

Düşük Karmaşıklıkla Alıcılarla Moleküler Haberleşme için Afinite Bölmeli Çoklu Erişim

Murat KUŞÇU*¹ 

*¹ Koç Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü, İSTANBUL

(Alınış / Received: 20.11.2024, Kabul / Accepted: 01.07.2025, Online Yayınlanma / Published Online: 30.08.2025)

Anahtar Kelimeler

Çok Kullanıcı Moleküler
Haberleşme,
Çoklu Erişim,
Ligand-Reseptör
Etkileşimleri,
Sezim Yöntemi,
Kestirim Yöntemi,
Biyο-Nano Nesnelerin
İnterneti

Öz: Biyoloji-esinli Moleküler Haberleşme (MH), bilginin kodlamak ve transfer etmek için biyokimyasal molekülleri kullanarak, mühendislik ürünü bakteriler ve nanobiyosensörler gibi biyo-nano varlıkları birbirine bağlamak için umut verici bir yöntemdir. MH ağları için çoklu kullanıcı haberleşme şemalarının geliştirilmesi, aynı kanalda verici-alıcı çiftlerinin bir arada bulunmasından kaynaklı girişimin varlığında haberleşmenin güvenilirliği için kritiktir. Bu makalede, reseptörlerin birden çok liganda bağlanabilirliğini kullanan ve tek eşikli, iki durumlu Kinetik Doğrulama (kinetic proofreading) mekanizmasına sahip basit bir algılama şeması kullanan düşük karmaşıklıkla bir alıcı ile Afinite Bölmeli Çoklu Erişim (ABÇE) adı verilen bir çoklu erişim şeması geliştirilmektedir. Ligandların benzerliği, reseptör sayısı, girişim kaynaklarının sayısı ve alıcıya uzaklıkları ile bit-1 ve bit-0'ı kodlayan molekül derişimlerinin fonksiyonu olarak ortalama Bit Hata Olasılığı (BHO) analitik olarak türetilmektedir. Önerilen ABÇE çoklu erişim şemasının performansı üzerindeki her bir sistem parametresinin etkisi incelenmektedir.

Affinity Division Multiple Access for Molecular Communications with Low Complexity Receivers

Keywords

Multi-User Molecular
Communications,
Multi Access,
Ligand-Receptor
Interactions,
Detection Method,
Estimation Method,
Internet of Bio-Nano Things

Abstract: Bio-inspired Molecular Communications (MC) is a promising method for interconnecting bio-nano entities such as engineered bacteria and nanobiosensors by utilizing biochemical molecules for encoding and exchanging information. The development of multi-user communication schemes for MC networks is crucial for reliability of the communication under the interference caused by co-existence of the transmitter-receiver pairs in the same channel. In this paper, we develop a multiple access scheme so called Affinity Division Multiple Access (ADMA) where we employ the promiscuity of the receptors with a low-cost receiver which utilizes a simple detection scheme with a two-state Kinetic Proof Reading (KPR) mechanism with a single threshold. We analytically derived the mean Bit Error Probability (BEP) as a function of the similarity of the ligands, the number of receptors, the mean distance of interferers, the number of interferers and the concentrations encoding bit-1 and bit-0. We investigate the impact of each system parameter on the performance of the proposed multiple access scheme ADMA.

*İlgili Yazar, email: mkuscu@ku.edu.tr

1. Giriş

Bilgi kodlama ve transferi için biyokimyasal moleküllerin kullanıldığı biyolojik-esinli Moleküler Haberleşme (MH), mühendislik ürünü bakteriler ve nano-biyosensörler gibi geniş bir yelpazedeki biyo-nano varlıkları ve cihazları birbirine bağlamak için gelecek vaadedeen bir haberleşme yöntemidir [1]. Bu yenilikçi yöntem, Biyo-Nano Nesnelerin İnterneti (BNNİ) [2] çerçevesinde, vücut içi sürekli sağlık izleme, akıllı ilaç dağıtımı, biyohesaplama ve biyofabrikasyon [3] gibi sağlık uygulamalarını devrim niteliğinde dönüştürme ve ilerletme potansiyeline sahiptir. Son yirmi yılda, MH'nin kuramsal limitlerini keşfetmek, ve kanal modelleme, sezim ve modülasyon teknikleri

geliştirmek adına önemli araştırmalar gerçekleştirilmiştir [4,5]. Bu kuramsal ilerleme, yakın zamanda, MH'nin potansiyel uygulamalarını ve sınırlamalarını daha kapsamlı ve gerçekçi bir şekilde anlamak adına, deneysel çalışmalarla desteklenmeye başlamıştır [6-9].

Ligand-reseptör (LR) etkileşimleri, biyolojik hücrelerde algılama ve haberleşme için kritik bir biyofiziksel mekanizmadır ve karmaşık ve dinamik biyokimyasal ortamlarda hücrelerin içi ve dışı arasında seçici ve hassas bir arayüz sağlamaktadır. Hücre zarında bulunan reseptörler, farklı afinitelere sahip çeşitli ligand türlerine bağlanabilmektedir. Bu özellik, çapraz girişime (cross-talk) izin vermekte ve BNNİ sistemlerinde uygulanabilecek modülasyon [10], sezim [5] ve çoklama şemaları [11] geliştirmek adına da önemli bir fırsat sunmaktadır.

BNNİ bağlamında MH ağlarının uygulamaları, birden fazla biyolojik sistemin bir arada bulunduğu ve sürekli etkileşim ve haberleşme halinde olduğu ve bu nedenle birbirlerinin haberleşmesine girişim oluşturduğu ortamlarda öngörülmektedir. Bu nedenle, çoklu erişim (multi-access) senaryoları için güvenilir bir MH sistemi geliştirmek kritik önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalar, MH'de çoklu erişime farklı açılardan odaklanmıştır. [12]'de, her vericiye özgün bir moleküler kod dizisi tanımlayarak çoklu erişim sağlayan ve Moleküler Kod Bölme Çoklu Erişim (Molecular Code Division Multiple Access - MCDMA) olarak adlandırılan bir şema önerilmiştir. [13]'te, vericiler arasındaki iletim zamanlarını bölmek suretiyle kullanıcılar arası girişimi azaltan, Moleküler Zaman Bölme Çoklu Erişim (Molecular Time Division Multiple Access - MTDMA) olarak adlandırılan bir şema çalışılmıştır. Ayrıca, [14]'te, her verici için farklı tipte moleküller kullanarak çoklu erişimin sağlandığı Moleküler Bölme Çoklu Erişim (Molecule Division Multiple Access - MDMA) önerilmiştir. [15]'te, LR etkileşimleri kullanılarak hem MDMA hem de MTDMA özelliklerini taşıyan bir zaman bölme çoklu erişim şeması önerilmiştir. Ancak mevcut çalışmaların hiçbirinde, çoklu erişim şemalarının performansını önemli ölçüde iyileştirme potansiyeline sahip olan reseptörlerin çapraz reaktivitesi (cross-reactivity) fenomeni üzerinde çalışılmamıştır. Önceki çalışmalarımızda, reseptörlerin çapraz reaktivitesinden, MH için yeni kanal algılaması (channel sensing) [16], modülasyon şeması [10], ve çoklama şeması geliştirmek adına faydalanılmıştır [11].

