

# Ein Beitrag zu einer Theorie lebender Zellen

## A Contribution towards a Theory of Living Cells

Olaf Wolkenhauer und Jan-Hendrik S. Hofmeyr

*Dem Systemtheoretiker, Visionär und Freund Mike Mesarović gewidmet*

---

Der folgende Beitrag beschreibt die Systembiologie als eine Verbindung der Systemtheorie mit der Zellbiologie. Die Rolle der Modellierung in der Beschreibung lebender Zellen wird diskutiert. Als Beispiel wird ein abstraktes Mehrebenenmodell einer Zelle entwickelt. Es wird gezeigt, dass eine Ebene elementarer zellulärer Prozesse zur Realisierung von Zellfunktionen und eine Koordinationsebene ausreichend sind, um ein System zu schaffen, das mit Bezug auf Wirkursachen kausal geschlossen ist. Diese Form der Selbstorganisation wird dabei als grundlegendes Kriterium zur Unterscheidung lebender Systeme wie Zellen und Organismen von Maschinen und Computern aufgefasst. Die kausale Geschlossenheit der Zelle wird durch die Definition des Zellmodells als kartesisch geschlossene Kategorie möglich. Es ergibt sich dann die Schlussfolgerung, dass Computersimulationen von Differentialgleichungen zwar zelluläre Prozesse nachbilden können, aber nicht diesen Aspekt der kausalen Geschlossenheit. Der Beitrag endet mit der Diskussion über die Rolle der Systemtheorie in den Lebenswissenschaften.

The following article describes systems biology as a merger of systems theory with cell biology. The role of modelling in the description of living cells is discussed. As an example, an abstract multiple-level model of a cell is developed. It is shown that a level of elementary cellular processes, realising cell functions, and a coordination-level are sufficient to create a system that is closed with respect to efficient causation. This form of self-organisation is thereby considered as basic criterion by which living systems, such as cells and organisms, are distinguished from machines and computers. The causal closure of the cell is possible through the definition of the cell model as a cartesian closed category. It follows the conclusion that computer simulations of differential equations may be able to reproduce cellular processes but not this aspect of causal closure. The article ends with a discussion about the role of systems theory in the life sciences.

**Schlagwörter:** Systemtheorie, Zellbiologie, Systembiologie, Prozesse, Funktion, Selbstorganisation, Kausalität

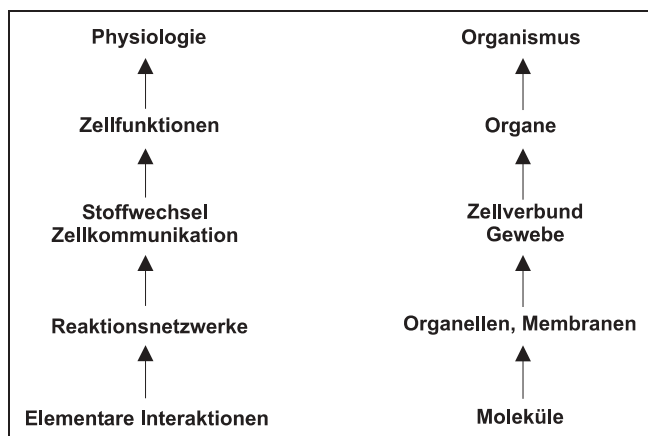
**Keywords:** Systems theory, cell biology, systems biology, processes, function, self-organisation, causality

---

## 1 Einleitung

Der Systemtheoretiker Mihajlo Mesarović argumentierte 1968, dass „echte Fortschritte in der Anwendung der Systemtheorie in der Biologie nur dann realisiert werden, wenn Biologen damit beginnen, Fragen zu stellen, die sich auf systemtheoretische Konzepte stützen [...] Dann werden wir nicht ‚die Anwendung von ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien auf biologische Systeme‘, sondern vielmehr ein

eigenständiges Gebiet der Systembiologie mit einer eigenen Identität haben.“ [1]. Tatsächlich sind bis heute Begriffe wie „Feedback“, „Regulation“, „Modulation“ und „Signalling“ Teil des biologischen Vokabulars, nicht jedoch im systemtheoretischen Sinne. Nachdem die Gebiete der Genomik und Bioinformatik sich auf die Identifizierung und molekulare Charakterisierung zellulärer Komponenten konzentriert haben, wird nun allgemein anerkannt, dass molekulare Interaktionen nicht durch statisch-statistische



**Bild 1:** Die Systembiologie begriffte die Zelle als eine Vielzahl koordinierter dynamischer Prozesse und betont damit die „funktionelle Organisation“ (links); im Gegensatz zu der „strukturellen Organisation“ (rechts), die in der Zellbiologie bisher im Vordergrund gestanden hat.

Ansätze oder Datenbanken verstanden werden können, sondern die Interaktionen von Molekülen in der Zelle dynamische Prozesse realisieren. Diese elementaren zellulären Prozesse sind mit den funktionalen Begriffen der Steuerung, Regelung und Adaption verbunden [2]. Jeder Prozess realisiert seine Funktion immer in einem Kontext (Bild 1). Der Kontext elementarer zellulärer Prozesse ist in der Biologie mit dem Begriff der „Zellfunktion“ verbunden<sup>1</sup>. So stehen Stoffwechselprozesse (metabolische Netzwerke) im Zusammenhang mit physiologischen Prozessen und Organfunktionen; Prozesse der Zellkommunikation [3;4] dienen dazu, das Wachstum der Zelle, die Differenzierung (Spezialisierung) von Stammzellen, die Zellteilung und den gesteuerten Zelltod (Apoptose) zu realisieren. Zellfunktionen werden auf einer weiteren, höheren Ebene koordiniert. Die unbestrittene Komplexität biologischer Zellen ergibt sich vor allem aus dieser Koordination mehrerer, voneinander abhängiger Ebenen. Die Vielzahl von Komponenten und die Schwierigkeiten, Prozesse in der Zelle messbar zu machen (technische Herausforderungen, Kosten und Zeitaufwand), zwingen uns, reduktionistisch vorzugehen, d.h. Untersysteme oder Module zu identifizieren<sup>2</sup>. Die große Kunst der Systembiologie besteht nunmehr darin, solche funktionalen Einheiten zwar für sich, aber nicht in Isolation zu betrachten. Ein Organismus, wie auch die Zelle als der biophysikalische Grundbaustein desselben, sind zielgerichtete Mehrebenensysteme, deren Teile durch ihre Beziehung auf das Ganze bestimmt werden<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Das Buch *Molekularbiologie der Zelle* von Bruce Alberts *et al.* (Wiley-VCH) ist als Referenz molekular- und zellbiologischer Konzepte bzw. Fachausdrücke zu empfehlen. Mit Bezug auf Beispiele mathematischer Modelle in der Molekular- und Zellbiologie empfehlen sich die Bücher [5;6].

