

Komplexität in Technik und Biologie

Ernst Dieter Gilles

Viele Veränderungen unseres täglichen Lebens sind dadurch bedingt, daß die Komplexität technischer Prozesse weiter zunimmt. Typisch dafür ist das Internet, das die traditionellen Lebensgewohnheiten mit seinen vielfältigen Möglichkeiten nachhaltig verändert. Weitere Beispiele sind Verkehrssysteme und hochautomatisierte industrielle Produktions- und Fertigungsprozesse. Deren zunehmende Komplexität stellt neue und erhöhte Anforderungen an die Ingenieur- und Systemwissenschaften. Es sind Methoden und Werkzeuge zu entwickeln, die es gestatten, komplexe technische Prozesse so zu gestalten, daß sie bestimmte strukturelle Eigenschaften aufweisen. Besonders wichtig als Struktureigenschaft ist die Robustheit. Der Entwurf eines komplexen Systems muß sicherstellen, daß dessen erwünschte Funktionalität möglichst auch dann aufrecht erhalten wird, wenn sowohl Fehlerquellen im Innern als auch Störungen in der Umgebung wirksam werden. Bei der Sicherstellung einer robusten Funktionalität haben die Sensortechnik, die Signalübertragung und vor allem die Regelung zentrale Bedeutung.

Zu den wichtigsten Konzepten, die Komplexität technischer Prozesse zu beherrschen, gehören:

- Modularisierung,
- Hierarchische Strukturierung der Regelungen,
- Redundanz und Diversität.

Beispiele für nichttechnische komplexe Systeme sind in der Biologie in zahlreichen Formen zu finden. Betrachtet man z.B. das Verhalten einer prokaryotischen oder eukaryotischen Zelle etwas genauer, so gewinnt man den Eindruck, daß die Forderungen, denen man bei der Gestaltung komplexer technischer Prozesse zu genügen versucht, im Falle biologischer Zellen in vorbildlicher Weise erfüllt sind. Allerdings sind die Konzepte, die dem ganzheitlichen Verhalten zellulärer Systeme zugrunde liegen, heute noch wenig verstanden. Klar scheint zu sein, daß diese Systeme eine natürliche Modularität besitzen. Dies bedeutet, daß sie aus interagierenden Funktionseinheiten des Stoffwechsels, der Signaltransduktion und der Regulation aufgebaut sind, die deutlich voneinander abgegrenzt werden können und einen gewissen Grad an Autonomie besitzen. Typisch für diese Systeme ist, daß ihre Regulationen einen hierarchischen Aufbau besitzen. Im Bereich des Stoffwechsels gibt es redundant angelegte Stoffwechselwege. Bei der Erfassung sensorischer Informationen wird ein breites Spektrum an Möglichkeiten eingesetzt, Reize in Signale umzusetzen (Diversität).

Abgesehen vom deutlichen Unterschied im Grad ihrer Komplexität besteht zwischen biologischen Systemen und komplexen technischen Prozessen ein gewisses Maß an Ähnlichkeit. Aus diesem Grunde darf man erwarten, daß die in den Sy-

stemwissenschaften entwickelten Methoden und Werkzeuge für die Analyse und Gestaltung komplexer technischer Prozesse auch zum besseren Verständnis biologischer Systeme wichtige Beiträge liefern können.

Betrachtet man den gegenwärtigen Stand der Forschung in der Molekularbiologie, so muß man die großen Fortschritte bewundern, die diese Disziplin in den letzten Jahren erzielt hat. Die Aufklärung des menschlichen Genoms ist sicherlich der spektakulärste einer Vielzahl von Meilensteinen, die immer tieferen Einblick in die molekularen Prozesse zellulärer biologischer Systeme ermöglichen. Dennoch ist das heute verfügbare biologische Wissen noch immer vorwiegend qualitativer und beschreibender Natur. Die Forschung ist primär auf ein besseres Verständnis des molekularbiologischen Details ausgerichtet. Wichtig ist die Aufklärung der individuellen Wechselwirkungen dieser Komponenten bei der zellulären Regulation und Signaltransduktion. Stark vernachlässigt wurde bisher die Analyse ganzheitlicher Verhaltensmechanismen komplexer Netzwerke, die sich aus dem Zusammenwirken vieler miteinander vernetzter molekularer Komponenten (Gene, Proteine, Metabolite) ergeben. Rein gedanklich sind diese Verhaltensmechanismen nicht mehr nachvollziehbar. Hier braucht man die mathematische Modellierung als Hilfsmittel. Nur mit ihr läßt sich das heute verfügbare biologische Wissen mit einer systemwissenschaftlich orientierten Denkweise verbinden. Allerdings muß mit dieser system- und signalorientierte Betrachtung von zellulären Systemen auch der Weg hin zu einer stärker quantitativ orientierten Biologie beschritten werden. Dieser Weg wird durch neue Analysemethoden erleich-