Bu çalışmada, reseptörlerin birden çok liganda bağlanabilirliği ve LR çiftlerinin çapraz reaktivitesi kullanılarak, bir arada bulunan (co-existing) biyolojik sistemlerin sürekli etkileşim ve haberleşme halinde olduğu ortamlarda, güvenilir bir MH ağı elde etmek adına yeni bir çoklu erişim şeması önerilmektedir. Farklı LR çiftleri arasındaki afinité farkından kaynaklanan, uzun ve kısa LR bağlanma olaylarını Kinetik Doğrulama (Kinetic Proofreading - KPR) şeması ile ayırt edebilen ve böylece güvenilir sezim yapabilen düşük karmaşıklık bir alıcı tasarımı geliştirilmektedir. Birçok verici-alıcı çiftinin birbirine farklı moleküller ile kodlanmış mesajlar gönderebildiği ve tek eşikli düşük karmaşıklık alıcı tasarımlarının güvenilir çoklu erişim için yeterli olduğu bu Afinité Bölme Çoklu Erişim (ABÇE) şemasının performansı üzerinde farklı sistem parametrelerinin etkisi sistematik olarak incelenmektedir.

Bu çalışmanın temel katkıları özetle aşağıdaki gibidir:

- Reseptörlerin birden çok liganda bağlanabilirliğinden, bir başka deyişle çapraz reaktivitesinden, faydalanarak MH için yeni bir çoklu erişim şemasının (ABÇE) geliştirilmesi.
- Tek eşikli bir mekanizmaya dayalı basit, düşük karmaşıklık bir kestirici (estimator) kullanılarak, ABÇE için ligand derişiminin kestiriminin gösterimi.
- Önerilen ABÇE şemasının Bit Hata Olasılığı (BHO) açısından çeşitli sistem parametreleri altında hata performansının kapsamlı analizi.

Geliştirilen ABÇE şemasının performansının kapsamlı analizinde, kanal içinde verici ve alıcı çiftlerinin stokastik geometri kullanarak dağıtıldığı çeşitli durumlar altında BHO analitik olarak hesaplanmaktadır. Bu değerlendirme, değişen reseptör sayısı, reseptörlere olan afiniteleri cinsinden kullanılan ligand türleri arasındaki benzerlik, kanaldaki verici sayısı, girişim kaynaklarının dağılım parametresi ve bit-1 ile bit-0'ı kodlayan ligand derişimlerinin oranı gibi faktörleri dikkate almaktadır.

Makale şu şekilde organize edilmiştir: Bölüm II'de, LR bağlanma reaksiyonlarının istatistiklerine özet bir bakış sunulmakta ve tek eşikli derişim oranı kestiricisi türetilmektedir. Bölüm III'de, türetim ve analizlerde kullanılan çoklu erişim MH sistem modeli detaylı olarak sunulmaktadır. Bölüm IV'de, çalışılan model sistem için BHO analitik olarak türetilmektedir. Bölüm V'de, türetilen analitik formülden faydalanılarak, önerilen çoklu erişim şemasının hata performansı, farklı senaryolarda sayısal olarak değerlendirilmektedir. Bölüm VI'da makalede elde edilen sonuçların kısa bir özeti sunulmaktadır.

Tablo 1. Kısaltmalar Listesi

Kısaltma	Açıklama
MH	Moleküler Haberleşme
ABÇE	Afinite Bölmeli Çoklu Erişim
LR	Ligand-Reseptör
KPR	Kinetik Doğrulama (Kinetic Proofreading)
BHO	Bit Hata Olasılığı
BNNİ	Biyo-Nano Nesnelerin İnterneti
HPPP	Homojen Poisson Nokta Süreci (Homogeneous Poisson Point Process)
CIR	Kanal Dürtü Yanıtı (Channel Impulse Response)
B-CSK	İkili Derişim Kaydırmalı Anahtarlama (Binary Concentration Shift Keying)
ML	En Büyük Olabilirlik (Maximum Likelihood)

2. Ligand Reseptörleri ile Kestirim

LR etkileşimleri, biyolojik sistemlerde haberleşme ve algılama için kritik öneme sahiptir. Canlı hücreler, hücre zarındaki reseptörleri ile ortamdaki belirli türdeki moleküllerin tersinir reaksiyonları sayesinde canlılıklarını sürdürmek adına kritik öneme sahip olan ortam bilgisine erişmektedir [17]. Çoğunlukla, bu reaksiyonlar, hücre içerisinde, moleküler temsillere dönüştürülerek hücrede hareket ve çoğalma gibi belirli eylemlerin tetiklenmesine veya modülasyonuna neden olmaktadır [16].

Yalnızca tek bir bağlanma bölgesine sahip monovalan (monovalent) ligandlar için LR bağlanma etkileşimleri, reseptörlerin bağlı (bound - B) ve serbest (unbound - U) durumlarına karşılık gelecek şekilde iki durumlu, sürekli zamanlı bir stokastik süreç (continuous-time stochastic process) olarak modellenenilmektedir. Ortamda yalnızca tek bir tür ligandın mevcut olduğu senaryolarda, LR bağlanma reaksiyonu şu şekilde temsil edilir:



Burada $c_L(t)$, t anında reseptörün yakınındaki ligand derişimini göstermekte; k^+ ve k^- ise LR çiftinin sırasıyla bağlanma (binding) ve ayrışma (unbinding) kinetik hızlarını temsil etmektedir.

Her biri $\mathbf{c} = [c_1, \dots, c_i, \dots, c_M]$ ile temsil edilen derişimlere sahip, M sayıda farklı tür ligandın bulunduğu bir kanalda ise, denge koşulları altında bir reseptörün bağlı durumda bulunma olasılığı aşağıdaki ifade ile elde edilir:

$$p_B = \frac{\sum_{i=1}^M c_i / K_{D,i}}{1 + \sum_{i=1}^M c_i / K_{D,i}} \quad (2)$$

Burada $K_{D,i} = k_i^- / k_i^+$, reseptörün i^{th} ligand için ayrışma sabitidir (dissociation constant). Her ne kadar tekil ligand derişimleri c_i , p_B 'den kesin olarak elde edilemese de, reseptörün bağlı ve serbest durum sürelerinin istatistikleri kullanılarak kestirilebilmektedir; bu süreler sırasıyla toplam ligand derişimi ve tekil ligand türlerinin derişim oranları hakkında bilgi vermektedir [5, 16].

N_R sayıda birbiriyle etkileşmeyen bağımsız reseptörün olduğu durumlarda, toplam ligand derişiminin enbüyük olabilirlik (maximum likelihood - ML) kestiricisi, tüm reseptörlerin toplam serbest zaman süresinin, $T_u = \sum_{i=1}^{N_R} \tau_{u,i}$, log-olabilirliği (log-likelihood) kullanılarak bulunabilmektedir [16]. Toplam ligand derişiminin yansız kestiricisi (unbiased estimator) şu şekilde verilebilmektedir:

$$\hat{c}_{\text{tot}} = \frac{N_R - 1}{k^+ T_u} \quad (3)$$

Burada $E[\hat{c}_{\text{tot}}] = c_{\text{tot}}$ ve $\text{Var}[\hat{c}_{\text{tot}}] = \frac{c_{\text{tot}}^2}{N_R - 2}$ ($N_R > 2$ için); $c_{\text{tot}} = \sum_{i=1}^M c_i$, reseptörlerin yakınındaki toplam gerçek (actual) ligand derişimidir.