<sup>2</sup> Biologen verwenden den Begriff des „Pathways“ (Stoffwechsel- oder Signalweg) besonders häufig. Ein Pathway ist ein Netzwerk interagierender Komponenten bzw. biochemischer Reaktionen.

<sup>3</sup> Als besonders empfehlenswerter Klassiker gilt Y. Lazebnik's amüsanter Vergleich ingenieurwissenschaftlicher und biologischer Betrachtungsweisen in [7].

Die einfachste biologische Zelle stellt alle vom Menschen geschaffenen Konstruktionen in ihrer Komplexität in den Schatten. Aber angenommen, die Prozesse in einer Zelle wären sehr viel einfacher zu beobachten und zu manipulieren, als dies bisher der Fall ist, und angenommen, wir würden es mit nur sehr wenigen Komponenten zu tun haben, würde sich die Zelle als einfache chemische Fabrik, physikalisch-mechanische Konstruktion oder als Computer darbieten? Gibt es etwas, das ein lebendes System, die Zelle, auszeichnet und grundsätzlich von den Systemen unterscheidet, mit denen wir in der Physik und den Ingenieurwissenschaften umgehen können? Der folgende Beitrag wird dieser Frage mit Hilfe eines mathematischen Modells nachgehen.

Die Hürden zum Erfolg der Systembiologie sind einfach zu erkennen: Neben der Komplexität der Zelle und technischer Schwierigkeiten bei der Generierung quantitativer Daten, gibt es „psychologische Barrieren“ in der Akzeptanz mathematisch-theoretischer Methoden in den Lebenswissenschaften. Nachdem die Bioinformatik den Einsatz von Computern und Algorithmen in der Analyse experimenteller Daten etabliert hat, dürfen nun zunehmend auch Begriffe wie „Mathematik“ oder „Theorie“ verwendet werden, ohne auf Ablehnung und Unverständnis zu stoßen. Der folgende Beitrag wagt es deshalb, ein Modell einer ganzen Zelle, ja *aller* biologischen Zellen zu beschreiben und dabei notwendigerweise sehr abstrakte Mathematik zu nutzen. Um die Länge des Artikels in Grenzen zu halten, werden nicht alle mathematischen Annahmen und Bedingungen im Detail erläutert. Eine ausführlichere Beschreibung findet sich in [8].

Manche in diesem Artikel ausgeführten Argumente mögen als ein Griff in die systemtheoretische Mottenkiste erscheinen. Es wird jedoch deutlich, dass gerade die grundsätzlichen Diskussionen und Arbeiten der Systemtheorie in den 60er- und 70er-Jahren von Bedeutung für die aktuelle Entwicklung der Molekular- und Zellbiologie sind<sup>4</sup>. Wir werden dieses Thema ausführlicher in der Diskussion am Ende dieses Artikels aufgreifen. Es geht darum, die Möglichkeiten und Grenzen zu ermitteln, mit denen wir das Verhalten und die Funktion von biologischen Zellen begreifen. Dieses Verständnis zellulärer Prozesse dient letztendlich als Motivation für biomedizinische Forschungsprojekte. Das dabei wichtigste Argument für die Systembiologie ist gleichzeitig die größte Hürde für den Erfolg: die Notwendigkeit für ein radikales Umdenken über Systeme, Kausalität und Funktion.

## 2 Biologische Signale und Systeme

Bedauerlicherweise wird die Bezeichnung „Systembiologie“ nicht zwangsläufig mit der Systemtheorie in Verbindung gebracht. Eher liest man davon, die Systembiologie zeichne

<sup>4</sup> Mit Bezug auf Stoffwechselwege, die in der Biotechnologie eine wichtige Rolle spielen, gibt es eine relativ lange Tradition der mathematischen Modellierung, z.B. [2;5]. Siehe auch [6].

sich durch eine „Beschreibung auf Systemebene“ aus oder – noch hilfloser – es ginge um einen „systematischen Ansatz“. Es gilt also, zu Beginn einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Biologen den Begriff ‚System‘ und die Rolle der Modellierung zu klären. Im Idealfall ist am Ende einer erfolgreichen Zusammenarbeit der Biologe davon überzeugt, dass es nichts praktischeres gibt als eine gute Theorie. Das Modell erfüllt dabei den Zweck, ein komplexes natürliches System vereinfacht darzustellen. Die Modellierung ist somit ein verlängerter Arm des intuitiven, gesunden Menschenverstandes zur Untersuchung komplexer Systeme. Die ‚Vereinfachung‘, d. h. die Reduktion der Komplexität, wird dabei mittels Abstraktion erreicht. Ein Modell ist dann besonders ‚praktisch‘, wenn es hilft, den Entwurf von Experimenten und damit die Generierung und Validierung von Hypothesen zu unterstützen. In diesem Beitrag wählen wir jedoch eine Abstraktionsebene, die sich von experimentellen Daten weit entfernt und dennoch das Ziel verfolgt, mit dem Modell ein Argument über lebende Zellen „an sich“ zu führen. In Anbetracht der Leserschaft dieser Fachzeitschrift wird hoffentlich keine Gefahr bestehen, dass der abstrakten, *systemtheoretischen* Betrachtung etwas Unpraktisches nachgesagt wird. . .

Ein System ist eine Menge in Beziehung stehender Objekte. Beziehungen zwischen Elementen einer Menge werden formal als Relation dargestellt, sodass sich die vorhergehende umgangssprachliche Definition direkt übersetzen lässt: Das System  $S$  ist eine (Teil)menge des durch die Objekte  $O_j$  generierten Produktraumes

$$S \subset O_1 \times \dots \times O_j \times \dots \quad (1)$$

Die mathematischen Objekte  $O_j$ ,  $j = 1, 2, \dots$ , stehen Modell für bio-physikalische Objekte bzw. deren Eigenschaften. In der Systembiologie sind solche Objekte Komponenten der Zelle, insbesondere Makromoleküle, Genprodukte (z. B. Proteine) und deren Quantität in der Zelle. Mit der (ungeordneten) Menge  $O_j = \{o_j\}$  fassen wir die Alternativen, mittels derer das Objekt in der systemdefinierenden Beziehung erscheint, zusammen [9].