tert, die in der Biologie entwickelt wurden. Mit der DNA-Chip-Technologie ist es z.B. möglich, das Expressionsprofil mehrerer tausend Gene parallel und rasch zu bestimmen. Diese Informa-

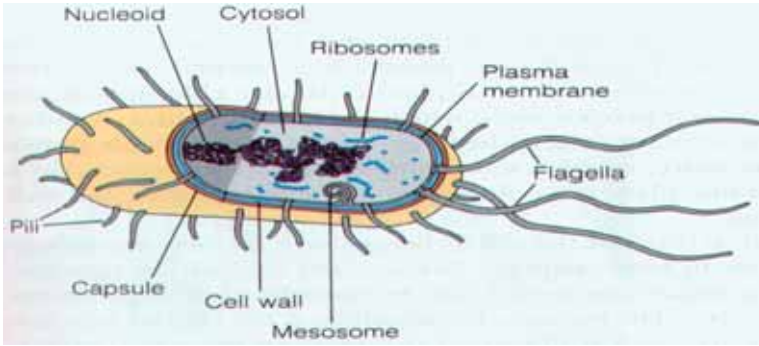


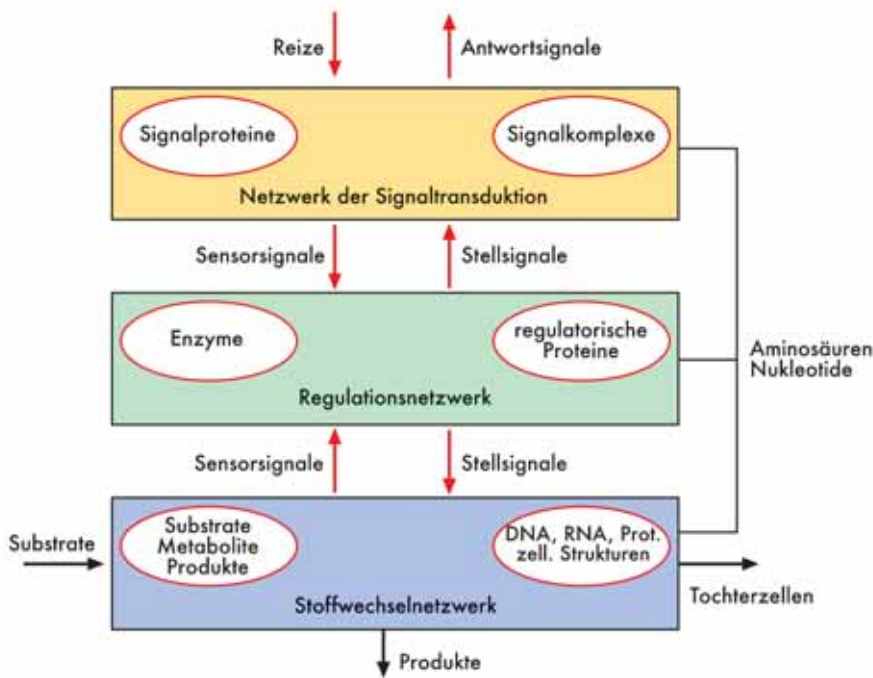
Abb. 1
Bakterielle Zelle

tion ist wichtig, um komplexe Regulationsstrukturen analog zum *reverse engineering* aufklären zu können.