Önceki araştırmamızda [16], farklı ligandların reseptörlere olan çeşitli bağlanma afinitelerini kullanarak, tekil ligand türlerinin toplam ligand derişimine oranlarını belirleyebilen bir kestirim yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem, reseptör bağlanma olaylarının kesin sürelerini örneklemek yerine, LR bağlanma olaylarının zamansal olarak bölünmesine dayanmaktadır. Buna göre, alıcı, LR bağlanma olaylarının süresine bağlı olarak, bu

etkileşimleri belirli zamansal bölmelere ayırmaktadır. Bu bölmeleri ayıran zaman eşikleri ise birlikte bulunan ligandların ayrılma hızları ile aşağıdaki gibi belirlenmektedir:

$$T_i = v/k_i^-, \text{ her } i \in \{1, \dots, M-1\} \text{ için} \quad (4)$$

Burada v , orantı sabitidir, ve farklı ligand türleri, reseptörlerle olan afinitelerine göre indekslenmiştir. Bu yöntemin önemli bir gerekliliği, alıcının ortamda bulunan tüm ligand türlerinin ayrılma hızlarını bilmesidir. Ancak, yeni verici-alıcı çiftlerinin dinamik olarak eklenebildiği çok kullanıcı bir MH ağ senaryosunda bu pratik olmayacaktır [16].

Bu çalışmada, geliştirilen çoklu erişim yönteminde, alıcının farklı ligand türlerinin ayrılma hızlarını bilme gerekliliği de ortadan kaldırılmaktadır. Yalnızca tek bir zaman eşiği kullanarak, en yüksek afiniteli ligandtan kaynaklanması muhtemel uzun bağlanma olaylarını kısa bağlanma olaylarından ayırt edebilen, basit ve pratik bir ligand derişim oranı kestirim yöntemi önerilmektedir. Bu yöntem, geliştirilen ABÇE'de algılama şemasının temelini oluşturmaktadır. Yöntemin kullandığı tek zaman eşiği, yalnızca en yüksek afiniteli ligand türünün ayrılma hızına dayanmaktadır, bir başka deyişle: $T_{M-1} = v/k_M^-$. Bu kestirim yöntemi uygulandığında, alıcının en yüksek afiniteli ligandın derişimini doğru bir şekilde kestirebildiği gösterilmektedir. Bu yöntemin tek bir zaman eşiği kullanması, alıcı tasarımı önemli ölçüde basitleştirmekte ve özellikle enerji ve hesaplama kısıtlarının bulunduğu biyo-nano aygıtlar için düşük karmaşıklık hedefiyle uyumludur. Çoklu eşik kullanan KPR yaklaşımları [16] prensipte daha yüksek bir ayırıştırma hassasiyeti sunabilse de, alıcı karmaşıklığını artıracak ve ortamdaki tüm ligand türlerinin ayrışma hızlarının bilinmesini gerektirecektir ki bu durum dinamik çok kullanıcı senaryolarda pratik olmayabilir. Bu çalışmada odaklanılan tek eşikli yaklaşım, bu pratiklik ve basitlik avantajları nedeniyle tercih edilmiştir, ancak ligand afinitelerinin birbirine çok yakın olduğu durumlarda ayırım gücünün sınırlı kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Buna göre, tek zaman eşikli senaryoya karşılık gelecek şekilde, (4) no'lu denklemde; $T_0 = T_1 = \dots = T_{M-2} = 0$ ve $T_M = \infty$ olarak ayarlanmıştır. İki zaman eşiği arasında kalacak şekilde bir LR bağlanma olayının gözlemleme olasılığı şu şekilde ifade edilebilmektedir:

$$p_i = \int_{T_{i-1}}^{T_i} p(\tau_b') d\tau_b' = \sum_{i=1}^M \alpha_i \left(e^{-(k_j^- T_{i-1})} - e^{-(k_j^- T_i)} \right) \quad (5)$$

Burada $\alpha_i = c_i/c_{\text{tot}}$, ve $p(\tau_b)$ reseptörün belirli bir süre (τ_b) bağlı durumda kalmasının olasılığıdır.

Bu ifade matris formunda da yazılabilmektedir:

$$\mathbf{p} = \mathbf{S}\boldsymbol{\alpha} \quad (6)$$

Burada $\mathbf{p}$, $(M \times 1)$ boyutlu olasılık vektörünü, $\boldsymbol{\alpha}$, $(M \times 1)$ boyutlu ligand derişim oranı vektörünü ve, $\mathbf{S}$, elemanları aşağıdaki gibi verilen, $(M \times M)$ boyutlu bir matrisi temsil etmektedir:

$$s_{i,j} = e^{-k_j^- T_{i-1}} - e^{-k_j^- T_i} \quad (7)$$

Belirli zaman aralıklarına düşen bağımsız bağlanma olaylarının sayısı, aşağıdaki ortalama ve varyansa sahip binom dağılımına uymaktadır:

$$\mathbf{E}[\mathbf{n}] = \mathbf{p} N_R \quad (8)$$

$$\mathbf{Var}[\mathbf{n}] = (\mathbf{p} \odot (\mathbf{1} - \mathbf{p})) N_R \quad (9)$$

Burada $\mathbf{n}$, her aralıkta bulunan bağlanma olaylarının sayısını belirten $(M \times 1)$ boyutlu bir vektördür ve $\odot$ Hadamard çarpımını göstermektedir. Bağlanma olaylarının sayısından ligand derişim oranlarının kestiricisi $\hat{\boldsymbol{\alpha}}$ 'yı türetebilmek için Momentler Yöntemi (Method of Moments) kullanılabilir:

$$\mathbf{n} = \hat{\mathbf{p}} N_R = \mathbf{S} \hat{\boldsymbol{\alpha}} N_R \quad (10)$$

Bu ifade ve sonrasında kullanılan şapka notasyonu, kestirimi yapılan parametreleri temsil etmektedir. $\mathbf{W} = \mathbf{S}^{-1}$ eşitliği yerine koyularak ve $\hat{\boldsymbol{\alpha}}$ yalnız bırakılarak kestirici elde edilebilmektedir:

$$\hat{\alpha} = \left(\frac{1}{N_R}\right) \mathbf{W} \mathbf{n} \quad (11)$$

Elde edilen bu kestirici, yansız bir kestiricidir [16].

Tek bir zaman eşiği kullanılarak yapılan basitleştirmeye ek olarak, zaman eşiğinin yeterince büyük olduğu durumlarda uygulanabilir olan yansız derişim oranı kestiricisinin basitleştirilmiş bir versiyonu da kullanılabilir. Bu durumda, derişimi kestirilen liganda kıyasla daha yüksek ayrılma hızına sahip ligandlardan gelen gürültülü katkılar (cross-talk) ihmal edilebilmektedir. Zaman eşiği, ayrılma hızından çok daha büyük olduğunda, $\mathbf{S}$ matrisi üst üçgenel (upper triangular) bir matrisle yaklaşılabilmektedir:

$$\mathbf{H} = \mathbf{S} \mid_{T_{M-1} \gg 1/k_M} \quad (12)$$

$\mathbf{H}$ matrisinin elemanları aşağıdaki gibi verilmektedir:

$$h_{i,j} = \begin{cases} s_{i,j}, & \text{eğer } i < j \\ e^{-(k_j^- T_{i-1})}, & \text{eğer } i = j \\ 0, & \text{diğer durumlarda} \end{cases} \quad (13)$$

Bu yaklaşım, derişim oranı kestiricisine aşağıdaki gibi uygulanabilmektedir:

$$\hat{\alpha} = \left(\frac{1}{N_R}\right) \mathbf{R} \mathbf{n} \quad (14)$$

Burada $\mathbf{R} = \mathbf{H}^{-1}$ 'dir. En yüksek afiniteli ligandın derişim oranı kestiricisi, yani $\hat{\alpha}_M$, şu şekilde basitleşmektedir:

$$\hat{\alpha}_M = \left(\frac{1}{N_R}\right) n_M r_{M,M} \quad (15)$$

Bu kestiricinin ortalama ve varyansı ise aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$E[\hat{\alpha}_M] = r_{M,M} p_M \quad (16)$$

$$Var[\hat{\alpha}_M] = \frac{1}{N_R^2} r_{M,M} r_{M,M} Cov[n_M, n_M] \quad (17)$$