Während sich die Molekular- und Zellbiologie in den vergangenen Jahrzehnten mit der Identifizierung und Charakterisierung der Komponenten der Zelle befasst hat, findet in der Systembiologie eine Verschiebung der Betrachtungsweise statt – weg von einer physikalischen Betrachtung materieller Eigenschaften und Beziehungen (der „strukturellen Organisation“) hin zu einer Beschreibung der „funktionalen Organisation“. Die raumzeitliche Quantifizierung von Konzentrationen, in denen Objekte erscheinen, ist dabei für eine systemtheoretische Betrachtung von grundlegender Bedeutung. Während in der Genomik und Bioinformatik lange die Hoffnung bestand, alleine die Präsenz eines Gens oder Proteins oder einfache Korrelationen würden genügen, zelluläre Prozesse zu erklären, so haben vor allem Arbeiten auf dem Gebiet der Zellkommunikation („Cell Signalling“ [3]) gezeigt, dass für die Funktion der Zelle (raum)zeitliche Änderungen bestimmend sind [4]. Nicht

das Vorhandensein oder die Aktivierung eines Gens, sondern der zeitliche Verlauf von Konzentrationsänderungen der Genprodukte ist entscheidend (für Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptose etc.). Das Verhalten und damit die Funktion eines (zellbiologischen) Systems ist durch seine Dynamik bestimmt.

Aufbauend auf der vorhergehenden Erkenntnis ist die erste und vielleicht wichtigste Schlussfolgerung einer systemtheoretischen Untersuchung, dass wir das Verhalten eines Systems nur dann verstehen können, wenn wir es systematisch stimulieren. Eine (raum)zeitliche Quantifizierung von Konzentrationsänderungen in Zellen ist für sich eine technisch sehr aufwändige, d. h. kostspielige und zeitraubende Aufgabe. Die dann noch zum Ausschluss von Unsicherheiten und Ungenauigkeiten erforderliche Wiederholung solcher Experimente kann für interdisziplinäre Projekte zur Zerreißprobe werden. Der für eine systemtheoretische Betrachtung notwendige Aufwand zur Generierung quantitativer Zeitreihen wird bis heute immer wieder ignoriert. Während von der Systembiologie geradezu wunderbare Fortschritte erwartet und auch versprochen werden, werden Mehraufwand und Mehrkosten bei Experimenten oft nicht berücksichtigt.

Zur Systembiologie, wie sie hier definiert wurde, gibt es jedoch schlichtweg keine Alternative: Wenn wir die Entstehung von Krebs und neurodegenerativen Krankheiten verstehen wollen, dann müssen wir uns mit Zellfunktionen, wie der Zelldifferenzierung oder dem Zelltod, befassen. Dies sind jedoch nichtlineare raum-zeitliche Prozesse, zu deren Untersuchung allein die Theorie dynamischer Systeme zur Verfügung steht. Datenbanken, Methoden des „maschinellen Lernens“, der „künstlichen Intelligenz“ und andere Ansätze der Bioinformatik sind keine Alternative. Die Genomik und Bioinformatik sind nicht mit einem systembiologischen Ansatz gleichzusetzen, sondern helfen, die Komponenten eines Systems, deren Eigenschaften und damit die Variablen und die Struktur eines mathematischen Modells mitzubestimmen; nicht weniger, aber auch nicht mehr.

Kommen wir zurück zu der Notwendigkeit, die Zelle systematisch zu stimulieren, um funktionale Prozesse in biochemischen Reaktionsnetzwerken zu entschlüsseln. Zeitliche Änderungen von (Protein-)Konzentrationen oder „Signale“ lassen sich formal als Abbildung darstellen

$$\omega: I \rightarrow U, \quad \gamma: I \rightarrow Y$$

wobei  $\omega$  das Eingangssignal (Stimulus) und  $\gamma$  das Ausgangssignal (Antwort) beschreibt. Die Abbildung ordnet der Variablen  $\omega$  zum Zeitpunkt  $t \in I$ ,  $I = \{t: t \geq 0\}$ , einen Wert  $u = \omega(t)$ ,  $u \in U$ , zu. Die Menge aller biophysikalisch möglichen Stimuli,  $\Omega = \{\omega\}$ , und der dazu gehörigen Antworten,  $\Gamma = \{\gamma\}$ , ist eine Untermenge der mathematisch denkbaren Abbildungen von  $I$  nach  $U$  bzw.  $Y$

$$\Omega \subset U^I, \quad \Gamma \subset Y^I.$$

Unser allgemeines dynamisches Modell eines biochemischen Reaktionsnetzwerkes (Pathways) oder einer Zelle hat

nun die Form

$$\mathcal{S} \subseteq \Omega \times \Gamma . \tag{2}$$

Die Relation  $\subseteq$  ordnet die durch das Kartesische Produkt  $\times$  generierten Paare. Ein typisches Beispiel, auf das unsere Beschreibung passt, ist die Untersuchung von Signalwegen in der Zellkommunikation. Signalmoleküle außerhalb der Zelle binden an Rezeptoren in der Zellmembran. Dieser Bindungsprozess führt zu einer Modifikation der biophysikalischen Eigenschaften des im Zellinneren gelegenen Teils des Rezeptors. Dies wiederum kann eine Kette von Reaktionsprozessen nach sich ziehen, die letztendlich in einer Modifikation der Genaktivierung enden. Die Zelle hat somit die Möglichkeit, auf externe und interne Signale zu reagieren [4].

Wir werden mit  $\Omega_{t,t'}$  die Eingrenzung von Signalen  $\omega_{t,t'}$  auf das Zeitintervall  $I_{t,t'} = \{t^* : t \leq t^* < t'\}$  beschreiben. Die Darstellung eines allgemeinen Systems in (1) und des dynamischen Systems (2) sind der Ausgangspunkt für die Allgemeine Systemtheorie von Mesarović und Takahara [9]. Der Wert der Abstraktion besteht hier darin, dass *alle* Systeme erfasst werden. Durch eine weitere Konkretisierung der mathematischen Eigenschaften der beteiligten Objekte und Annahmen über Eigenschaften der natürlichen Systeme, die damit dargestellt werden sollen, gelangen wir zu einer formalen Darstellung dynamischer Systeme, wie sie in der Physik, den Ingenieurwissenschaften und der angewandten Mathematik weit verbreitet ist.