Modulare Strukturierung

Das Beispiel einer bakteriellen Zelle (Abb. 1) erläutert ein Strukturierungskonzept, das – im Sinne einer Nachbildung der natürlichen Modularität – der Modellierung zellulärer Systeme zugrunde gelegt werden kann. Dieses Konzept ist die Basis, um den hohen Stellenwert, der der Regelung in biologischen Systemen zukommt, verdeutlichen zu können. Der bekannteste Vertreter einer prokaryotischen Zelle ist das Darmbakterium *Escherichia coli*, das sich in der molekularbiologischen und genetischen Forschung einer großen Beliebtheit erfreut. Dieses „einfache“ Bakterium besitzt

Abb. 2
Signalorientierte Darstellung einer bakteriellen Zelle



über 4.800 Gene und verfügt über etwa 50 Stoffwechseleinheiten, bis zu 100 genetisch gesteuerte Regulationsnetzwerke, ca. 2500 Proteine und Enzyme und ca. 50-70 Sensoren einschließlich der zugehörigen signalverarbeitenden Elemente [1, 2, 3]. Aus einer systemtheoretischen Sicht läßt sich das ganzheitliche Verhalten einer solchen bakteriellen Zelle durch das Zusammenwirken dreier sehr komplexer Netzwerke, eines Stoffwechselnetzwerks, eines Regulationsnetzwerks und eines Netzwerks der Signaltransduktion beschreiben (Abb. 2). In ihrem Zusammenwirken bilden diese drei Netzwerke eine autonome Einheit, die sich in sehr effizienter Weise veränderten Umgebungsbedingungen anpassen [4, 5, 6].

Stoffwechselnetzwerk

Betrachten wir das Stoffwechselnetzwerk etwas detaillierter. Es umfaßt viele vorwiegend enzymatischer Reaktionsschritte, die, ausgehend von den Substraten, zur Bildung zellulärer Strukturen führen. Bei der Zellteilung werden diese Strukturen zu einer Tochterzelle zusammengesetzt. Zusätzlich entstehen bestimmte Produkte, die in die Umgebung ausgeschleust werden. Ordnet man die Reaktionen des Stoffwechselnetzwerks entsprechend ihrer Funktion im Metabolismus, so läßt sich dieses Netzwerk wie in Abb. 3 gezeigt, in kleinere Stoffwechseleinheiten zerlegen:

- Die Transportreaktionen ermöglichen die Aufnahme und Rückhaltung von Nährstoffen sowie das Ausschleusen von Produkten.
- Durch die Reaktionen des Katabolismus werden die Substrate in kleinere Moleküle, die Precursor zerlegt. Darüber hinaus dienen diese Reaktionen der Gewinnung von Energie und Reduktionskraft.
- Durch die Monomersynthese werden die Precursor transformiert in Zellbausteine wie Nucleotide, Aminosäuren, Zucker und Fettsäuren.
- Durch die Polymerisationsreaktionen werden, ausgehend von Zellbausteinen, Makromoleküle wie z.B. DNA, RNA und Proteine gebildet.
- Durch die Assembly-Reaktionen werden Makromoleküle chemisch modifiziert, zu vorbestimmten Stellen in den Zellen transportiert und dort zu zellulären Strukturen wie z.B. Membranen, Polysomen und Nucleoid verknüpft.
- Alle Metabolite, die Energie und Reduktionskraft repräsentieren, werden ebenso wie die Alarmone und Coenzyme einer eigenen Stoffwechseleinheit zugeordnet. Damit wird berücksichtigt, daß diese Metabolite (im Gegensatz zu den übrigen Metaboliten) als Reaktand oder als Katalysator an den Reaktionen beteiligt sind.

Betrachtet man nun den Katabolismus, so läßt sich dieser Block wie in Abb. 4 gezeigt, in noch