Burada $Cov[n_M, n_M] = Var[n_M]$ 'tir. En yüksek afiniteli ligandın tekil ligand derişiminin yanlış kestiricisi, yani $\hat{c}_M$, şu şekilde ifade edilmektedir:

$$\hat{c}_M = \hat{c}_{tot} \hat{\alpha}_M \quad (18)$$

Bu kestiricinin ortalama ve varyansı ise aşağıdaki gibidir:

$$E[\hat{c}_M] = E[\hat{c}_{tot}] E[\hat{\alpha}_M] \quad (19)$$

$$Var[\hat{c}_M] = Var[\hat{c}_{tot}] Var[\hat{\alpha}_M] + Var[\hat{c}_{tot}] E[\hat{\alpha}_M]^2 + Var[\hat{\alpha}_M] E[\hat{c}_{tot}]^2 \quad (20)$$

3. Çok-Kullanıcı MH Sistem Modeli

Aynı fiziksel kanalda bir arada bulunan birden fazla verici ve alıcı çiftinden oluşan çok kullanıcı MH sistemi ele alınmaktadır. Kanaldaki tüm vericiler tarafından, her biri farklı bir ligand türü kullanılarak, İkili Derişim Kaydırmalı Anahtarlama (Binary-Concentration Shift Keying – B-CSK) modülasyonu ile mesajlar iletilmektedir. Alıcı reseptörlerinin bağlı ve serbest durumda olduğu zaman istatistikleri kullanılarak, ilgili ligand türlerinin derişimleri kestirilmektedir. Genellenebilirlikten taviz vermeden analizi basitleştirmek adına, ana verici ve ana alıcı olarak adlandırılan belirli bir verici ve alıcı çifti ele alınmakta, diğer tüm vericiler girişim kaynağı olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, sistemin homojenliğini korumak için benimsenmiştir; çünkü çok sayıda vericinin bulunduğu bir kanalda tek bir alıcının performansı, aynı kanaldaki birden fazla alıcının performansına genellenebilmektedir. Çok kullanıcı sistem modeli üzerine bu çalışmada yapılan varsayımların özeti şu şekildedir:

- Verici sayısı N_T , kanaldaki farklı ligand türlerinin sayısına eşit kabul edilmektedir, yani $N_T = M$.

- Ana verici ve alıcı, birbirlerinden sabit bir mesafede, yani r_M uzaklıkta konumlandırılmakta; girişim kaynakları ise Homojen Poisson Nokta Süreci (Homogeneous Poisson Point Process - HPPP) izleyen 3 boyutlu bir alanda rastgele dağıtılmaktadır. HPPP, rastgele uzaysal dağılımları doğru bir şekilde temsil ederek, kanaldaki girişim kaynaklarının rastgele yerleşimi için gerçekçi bir model sağlamaktadır.
- Vericiler tarafından kullanılan tüm farklı ligand türlerinin aynı difüzyon katsayısına ve reseptörlerle aynı bağlanma hızına (binding rate) sahip olduğu varsayılmaktadır. Ancak, farklı ligand türlerinin reseptörlerden ayrılma hızları (unbinding rate) farklıdır; bir başka deyişle farklı ligand türlerinin belirli bir alıcıdaki reseptörlere olan afiniteleri farklıdır. İletilen ligandlar, kanalda serbest difüzyon ile yayılmaktadır.
- Kanaldaki tüm vericilerin, mesajlarını aynı anda bir dürtü (impuls) olarak ilettiği varsayılmaktadır. Bit-0 ve bit-1'i kodlamak için salınan molekül sayıları, yani N_0 ve N_1 , her verici için eşittir. Bit-0 ve bit-1 iletiminin olasılıkları eşittir.
- Alıcıların yüzeylerinde, birbirleriyle özdeş ve birbiriyle etkileşmeyen olan tek tip reseptörlere sahip olduğu varsayılmaktadır. Bu reseptörler, her zaman aynı kümülatif ligand derişimine, sürekli olarak maruz kalmaktadır.
- MH kanalının alçak geçiren filtre (low-pass filter) özellikleri nedeniyle, reseptörlerin yakınındaki ligand derişimlerinin, örnekleme penceresi (sampling window) içinde sabit kaldığı varsayılmaktadır. Ayrıca, bağlanma reaksiyonlarından kaynaklanan ligand derişimlerindeki herhangi bir dalgalanma, reseptörlerin bağlı veya serbest zaman süreleri değerlendirilirken önemsiz kabul edilmektedir.
- Ana alıcının reseptörlerine en yüksek afiniteye sahip ligand türü, yani M^{th} ligand, ana verici tarafından iletilmektedir. Bu ligand türüne basitçe bilgi taşıyan ligand türü denilmektedir. Girişim kaynağı vericiler tarafından kullanılan diğer ligand türleri 1'den $M - 1$ 'e kadar indekslenmektedir.
- Ana alıcının, yalnızca bilgi taşıyan ligand türünün ayrılma hızını bildiği varsayılmaktadır. Analizi sadeleştirmek adına, ardışık iki ligand türü arasındaki benzerlik, ayrılma hızlarının oranı olarak tanımlanan bir benzerlik parametresi γ_i ile nicelenmektedir, yani $\gamma_i = k_i^- / k_{i+1}^-$. γ_i 'nin tüm $i \in 1, \dots, M - 1$ için eşit olduğu varsayılmaktadır.

4. Çok Kullanıcılı Hata Olasılığı

4.1. Girişim Kaynağı Verici-Ana Alıcı Mesafesinin İstatistiği

Üç boyutlu uzayda girişim kaynağı vericilerin ana alıcıya olan mesafeleri, Homojen Poisson Nokta Süreci (HPPP) kullanılarak ve aşağıdaki dağılımla modellenmektedir [18]:

$$f(r_{int}) = 4\lambda_c \pi r_{int}^2 e^{-\frac{4}{3}\lambda_c \pi r_{int}^3} \quad (21)$$

Burada λ_c , sürecin yoğunluk parametresine karşılık gelmekte ve r_{int} , girişim kaynağı vericinin ana alıcıya olan mesafesini ifade etmektedir. Girişim kaynağı verici ile ana alıcı arasındaki mesafe dağılımının ortalama ve varyansı, yani μ_r ve σ_r^2 , aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$\mu_{r_{int}} = \int r_{int} f(r_{int}) dr = 0.55 \lambda_c^{-1/3} \quad (22)$$

$$\sigma_{r_{int}}^2 = \int (r_{int} - \mu_{r_{int}})^2 f(r_{int}) dr_{int} = 0.041 \lambda_c^{-2/3} \quad (23)$$

4.2. Ligand Derişimi Kestiriminin İstatistiği

Vericilerin ligand iletimi sonrası alınan gerçek sinyal (received signal), MH kanalının kanal dürtü yanıtı (channel impulse response - CIR) kullanılarak modellenmektedir. Sabit bir verici ve alıcı çifti için, CIR şu şekilde verilmektedir:

$$h(\tau, r) = (4\pi D\tau)^{-3/2} e^{-\frac{r^2}{4D\tau}} \quad (24)$$

Burada τ , molekül iletiminden sonra geçen zamanı, D ligandların difüzyon katsayısını ve r ise verici-alıcı mesafesini ifade etmektedir [19]. Bu standart difüzyon bazlı CIR modeli, moleküllerin herhangi bir dış akıntı veya engelle karşılaşmadan, sınırları olmayan üç boyutlu bir ortamda serbestçe yayıldığını varsayar (serbest difüzyon).

