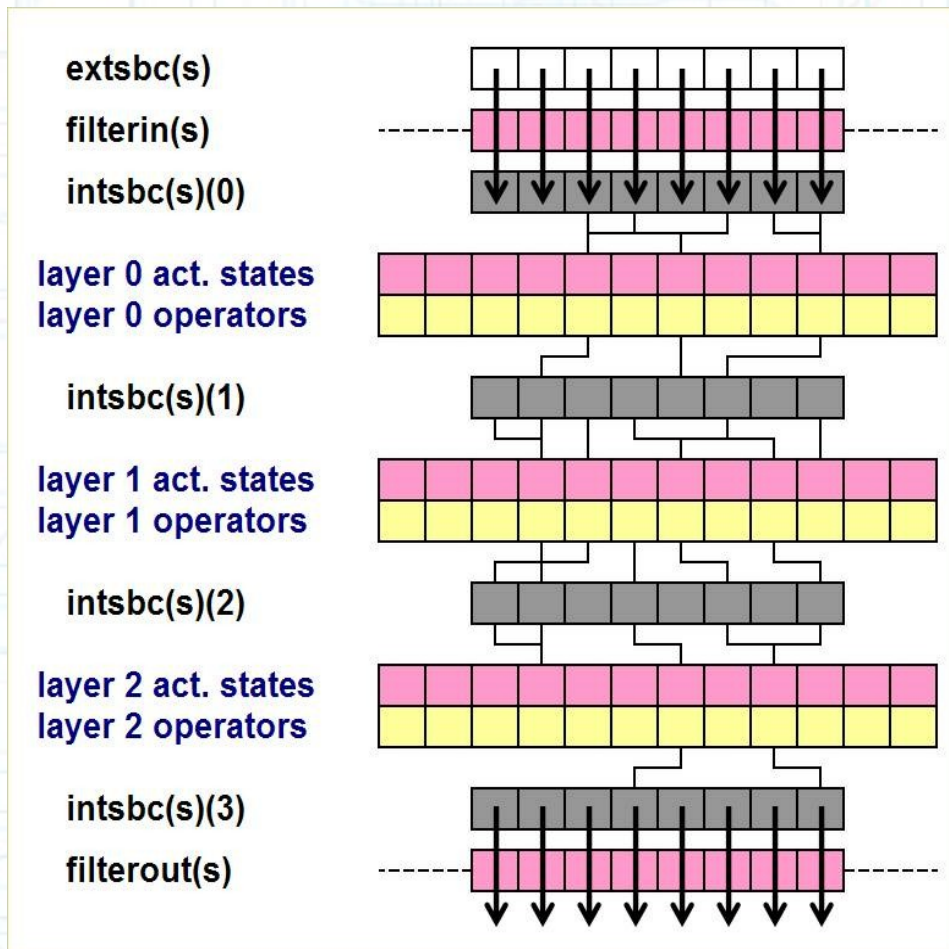
4. Das erweiterte Modell



- Operanden sind chemische Substanzen
- Unterteilt in 2 Arrays, intsbc und extsbc („internal/external“ substance concentration): Werte vom Typ „real“ aus $[0, 1]$
- Erster Prozessierungsschritt: Kopieren des Inhaltes von extsbc(s) nach intsbc(s)(0), sofern filterin(s) = 1