In unserem systemtheoretischen Ansatz wird der Begriff der Kausalität als das Prinzip der Erklärung von Veränderungen begriffen. Kausale Zusammenhänge beziehen sich nicht auf Dinge (Gene, Proteine) an sich, sondern auf Änderungen des „Zustandes“ eines Systems. Die Einführung von internen Systemzuständen wird dadurch notwendig, dass schon bei einfachen Systemen die Antwort eines Systems nicht nur vom aktuellen Wert des Stimulus, sondern auch von vergangenen Werten bestimmt wird. Der Zustand  $c \in C$  eines Systems  $\mathcal{S}$  ist somit eine kompakte Darstellung, die es uns erlaubt, den aktuellen Wert der Systemantwort und die Änderung des Zustandes durch eine Stimulation zu bestimmen. Angenommen, das System befindet sich zum Zeitpunkt  $t$  im Zustand  $c_t$  und wird durch das Signal  $\omega_{t,t'}$  stimuliert, dann wird die Zustandsänderung mit der folgenden Abbildung dargestellt [9]:

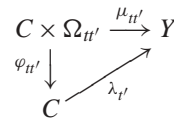
$$\varphi_{t,t'} : C_t \times \Omega_{t,t'} \rightarrow C_{t'}, \quad (c_t, \omega_{t,t'}) \mapsto c_{t'} .$$

Die Aussage, der aktuelle Wert der Systemantwort zum Zeitpunkt  $t'$  sei nur vom aktuellen Zustand bestimmt, drückt sich wie folgt aus:

$$\lambda_t : C_t \rightarrow \Gamma(t), \quad c_t \mapsto \lambda_t(c_t) = \gamma(t) = y .$$

Die Annahme, dass der aktuelle Zustand  $c_t$  des Systems, ausgehend von einem Anfangszustand  $c_0$  und dem Stimulus  $\omega^t \in \Omega^t$  über das Intervall  $I^t = \{t' : t' < t\}$  erreicht wurde, führt zu  $C_t = C_0 \times \Omega^t$ . Wenn weiterhin angenommen wird, dass sich die Menge der möglichen Systemzustände eindeutig bestimmen lässt, d.h.  $C_t = C$  für alle  $t \in I$ , dann

haben wir die folgende Darstellung als Ausgangspunkt der modernen Theorie dynamischer Systeme (z. B. [10; 11]):



Wobei für einen gegebenen Zustand  $c \in C$  und ein Eingangssignal  $\omega_{t,t'} \in \Omega$ , über den Zeitraum von  $t$  bis  $t'$ , die Abbildung  $\mu_{t,t'}$  den Wert  $y$  des Ausgangssignals zum Zeitpunkt  $t'$  bestimmt. Der Wert der Beschreibung von Prozessen auf dieser relativ hohen Abstraktionsebene liegt darin, dass noch nicht festgelegt werden muss, ob es sich um ein zeit- und/oder wertediskretes oder kontinuierliches System handelt und ob das Verhalten des Systems mit Hilfe von Differential-, Differenzgleichungen oder Automaten dargestellt werden soll [12]. Alle Ergebnisse eines formalen Arguments auf dieser Ebene haben damit eine hohe Allgemeingültigkeit. In dem vorliegenden Beitrag möchten wir „ganz allgemeine“, d.h. prinzipielle Eigenschaften lebender Zellen untersuchen, die von Annahmen über Zelltyp und Zelllinie unabhängig sind. Auch wollen wir uns von Annahmen frei machen, mit welchen Argumenten wir die Struktur der Ratengleichungen biochemischer Reaktionen rechtfertigen (z.B. basierend auf dem Massenwirkungsgesetz, als Michaelis-Menten Enzymkinetik, Power-Law Formalismen etc. [13; 14]).

Für die hier angestrebte „Theorie lebender Zellen“ definieren wir eine Abbildung zur Darstellung einer unteren Ebene ‚elementarer zellulärer Prozesse‘ (z. B. Gentranskription, Stoffwechselprozesse und Zellkommunikation):

$$\sigma : C_t \rightarrow C_{t'}, \quad c_t \mapsto \varphi_{t,t'}(c_t, \omega_{t,t'}) = c_{t'}$$

Jeder elementare Prozess wird durch eine Gruppe von Genen und Proteinen bestimmt, die in ihrer Interaktion eine bestimmte Funktion realisieren. Die Identifikation eines solchen Teilsystems (Modul, Netzwerk, Pathway) als funktionale Einheit ist dabei für sich eine schwierige Aufgabe. Vor allem auf dem relativ neuen Gebiet der Zellkommunikation werden Pathways überwiegend durch praktische Vorgaben (persönliche Interessen, Eigenschaften von Geräten, finanzielle und zeitliche Restriktionen) bestimmt. Die aktuelle Praxis erlaubt es uns nicht, für eine große Anzahl von Proteinen und deren Aktivierungszustand quantitative, genaue, ausreichend lange Zeitreihen zu messen. Für die Generierung geeigneter Daten brauchen wir verbesserte Technologien, aber auch den Willen, mehr Mittel und Zeit in die Quantifizierung zu investieren.

Unter der Annahme, dass ein System sich in Module gliedern lässt, wird die Systemgrenze durch die Definition von Parametern sowie Eingangs- und Ausgangsvariablen festgelegt. Mit dieser Festlegung wird eine Abgrenzung durchgeführt, die zugleich einen Kontext für das Modell definiert. Für unsere Theorie der Zelle ist der Kontext für einen zellulären Prozess eine Zellfunktion

$$\psi : C_t \rightarrow H(C_{t'}, C_{t''}), \quad c_t \mapsto \psi(c_t) = \sigma .$$

Der Bildbereich  $H(C_{t'}, C_{t''})$  der Abbildung  $\psi$  bestimmt in Abhängigkeit vom Zustand des Systems die (biophysikalisch) realisierbaren elementaren zellulären Prozesse  $\sigma \in H(C_t, C_{t'})$ . Zur Vereinfachung der Notation schreiben wir auch  $\sigma \in \Sigma$ . Die Menge aller mathematischen Abbildungen von  $C_t$  nach  $C_{t'}$  würde mit  $C_t^{C_{t'}}$  beschrieben werden.