Model, verici ve alıcı arasındaki mesafenin (r) molekül boyutlarına göre çok küçük olmadığı ve molekül bozunmasının ihmal edilebildiği durumlar için geçerlidir.

Ana alıcının, alınan bilgi taşıyan ligand derişim sinyalinin pik zamanında, yani $\tau = \tau'_{\text{peak}}$ 'te, örneklerini aldığı varsayılarak, u^{th} vericiye karşılık gelen gerçek alınan ligand derişimi aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$c_u = h(\tau_{\text{peak}}, r_u) N_{\text{tx},u} \quad (25)$$

Burada r_u , u^{th} vericinin ana alıcıya olan mesafesini ve $N_{\text{tx},u}$ ise u^{th} verici tarafından iletilen molekül sayısını temsil etmektedir. (22) ve (23) no'lu denklemlerde verilen girişim kaynağı verici-ana alıcı mesafe dağılımının ortalama ve varyansı kullanılarak, bir girişim kaynağı verici nedeniyle alınan girişimci ligand derişiminin ortalama ve varyansı, yani μ_{cint} ve σ_{cint}^2 , Delta yöntemi kullanılarak aşağıdaki gibi yaklaşılabilmektedir:

$$\mu_{\text{cint}} = \frac{N_{\text{tx,int}}}{(4\pi D \tau_{\text{peak}})^{3/2}} \left[1 + \frac{\sigma_{r_{\text{int}}}^2 \mu_{r_{\text{int}}}^2}{8D^2 \tau_{\text{peak}}^2} - \frac{\sigma_{r_{\text{int}}}^2}{4D \tau_{\text{peak}}} \right] e^{\frac{-\mu_{r_{\text{int}}}^2}{4D \tau_{\text{peak}}}} \mu_{r_{\text{int}}} = \int r_{\text{int}} f(r_{\text{int}}) dr = 0.55 \lambda_c^{-1/3} \quad (26)$$

$$\sigma_{\text{cint}}^2 = \frac{4N_{\text{tx,int}}^2 \sigma_{r_{\text{int}}}^2}{(4D \tau_{\text{peak}})^5 \pi^3} e^{\frac{-2\mu_{r_{\text{int}}}^2}{4D \tau_{\text{peak}}}} \times \left[\mu_{r_{\text{int}}}^2 + \frac{\sigma_{r_{\text{int}}}^2}{2} - \frac{\mu_{r_{\text{int}}}^2 \sigma_{r_{\text{int}}}^2}{2D \tau_{\text{peak}}} + \frac{\mu_{r_{\text{int}}}^4 \sigma_{r_{\text{int}}}^2}{8D^2 \tau_{\text{peak}}^2} \right] \quad (27)$$

Burada $N_{\text{tx,int}}$, girişim kaynağı vericiden iletilen ve bit-0 veya bit-1 iletimine bağlı molekül sayısını ifade etmektedir. Her bir girişim kaynağı verici için alınan girişimci ligand derişimi dağılımı Gauss dağılımı olarak yaklaşık olarak ifade edilir.

Vericilerde bit-0 ve bit-1 iletiminin eşit olasılığa sahip olması nedeniyle, u^{th} girişim kaynağı verici nedeniyle oluşan girişimci ligand derişimi dağılımının ortalama ve varyansı, yani c_u , toplam ortalama ve varyans kanunları (law of total expectation and variance) uygulanarak aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$E[c_u] = \frac{1}{2} (E[c_{\text{int}}|s_u = 0] + E[c_{\text{int}}|s_u = 1]) \quad (28)$$

$$\text{Var}[c_u] = \frac{1}{2} (\text{Var}[c_{\text{int}}|s_u = 0] + \text{Var}[c_{\text{int}}|s_u = 1]) \quad (29)$$

Burada s_u , u^{th} girişim kaynağı vericiden iletilen biti temsil etmektedir.

Not edilmelidir ki, ana verici ve ana alıcı arasındaki sabit mesafe varsayımı nedeniyle, seçilen bit için alınan bilgi taşıyan ligand derişimi sabittir; dolayısıyla, rastgele bir değişken değildir. Ancak, alınan girişimci ligand derişimleri, bu bölümde tartışıldığı gibi, rastgele değişken haline gelmektedir. Bu nedenle, bilgi taşıyan ligand derişimi kestiriminin, yani $\hat{c}_M$ 'nin ortalama ve varyansı, toplam ortalama ve varyans kanunları kullanılarak hesaplanabilmektedir.

Örneğin, iki tanesi girişim kaynağı olacak şekilde ortamda üç verici varsa, bilgi taşıyan ligand derişimi kestiriminin, yani $\hat{c}_M = \hat{c}_3$ 'ün ortalama ve varyansı sayısal olarak aşağıdaki gibi belirlenebilmektedir:

$$E[\hat{c}_3|s_3] = E[E[\hat{c}_3|c_1, c_2]|s_3] = \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{1}{\sigma_1 \sigma_2 2\pi} \exp\left(-\frac{(c_1 - \mu_1)^2}{2\sigma_1^2} - \frac{(c_2 - \mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right) \times E[\hat{c}_3|c_1, c_2, s_3] dc_1 dc_2 \quad (30)$$

$$\begin{aligned} \text{Var}[\hat{c}_3|s_3] &= E[\text{Var}[\hat{c}_3|c_1, c_2]|s_3] + \text{Var}[E[\hat{c}_3|c_1, c_2]|s_3] \\ &= \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{1}{\sigma_1 \sigma_2 2\pi} \exp\left(-\frac{(c_1 - \mu_1)^2}{2\sigma_1^2} - \frac{(c_2 - \mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right) \times \text{Var}[\hat{c}_3|c_1, c_2, s_3] dc_1 dc_2 \end{aligned} \quad (31)$$

Burada s_M (bu örnekte s_3), ana vericinin ilettiği biti temsil etmekte, ve μ_u ve σ_u^2 ise sırasıyla u^{th} girişim kaynağı vericiye karşılık gelen, alınan girişimci ligand derişimi dağılımının ortalama ve varyansını ifade etmektedir. Bu denklem, $N_T - 1$ sayıda girişim kaynağı verici nedeniyle oluşan $N_T - 1$ sayıda alınan girişimci ligand derişimi dağılımlarının sinyal uzayına karşılık gelen $N_T - 1$ sayıda integral alınarak, N_T sayıda vericiye kolayca genellenebilmektedir. Reseptör sayısının büyük olduğu durumda, reseptörler bağımsız ve özdeş dağılımlı olduğundan, bilgi taşıyan ligand derişimi kestirimi, yani $\hat{c}_M$, Gauss dağılımı olarak kabul edilebilmektedir. Bu Gauss yaklaşımı, özellikle reseptör sayısının (N_R) veya girişim kaynaklarının sayısının ($N_T - 1$) yeterince büyük olduğu durumlarda Merkezi Limit Teoremi uyarınca geçerlilik kazanmaktadır. Girişimci ligand derişimlerinin toplamının

(ve dolayısıyla $\hat{c}_M$ 'nin kestiriminin) dağılımı, bu koşullar altında Gauss dağılımına yakınsamaktadır. Ancak, az sayıda girişimci veya düşük reseptör sayısı durumunda bu yaklaşımın doğruluğu azalabilmektedir.