Funktionsweise des „Metabolic Module“

4. Das erweiterte Modell



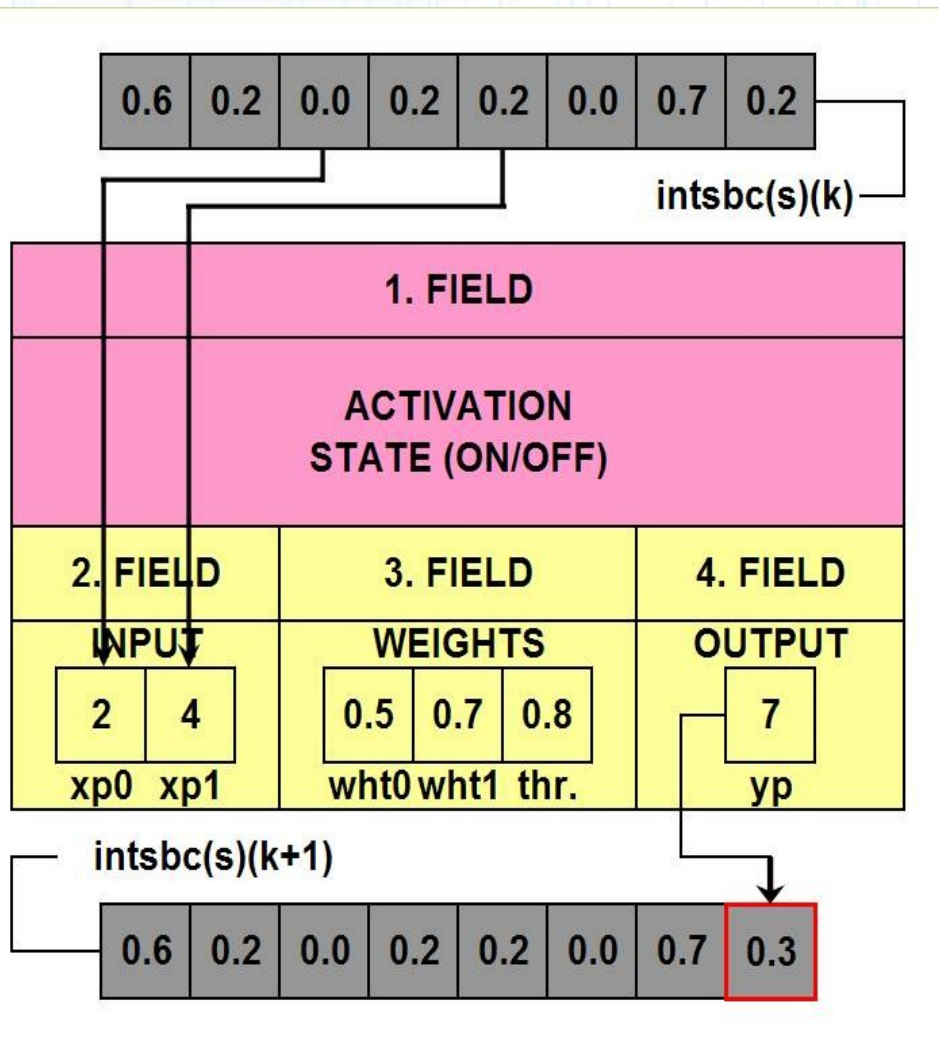
- Sonst: Initialisiere `intsbc(s)(0)` mit Null
- Rechengang strikt sukzessive
- Zum Ende des Zyklus „verlässt“ Inhalt von `intsbc` Zelle und wird `extsbc` aller anderen Zellen hinzugefügt

Funktionsweise des „Metabolic Module“

4. Das erweiterte Modell

- Wert von $\text{intsbc}(s)(k)$ (*hier $k = 3$*) mit 2 Faktoren multipliziert:
 - i) $\text{filterout}(s)$ (*= -1 oder +1*)
 - ii) Wert vom Typ „real“ aus $[0,1]$, der vom Abstand dieser Zelle und allen anderen Zellen, dessen extsbc vom intsbc dieser Zelle stammt, abhängt
- Funktion von filterout analog zu filterin , nur andere Werte (*da, wenn $\text{filterout}(s) = -1$ negative Werte übergeben werden, extsbc aber aus $[0,1]$ ist*)