Unsere Theorie der Zelle betrachtet nunmehr Zellfunktionen und elementare zelluläre Prozesse, die erstere realisieren. In dem folgenden Abschnitt gehen wir der Frage nach, was eine lebende Zelle von einem nicht-lebenden System, z. B. einer Maschine oder einem Computer, unterscheidet. Dazu werden wir den Zustand  $c_t$  zum Zeitpunkt  $t$  und den Prozess  $\sigma$  als Ursachen für den Zustand  $c_{t'}$  zum späteren Zeitpunkt  $t'$  ermitteln. Die Zellfunktion  $\psi$  wird dann in gleicher Weise als Ursache für den elementaren zellulären Prozess  $\sigma$  identifiziert. Um nun auch der Zellfunktion  $\psi$  eine Wirkursache zuzuordnen, muss eine weitere höhere Ebene der funktionalen Ordnung eingeführt werden. Wenn ein lebendes System dadurch gekennzeichnet ist, dass es kausal in sich geschlossen, selbst-organisiert ist, dann deutet unsere bisherige Darstellung auf ein Problem hin: Um einen Wirkungsgrund für Prozesse auf einer Ebene zu finden, muss immer wieder ein neuer Prozess auf einer weiteren Ebene etabliert werden. Mit dem im nächsten Abschnitt vorgestellten Modell einer Zelle lässt sich erstaunlicherweise beweisen, dass lediglich drei Ebenen (für elementare zelluläre Prozesse, Zellfunktionen und deren Koordination) notwendig sind, um ein lebendes, in sich kausal-geschlossenes, selbst-organisierendes System zu schaffen bzw. zu beschreiben.

### 3 Lebende Zellen, nicht Maschinen

Die hier propagierte Umorientierung von der strukturellen auf die funktionelle Organisation der Zelle, geht einher mit der Forderung nach einem Umdenken über kausale Beziehungen. Neben der materiellen Ursache von Konzentrationen (Moleküle, deren Generierung und Modifikation) betrachtet die Systemtheorie vor allem die „Wirkursache“, d. h. Prozesse als Grund der Veränderung des Zustandes eines Systems. Mit Bezug auf unser formales Modell ist der Zustand  $c_t$  das, woraus  $c_{t'}$  entsteht (*causa materialis*). Der Prozess  $\sigma$  ist dann entsprechend die Wirkursache (*causa efficiens*) für  $c_{t'}$ .

Ein lebendes System ist dadurch bestimmt, dass jeder Teil einer Zelle, eines Organismus immer gleichzeitig Mittel und Zweck aller anderen Teile ist. Eine lebende Zelle ist ein offenes System im physikalischen Sinne, das jedoch mit Bezug auf Wirkursachen in sich geschlossen ist [15; 16]. Dies bedeutet, dass jedes Element, jeder Prozess dieses selbst-organisierenden Systems nicht nur Ursache, sondern auch Wirkung ist. Übertragen auf unsere Theorie der Zelle muss, damit das System mit Bezug auf Wirkursachen in sich geschlossen ist, jedes Objekt ein Element in dem Bildbereich einer Abbildung sein. Im Folgenden werden wir

zeigen, welche formale Struktur unsere Theorie annehmen muss, damit eine Theorie der Zelle diesen grundlegenden Aspekt eines lebenden Systems darstellen kann.

Mit  $\sigma$  haben wir die Wirkursache für  $c_{t'}$  erkannt. Die Zellfunktion  $\psi$  wird dann in gleicher Weise als Wirkursache für den elementaren zellulären Prozess  $\sigma$  identifiziert. Damit die Zellfunktion  $\psi$  als Konsequenz eines Prozesses verstanden werden kann, betrachten wir eine Ebene in der *Koordination* von Zellfunktionen

$$\Upsilon: \Sigma \rightarrow H(C_{t'}, \Sigma) .$$

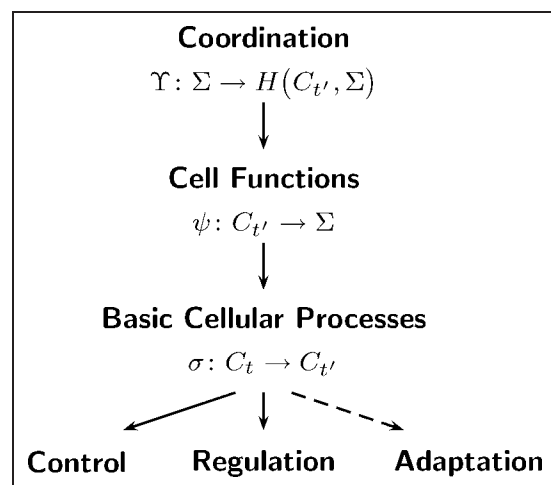
Während elementare zelluläre Prozesse wie Stoffwechsel, Signalling und Zellfunktionen akzeptierte Konzepte der Biologie sind, so ist die Existenz einer Koordinationsebene  $\Upsilon$  zu diesem Zeitpunkt spekulativ (Bild 2). Es gilt somit die Existenz einer solchen Abbildung mit dem Bildbereich  $H(C_{t'}, \Sigma)$  zu beweisen.

**Satz 1** Für ein Modell der Zelle als kartesisch abgeschlossene Kategorie ist jeder Prozess mit einer Wirkursache versehen, d. h. jede Abbildung in der Kategorie ist auch Element eines Bildbereichs.

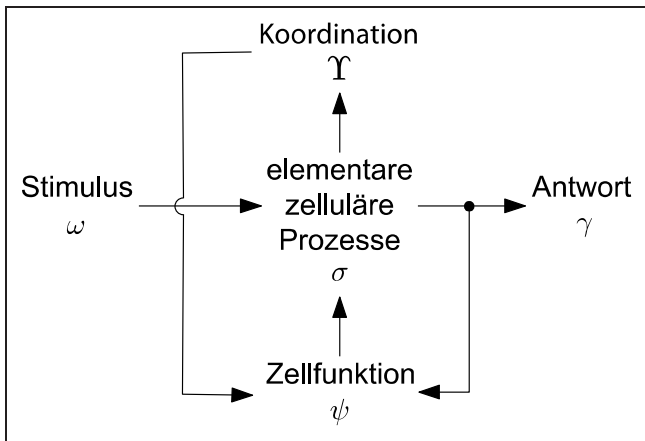
#### Beweis

Die Elemente der hier zu betrachtenden Kategorie [17] sind die Objekte  $C_t, \Sigma$  etc.; Morphismen sind die Abbildungen  $\sigma, \varphi$  etc. Unsere Kategorie ist kartesisch und hat damit ein finales Objekt, welches uns erlaubt, über Elemente in Objekten zu sprechen [17]. Die Kategorie ist außerdem kartesisch geschlossen, d. h. mit endlichen Produkten, sodass für jede endliche Familie von Objekten ein Produkt in der Kategorie existiert. Damit existiert für jedes Paar von Objekten, z. B.  $C_t$  und  $C_{t'}$ , ein Abbildungsobjekt  $C_t^{C_{t'}}$  als Menge aller Abbildungen von  $C_t$  nach  $C_{t'}$  und die Evaluationsabbildung

$$e: C_t^{C_{t'}} \times C_t \rightarrow C_{t'} .$$



**Bild 2:** Übersicht zu der funktionalen Organisation in der hier beschriebenen Theorie der Zelle. Damit das Modell eine Zelle als „lebendes“, selbst-organisierendes System beschreiben kann, muss die Existenz der Abbildung  $\Upsilon$  bewiesen werden [8].