4.3. Bit Hata Olasılığı

Alıcının ML (Maximum likelihood - Enbüyük olabilirlik) sezimi kullandığı varsayılarak, alınan mesaj için karar kuralı (decision rule) şu hale gelmektedir:

$$\hat{s}_M = \arg \max_{s_M \in \{0,1\}} P(\hat{c}_M | s_M) \quad (32)$$

ve tek bir karar eşiği ile şu şekilde basitleştirilebilmektedir:

$$\begin{aligned} \hat{s}_M &= 1 \\ \hat{c}_M &\geq \lambda \\ \hat{s}_M &= 0 \end{aligned} \quad (33)$$

Gauss dağılımlı alınan sinyal için, yani $P(\hat{c}_M | s_M) \sim \mathcal{N}(E[\hat{c}_M | s_M], \text{Var}[\hat{c}_M | s_M])$ için, BHO'yu en aza indiren optimal karar eşiği λ , aşağıdaki formülle hesaplanabilmektedir:

$$\begin{aligned} \lambda = \Gamma^{-1} & \left(\text{Var}[\hat{c}_M | 1] E[\hat{c}_M | 0] - \text{Var}[\hat{c}_M | 0] E[\hat{c}_M | 1] \right. \\ & \left. + \text{Std}[\hat{c}_M | 1] \text{Std}[\hat{c}_M | 0] \times \sqrt{(E[\hat{c}_M | 1] - E[\hat{c}_M | 0])^2 + 2\Gamma \ln \frac{\text{Std}[\hat{c}_M | 1]}{\text{Std}[\hat{c}_M | 0]}} \right) \end{aligned} \quad (34)$$

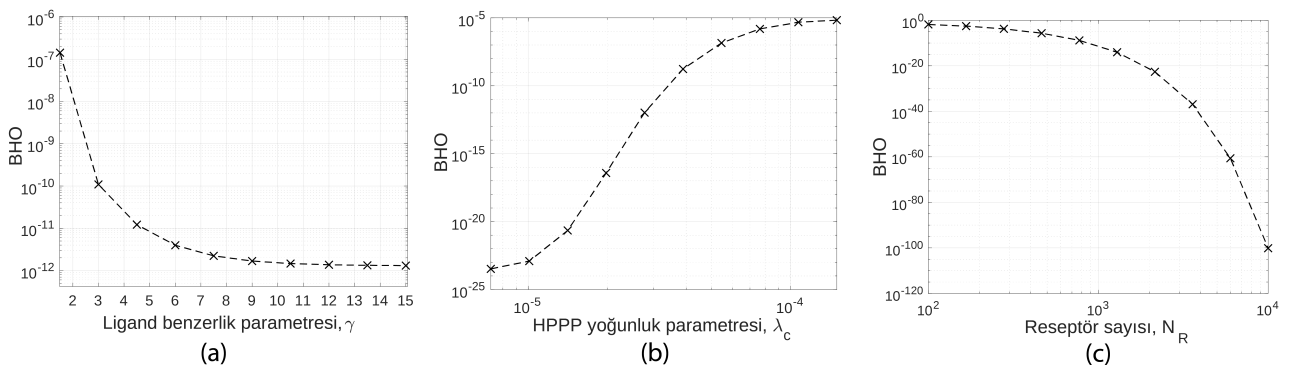
Burada $\Gamma = \text{Var}[\hat{c}_M | 1] - \text{Var}[\hat{c}_M | 0]$, ve $\text{Std}[\cdot] = \sqrt{\text{Var}[\cdot]}$ standart sapmayı ifade etmektedir. Alınan mesajın BHO'su, yani P_e , aşağıdaki gibi hesaplanabilmektedir:

$$P_e = \frac{1}{2} [P(\hat{s}_M = 1 | s_M = 0) + P(\hat{s}_M = 0 | s_M = 1)] = \frac{1}{4} \left[\text{erfc} \left(\frac{\lambda - E[\hat{c}_M | 0]}{\sqrt{2\text{Var}[\hat{c}_M | 0]}} \right) + \text{erfc} \left(\frac{E[\hat{c}_M | 1] - \lambda}{\sqrt{2\text{Var}[\hat{c}_M | 1]}} \right) \right] \quad (35)$$

Burada $\text{erfc}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^\infty e^{-y^2} dy$, tamamlayıcı hata fonksiyonudur (complementary error function).

5. Sayısal Sonuçlar

Bu bölümde, birden çok liganda bağlanabilirliği kullanan çoklu erişim şemasının hata performansı, reseptör sayısı, ligandların benzerliği, girişim kaynağı sayısı, iletilen bit-1/bit-0 derişim oranının etkisi ve HPPP'nin yoğunluk parametresi gibi çeşitli sistem parametrelerinin fonksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Bu sonuçlar için varsayılan sistem parametreleri şunlardır: $N_R = 1000$, $\gamma_i = 5$, $r_M = 10\mu m$, $N_T = 4$, $N_1 = 5 \times N_0 = 10^6$, $D = 100\mu m^2/s$, $\lambda_c = 3 \times 10^{-5}/\mu m^3$ verici, ve BHO'ya göre optimize edilen $\nu = 0.5$.



Şekil 1. MH sisteminin değişen (a) farklı ligand türleri arasındaki benzerlik, (b) HPPP yoğunluk parametresi, ve (c) reseptör sayısı için Bit Hata Olasılığı. MH sisteminin değişen (a) farklı ligand türleri arasındaki benzerlik (γ) ardışık ligandların ayrışma hızları oranı, daha düşük γ daha yüksek benzerlik anlamına gelir, (b) HPPP yoğunluk parametresi (λ_c : birim hacimdeki ortalama girişimci verici sayısı), ve (c) reseptör sayısı (N_R : alıcılarda toplam reseptör sayısı) için Bit Hata Olasılığı.

5.1. Ligand Benzerliğinin Etkisi

Ligandlar arasındaki benzerlik derecesi, benzerlik parametresi γ_i ile temsil edilir ve hata performansı üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. Ligandlar daha benzer hale geldikçe, yani γ_i azaldıkça, alınan farklı ligand türlerini, reseptörlerin bağlı olduğu zaman istatistiklerine dayanarak ayırt etme kapasitesi azalır. Bu düşük ayırt edilebilirlik, daha kötü bir kestirim performansına yol açar. Dolayısıyla, Şekil 1(a)'da görüldüğü gibi, daha yüksek γ değerleri daha düşük BHO ile sonuçlanmaktadır.

5.2. HPPP Yoğunluk Parametresinin Etkisi

(22) ve (23) no'lu denklemlerde verildiği gibi, HPPP'nin yoğunluk parametresi λ_c , girişim kaynağı verici-ana alıcı mesafe dağılımının ortalaması μ_r ile ters orantılıdır. λ_c arttıkça, μ_r azalır; bu da girişim kaynağı vericilerin kanalda ana alıcıya daha yakın konumlanacağı anlamına gelir. Bu nedenle, kanalın CIR'ı nedeniyle ana alıcının yakınındaki alınan girişimci ligand derişimi artar ve bu da çok kullanıcı girişimi artırır. Dolayısıyla, λ_c büyüdükçe, Şekil 1(b)'de açıkça görüldüğü gibi BHO artmaktadır.

