

Systembiologie – Systeme des Lebens

Olaf Wolkenhauer

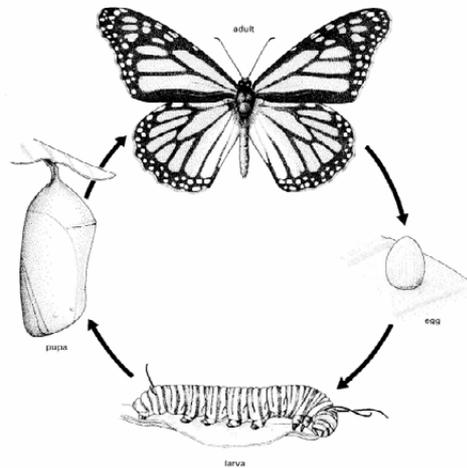
Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik
www.sbi.uni-rostock.de

Manuskript der Antrittsvorlesung an der Universität Rostock, 14 Dezember 2004.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, über Dinge zu reden, die über konkrete Projekte hinausgehen, uns hoffentlich in der Zukunft beschäftigen und vielleicht von allgemeinem Interesse sind.

[Abb.: *Systems of Life (Vollständige Metamorphose des Schmetterlings)*]

Kann die Systembiologie Leben simulieren?



Das übergreifende Thema ist eine persönliche Perspektive zu den Ansprüchen und Herausforderungen der Systembiologie. Im Mittelpunkt steht dabei die mathematische Modellierung. Ich werde ein abstraktes mathematisches Modell einer Zelle vorstellen und diskutieren was eine biologische Zelle ausmacht.

Wie der Name suggeriert, die *Systembiologie* ist eine Synergie der *System Theorie* mit der Biologie. Als Ausdruck der Kreativität von Wissenschaftlern immer neue Geldquellen zu erobern, hat das neuerliche Interesse an der Systembiologie zu verschiedenen Definitionen geführt. Konkret geht es jedoch mit Bezug auf die System Theorie, um die *mathematische Modellierung* und *Simulation dynamischer Prozesse*. In der Anwendung auf die Biologie geht es speziell um die *Molekular- und Zellbiologie*.

Ich werde in meinem Beitrag zunächst kurz auf die zu betrachtenden biologischen Systeme eingehen, um dann einen systemtheoretischen Rahmen zu skizzieren. Aus

der Verbindung der Systemtheorie (in dem von mir beschriebenen Sinne) und der Molekular- und Zellbiologie ergeben sich dann eine Reihe interessanter Fragen, die über eine mathematische oder biologische Betrachtung hinaus relevant sind.

[Abb.: Systems Theory (Kinds of Objects)]

*Ein System ist definiert als eine Menge von Objekten,
die miteinander in Beziehung stehen.*

Je nach Art der Objekte haben wir es mit verschiedenen Wissenschaften zu tun. Da sind zum einen materielle Objekte, deren räumliche und zeitliche Änderungen wir auf einer unteren Ebene der Organisationsform in der Physik und Chemie untersuchen. Im Falle von Maschinen geschieht dies in den Ingenieurwissenschaften und bei Organismen in der Biologie. Weiterhin gibt es abstrakte Objekte mit mathematischen Eigenschaften; formale Aussagen als Basis logischer Schlüsse sowie Objekte, die uns als Motive zum Handeln bewegen. Letztere Klasse von Objekten ist die Domäne der Philosophen und Sozialwissenschaftler.

[Abb.: Systems Theory (General, Complex, I/O, Dynamic Systems)]

System = Objects + Relations

General system:

$$S \subset \times \{O_j : j \in J\}$$

Complex system:

$$S \subset \times \{S_j : j \in J\}$$

Stimulus-response system:

$$\text{Let } U = \times \{O_j : j \in J_U\} \text{ and } Y = \times \{O_j : j \in J_Y\}$$

$$S \subset U \times Y$$

Dynamic system:

$$\text{Let } U \subseteq A^I \text{ and } Y \subseteq B^I$$

$$S \subseteq A^I \times B^I$$

where I is the *time set* and A^I denotes the set of all maps from I to A .

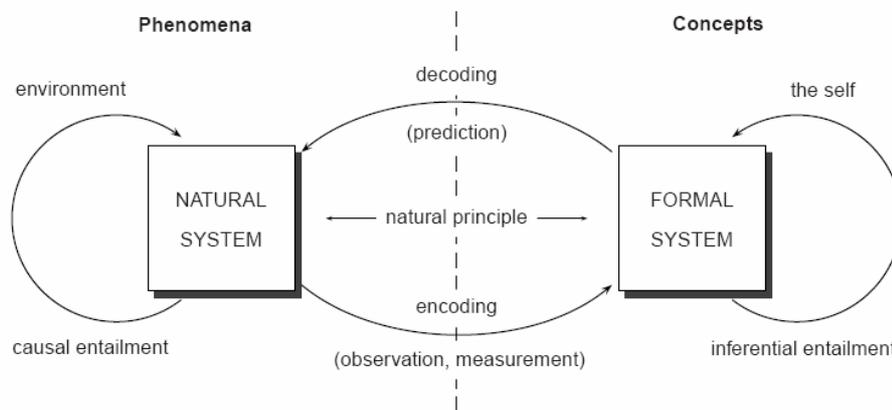
In der Mathematik wird eine Menge vorzugsweise durch runde Klammern "{}" oder große Buchstaben repräsentiert. Objekte können Elemente in einer Menge sein, aber auch selber Mengen darstellen. {O} ist somit eine Menge von Objekten, wobei jedes O wiederum eine Menge sein kann. Verschiedene Mengen können durch ein Mengen-Produkt "X" kombiniert werden. Eine Beziehung oder **Relation** ist dann eine Untermenge, dargestellt mit "⊂", des Mengenproduktes. Ein allgemeines System lässt sich somit formal sehr einfach darstellen. Dabei ist es zunächst egal, was für Objekte wir im Sinn haben, ob materielle Objekte oder