**Bild 3:** Ein lebendes System wie die Zelle ist im Bezug auf Wirkursachen ein in sich kausal geschlossenes System. In dem formalen Modell drückt sich dies dadurch aus, dass jede Abbildung auch ein Element im Bildbereich einer anderen Abbildung ist.

Die Beschreibung der Zelle mit einer kartesisch geschlossenen Kategorie erlaubt Abbildungen, die auf Abbildungen zeigen, sodass es möglich ist, zelluläre Prozesse auf andere wirken zu lassen. Die universelle Eigenschaft von  $e$  garantiert, dass es für jedes  $\Psi \subseteq H(C_t, H(C_t, C_{t'}))$  und für jedes  $\tilde{\sigma}: \Psi \times C_t \rightarrow C_{t'}$  ein eindeutiges  $\lceil \sigma \rceil: \Psi \rightarrow C_{t'}^{C_t}$  gibt, wobei  $e \circ (\lceil \sigma \rceil, \text{id}_{C_t}) = \tilde{\sigma}$ . Die Abbildung  $\lceil \sigma \rceil$  bestimmt für jedes Element von  $\Psi$  ein  $\sigma \in H(C_t, C_{t'})$ . Der Beweis zeigt, dass die Parametrisierung elementarer zellulärer Prozesse in  $C_{t'}^{C_t}$  surjektiv ist, d.h.  $\lceil \sigma \rceil$  eine Retraktion ist und somit eine Rechtsinverse besitzt. Für unser abstraktes Modell der Zelle ergibt sich somit das folgende kommutative Diagramm [8]

$$\begin{array}{ccc}
 \Sigma & & \Sigma \times C_t \xrightarrow{e} C_{t'} \\
 \lceil \sigma \rceil \leftarrow \downarrow & (\lceil \sigma \rceil, \text{id}_{C_t}) \downarrow & \nearrow \lambda_{t'} \\
 \Psi & & \Psi \times C_t
 \end{array}$$

□

Da weder die Kategorie topologischer Räume, die Kategorie von Vektorräumen oder die Kategorie von Mannigfaltigkeiten kartesisch geschlossen sind, diese jedoch die Grundlage für die Beschreibung von Ratengleichungen bilden, ergibt sich der Schluss, dass konventionelle Simulationen zwar Prozesse lebender Zellen nachbilden können, Computerimplementierungen jedoch niemals „wie“ Zellen sind; die Selbstorganisation eines mit Bezug auf Prozesseals-Wirkursachen geschlossenen Systems lässt sich nicht simulieren (Bild 3).

### 4 Die Rolle von Modellen in der Zellbiologie

Der vorhergehende Abschnitt beschrieb einen Extremfall von Abstraktion in der Systembiologie und etablierte ein Modell *aller* Zellen. Die Rolle der mathematischen Modellierung und Simulation in der Systembiologie beschränkt sich jedoch für gewöhnlich auf eine konkrete Zellfunktion,

einen bestimmten Zelltyp, eine bestimmte im Labor verwendete Zelllinie sowie ein konkretes Netzwerk oder einen Pathway.

Ein mit der Systembiologie oft in Verbindung gebrachter Forschungsverbund ist das Physiome Projekt ([www.physiome.org](http://www.physiome.org)), wobei das Modell des Herzens immer wieder als Musterbeispiel für die Systembiologie hervorgehoben wird [18]. Der große Vorteil eines Modells des Herzens ist, dass wir wissen, wie das Ergebnis (die Simulation, die Vorhersage) aussehen soll, d.h. wir verstehen das Herz und seine Physiologie sehr gut. Die Rolle des mathematischen Modells in der Zellkommunikation ist von einer mehr phänomenologischen Natur; es beschreibt eine Hypothese über ein System, von dessen Struktur, Wirkungsmechanismen und Verhalten wir sehr wenig wissen. Ziel der Modellierung ist dabei, mit dem Modell die Prinzipien, nach denen die Komponenten der Zelle interagieren, zu beschreiben.

Die Komplexität und Unbekanntheit der Zelle bringt es mit sich, dass die Rolle von Modellen in der Systembiologie ganz unterschiedlich sein kann. Wenn auf der physiologischen Ebene ein Herz simuliert wird, ist – aufgrund der guten Kenntnis des Herzens – sofort klar, wie „gut“ das Modell ist. Auf der molekularen bzw. zellulären Ebene, wenn wir z.B. einen Signalweg untersuchen, dann ist das Modell die Umsetzung einer Hypothese, die es zu verifizieren gilt. Die Struktur der mathematischen Gleichungen (die Umsetzung biologischer Prozesse in konkrete Terme der Gleichung) und die Natur des Modellierungsansatzes (Differentialgleichungen, stochastische Beschreibungen, Automaten etc.) haben dabei eine wichtige Bedeutung. Selbst wenn ein Ansatz ausgewählt wurde, gilt es eine Vielzahl von Annahmen und Vereinfachungen abzuwägen (z. B. welche Bedeutung haben räumliche Aspekte?). Die Annahmen dienen dazu, ein System zu definieren, das sich im Experiment quantitativ und im Modell analytisch untersuchen lässt. Modellierer und die Kollegen im Labor sind gleichermaßen gezwungen, schwerwiegende Vereinfachungen zu machen, sodass es letztendlich darum geht, unter den zwangsläufig „falschen“ Modellen die „nützlichen“ herauszusuchen.

Die Kunst der Modellierung in der Zellbiologie besteht deshalb darin, geeignete Annahmen zu machen. Das ontologische Problem (die Erklärung eines biologischen Phänomens) wird von einem epistemologischen Problem begleitet: Was ist die richtige Herangehensweise und welche prinzipiellen Grenzen gibt es bei der Untersuchung von Zellen? Neben eher philosophischen Fragen, in wie weit man eine lebende Zelle mit einem mechanischen System oder Computer vergleichen kann oder welche Rolle der Zufall in zellulären Prozessen spielt, sind Vergleiche zwischen verschiedenen Modellierungsansätzen und deren Verallgemeinerung wichtig. Aus diesem Grunde sind Arbeiten der Systemtheorie aus den 60er- und 70er-Jahren [9; 12; 19] wieder aktuell<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Für eine Kritik des systemtheoretischen Ansatzes in der Biologie sei auf das Buch von Kampis [20] verwiesen.