5.3. Reseptör Sayısının Etkisi

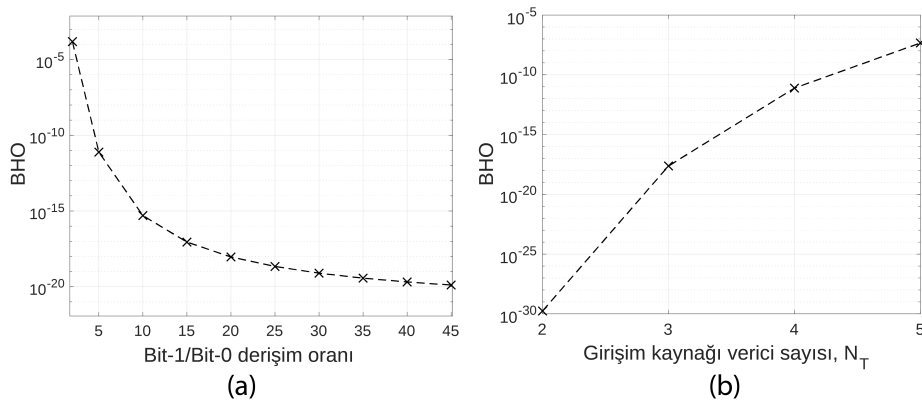
Reseptör sayısı, kestirim için alınan bağımsız örneklerin sayısını belirler. Bağımsız örneklerin sayısının artması, reseptörlerin bağlı zamanlarının orijinal dağılımının daha iyi temsil edilmesine karşılık gelir ve bu da kestirim doğruluğunu artırır. Bu nedenle, Şekil 1(c)'de görüldüğü gibi, reseptör sayısı arttıkça BHO düşmektedir.

5.4. Bit-1/Bit-0 Derişim Oranının Etkisi

Bit-1/bit-0 derişim oranı, çok kullanıcı MH sisteminin performansını belirlemede kritik bir rol oynar. Daha yüksek bir oran, sinyal uzayında iki sinyal arasındaki mesafeyi artırarak alınan bit-1 ve bit-0 sinyallerinin ayırt edilebilirliğini artırır; bu da iletilen bitin yanlış sezim olasılığını azaltarak daha yüksek bir sezim doğruluğuna yol açar. Bu nedenle, Şekil 2(a)'da görüldüğü gibi, bit-1/bit-0 derişim oranı arttıkça BHO azalmaktadır.

5.5. Girişim Kaynağı Verici Sayısının Etkisi

Verici sayısı, bilgi taşıyan ligand türü tarafından taşınan mesaja girişim yapan kanaldaki farklı ligand türlerinin sayısını belirler. Daha yüksek verici sayısı, bilgi sinyali üzerinde daha büyük bir bozulmaya karşılık gelir ve bu da sezim performansını düşürür. Bu çalışmada MATLAB'daki sayısal integrasyon sınırlamaları nedeniyle, Şekil 2(b)'de görüldüğü gibi sadece $N_T = 2$ 'den $N_T = 5$ 'e kadar olan analizler sağlanabilmektedir. Ancak, bu sonuçlar beklendiği gibi daha yüksek verici sayısının daha yüksek BHO'ya yol açtığını göstermektedir.



Şekil 2. MH sisteminin değişen (a) Bit-1/Bit-0 derişim oranı (N_1/N_0 : bit-1 ve bit-0'ı kodlayan molekül sayılarının oranı), ve (b) girişim kaynağı verici sayısı (N_T : toplam verici sayısı, biri ana verici, N_T-1 tanesi girişimci) için Bit Hata Olasılığı.

5.6. Sistem Parametrelerinin Performans Üzerine Etkilerinin Özet Değerlendirmesi

Sunulan sayısal sonuçlar, önerilen ABÇE şemasının performansının çeşitli sistem parametrelerine duyarlılığını göstermektedir. Analizler, özellikle ligand benzerlik parametresinin (γ) ve girişim kaynaklarının yoğunluğunu belirleyen HPPP parametresinin (λ_c) BHO üzerinde kritik bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ligandların benzerliği arttıkça (γ azaldıkça) veya girişim kaynakları alıcıya daha yakın veya daha yoğun oldukça (λ_c arttıkça) performans belirgin şekilde düşmektedir. Reseptör sayısındaki (N_R) artış ve Bit-1/Bit-0 derişim

oranındaki (N_1/N_0) artış ise beklendiği gibi BHO'yu iyileştirmektedir. Girişim kaynağı sayısındaki (N_T) artışın da performansı olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu bulgular, ABÇE tabanlı sistemlerin tasarımında bu parametrelerin dikkatle optimize edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

5.7. Önerilen ABÇE Şemasının Diğer Çoklu Erişim Yöntemleriyle Karşılaştırılması

Bu çalışmada önerilen ABÇE şemasının literatürdeki yerini ve potansiyel avantajlarını daha iyi anlamak için, mevcut diğer temel MH çoklu erişim yöntemleriyle karşılaştırılması faydalıdır. **Tablo 2**, ABÇE'yi Moleküler Kod Bölme Çoklu Erişim (MCDMA) [12], Moleküler Zaman Bölme Çoklu Erişim (MTDMA) [13] ve Moleküler Bölme Çoklu Erişim (MDMA) [14] ile temel özellikler açısından karşılaştırmaktadır.

Tablo 2. MH Çoklu Erişim Şemalarının Karşılaştırması.

Özellik	ABÇE (Bu Çalışma)	MCDMA [12]	MTDMA [13]	MDMA [14]
Temel Prensipte	Ligand-reseptör afinité farkları	Moleküler kod dizileri	Zaman dilimi ayrımı	Farklı moleküler türleri
Kaynak Bölüşümü	Afinité (Bağlanma/Ayrışma Kinetiği)	Kod Uzağı	Zaman Uzağı	Moleküler Türü Uzağı
Girişim Yönetimi	Kinetik Doğrulama (KPR) ile ayrım	Kodların ortogonalitesi/korelasyonu	Zaman dilimi izolasyonu	Moleküler türü özgünlüğü
Alıcı Karmaşıklık	Düşük (Tek eşikli KPR)	Yüksek (Kod korelatörleri)	Orta (Zamanlama, tamponlama)	Orta/Yüksek (Özgün reseptörler)
Eşzamanlama İhtiyacı	Düşük/Sembol seviyesinde	Orta/Yüksek (Kod hizalama)	Yüksek (Dilim senkronizasyonu)	Düşük
Moleküler İhtiyacı	Farklı afiniteli ligandlar (aynı reseptör tipi olabilir)	Genellikle tek tip, kodlanmış salım	Aynı veya farklı olabilir	Ortogonal moleküler türleri
Esneklik/Ölçeklenebilirlik	Afinité farkına bağlı; yeni afiniteler eklenebilir	Kod tasarımına bağlı	Zaman dilimi yeniden tahsis gerektirir	Mevcut ortogonal moleküler/reseptör sayısı ile sınırlı
Temel Avantaj	Biyolojik çapraz reaktiviteden yararlanma, düşük alıcı karmaşıklık	Koda dayalı girişim bastırma	Basit konsept	Yüksek özgünlük potansiyeli
Temel Dezavantaj	Performans afinité farkına duyarlı	Yüksek alıcı/verici karmaşıklık	Zamanlama hassasiyeti, verimsiz kullanım	Kullanılabilir moleküler/reseptör çeşitliliği ile sınırlı

Tablo 2'den görülebileceği gibi, her bir çoklu erişim tekniği farklı bir kaynak bölüşüm prensibine dayanmaktadır. MCDMA kod dizilerini, MTDMA zaman dilimlerini ve MDMA farklı moleküler türlerini kullanırken, ABÇE ligandların reseptörlere olan bağlanma/ayrışma kinetiklerindeki (afinité) farklılıklardan yararlanmaktadır.

Alıcı karmaşıklık açısından ABÇE, önerilen tek eşikli KPR mekanizması sayesinde potansiyel bir avantaj sunmaktadır. Bu, özellikle kod korelatörleri gerektiren MCDMA'ya veya farklı moleküler türlerini ayırt etmek için çoklu spesifik reseptörlere ihtiyaç duyabilecek MDMA'ya kıyasla daha basit bir alıcı tasarımına olanak tanımaktadır. Eşzamanlama gereksinimleri açısından ABÇE, MTDMA kadar katı bir zamanlamaya ihtiyaç duymamakta, ancak performans, sembol süresi içindeki göreceli bağlanma olaylarına bağlı durumdadır.