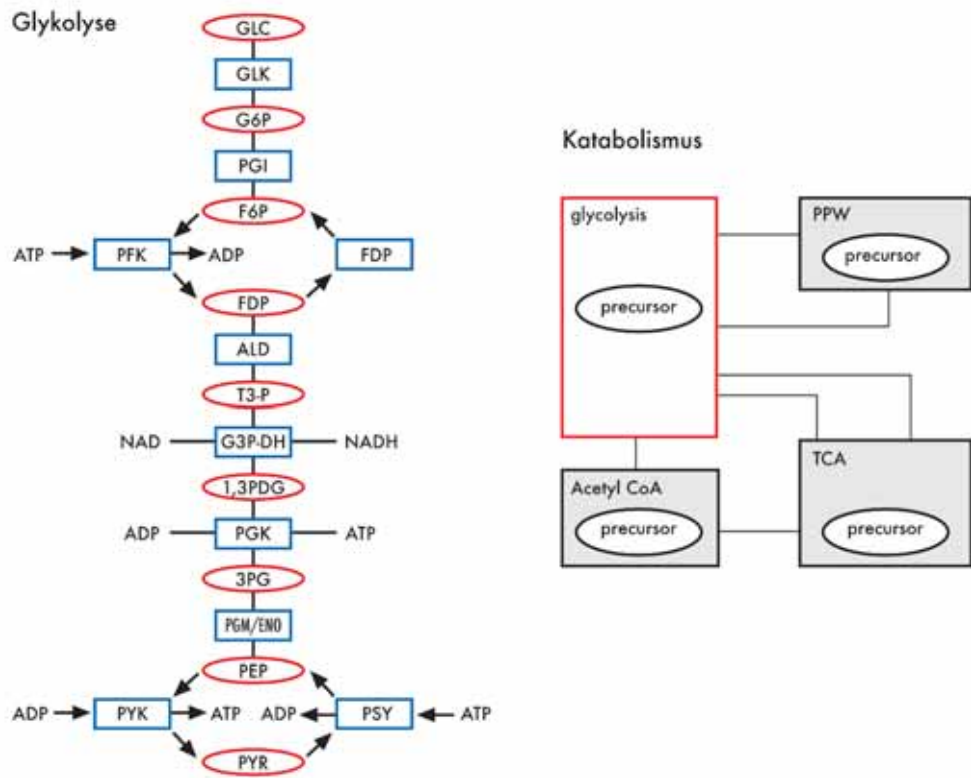
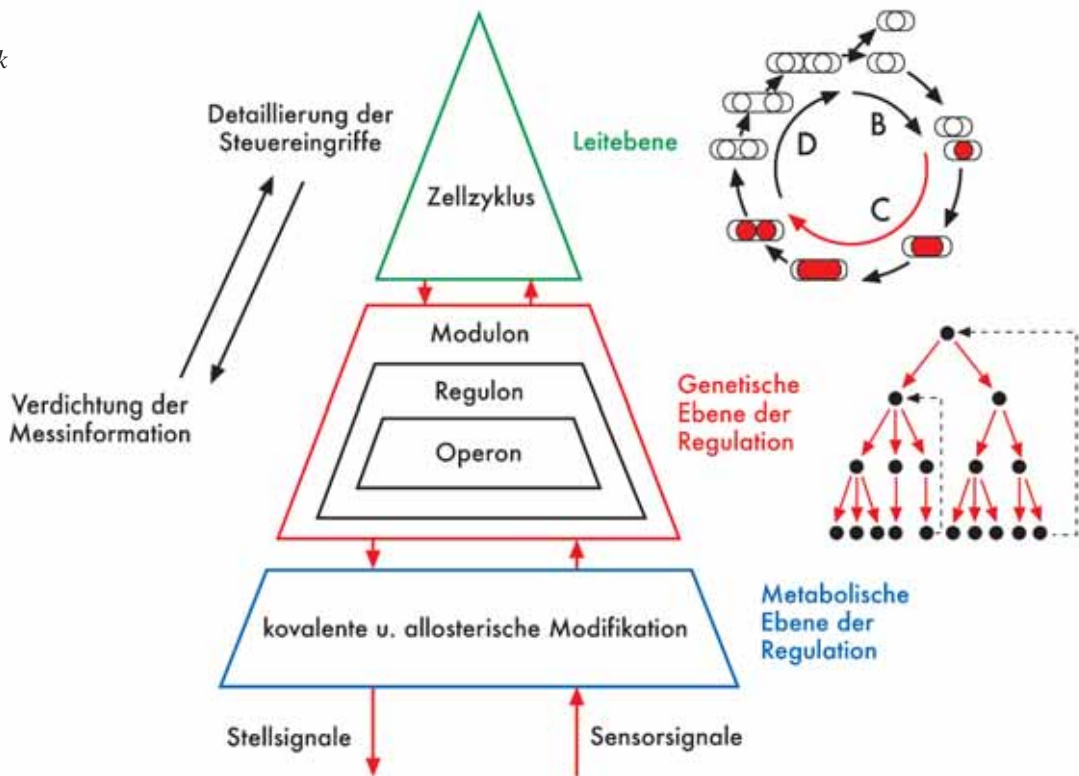


Abb. 4
Katabolismus und Glykolyse

entscheidend durch das Verhalten des Zellzyklus bestimmt. Der Zellzyklus hat die Funktion einer periodisch arbeitenden Programmablaufsteuerung der zellulären Prozesse. Ziel dieser Ablaufsteuerung ist die Herstellung möglichst exakter Kopien einer Zelle durch Mitose (Zellteilung).