formal mathematische Objekte. Mit dieser recht einfachen Definition eines Systems kommen wir erstaunlich weit. Das Modell ist zum Beispiel skalierbar, um komplexe Systeme, d.h. Systeme von Systemen, darzustellen. Sollten wir in unserem Modell eines natürlichen Systems "Vorher" und "Nachher", "Ursache" und "Konsequenz" oder eine "Eingangs-" und "Ausgangsgröße" voneinander unterscheiden wollen, so ist auch dies sehr einfach möglich, in dem man Objekte einfach mit verschiedenen Symbolen oder Indices trennt. Für uns sind dynamische Prozesse von besonderer Bedeutung. Dazu wird eine Menge von Zeitpunkten T eingeführt. Ein Signal oder eine Zeitreihe ist dann eine Abbildung aus der Zeitmenge in den Wertebereich der Variablen um die es geht. Hinter der schlichten formalen Darstellung

$$S \subseteq A^I \times B^I$$

stecken dann praktisch alle mathematischen Modelle, die man sich in den Ingenieurwissenschaften, den Naturwissenschaften und der angewandten Mathematik denken kann. Also ist die obige Darstellung auch eine Verallgemeinerung aller konkreten Pathway- und Zell-Zyklus Modelle, die bisher in der Systembiologie veröffentlicht wurden. Eine Modellierung auf dieser Ebene hat das Ziel universelle Organisationsprinzipien zu beschreiben, die im Falle von Pathways vom Zelltyp und Organismus so weit wie möglich unabhängig sind.

[Abb.: *Natural and Formal Systems (The Modelling Relation)*]

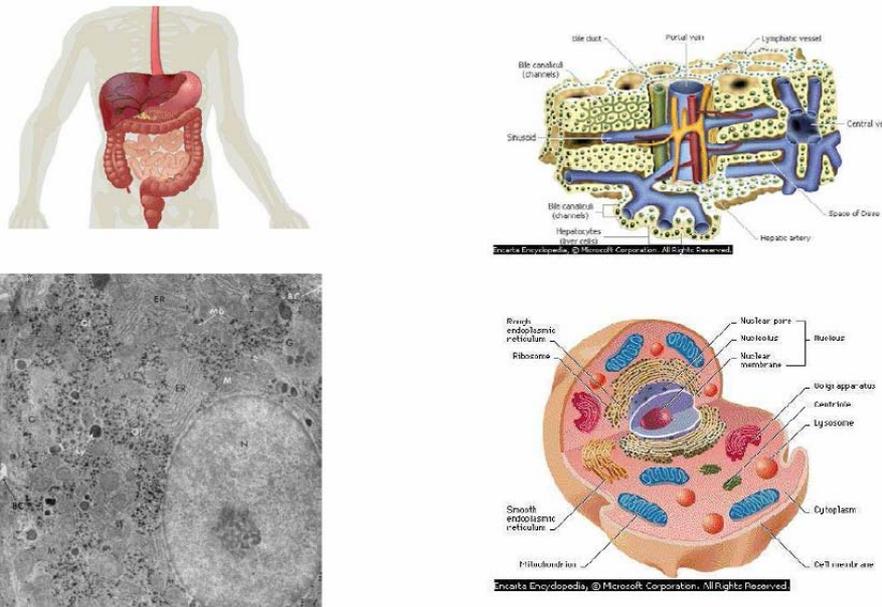


Um uns der Systembiologie zu nähern, unterscheide ich zwischen einem "**natürlichen System**" und "**formalen Systemen**". Ersteres kann ein biologisches, chemisches oder physikalisches System sein, letztere sind vor allem mathematische Beschreibungsformen oder Modelle des natürlichen Systems. Maschinen oder Computer können natürlich auch modelliert werden und zählen deshalb zunächst auch zu den "natürlichen" Systemen.

Es stellt sich dann die Frage, ob und inwieweit biologische Systeme eine Sonderstellung einnehmen. Intuitiv ist ein biologisches System oder Organismus dadurch gekennzeichnet, dass es "lebt". Wenn man den Begriff des "Lebens" oder "lebendig sein" konkretisiert, stellt man jedoch fest, dass sich diese Kriterien sehr

oft in einem Computer simulieren lassen und ein künstliches von einem natürlichen System schwer zu unterscheiden ist. Ein Kriterium, das ich später noch diskutieren werde, ist die Beobachtung, dass ein Organismus ein in sich (kausal-erklärend) geschlossenes System ist – *das Ganze folgt aus dem Teil, wie gleichzeitig auch das Teil aus dem Ganzen folgt.*

[Abb.: Systems of Life (Organism-Organ-Cell)]



Wir betrachten hier einen Organismus, der aus Organen besteht, die wiederum aus Zellen aufgebaut sind. Ich werde mich im Folgenden auf die Zelle als Objekt der Untersuchung konzentrieren.

Zellen realisieren ihre Funktion als Teil in einem Ganzen. Damit eine Zelle wächst, sich teilt oder differenziert, müssen Zellen untereinander kommunizieren. Die Entstehung und Übermittlung von Informationen und Signalen zwischen Zellen und im Inneren einer Zelle, die Frage nach dem Teil und der Beziehung zum Ganzen, sind für mich das interessanteste Gebiet der Lebenswissenschaften.

Das besondere an einem lebenden Organismus ist, dass egal ob Haut, Haar, oder Hirn, jede Zelle hat mit dem Genom das Ganze im Teil vertreten. Jedes Teil ist beides: Mittel und zugleich Zweck. Die Konsequenz ist, dass ein lebendes System in sich kausal geschlossen ist, d.h. das Ganze folgt aus dem Teil, wie auch das Ganze aus dem Teil folgt. Ich werde jetzt ein solches biologisches System genauer beschreiben, um dann wieder auf die mathematische Modellierung und Simulation zu sprechen zu kommen.