## 5 Die Rolle der Systemtheorie in der Systembiologie

Für den Ingenieur ergeben sich eine Vielzahl interessanter Herausforderungen in der Systembiologie. Neben der Modellierung steht vor allem auch die Generierung quantitativer Daten im Vordergrund. Dies bedarf verbesserter und neuer Technologien und eines Voranschreitens der Automatisierung im Labor, um Ungenauigkeiten zu reduzieren.

Methodisch sind die Mehrebenenmodellierung und vor allem der Entwurf von optimalen Experimenten zu erwähnen. Fortschritte bei den Methoden zur Identifizierbarkeit nichtlinearer dynamischer Systeme könnten einen unmittelbaren Einfluss auf den Entwurf von Experimenten haben. Die von Biologen untersuchten Pathways sind als ein Netzwerk von Genen und Proteinen definiert, deren Auswahl oft von praktischen und persönlichen Entscheidungen geleitet wird. Wenn zwei Pathways, die unabhängig voneinander untersucht werden, gemeinsame Komponenten haben, wird der Begriff „cross-talk“ gerne verwendet. Sollten zwei Pathways, die mit der gleichen Zellfunktion in Verbindung gebracht wurden, tatsächlich interagieren, dann wirft dies die Frage auf, ob man diese überhaupt in Isolation untersuchen konnte. Ein wichtiger Beitrag der Systemtheorie könnte sein, Kriterien zu entwickeln, mit denen sich Teilsysteme, d. h. funktionale Untereinheiten oder Module, identifizieren lassen.

Die Festlegung von Parametern und Eingangsgrößen „schließt“ das System, definiert eine Abgrenzung. Eine solche konzeptionelle Abgrenzung ist die Grundlage für Zustandsraumdarstellungen. Die Komponenten (Moleküle) einer Zelle produzieren und modifizieren sich jedoch kontinuierlich, sodass ein zelluläres System einem ständigen Wandel unterzogen wird. Der Anwendbarkeit konventioneller Modelle sind somit Grenzen gesetzt. Die Schwierigkeiten, lebende Systeme zu modellieren, werden durch das folgende Problem erhöht: Im Gegensatz zu technischen Systemen (Maschinen), enthält jedes Teil eines Organismus (d. h. jede Zelle) über Kopien des Genoms Informationen über das Ganze. Dies ist die Basis für die Selbst-Organisation lebender Systeme. Die Prozesse einer Zelle sind somit nicht nur durch äußere Signale (reaktiv) gesteuert, sondern auch vom Kontext (Organ, Zellfunktion) aktiv mitbestimmt. Da in der Praxis nur Teilsysteme untersucht werden können, ergeben sich wichtige Fragen, wie Modelle „integriert“ werden können.

Die Finanzierung von Forschungsprojekten in der Molekular- und Zellbiologie ist zumeist mit der Hoffnung verbunden, dass Erkenntnisse auf der molekularen und zellulären Ebene es uns erlauben, Schlüsse auf die Physiologie eines Organismus zu ziehen. Die Systembiologie soll Erkenntnisse über die der Entstehung von Krankheiten zugrunde liegenden zellulären Mechanismen liefern und damit auch die Entwicklung von Medikamenten und Therapien unterstützen. Wenn man sich überlegt, über welche räumlichen Distanzen und Zeitskalen kausale Beziehungen erfasst werden sollen, dann ist eine große Portion

Faszination notwendig, um an einen frühen Erfolg dieses Unternehmens zu glauben. Wenn jedoch etwas unmöglich erscheint, erhöht man seine Chancen auf Erfolg, indem man es versucht. Die Vision und der Versuch, sie zu realisieren, hilft, uns unsere Grenzen zu bestimmen. Die Systemtheorie wird dabei eine entscheidende Rolle spielen – müssen.

Um erfolgreich zu arbeiten, muss der Systembiologe gute Kenntnisse in der Zellbiologie *und* Systemtheorie haben. Diese Anforderung widerspricht den Entwicklungen, in denen Wissenschaftler ein hohes Maß an Spezialisierung aufweisen müssen. In der Systembiologie treffen sich rein theoretische, mathematische Forschung (z. B. in der symbolischen Mathematik zur Lösung von Fragen zur Identifizierbarkeit nichtlinearer Systeme) mit praktischen Fragen im Labor (z. B. zur Handhabung von Flüssigkeiten, um die Reproduzierbarkeit von Messungen zu verbessern). Ingenieure sind mit theoretischen Methoden vertraut und scheuen sich gleichzeitig nicht, ihre Hände mit experimentellen Daten zu beschmutzen. Den Ingenieurwissenschaften kommt somit eine Vermittlerrolle zu, um biologische Phänomene und Prozesse mit geeigneten formalen Methoden zu beschreiben und dann die mathematische Struktur und Eigenschaften von Modellen so zu interpretieren, dass diese Fragen der Biologen beantworten. Der Prozess der Modellierung und die Vielzahl fehlgeschlagener Modelle, die im Laufe eines Projektes diskutiert wurden, sind für ein erfolgreiches Projekt oft von größerer Bedeutung als das letztendlich publizierte Modell. Die Rolle der „Theoretiker“ in erfolgreichen Projekten der Systembiologie ist somit oft indirekt und in erster Linie mit einem Umdenken oder einer neuen Vorgehensweise verbunden, die es ermöglichte, neue Erkenntnisse zu gewinnen. Probleme in der Anerkennung des Beitrages der Modellierer liegen auf der Hand.

Die Systemtheorie ist eine Erweiterung des gesunden Menschenverstandes in die Welt komplexer Systeme. Genauso wie Technologien gebraucht werden, um Phänomene messbar zu machen, brauchen wir systemtheoretische Methoden, um komplexe Phänomene erklärbar zu machen. Es ist so einfach, wie es schwer ist, dies zu begreifen.

### Danksagung

Wir bedanken uns bei Professor Oliver Sawodny für die Ermutigung, dieses für die Systembiologie ungewöhnliche Thema hier zu diskutieren. Die Zusammenarbeit zwischen O.W. und J.H. wurde durch das Stollbosch Institute of Advanced Studies (STIAS) finanziell unterstützt. O.W. erhielt weiterhin Unterstützung von der DFG im Rahmen des Graduiertenkollegs dIEM oSiRiS (Modellierung und Simulation regenerativer Systeme). Gespräche mit Mihajlo Mesarović motivierten diese Arbeiten.