Der bakterielle Zellzyklus besteht aus drei diskreten Phasen (Abb. 5). In der B-Phase erfolgt das Massenwachstum der Zelle. Ist ein bestimmter Reifezustand erreicht, so beginnt mit dem Umschalten in die C-Phase die Replikation der DNA. Die Mitose selbst, also die Zellteilung, er-

Abb. 5
Regulationsnetzwerk



folgt in der D-Phase. Die Übergänge von einer Phase zur nächsten hängen strikt von der korrekten Beendigung aller Funktionen der gerade existierenden Phase ab und sind immer irreversibel. Charakteristisch ist, daß in Richtung höherer Hierarchieebenen der Regulation eine Verdichtung der Meßinformationen erfolgt und daß in umgekehrter Richtung die Steuersignale immer stärker detailliert werden. Während für die Ebene des Zellzyklus im Wesentlichen diskrete Entscheidungsprozesse bestimmend sind, haben die Steuersignale der unteren Regulationsebenen primär zeitkontinuierlichen Charakter.

Netzwerk der Signaltransduktion

Der Informationsaustausch zwischen der Zelle und ihrer Umgebung erfolgt über das Netzwerk der Signaltransduktion. Reize aus der Umgebung werden über membrangebundene Rezeptoren aufgenommen, verarbeitet und an das Regulationsnetzwerk weitergegeben, das dann entsprechende Stelleingriffe z.B. in das Stoffwechselnetzwerk vornimmt. Diese Stelleingriffe führen zu Antwortsignalen der Zelle an ihre Umgebung. Auch das Netzwerk der Signaltransduktion ist durch eine modulare Strukturierung gekennzeichnet. Eine wichtige Frage ist, ob dieses Netzwerk aus einem begrenzten Satz immer wiederkehrender Grundbausteine der Signaltransduktion aufgebaut ist, die durch elementare Formen ihres Übertragungsverhaltens gekennzeichnet sind.

Ein schon etwas komplexerer Grundbaustein der Signaltransduktion ist das in Abb. 6 dargestellte Zweikomponentensystem. Es ist aus den beiden Komponenten „Sensor“ und „Antwortregulator“ aufgebaut. Dem Sensor entspricht in der Regel ein membrangebundenes Sensorprotein, das aus zwei Domänen aufgebaut ist. Die Inputdomäne ragt durch die Zellmembran, so daß extrazelluläre Reize aufgenommen werden können. Die Wahrnehmung eines Reizes durch den Sensor führt zu einer Konformitätsänderung des Proteins, welches die Transmitterdomäne zur Auto-phosphorylierung befähigt. Die Signaltransduktion erfolgt durch Phosphorylierung des Antwortregulators. Dabei handelt es sich um ein im Zytoplasma gelöstes diffusibles Protein, das häufig als Aktivator oder Repressor an die DNA bindet. Eine Dephosphorylierung des Antwortregulators entspricht einer Signallöschung.

Zelluläre Funktionseinheiten

Verschaltet man eine Untereinheit des Stoffwechselnetzwerks mit der ihr zugeordneten Untereinheit des Regulationsnetzwerks und verfährt man in gleicher Weise mit einer Untereinheit des Netzwerks der Signaltransduktion, so erhält man die in Abb. 7 dargestellten beiden Klassen geregelter zellulärer Funktionseinheiten. Bei geeigneter Abgrenzung sind diese Einheiten durch ein gewisses Maß an Autonomie ihres Verhaltens gegenüber ihrer Umgebung gekennzeichnet. Erst aufgrund dieser begrenzten Autonomie ist es sinnvoll, ein solches Teilsystem als autarke zelluläre Funktionseinheit weitgehend unabhängig vom Rest einer Zelle zu untersuchen. Der in diesem Sinne richtigen Abgrenzung einer Funktionseinheit kommt damit eine entscheidende Bedeutung zu. Da zur Zeit noch keine systemtheoretischen Methoden und Werkzeuge zur Verfügung stehen, um eine Zelle in geeigneter Weise in zelluläre Funktionseinheiten zu zerlegen, muß man sich mit den folgenden intuitiven Abgrenzungskriterien begnügen:

- *Physiologische Funktion:* Komponenten einer Funktionseinheit erfüllen durch Zusammenwirken eine physiologische Funktion (Nahrungsaufnahme, Atmung, Sporulation, Streßbewältigung).
- *Genetische Struktur:* Gene einer Funktionseinheit werden koordiniert exprimiert (Operon, Regulon, Modulon).
- *Regulation:* Funktionseinheit enthält geschlossene Regelkreise, die im Sinne einer Verhaltensreduktion ihr Eigenverhalten prägen.
- *Signaltransduktion:* Komponenten einer Funktionseinheit bilden ein Netzwerk von Übertragungsgliedern zur Verarbeitung und Integration von Signalen.

Um zelluläre Verhaltensmechanismen ganzheitlich zu untersuchen, kann man zunächst mit der Modellierung verhältnismäßig einfacher Funktionseinheiten beginnen, um diese dann zu höher strukturierten Funktionseinheiten zu vernetzen. Die mit dieser Vernetzung verbundene Zunahme der strukturellen Komplexität muß sich allerdings nicht in einer entsprechenden Zunahme der Verhaltenskomplexität äußern. Der Grund dafür sind meist übergeordnete Regulationen, die mit der fortschreitenden Vernetzung zur Wirkung

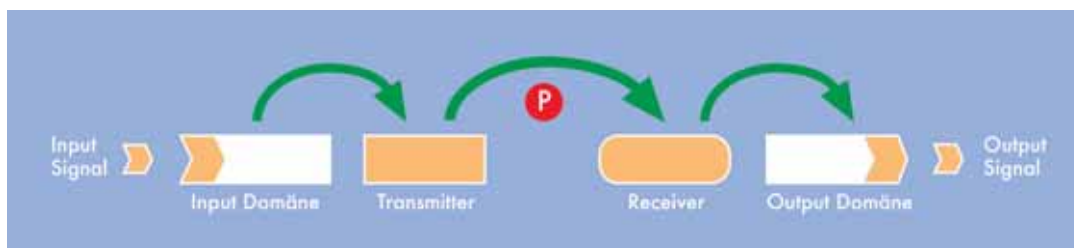


Abb. 6
Schematische Darstellung vom Aufbau eines Zweikomponentensystems

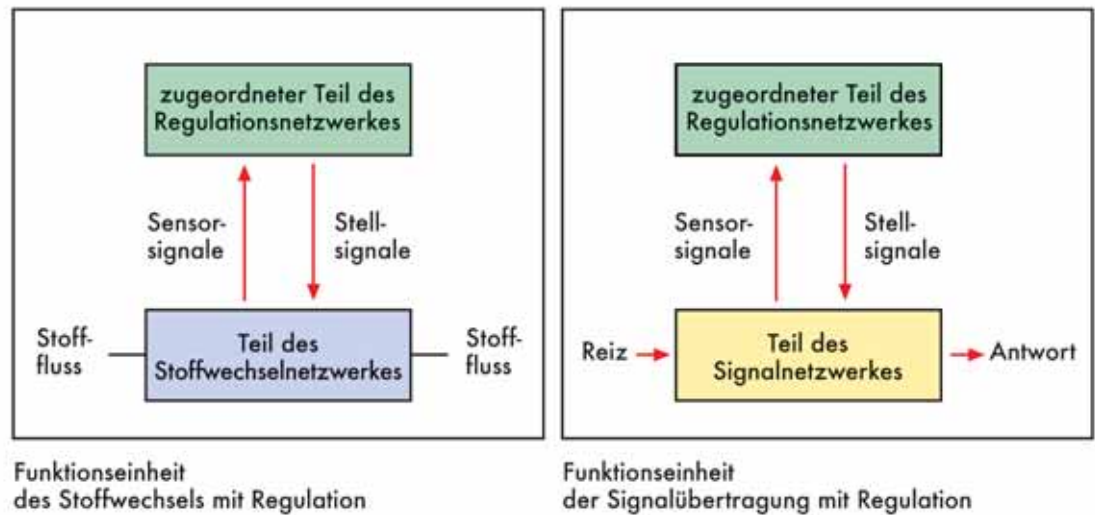


Abb. 7
Klassen zellulärer
Funktionseinheiten

kommen und auf diese Weise zu einer Eingrenzung und Fokussierung der möglichen Verhaltensmechanismen führen. Diese Wirkung der Regulation läßt erwarten, daß zelluläres Verhalten auch bei zunehmender struktureller Komplexität mit überschaubaren reduzierten Modellen beschrieben werden kann. Die mit der fortschreitenden Vernetzung wirksam werdenden Regulationen sind die Ursache dafür, warum das Verhalten detaillierter Modellstrukturen oft eine hohe Robustheit gegenüber Veränderungen ihrer Parameter aufweist. Der Versuch zelluläres Verhalten ganzheitlich zu modellieren, muß deshalb nicht an der Bestimmung der vielen reaktionskinetischen und thermodynamischen Parameter scheitern, die für molekularbiologisch detaillierte Strukturen zellulärer Funktionseinheiten benötigt werden. Stattdessen wird es wichtig sein, diejenigen Schlüsselparameter zu identifizieren, die für die Beschreibung der ganzheitlichen Verhaltensmechanismen bestimmend sind.

Schlußfolgerungen