Das Leben eines Menschen beginnt mit einer Zelle und endet mit dem Tod von Milliarden Zellen. Was dazwischen passiert ist natürlich keine zufällige

Anhäufung von Zellen, sondern eine gut koordinierte Organisation von etwa 200 Zellarten. Darunter solche, die für den Bau und den Betrieb der Fachabteilungen, den Organen, zuständig sind wie z.B. neuronale Zellen oder Hepatocyten in der Leber. Andere wichtige Spezialisten für die Infrastruktur und die Kommunikation im Organismus sind Nervenzellen zur Übermittlung von Schmerzsignalen oder Blutkörperchen zum Transport von Sauerstoff. Die vielleicht interessantesten Zellen sind Stammzellen, aus denen alle anderen Zellen hervorgehen. Damit aus Stammzellen neue Spezialisten werden, muss eine Zelle sich "differenzieren", d.h. spezialisieren können. Unter dem Begriff **Zellfunktion** fassen wir nun insbesondere die folgenden essentiellen **Prozesse** zusammen:

- Wachstum
- Teilung
- "programmierter" Zelltod (Apoptosis)
- Differenzierung (Spezialisierung)

Der Begriff eines "*Prozesses*" soll dabei auf eine wichtige Aussage hinweisen: Es handelt sich um **dynamische Phänomene**. Ein Prozess ist somit synonym mit einem dynamischen System.

Wir sind damit dann auch schon an einer Kernfrage der Systembiologie angelangt:

Wie realisieren Zellen ihre biologischen Funktionen?

Zur Untersuchung dieser Frage werde ich dazu gleich einen mathematischen Rahmen vorstellen.

Insbesondere durch technologische Fortschritte in der Generierung von Daten ist es in den vergangenen Jahren gelungen, die Komponenten einer Zelle, d.h. Moleküle, Gene, Proteine usw. zu identifizieren und zu charakterisieren. Die Gebiete der Genomik, Proteomik und Bioinformatik sind in dieser Arbeit aufgegangen.

Ich würde jedoch behaupten, dass der Versuch durch Katalogisierung und mittels Vergleiche auf die *funktionale* Rolle von Molekülen und Zellen zu schließen, zum Scheitern verurteilt ist, wenn wir nicht Experimente zur Untersuchung dynamischer Systeme vornehmen.

Wenn wir von Molekülen auf die Funktion von Zellen und von der Funktion einzelner Zellen auf die Funktion von Zellpopulationen, Organen oder sogar auf die Physiologie von Organismen schließen wollen, dann müssen wir in der Lage sein, sehr komplexe Systeme zu verstehen bzw. zu modellieren. Ich werde deshalb gleich den Begriff der Komplexität näher beleuchten und Fragen, ob es Grenzen zu diesem Unterfangen geben kann, diskutieren.

Biologen sind bisher sehr erfolgreich mit wenig mehr Mathematik als linearen Gleichungen und etwas Statistik ausgekommen. Man könnte deshalb fragen, warum sie sich jetzt für die Entwicklung neuer mathematischer Methoden einsetzen sollten?

Ich wäre heute nicht hier, wenn ich nicht von Folgendem überzeugt wäre:

Die Mathematik ist der verlängerte Arm des gesunden Menschenverstandes und somit nicht aus dem Handwerk der Naturwissenschaften wegzudenken.

So wie wir Geräte brauchen um Experimente durchzuführen, so brauchen wir (mathematische) Modelle zum Verstehen.

In der Molekular- und Zellbiologie ist es vor allem die **Komplexität** der untersuchten Systeme, die es notwendig macht, mit Hilfe von Metaphern und Modellen ein Erklären und Verstehen zu erreichen.

Komplexität ist ein viel gebrauchter und damit etwas verbrauchter Begriff. In der Systembiologie ist die Komplexität eines Systems konkret durch die folgenden Faktoren bestimmt:

1. Eigenschaften des betrachteten Systems
(z.B. eine große Anzahl von Komponenten oder Variablen, die das Verhalten bestimmen).
2. Eigenschaften der Beziehungen in denen die Variablen stehen
(z.B. Nichtlinearität)
3. Unsicherheiten aus den Technologien zur experimentellen Untersuchung
(z.B. Genauigkeit von Messdaten).
4. Unsicherheiten aus den Methoden zum Verständnis von Beobachtungen
(z.B. Eignung des Modellierungsansatzes).

Unser Dilemma kann deshalb mit einem Zitat von Schopenhauer zusammengefasst werden: *“Jeder dumme Junge kann einen Käfer zertreten, aber alle Professoren der Welt können keinen herstellen.”*

Manche Wissenschaftler würden darauf antworten *“noch nicht, aber bald!”*. Wenn wir also scheinbar so erfolgreich mit dem Erklären von Mechanismen und dem Bau von Maschinen sind, stellt sich die Frage, ob biologische, lebende Systeme, d.h. Organismen, etwas grundlegend anderes sind als Maschinen? Können wir Leben *in silico* simulieren oder gar synthetisieren? Ist diese eine Frage des technischen Fortschritts, sind es praktische oder prinzipielle/theoretische Grenzen, die unseren Erfolg bestimmen?

Ich möchte diese Frage im Folgenden indirekt und mit Hilfe einer Analogie bzw. Metapher beleuchten. Am Liebsten würde ich sie mathematisch lösen, versuche dies auch, bin jedoch leider noch nicht zu einer zufrieden stellenden Lösung gekommen.