Esneklik ve ölçeklenebilirlik açısından ABÇE'nin performansı, kanalda bulunan ligandların afinité farklarına bağlıdır. Yeni kullanıcıların (farklı afiniteli ligandlarla) eklenmesi prensipte mümkün olsa da, afinitelerin birbirine çok yakın olması durumunda ayırt etme zorlaşacaktır (Bölüm 5.1'de gösterildiği gibi). Bu durum, MDMA'nın

ortogonal molekül türlerine veya MCDMA'nın iyi tasarlanmış kod setlerine dayanan ayırım gücünden farklı bir sınırlama getirmektedir.

Sonuç olarak, ABÇE, özellikle alıcı karmaşıklığının düşük tutulması gereken ve ligand-reseptör etkileşimlerinde doğal afinitite farklılıklarının bulunduğu veya mühendislik ürünü olarak tasarlanabildiği senaryolar için umut verici bir alternatif çoklu erişim şeması sunmaktadır. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olduğundan, en uygun şemanın seçimi uygulamanın özel gereksinimlerine ve kısıtlamalarına bağlı olacaktır.

6. Sonuç

Bu çalışmada, biyolojik reseptörlerin farklı afinitelere sahip birden çok liganda bağlanabilme özelliğini (cross-reactivity) kullanan pratik bir çok kullanıcı MH şeması sunulmuştur. Önerilen şema, çeşitli tasarım parametreleri altında önerilen kestirici ile değerlendirilmiş ve umut verici sonuçlar göstermiştir. Önerilen çoklu erişim tekniği, haberleşme verimliliğini, kaynak kullanımını ve sistem adaptasyonunu artırmaktadır. Bu da, MH'ye dayanan BNNI'nin yenilikçi sağlık uygulamalarının önünü açmaktadır. Önümüzdeki çalışmalar, elde edilen analitik ve sayısal sonuçların parçacık tabanlı veya deneysel yöntemlerle doğrulanmasını hedefleyecektir. Ayrıca, farklı KPR mekanizmalarının (örneğin, adaptif veya çoklu eşikli KPR) performans üzerindeki etkilerinin araştırılması, dinamik kanal koşulları altında (örneğin, hareketli verici/alıcılar veya zamanla değişen girişim) sistem adaptasyonunun geliştirilmesi ve farklı moleküler haberleşme kanalı modelleri (örneğin, akış bazlı kanallar veya engelli ortamlar) için ABÇE'nin uygulanabilirliğinin incelenmesi gibi ek tasarım parametrelerinin ve senaryoların araştırılmasını içerecektir. Bu çalışmalar, yöntemin pratik uygulanabilirliğini daha da artıracaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından #120E301 ve #123E516 numaralı projeler kapsamında ve Avrupa Birliği'nin Horizon 2020 Araştırma ve Yenilik Programı çerçevesinde Marie Skłodowska-Curie Bireysel Bursu (MSCA IF) aracılığıyla #101028935 numaralı hibe sözleşmesi kapsamında desteklenmiştir.

Kaynakça

- [1] Kuscı, M. & Unluturk, B. D. (2021). Internet of Bio-Nano Things: A Review of Applications, Enabling Technologies and Key Challenges. *ITU Journal on Future and Evolving Technologies*, 2(3), 1-24.
- [2] Akyildiz, I. F., Pierobon, M., Balasubramaniam, S. & Koucheryavy, Y. (2015). The internet of bio-nano things. *IEEE Communications Magazine*, 53(3), 32-40.
- [3] Egan, M., Kuscı, M., Barros, M. T., Booth, M., Llopis-Lorente, A., Magarini, M., Martins, D. P., Schäfer, M. & Stano, P. (2023). Toward interdisciplinary synergies in molecular communications: Perspectives from synthetic biology, nanotechnology, communications engineering and philosophy of science. *Life*, 13(1), 208.
- [4] Jamali, V., Ahmadzadeh, A., Wicke, W., Noel, A. & Schober, R. (2019). Channel modeling for diffusive molecular communication—A tutorial review. *Proceedings of the IEEE*, 107(7), 1256-1301.
- [5] Kuscı, M. & Akan, O. B. (2021). Detection in Molecular Communications with Ligand Receptors under Molecular Interference. *Digital Signal Processing*, 103186.
- [6] Akyol, E., Ozturk, A. B., Bolhassan, I. M. & Kuscı, M. (2024). Experimental Characterization of Hydrodynamic Gating-Based Molecular Communication Transmitter. *Proceedings of the 11th Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, Milano, İtalya, 60-65.
- [7] Hamidović, M., Angerbauer, S., Bi, D., Deng, Y., Tugcu, T. & Haselmayr, W. (2024). Microfluidic systems for molecular communications: A review from theory to practice. *IEEE Transactions on Molecular, Biological, and Multi-Scale Communications*, 10(1), 147-163.
- [8] Kuscı, M., Ramezani, H., Dinc, E., Akhavan, S. & Akan, O. B. (2021). Fabrication and microfluidic analysis of graphene-based molecular communication receiver for Internet of Nano Things (IoNT). *Scientific Reports*, 11(1), 19600.
- [9] Walter, V., Bi, D., Salehi-Reyhani, A. & Deng, Y. (2023). Real-time signal processing via chemical reactions for a microfluidic molecular communication system. *Nature Communications*, 14(1), 7188.
- [10] Araz, M. O., Emirdagi, A. R., Kopuzlu, M. S. & Kuscı, M. (2024). Ratio Shift Keying Modulation for Time-Varying Molecular Communication Channels. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 23(1), 176-189.

- [11] Emirdagi, A. R., Kopuzlu, M. S., Araz, M. O. & Kuscü, M. (2023). Affinity-Division Multiplexing for Molecular Communications With Promiscuous Ligand Receptors. *IEEE Transactions on Molecular, Biological, and Multi-Scale Communications*, 9(3), 318–322.
- [12] Zamiri-Jafarian, Y., Gazor, S. & Zamiri-Jafarian, H. (2016). Molecular Code Division Multiple Access in Nano Communication Systems. *2016 IEEE Wireless Communications and Networking Conference*, 1–6.
- [13] Suzuki, J., Balasubramaniam, S., Prina-Mello, A. 2012. Multiobjective TDMA optimization for neuron-based molecular communication. *Proceedings of the 7th International Conference on Body Area Networks*, Brüksel, Belçika, 40-47.
- [14] Giné, L. P. & Akyildiz, I. F. (2009). Molecular communication options for long range nanonetworks. *Computer Networks*, 53(16), 2753–2766.
- [15] Rudsari, H. K., Javan, M. R., Orooji, M., Mokari, N. & Jorswieck, E. A. (2021). TDMA-MTMR-Based Molecular Communication with Ligand-Binding Reception. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 7(2), 111-116.
- [16] Kuscü, M. & Akan, O. B. (2019). Channel sensing in molecular communications with single type of ligand receptors. *IEEE Transactions on Communications*, 67(10), 6868–6884.
- [17] Bialek, W. 2012. *Biophysics: Searching for Principles*. Princeton University Press, 639s.
- [18] Deng, Y., Noel, A., Guo, W., Nallanathan, A. & El Kashlan, M. (2017). Analyzing Large-Scale Multiuser Molecular Communication via 3-D Stochastic Geometry. *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 3(2), 118–133.
- [19] Ahmadzadeh, A., Jamali, V. & Schober, R. (2018). Stochastic Channel Modeling for Diffusive Mobile Molecular Communication Systems. *IEEE Transactions on Communications*, 66(12), 6205–6220.