Die bisherigen Ausführungen verdeutlichen, daß zwischen dem Aufbau zellulärer biologischer Systeme und dem Aufbau komplexer technischer Prozesse Ähnlichkeiten bestehen. Abb. 8 zeigt die Analogien zwischen einer bakteriellen Zelle und einem technischen Produktionsprozeß. Die Konzepte, die sich einerseits im Laufe der Evolution zellulärer biologischer Systeme herausgebildet haben und die andererseits von Ingenieuren angewendet werden, um komplexe technische Prozesse so zu gestalten, daß diese trotz ihrer Komplexität beherrschbar bleiben, sind durchaus ähnlich. Modularität, hierarchische Strukturierung der Regulationen, Redundanz und Diversität gehören offensichtlich zu den unverzichtbaren Gestaltungsmerkmalen der Systeme und Prozesse in beiden Bereichen. Zelluläre Funktionseinheiten sind dadurch ge-

kennzeichnet, daß sie eine Vielzahl molekularbiologischer Komponenten enthalten, die in komplexer Weise miteinander vernetzt sind. Das Zusammenwirken dieser Komponenten könnte nicht auf eine bestimmte physiologische Funktion ausgerichtet sein und müßte im Chaos enden, wenn nicht auf der Basis sensorischer Informationen hoch effiziente Regulationsvorgänge eine zielgerichtete Funktionsweise nicht nur ermöglichen, sondern trotz Störeinflüssen auch aufrecht erhalten. Die komplexen molekularbiologischen Strukturen müssen auch leistungsfähige Signaltransduktionen und Regulationen umfassen, um ihre Funktion überhaupt wahrnehmen zu können. Will man biologische Systeme in ihrem Verhalten verstehen, ist eine Erforschung aus rein molekularbiologischer Sicht nicht hinreichend. Die zentrale Bedeutung, die der Signaltransduktion und Regulation für die Funktionalität zellulärer Funktionseinheiten zukommt, verlangt eine Analyse ihres dynamischen Verhaltens aus systemtheoretischer Sicht. Insbesondere ganzheitliche Verhaltensmechanismen lassen sich nur dann wirklich verstehen, wenn sie auf der Grundlage molekularbiologischer Modelle einer systemtheoretischen Analyse unterzogen werden. Hier gibt es heute noch erhebliche Defizite, die darin gründen, daß sich die Biologie nur zögernd einer quantitativen Betrachtungsweise öffnet. Unter den Begriffen „Systembiologie“ und „Biosystemtechnik“ wird aber in jüngster Zeit ein Prozeß des Umdenkens deutlich erkennbar.