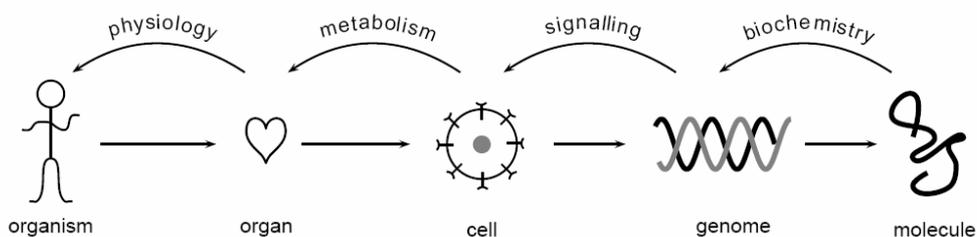
Wie in den Tageszeitungen des letzten Jahres zu verfolgen war, habe verschiedene Neurowissenschaftler Fortschritte in der Beobachtung von Gehirnaktivitäten zum Anlass genommen, philosophische Fragen über Willensfreiheit und Determinismus aufzugreifen. Ähnlich wie bei den Hirnforschern bunte Bilder zur Visualisierung von Gehirnaktivitäten eine gewisse Euphorie über den Fortschritt unseres Verständnisses des Bewusstseins wecken, so besteht für uns in der Molekular- und Zellbiologie die Versuchung, durch die erfolgreiche Sequenzierung von Genomen und Messung von Genaktivitäten, Geldgebern und der Öffentlichkeit den Eindruck zu vermitteln, „demnächst“ Krankheiten wie Krebs oder Parkinson „verstehen“ zu können.

Um keine Zweifel aufkommen zu lassen, ich bin davon überzeugt, dass wenn wir ein Interesse daran haben Krankheiten zu verstehen, dass wir dann auch in die Grundlagenforschung auf den Gebieten der Molekular- und Zellbiologie und natürlich der Systembiologie investieren müssen:

*Wenn mir etwas unmöglich erscheint,
so erhöhe ich meine Chancen, indem ich es versuche.*

Wie komplex das Problem ist, welches sich die bio-medizinische Forschung und damit auch die Systembiologie stellen, lässt sich schnell illustrieren. Wenn eine Leber aus etwa 300 Milliarden Zellen besteht, wie können wir dann von der Kenntnis der Komponenten einer Leberzelle auf die Entstehung von Krebs schließen?

[Abb.: Reduktionismus?]



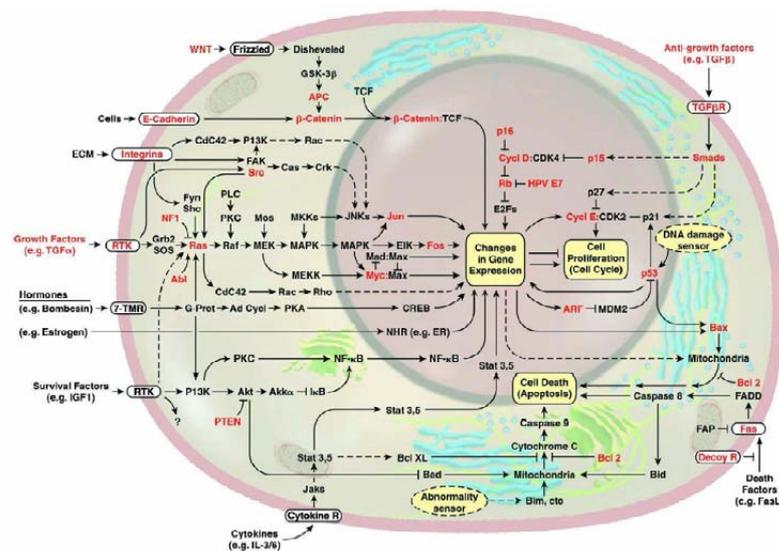
Die Zelle ist der Grundbaustein von Zellverbänden, Organen und ganzen Organismen, so wie ein Haus aus Steinen zusammengesetzt wird; Verbände von Häusern bilden Städte; Städte werden in Bundesländer zusammengefasst, die letztendlich eine Nation bilden. Die materiellen Objekte sind dabei ein Mittel zu

einem funktionalen Zweck, welcher durch Beziehungen zwischen den Objekten realisiert wird:

*Ein Organismus baut sich aus Zellen zusammen, wie ein Haus aus Steinen.
Aber eine Suppe von Zellen ist so wenig ein Organismus,
wie ein Haufen Steine ein Haus ist.*

Wenn ich bereits gesagt habe, im Organismus ist das Ganze durch das Genom im Teil repräsentiert. In unserer Häuser-Metapher kann man sich vorstellen, wie die Nation in den Bürgern und Bewohnern durch eine Verfassung und Gesetze manifestiert wird. So wie das Genom nicht alle Eigenschaften bestimmt, so definiert sich eine Nation u. a. ja auch durch ihre Kultur.

[Abb.: Cancer Pathways]



In der Molekular- und Zellbiologie sind so genannte "**Pathways**", wie z.B. Signaltransduktionswege und Metabolische Pfade, Schlüsselkonzepte. Diese Systeme beschreiben, wie Informationen zur Zelle gelangen, Signale an den Zellkern übermittelt werden und wie Stoffe in die Zelle hinein und heraus transportiert werden. Wenn wir dies auf unsere Metapher übertragen, lassen sich der Metabolismus und das Signalling mit der Lieferung von Waren, Zeitungen und Briefen beobachten.

Der unvermeidbare Reduktionismus der Wissenschaft bringt uns aber zunächst einmal dazu, die Form und Funktion der Steine eines Hauses zu untersuchen, um dessen Aufbau zu erklären.

Wir können dann versuchen, von der Beschaffenheit eines Steines oder gar dem Bauplan eines Hauses, der die Steine in Beziehung zueinander setzt, auf die **Funktion** eines Hauses zu schließen. Ich mag dabei durch Beobachtungen folgern,

dass die Wände und das Dach vor äußeren Einflüssen einen Schutz bilden, dieser jedoch auch durchlässig ist wie die Membrane einer Zelle. Personen und Gegenstände können in das Haus eindringen und unter Umständen ein verändertes Verhalten der Bewohner oder gar den Umbau des Hauses als Konsequenz mit sich ziehen.

Könnten wir aber mittels Beobachtung eine Kirche von einem Feuerwehrhaus unterscheiden? Sind wir durch eine detaillierte Charakterisierung der materiellen Objekte in der Lage, deren Funktion zu ermitteln? Zunächst scheint dies machbar, zumal im Vergleich zu einer biologischen Zelle und Zellverbänden die Erhebung von Daten relativ einfach erscheint.