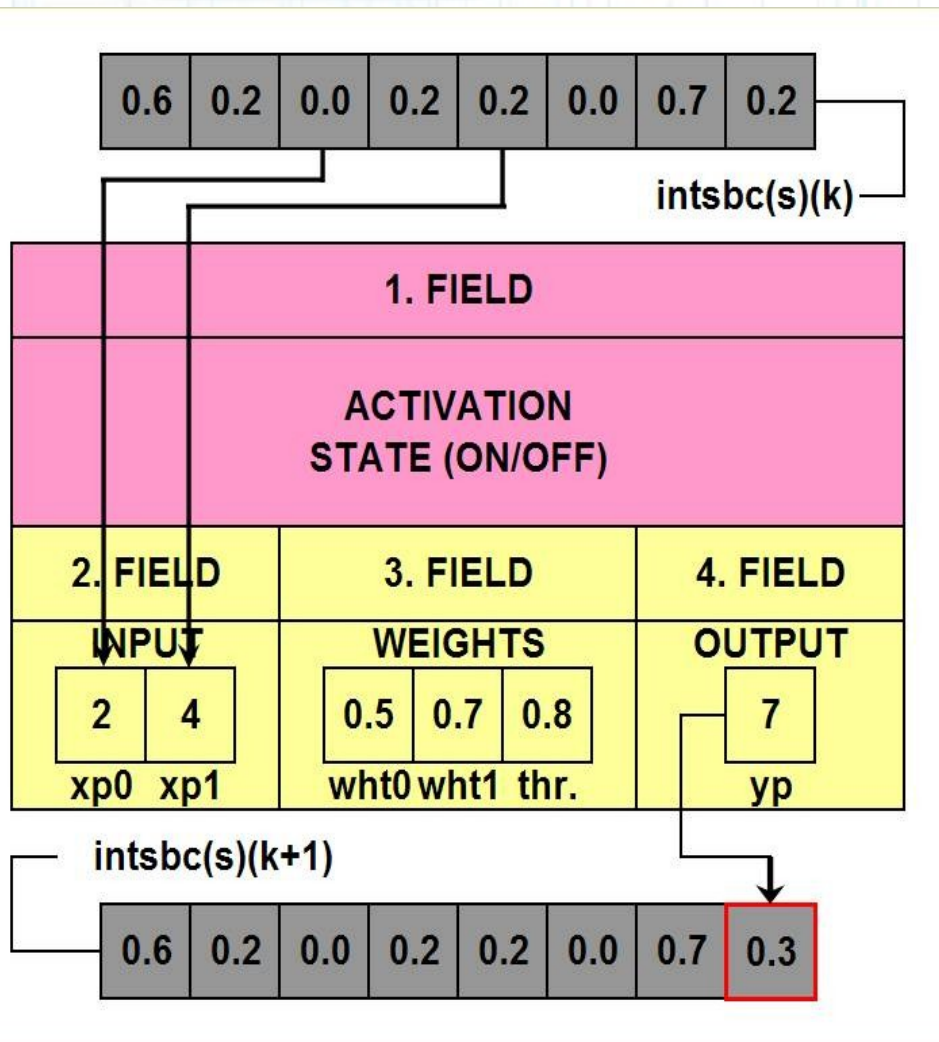
4. Das erweiterte Modell



- Feld 1: „binary flag“ für Aktivierungszustand
- Feld 2: Array aus N Integern (hier $N = 2$), i-te Integer $x_p(i)$ Position der i-ten Inputsubstanz im $intsbc$
- Feld 3: Array aus $N+1$ float, i-te float $w_{ht}(i)$ ist „weight“, wird mit i-te Wert von $intsbc$ multipliziert

Ausführung einer Operation eines Operators

4. Das erweiterte Modell



- Produkte werden aufsummiert und zum (N+1)-ten „weight“ (*thr. = threshold*) addiert
- Feld 4 (y_p): Integer, der Position des $intsbc$, zu der Output-Wert des Operators (y_v) addiert wird