### Literatur

- [1] M.D. Mesarović: “Systems Theory and Biology – View of a Theoretician”, 59–87. In *System Theory and Biology*, Mesarović, M.D. (editor) Springer Verlag, New York, 1968.
- [2] E.D. Gilles: „Regelung – Schlüssel zum Verständnis biologischer Systeme“, Heft 1, *at-Automatisierungstechnik*, Januar 2002.
- [3] J. Downward: “The ins and out of signalling”, 759–762, *Nature* 411, June 2001.

- [4] B.N. Kholodenko: "Cell-signalling dynamics in time and space", 165–176, Vol. 7, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, März 2006.
- [5] R. Heinrich, S. Schuster: *The Regulation of Cellular Systems*, Springer-Verlag, 1996.
- [6] C.P. Fall, E.S. Marland, J.M. Wagner, J.J. Tyson: *Computational Cell Biology*, Springer, Berlin 2002.
- [7] Y. Lazebnik: "Can a biologist fix a radio?", 179–182, Vol. 2, *Cancer Cell*, September 2002.
- [8] O. Wolkenhauer, J.H. Hofmeyr: "An Abstract Cell Model that describes the Self-Organization of Cell Function in Living Systems", 461–476, *Journal of Theoretical Biology* 246 (2007).
- [9] M.D. Mesarović, Y. Takahara: *General Systems Theory: Mathematical Foundations*. Academic Press, 1975.
- [10] A. Katok, B. Hasselblatt: *Introduction to the Modern Theory of Dynamical Systems*. Cambridge University Press, 1995.
- [11] S. Wiggins: *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, New York, 2003.
- [12] R.E. Kalman, P.L. Falb, M.A. Arbib: *Topics in Mathematical Systems Theory*. McGraw-Hill, New York, 1969.
- [13] H.D. Jong: "Modeling and Simulation of Genetic Regulatory Systems: A Literature Review", 67–103, Vol. 9, Nr. 1, *Journal of Computational Biology*, 2002.
- [14] E.J. Crampin, S. Schnell, P.E. McSharry: "Mathematical and computational techniques to deduce biochemical reaction mechanisms", 77–112, *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 86, 2004.
- [15] R. Rosen: *Life Itself: A Comprehensive Inquiry into the Nature, Origin, and Fabrication of Life*. Columbia University Press, New York, 1991.
- [16] H.R. Maturana, F.J. Varela: *The Tree of Knowledge: The Biological Roots of Human Understanding*, Shambhala Publications, Inc., 1987.
- [17] S. Mac Lane: *Kategorien*. Springer-Verlag, Heidelberg, 1979.
- [18] D. Noble: *The Music of Life. Biology Beyond the Genome*. Oxford University Press, 2006.
- [19] G.J. Klir: *Facets of Systems Theory*, second edition, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2001.
- [20] G. Kampis: *Self-Modifying Systems in Biology and Cognitive Science*. Pergamon Press, 1991.

Manuskripteingang: 1. Oktober 2007.



**Prof. Olaf Wolkenhauer** ist Leiter des Lehrstuhls für Systembiologie und Bioinformatik am Institut für Informatik der Universität Rostock. Hauptarbeitsgebiete: Datenanalyse, Modellierung und Simulation mit Anwendungen in den Lebenswissenschaften.

Adresse: Universität Rostock, Institut für Informatik, Lehrstuhl für Systembiologie und Bioinformatik, D-18059 Rostock, Fax: +49-(0)381-498-7572, E-Mail: olaf.wolkenhauer@uni-rostock.de



**Prof. Jan-Hendrik S. Hofmeyr** ist Mitglied der „Triple-J Group“ für molekulare Zellphysiologie im Fachbereich Biochemie an der Universität Stellenbosch. Hauptarbeitsgebiete: Mathematische Modellierung und Simulation der Regelung zellulärer Prozesse.

Adresse: Department of Biochemistry, University of Stellenbosch, Private Bag X1, Matieland 7602, South Africa, E-Mail: jhsh@sun.ac.za



Universität Stuttgart

In der Fakultät Konstruktions-, Produktions- und Fahrzeugtechnik der Universität Stuttgart ist eine

### W3-Professur „Computations in Control“

baldmöglichst zu besetzen. Die Professur ist dem Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik zugeordnet.

Gesucht wird eine Persönlichkeit, die das Gebiet an der Schnittstelle von Systemtheorie / Regelungstechnik und modernen Berechnungsverfahren in Forschung und Lehre vertritt und auf dem Gebiet der Systemtheorie und Regelungstechnik ausgewiesen ist. Kandidaten mit Forschungsinteressen an der Schnittstelle zwischen Systemtheorie und modernen Berechnungsverfahren, wie z.B. optimierungsbasierter Regelung, rechnergestützter nichtlinearer Regelung, Anwendung von Regelungskonzepten für numerische Berechnungen, werden besonders zur Bewerbung ermutigt. Es wird erwartet, dass der Bewerber sich an den Lehrverpflichtungen des Instituts beteiligt. Im Besonderen wird erwartet, dass der zu Berufende eine aktive Rolle im Studiengang „Technische Kybernetik“ übernimmt. Eine aktive Mitarbeit im Exzellenzcluster „Simulation Technology“ ist erwünscht. Für die Professur steht eine sehr gute Ausstattung (zunächst auf fünf Jahre befristet) zur Verfügung.

Es gelten die Einstellungsbedingungen des § 47 Landeshochschulgesetz. Im Falle einer erstmaligen Berufung in ein Professorenamt kann die Ernennung zunächst auf Probe erfolgen (§ 50 Abs. 1 LHG).

Weitere Informationen erhalten Sie unter <http://www.ist.uni-stuttgart.de/news/postitions> oder bei Prof. Dr.-Ing. F. Allgöwer (Tel. 0711-68567734, Fax 0711-68567735, [allgower@ist.uni-stuttgart.de](mailto:allgower@ist.uni-stuttgart.de)).

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind bis zum **07.06.2008** zu richten an den Dekan der Fakultät Konstruktions-, Produktions- und Fahrzeugtechnik der Universität Stuttgart, Herrn Prof. Dr.-Ing. D. Spath, Pfaffenwaldring 9, 70569 Stuttgart.

Die Universität Stuttgart möchte den Anteil der Frauen im wissenschaftlichen Bereich erhöhen und ist deshalb an Bewerbungen von Frauen besonders interessiert. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung vorrangig eingestellt.