Eine durchweg optimistische Haltung zu diesen Fragen könnte jedoch vor allem Sozialwissenschaftler und Historiker begeistern. Würden diese nicht argumentieren, dass wenn wir von einem Haus auf eine Nation schließen können, wir auch in der Lage sein sollten, die Krankheiten dieser Welt, d.h. Kriege und Konflikte in den Griff zu kriegen? Wenn wir den Optimismus haben von einer Zelle auf den die Physiologie eines Organismus zu schließen, sollte man dann statt in die Biotechnologie nicht das Geld in die Geschichtsforschung und Soziologie stecken?

Um diese Fragen sinnvoll beantworten zu können, müssen wir darüber diskutieren, wie wir komplexe Systeme erklären und verstehen. Ich würde natürlich behaupten, dass wir dazu nicht nur einen gesunden Menschenverstand, sondern auch Modelle, vor allem mathematische Modelle, brauchen.

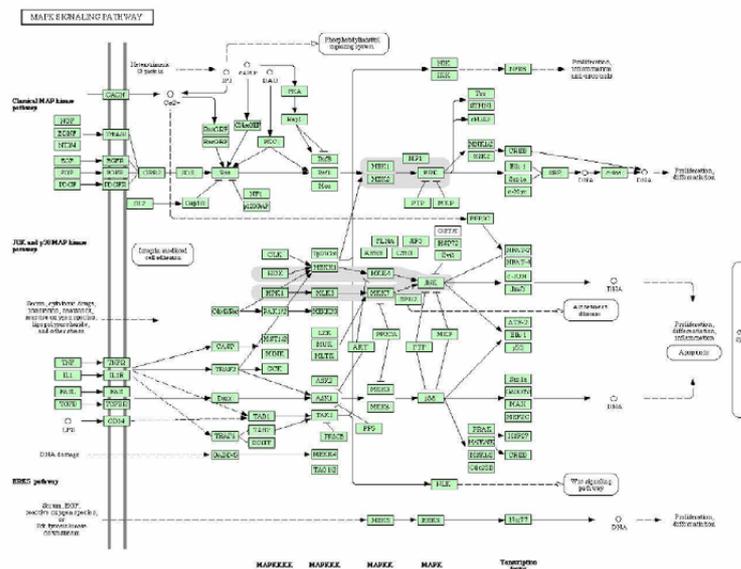
Ich sagte zu Beginn im Zusammenhang mit der Beschreibung eines lebenden Organismus, dass jedes Teil nicht nur Mittel sondern auch Zweck ist. Ein lebendes System ist in sich kausal-erklärend geschlossen. Das heisst, jede Komponente bzw. jeder Prozess ist innerhalb des Systems erklärt. Ich möchte dies mit einem mathematischen Modell illustrieren.

Ob es sich um Gen-Expression, Metabolische oder Signaltransduktionswege handelt, in vielen unserer Projekte erhalten wir Zeitreihen aus Experimenten. Zu jedem Zeitpunkt wird der Zustand des betrachteten Systems durch den Wert von Variablen bestimmt. Wir modellieren solche Prozesse normalerweise mit Hilfe von Differenzen- oder Differentialgleichungen. Wobei das Modell, das ich gleich vorstelle, genauso zutrifft für andere Modellierungsansätze. Ziel der Abstraktion ist es zu überlegen, wie man die vielen Modelle, die z.B. von Pathways veröffentlicht werden, verallgemeinern und integrieren kann, um ein Verständnis der Zelle zu fördern.

Ein mathematisches Modell ist eine **Abstraktion**, d.h. eine Vereinfachung, die sich auf das Wesentliche beschränkt. Ein mathematisches Modell ist wie eine

Kurzgeschichte oder ein Aphorismus, der komplexe Zusammenhänge in Kürze und doch umfassend darstellt.

[Abb.: Kegg MAP Pathway Map]



Egal wie kompliziert der Prozess sein mag, unabhängig davon wie viele nichtlineare Differentialgleichungen wir zur Beschreibung verwenden, das schöne an dem von mir hier vorgestellten Ansatz ist das sich der gesamte Prozess mit nur acht Symbolen darstellen lässt.

[Abb.: A Mathematical Cell]

Pathway:

$$\sigma : \Omega \rightarrow \Gamma$$

$$\omega \mapsto \gamma = \sigma(\omega)$$

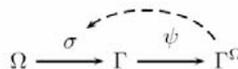
Signals and States:

$$\omega = (u(0), u(1), \dots) \quad \gamma = (y(1), y(2), \dots)$$

Cell Function:

$$\psi : \Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$$

Cell Model:



Coordination of Cell Function:

$$\Omega \xrightarrow{\sigma} \Gamma \xrightarrow{\psi} \Gamma^\Omega \xrightarrow{\Psi} (\Gamma^\Omega)^\Gamma$$

... no closure to efficient causation?

Der konzeptionelle Rahmen, den ich hier beschreibe, basiert auf der Beobachtung, dass sich durch die Darstellung mittels Diagrammen von Pfeilen viele Eigenschaften mathematischer Systeme einheitlich erfassen lassen. Jeder Pfeil $\sigma : \Omega \rightarrow \Gamma$ stellt eine **Abbildung** dar, d.h., zwei Mengen Ω and Γ und eine Zuordnung

$\omega \mapsto \sigma(\omega) = \gamma$. Zum Beispiel können die Elemente ω und γ der **Domäne** Ω bzw. **Ko-Domäne** Γ , **Signale** darstellen: $\omega = (u(0), u(1), \dots)$, $\gamma = (y(1), y(2), \dots)$ wobei die **Variablen** in den Klammern Messdaten zu verschiedenen Zeitpunkten repräsentieren. Wenn jetzt der **Zustand** einer Zelle durch die Konzentrationen oder Menge bestimmter Moleküle definiert ist, dann beschreibt unsere Abbildung σ einen dynamischen Prozess, wie z.B. die Expression von Genen, die Erzeugung von Proteinen, Metabolismus, Signalling usw. Ein wenig abweichend von dem üblichen Gebrauch in der Biologie möchte ich σ hier als "**pathway**" bezeichnen. Ein Pathway ist hier also nicht einfach eine Karte die Proteine benennt und mit Pfeilen verbindet, sondern beschreibt ein dynamisches System.