Ausführung einer Operation eines Operators

4. Das erweiterte Modell

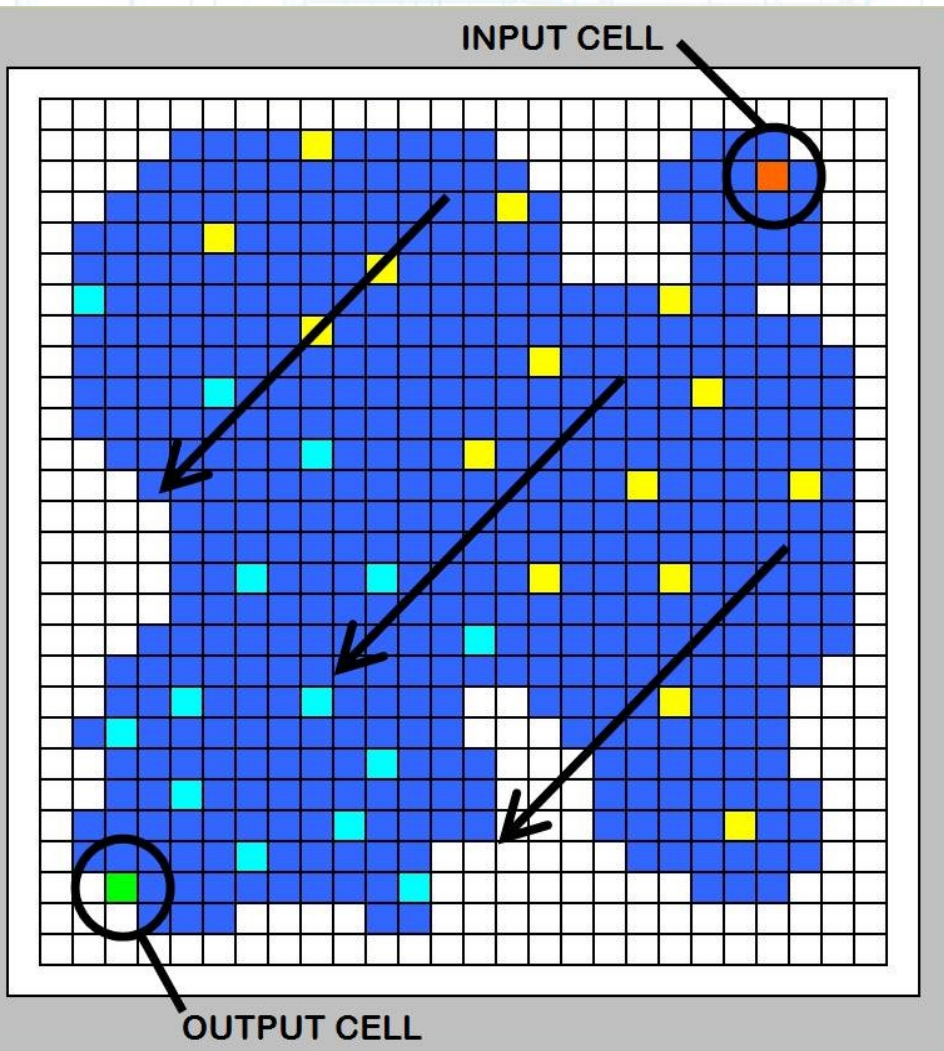
- Implementierung der Operationen durch folgende Gleichung beschrieben:

$$yv = \sigma(\sum(wht(i)*intsbc(xp(i)(k))))+thr)$$

$$intsbc(yp)(k+1) = intsbc(yp)(k) + yv$$

- Metabolischer Prozess aus Gründen der Berechenbarkeit bisher nur für Driver-Z
- Zur Formwahrung und in Hinblick auf den Rechenfluss, definiere Input- und Output-Zelle:
 - Wähle 2 Punkte im Raum; die beiden dieser Punkte nahgelegensten Zellen sind Input- & Output-Z
 - Dann wird jeder Driver-Z eine Nummer entsprechend ihrer Distanz zur Input- bzw. Output-Z zugewiesen

4. Das erweiterte Modell



- Je näher an Output-Z, desto höher Nummer (*blau>gelb*)
- Berechnung sukzessive beginnend bei Nummer 1 Zellen

4. Das erweiterte Modell

- Abschluss dieses Teil durch Darstellen, wie das „Metabolic Module“ in Gesamtmodell integriert wird
- „Age Steps“ können nun in...
 - ...“change phase“ und...
 - ...“expression phase“ unterteilt werden
- „change phase“:
 - Ein paar Variablen (*CET, AS*) lösen Proliferations-/Apoptose-Event einiger Driver-Z aus
 - Neue Zellen bekommen Position, Farbe und morphogenetischen Anteil der Instruktion
(zudem Satz von Operatoren, Aktivierungszuständen und Filtern, übernommen von der Mutter-Z)

4. Das erweiterte Modell

- Metabolischer Teil bewirkt Veränderungen der Aktivierungsmuster (*der Operatoren & Filter*)
 - „expression phase“:
 - Führt spezialisierte metabolische Funktionen aus (*Prozessierung von Substanzen*)
 - Mögliche biologische Korrelate:
 - „change phase“: Mitose-Phase
 - „expression phase“: Interphase (*zwischen letzter und nächster Zellteilung*)
- Hauptunterschied zur Biologie:
Synchronizität