In unserem Modell nehmen wir an, dass jede Art von Änderung (z.B. in Proteinkonzentrationen) mindestens eine Ursache bzw. Erklärung hat. Die Abbildung σ ist somit im mathematischen Sinn eine "Surjektion".

Wenn wir eine kausale Begründung für eine Änderung in γ suchen, dann finden wir diese in ω und dem Pathway σ . Der Pathway selber findet seine Erklärung in einer **Zellfunktion**, die wir hier als ψ darstellen. Dies ist wieder eine Abbildung $\psi : \Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$ mit der Domäne Γ , in der sich Änderungen manifestieren und der Ko-Domäne Γ^Ω , welches die Menge aller Abbildungen von Ω nach Γ repräsentiert. Ein aus ω resultierender Zustand γ wird somit einem Prozess oder Pathway σ zugeordnet $\gamma \mapsto \psi(\gamma) = \sigma$.

Unser Modell einer Zelle $\Omega \xrightarrow{\sigma} \Gamma \xrightarrow{\psi} \Gamma^\Omega$ wäre somit nahezu vollständig, gäbe es nicht die Möglichkeit auch die Herkunft der Zellfunktion zu hinterfragen. Die Definition von Leben und Unterscheidung eines Organismus von einer Maschine wird oft damit erklärt, dass ersteres ein kausal geschlossenes System darstellt. Bei Varela und Maturana nennt sich dies ein autopoetisches System. Ähnlich geht bei Aristoteles das Ganze dem Teil voraus und Immanuel Kant beschrieb, wie das Teil vom Ganzen abhängt, aber das Ganze auch zum Zweck des Teils wird.

[*Abb.: Category Theory of Cells*]

Leben steckt in Beziehungen, nicht in den Dingen an sich.

Cell as a Category:

$$\begin{array}{ll} \sigma : \Omega \rightarrow \Gamma & : \text{signalling, metabolism} \\ \psi : \Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega & : \text{cell function} \\ \Psi : \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma ? & : \text{coordination of cell function} \end{array}$$

Entailment of ψ through Ψ :

$$\begin{array}{l} \psi : \Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega \\ \gamma \mapsto \psi(\gamma) = \sigma \end{array}$$

Evaluation Map:

$$\hat{\gamma}(\psi) \equiv \psi(\gamma) \quad \text{such that} \quad \hat{\gamma} : (\Gamma^\Omega)^\Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$$

... the desired result:

$$\hat{\gamma}^\leftarrow : \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma$$

Um dies auf unser mathematisches Zell-Modell zu übertragen, muss sich ψ innerhalb des Systems begründen. Mathematisch heißt dies, die Abbildung ψ muss selber auch ein Element einer Ko-Domäne sein auf die ein Pfeil zeigt.

Wir könnten dies einfach dadurch erreichen in dem wir eine weitere Abbildung zum System hinzufügen: $\Psi : \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma$. In dieser Abbildung wird nun einem Pathway σ eine Zellfunktion ψ zugeordnet. Wir können diesen Prozess als die **Koordination** der Zellfunktion beschreiben. Wir haben es dann jedoch mit einer nicht aufgehenden Folge von Erklärungen zu tun – das System wird nie kausal erklärend in sich geschlossen sein – unser mathematisches Modell scheint unrealistisch zu sein!

Wir können dieses Leck in unserem Zellmodell abdichten, wenn wir unsere mathematische Zelle als eine **Kategorie** begreifen. Mathematische Kategorien sind ein relativ neues Konzept der Mathematik. Traditionell ist die Mathematik in der Mengenlehre begründet. Die Theorie der Kategorien vernachlässigt jedoch die Elemente von Mengen und konzentriert sich stattdessen auf die Beschreibung von Abbildungen, wie wir sie oben beschrieben haben. Diese Entwicklung in der Mathematik hat interessanter Weise Parallelen zur Entwicklung der Molekular- und Zellbiologie - weg vom Katalogisieren und Charakterisieren der Komponenten einer Zelle, hin zur Beschreibung von Prozessen und funktionalen Aktivitäten.

Leben steckt in Beziehungen, nicht in den Dingen an sich.

Der mathematische Beweis für eine lebende Zelle beginnt damit zu erkennen, dass wir für die Abbildung $\psi : \Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$ und dem Ausdruck $\psi(\gamma)$ nicht unbedingt ψ als konstant und γ als variable ansehen müssen. Die Rolle des Argumentes und der Abbildung sind formal austauschbar. In diesem Sinne wird γ zu einer Abbildung, dessen Argumente Abbildungen sind.

Wir stellen dies wie folgt dar: $\hat{\gamma}: (\Gamma^\Omega)^\Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$. Damit ψ aus etwas folgt, muss es das Element einer Menge $(\Gamma^\Omega)^\Gamma$ sein auf die eine Abbildung verweist. In diesem Fall würde die Zellfunktion ψ aus etwas innerhalb des Systems folgen.

Wie aus der Definition von $\hat{\gamma}$ ersichtlich ist, würde dies der Fall sein, wenn es zu $\hat{\gamma}$ eine Umkehrabbildung $\hat{\gamma}^\leftarrow: \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma$ gäbe! Genau dies können wir mit Hilfe der Theorie der Kategorien zeigen.

[Abb.: Closed Cartesian Categories]

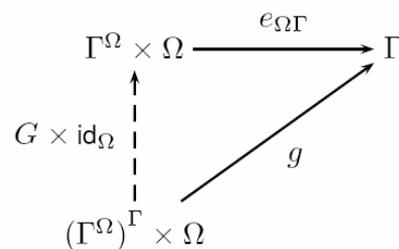
Evaluation map for the object Γ^Ω :

$$e_{\Omega\Gamma}: (\Gamma^\Omega \times \Omega) \rightarrow \Gamma, \quad (\sigma, \omega) \mapsto \sigma(\omega)$$

The universal property of the evaluation map ensures that there exists a unique mapping

$$G: (\Gamma^\Omega)^\Gamma \rightarrow \Gamma^\Omega$$

such that for any map $g: (\Gamma^\Omega)^\Gamma \times \Omega \rightarrow \Gamma$ the following diagram commutes:

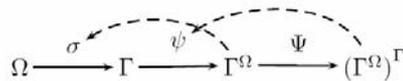


Assume that G left-invertible $G^\leftarrow \circ G = \text{id}_{(\Gamma^\Omega)^\Gamma}$, $G^\leftarrow: \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma$ G is injective and $G^\leftarrow \doteq \Psi$ is surjective. If $\Psi: \Gamma^\Omega \rightarrow (\Gamma^\Omega)^\Gamma$ is surjective, then $(\Gamma^\Omega)^\Gamma$ is the image set $\Psi[\Gamma^\Omega]$ such that all maps $\psi \in (\Gamma^\Omega)^\Gamma$ are entailed by some (at least one) $\sigma \in \Gamma^\Omega$ q.e.d.

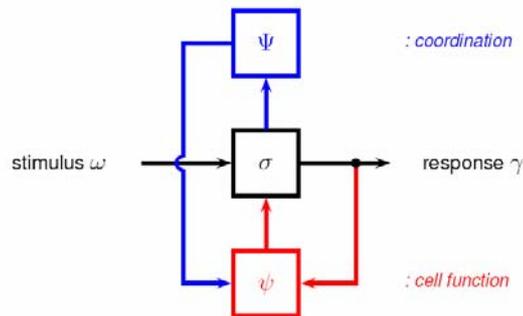
Eine **Kategorie** ist definiert als eine Menge von Objekten (d.h. Signale bzw. Pathways) und Abbildungen, die diese Objekte in Beziehung setzen (d.h. Pathways bzw. Zellfunktionen). Damit eine kartesische Kategorie in sich geschlossen ist, existiert eine so genannte "**Evaluierungsabbildung**", dessen Eigenschaften garantieren, dass es zu jedem Pathway σ auch ein ψ gibt und dass diese Zellfunktion ψ auch das Element einer Menge ist, auf das eine Abbildung verweist.

[Abb.: Our Mathematical Cell is Alive!]

Closure to efficient causation:



Block Diagram:



... given, metabolism and signalling, coordination of cell functions is an emergent process!

Was ich hier in der Kürze skizziert habe, bedeutet für unser mathematisches Modell einer Zelle, dass unser System in sich geschlossen ist: mit einem metabolischen oder Signalübertragungsprozess definiert sich sogleich die Zellfunktion und eben auch die Koordination letzterer!

Wir haben mit dem Modell gezeigt, dass die Koordination von Zellfunktionen ein sich *herausbildender* Prozess ist, für dessen Realisierung keine materiellen Komponenten explizit existieren müssen. Wenn die Komponenten der metabolischen und Signalwege identifiziert sind, ergibt sich deren Koordination sozusagen „von selber“. Das heißt aber auch, dass wir in der Zelle nicht nach Komponenten suchen müssen, die die Rolle der Koordination übernehmen.

Das hier vorgestellte mathematische Modell einer biologischen Zelle lässt sich übrigens fortsetzen zu Abbildungen zwischen Mengen deren Elemente Kategorien sind, d.h., wir würden von Zellen auf Zellverbände, Organe und den Organismus schließen können – vom Teil aufs Ganze, wobei das Ganze im Teil bereits abgebildet ist.

Wir haben mit wenigen mathematischen Symbolen und Diagrammen einen unglaublich komplexen Vorgang in der Natur beschrieben. In den Projekten an unserem Lehrstuhl, insbesondere die in Kooperation mit Biologen und Medizinern, befassen wir uns normalerweise mit viel konkreteren Fragen und genauer beschriebenen Systemen. Wir versuchen dabei aber immer die Biologen von dem folgenden Diktum zu überzeugen:

Es gibt nichts Praktischeres als eine gute Theorie.

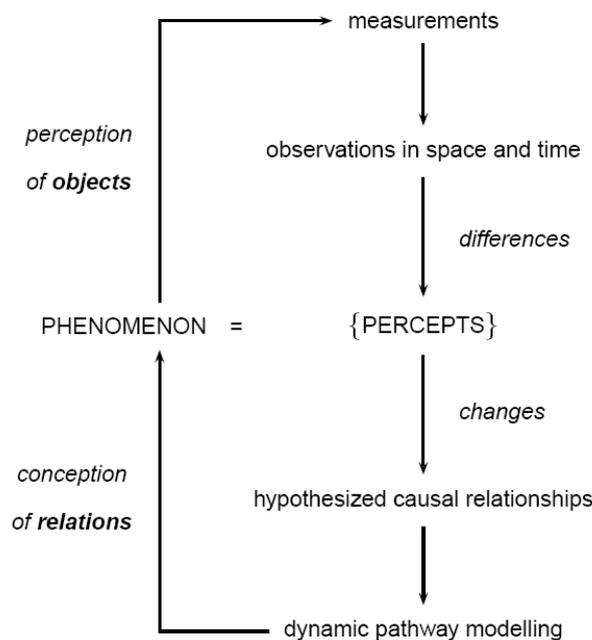
Das hier vorgetragene Beispiel mag nicht sofort dazu beitragen, Begeisterungstürme bei Biologen auszulösen und ist nicht dazu geeignet, um

alltägliche Probleme im Labor zu lösen, skizziert jedoch die Möglichkeit eines *Labor im Trockenen, d.h. auf dem Papier*.