5. Simulation

- Wie auch bei vorherigem Modell, Test auf „evolvability“ (*Vgl. der vorliegenden mit einer gewünschten Zielform*)
- Bewertung durch „fitness function“ bzgl. der Morphogenese (*der Form*):

$$sfit = (ins - outs)/des$$

- Ins: Anzahl Zellen der entwickelten Form, die Zielform entsprechen
- Outs: - “ - , die nicht Zielform entsprechen
- Des: Gesamtzahl Zellen der Zielform
- Bei gefärbter Zielform: Farbe mit einrechnen
(*dh. Ins++, wenn sowohl Pos als auch Farbe der Zielform entspricht*)

5. Simulation

- Zur Bewertung des neuen metabolischen Teils 2-te „fitness function“:

$$mfit = \Sigma(abs(actout(e)(s) - tgtout(e)(s)))/(E*S)$$

- Actout: vorliegender Output bzgl. Beispiel e und „substance type“ s
- Tgtout: gewünschter Zieloutput unter Berücksichtigung einer bestimmten Eingabe (*tg tin*)
- (E*S): normiert über Anzahl Terme
(*E = Anz. Beispiele, S = Anz. „substance type“*)

- Gesamtfitness als gewichteter Schnitt der Form- und Metabolic-Fitness:

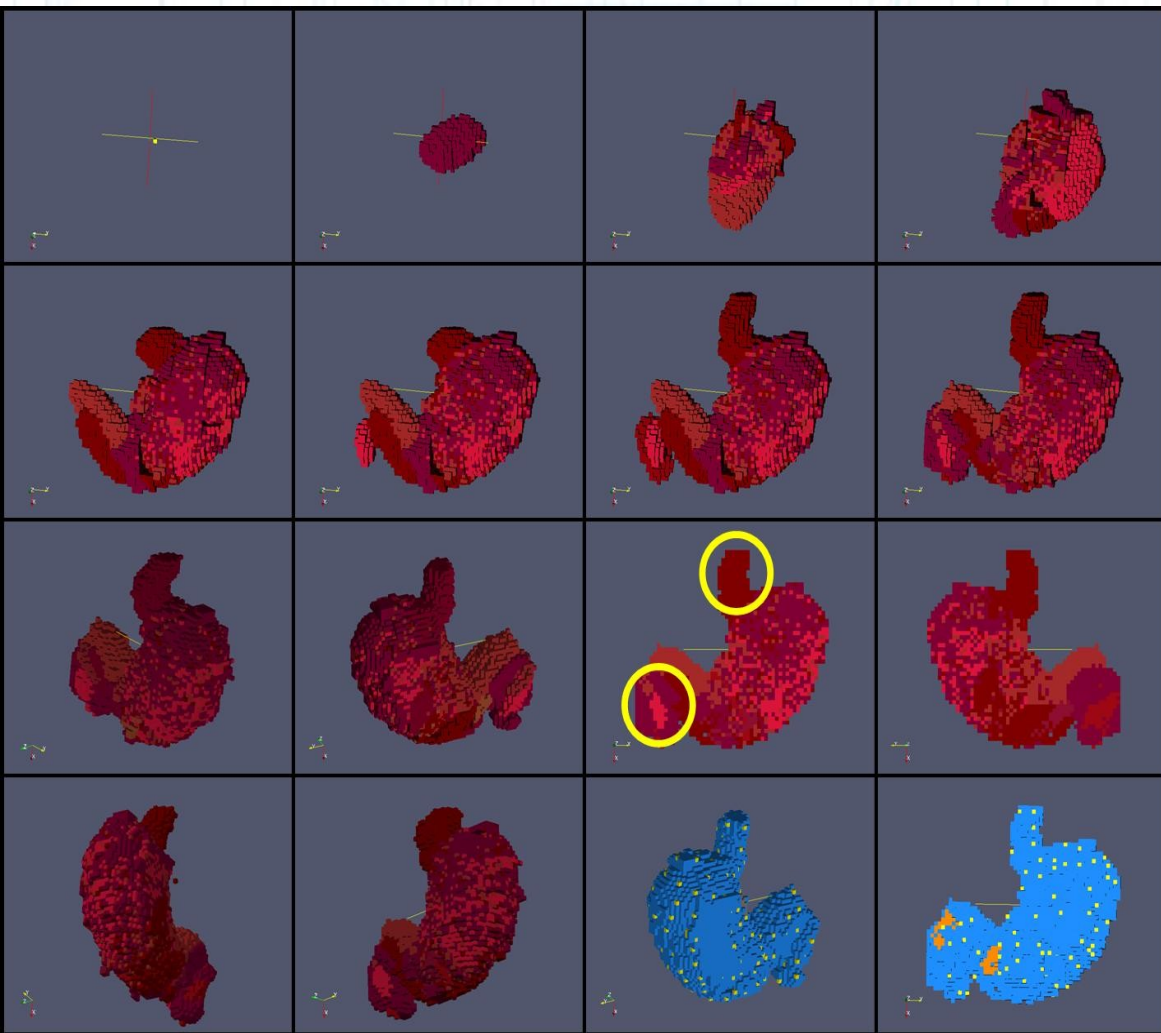
$$fit = coe1*sfit + coe2*mfit$$

(Hier: *coe1 = coe2 = .5*)

5. Simulation

- Ein paar Parameterwerte:

- 20.000 Zellen
- „Driver to normal ratio“
= $1/4^3$
- Anz. Substanzen = 8
- Anz. Operatoren = 16
- Anz. Beispiele = 10



Künstlicher Magen

	CELL	OPERATORS															
	#	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ACTIV. STATE	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
ACTIV. STATE	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	3	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
ACTIV. STATE	4	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	5	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	6	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	7	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	8	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	9	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	10	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	11	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	12	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	13	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	14	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	15	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	16	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	17	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	18	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	19	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	20	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	21	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	22	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	23	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	24	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	25	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	26	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
ACTIV. STATE	27	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	28	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	29	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	30	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	31	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	32	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	33	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	34	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ACTIV. STATE	35	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	36	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1
ACTIV. STATE	37	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	38	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1
ACTIV. STATE	39	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1

5. Simulation

Zellen, während des gleichen Events entstanden, haben gleiche Aktivierungsmuster

		SUBSTANCES							
e		0	1	2	3	4	5	6	7
INPUT	0	.40	.20	.00	.10	.10	.80	.60	.00
TARGET		.70	.20	.00	.30	.30	.50	.00	.70
OUTPUT		.50	.02	.12	.29	.00	.00	.00	.68
ABS (TGT - ACT)		.20	.18	.12	.01	.30	.50	.00	.02
INPUT	1	.90	.00	.50	.80	.00	.00	.00	.00
TARGET		.20	.50	.00	.10	.90	.00	.00	.00
OUTPUT		.29	.18	.18	.16	.00	.00	.00	.01
ABS (TGT - ACT)		.09	.32	.18	.06	.90	.00	.00	.01
INPUT	2	.20	.10	.00	.20	.40	.00	.00	.20
TARGET		.00	.00	.60	.00	.00	.60	.00	.20
OUTPUT		.34	.11	.19	.29	.00	.00	.00	.19
ABS (TGT - ACT)		.34	.11	.41	.29	.00	.60	.00	.01
INPUT	3	.50	.40	.30	.60	.80	.00	.00	.90
TARGET		.10	.40	.20	.00	.30	.10	.50	.40
OUTPUT		.15	.40	.19	.09	.00	.00	.00	.42
ABS (TGT - ACT)		.05	.00	.01	.09	.30	.10	.50	.02
INPUT	4	.80	.00	.70	.00	.00	.30	.00	.40
TARGET		.60	.10	.80	.50	.90	.70	.00	.00
OUTPUT		.62	.19	.14	.09	.00	.00	.00	.05
ABS (TGT - ACT)		.02	.09	.66	.41	.90	.70	.00	.05
INPUT	5	.30	.60	.00	.70	.50	.70	.10	.80
TARGET		.90	.00	.00	.80	.00	.00	.00	.90
OUTPUT		.12	.00	.04	.73	.00	.00	.00	.99
ABS (TGT - ACT)		.78	.00	.04	.07	.00	.00	.00	.09
INPUT	6	.00	.00	.60	.30	.00	.50	.00	.20
TARGET		.70	.20	.60	.30	.50	.00	.50	.20
OUTPUT		.46	.22	.18	.09	.00	.00	.00	.17
ABS (TGT - ACT)		.24	.02	.42	.21	.50	.00	.50	.03
INPUT	7	.10	.70	.90	.00	.10	.00	.90	.00
TARGET		.50	.30	.40	.90	.10	.00	.10	.00
OUTPUT		.49	.30	.17	.09	.00	.00	.00	.00
ABS (TGT - ACT)		.01	.00	.23	.81	.10	.00	.10	.00
INPUT	8	.90	.00	.70	.10	.40	.80	.60	.00
TARGET		.40	.80	.00	.00	.00	.80	.00	.30
OUTPUT		.34	.19	.19	.09	.00	.00	.00	.26
ABS (TGT - ACT)		.06	.61	.19	.09	.00	.80	.00	.04
INPUT	9	.40	.20	.00	.50	.00	.60	.00	.30
TARGET		.00	.00	.10	.70	.20	.00	.60	.70
OUTPUT		.34	.01	.10	.65	.00	.00	.00	.69
ABS (TGT - ACT)		.34	.01	.00	.05	.20	.00	.60	.01

5. Simulation

Je dunkler, desto größer ist der Unterschied

Finale Wert sfit = 0.82

Finale Wert mfit = 0.80

6. Biologische Korrelate

- Epigenetik beschreibt Veränderungen des Phenotyps (*Menge aller Merkmale eines Organismus*) bzw. der Genexpression, die nicht durch Veränderung der DNA hervorgerufen wird
- Nach Abschnitt 2 ist CET epigenetischer Natur, besitzt aber, soweit bekannt, kein biologisches Korrelat
- Im erw. Modell 2 neue epigenetische Speicher:
 - Operator-Aktivierungszustände:
DNA-Methylierungsmuster
 - I/O Substanzfilter (filterin/filterout):
Kanäle der Zellmembran (*Ionen-Selektiv*)

6. Biologische Korrelate

- Bzgl. des genetischen Teils, hat Modell 2 Genome:
 - „Change Genome“
 - „Metabolic Genome“
 - Unterscheidung hat keine Entsprechung in Natur
- Biologisches Genom dem „Metabolic Genome“ in Struktur ähnlicher
- Möglichkeit: Spezifikationen der „Change“-Instruktionen (*Instruktionen des „Change Module“*) verkleinern
 - Beide Genome in eine Gesamtstruktur zurückführen

6. Biologische Korrelate

- In Biologie, Zellverhalten durch 3 Faktoren bestimmt:
 - Genom (*hier: „Change Genome“*)
 - Epigenom (*hier: „Metabolic Genome“*)
 - Einfluss der chemischen Mikroumgebung
 - nächster Schritt: Hinzuziehen einer zellulären Mikroumgebung

7. Fazit & künftige Forschung

- Modell durch Äquivalent eines metabolischen Netzwerkes erweitert
- Co-Entwicklung von sowohl Form als auch Metabolismus erfolgreich (*Ergebnis der Simulation bereits vorgestellt*)
- Künftig: Versuch, Lücke zwischen Modell und realer Biologie, durch Implementierung einer chemischen Mikroumgebung, weiter schließen

Referenzen

- Fontana, A. (2010): Devo Co-evolution of Shape and Metabolism for an Artificial Organ. *Proc. Of the Alife XII Conference (Odense, Denmark)*.

Vorherige und weiterführende Arbeiten Fontanas zu diesem Modell:

- Fontana, A. (2008): Epigenetic tracking, a method to generate arbitrary shapes by using evo-devo techniques. *In Proceedings of EPIROB 2008*.
- Fontana, A. (2009): Epigenetic tracking: Biological implications. In Kampis, G. And Szathmary, E., editors, *Proceedings of ECAL 2009*.
- Fontana, A. And Wróbel, B. (2011): Epigenetic tracking: an evolutionary-developmental approach to generate very large complex systems. *In Proceedings of DevLeaNN 2011*.

(Fontana: „In this short report, we investigate the properties of a mechanism for increasing diversity in the population in the genetic algorithm used with ET.“)