Die von mir beschriebene relationale Modellierung, die ein System abstrakt als eine Menge von Objekten und dazugehörige Abbildungen (Prozesse) beschreibt, basiert auf einer wohl definierten, wenn auch persönlichen Weltanschauung:

*Das Ziel der Wissenschaften sind nicht Dinge an sich,
sondern Beziehungen zwischen den Dingen;
außerhalb dieser Wirklichkeit gibt es keine für uns zugängliche Realität.*

[Abb.: A Philosophy of Systems Biology]



Ich möchte dies konkretisieren. **Phänomene** stellen sich uns als eine Menge von **Wahrnehmungen** dar. Eine kausale Beschreibung von Phänomenen ist die Beschreibung von Beziehungen zwischen **Veränderungen** und **Unterschieden**. Damit etwas als ‚anders‘ oder ‚verändert‘ zu irgendetwas Anderem wahrgenommen werden kann, müssen wir **Raum** und/oder **Zeit** voraus setzen. Auch wenn Kausalität sich auf die Änderung materieller Objekte bezieht, es ist tatsächlich eine Beziehung zwischen Änderungen von **Zuständen** in **Systemen**.

Wir haben bisher nur von der mathematischen Modellierung gesprochen. Die **Simulation** eines Systems ist noch etwas anderes. Eine Simulation ist die **Realisierung** eines mathematischen Modells, ein Experiment mit Modellen in einem Computer. Wir simulieren biologische Systeme jeden Tag, dürfen dabei aber nicht vergessen, dass eine Simulation nur eine Annäherung beobachtbarer Phänomene und nicht die Realisierung eines biologischen Systems an sich.

Auch wenn ich es noch nicht mathematische beweisen kann, glaube ich (in einem nicht-religiösen Sinne) an einen prinzipiellen Unterschied zwischen einer Maschine und einem Organismus. Ich glaube auch, dass wir mit mathematischer Modellierung, wie in unserem Beispiel biologischen Systemen näher kommen, als wir es durch Simulation können.

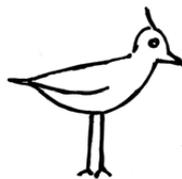
Tatsächlich gelingt es mit Hilfe der Mathematik immer mal wieder mit wenigen, relativ einfachen Gleichungen auf das Verhalten sehr komplexer Systeme zu schließen. So ist es in der Systembiologie unser Wunsch, von einem Differentialgleichungsmodell eines "Signalling Pathways" zur Beschreibung der Zelldifferenzierung, zum Beispiel auf die Entstehung von Krankheiten wie Krebs zu schließen. So unmöglich dies erscheint, es gibt bereits Beispiele – wenn auch weltweit erst wenige.

Ich habe deshalb keinen Zweifel, dass dies möglich ist - nur wird dies meiner Ansicht nach nicht durch die Rekonstruktion und Simulation einer Zelle im Computer geschehen. Auch wenn ich es noch nicht mathematisch beweisen kann, ist die Zelle für mich keine chemische Fabrik, keine Maschine, kein Computer. Das Leben ist etwas viel komplexeres und schöneres.

Wie Ludwig Wittgenstein schrieb, die Tatsache, dass wir die Bewegungen der Welt mit Differentialgleichungen beschreiben können, sagt uns nichts über die Welt. Die Tatsache, dass wir es tun, sagt uns etwas über diese Welt!

Die Systembiologie ist durch die mathematische Modellierung in der Molekular- und Zellbiologie definiert. Ich möchte zum Schluss deshalb noch einmal die Bedeutung der Modellierung hervorheben.

Die unglaubliche Effektivität und Effizienz der Modellierung lässt sich mit dem folgenden Bild illustrieren:



Jeder wird dieses Bild gleich als einen Vogel identifizieren – obwohl ein echter Vogel doch ganz anders ist, ist diese Abbildung ein nützliches Modell. Eine leichte Verfeinerung kann mein Modell erheblich konkretisieren:



In diesem Fall habe ich nicht nur einen Vogel, sondern eine konkrete Spezies modelliert – für einen Naturfreund oder Vogelkundler ist Bild als ein Kiebitz, ein Männchen, erkennbar.

Eine Kritik des von mir zuvor vorgestellten mathematischen Zell-Modells ist sicher möglich. Im vorliegenden Beispiel könnte man kritisieren, dass ein Vogel im Flug dargestellt sein sollte, um mehr Informationen zu vermitteln, oder wir könnten mit einem feineren Stift arbeiten, um mehr Details wie Federn erkennbar zu machen. Der Wert der Abstraktion und Modellierung ist jedoch in jedem Fall erkennbar. Die richtige Beschreibungsebene und Form zu wählen, ist die *Kunst* der Modellierung.

Die Vorteile eines mathematischen Modells liegen auf der Hand: die Syntax und Semantik lässt sich ungleich präziser festlegen und kommunizieren. Dabei ist die mathematische Modellierung nicht ein automatisierte Form des Denkens sondern eine *Kunst*, d.h. eine kreative Tätigkeit die komplexe Zusammenhänge auf das Wesentliche reduziert. Pablo Picasso erkannte

Die Kunst ist eine Lüge, die uns die Wahrheit erkennen lässt.

Picasso hat mit seinem Bild Guernica ein Beispiel dafür geschaffen. Guernica ist zum Synonym für die Grauen des Krieges geworden:

[Abb.: *The Art of Abstraction*]



Ich würde der Erkenntnis Picassos hinzufügen:

Die Mathematik ist eine Kunst, die uns die Wirklichkeit erkennen lässt.

Wer sich weiter über die Forschungsarbeiten und das Lehrangebot des Lehrstuhls für Systembiologie und Bioinformatik informieren möchte, kann dies im Internet unter www.sbi.uni-rostock tun oder uns besuchen. Übrigens... Web-Seiten sind die *Simulation* eines Lehrstuhls und auch dies kann nur eine mehr oder weniger gute Annäherung zur Wirklichkeit sein.