Vor diesem Hintergrund erweist sich eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Biologie mit dem System- der Technikwissenschaften im Hinblick auf ein verbessertes Verständnis zellulärer Funktionseinheiten als außerordentlich lohnend. Vor allem trägt das system- und regelungstheoretische Gedankengut zum besseren Verständnis ganzheitlichen Verhaltens biologischer Systeme bei. So führt die Anwendung system- und rege-

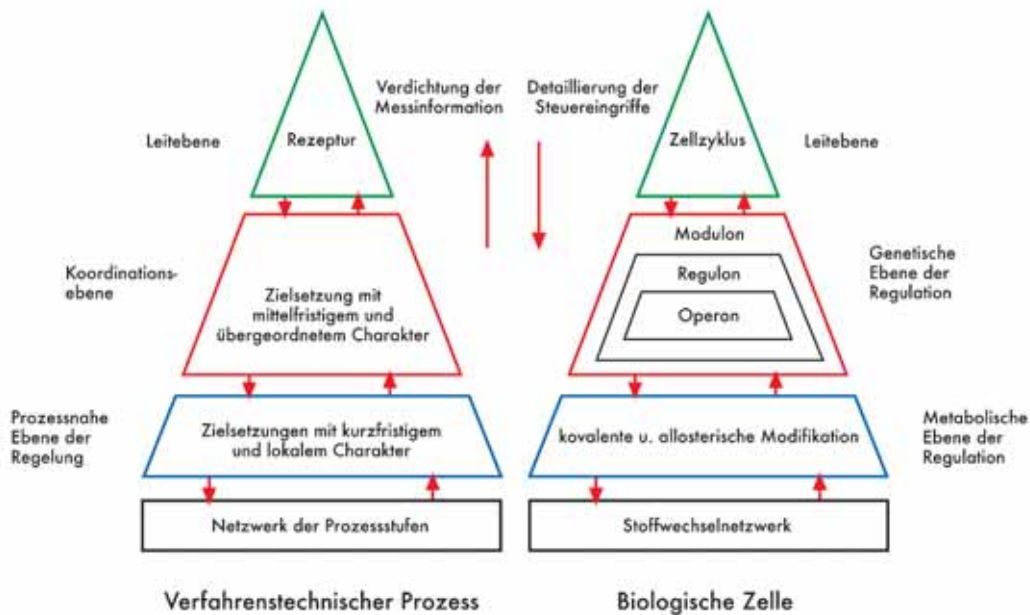


Abb. 8

lungstheoretischer Methoden und Werkzeuge auch in der Biologie zu neuen Einsichten in die Prinzipien, die der Gestaltung zellulärer Systeme zugrunde liegen. Besonders nützlich erscheint die Entwicklung eines virtuellen biologischen Labors, dessen interdisziplinärer Aufbau aus Abb. 9 hervorgeht. Mittels computergestützter Modellierung und Simulation kann man in einem solchen Labor in ähnlicher Weise experimentieren wie mit biologischen Systemen der realen Welt. Die in Abb. 8 dargestellten Analogien zwischen einer Zelle und einem chemischen Produktionsprozeß legen es nahe, auch darüber nachzudenken, ob die zellulären Regulationskonzepte nicht geeignet sind, die Leittechnik technischer Produktionsanlagen wesentlich zu verbessern.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr.-Ing. Ernst Dieter Gilles
Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme
Sandtorstraße 1
39106 Magdeburg

Literatur

- [1] J.W. Lengeler. Metabolic Networks: a signal oriented approach to cellular models. *Biol.Chem.* 381: 911-920, 2000.
- [2] F.C. Neidhardt, J.L. Ingraham, M. Schaechte. *Physiology of the bacterial cell: A molecular approach.* Sinauer Associates, Inc., 1990.
- [3] J.W. Lengeler, G. Drews, H.G. Schlegel. *Biology of the Prokaryotes.* Georg Thieme Verlag, 1999.
- [4] A. Kremling, K. Jahreis, J.W. Lengeler, and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: A signal oriented approach to cellular models. *Metabolic Engineering*, 2(3):190-200, 2000.

- [5] A. Kremling and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: II Signal processing in hierarchical structured functional units. *Metabolic Engineering*, 3(2): 138-150, 2001.
- [6] A. Kremling, K. Bettenbrock, B. Laube, K. Jahreis, J.W. Lengeler, and E.D. Gilles. The organization of metabolic reaction networks: III. Application for diauxic growth on glucose and lactose. *Metabolic Engineering*, 2001. 3(4): 362-379, 2001.
- [7] J. Stelling, A. Kremling, M. Ginkel, K. Bettenbrock, and E.D. Gilles. Towards a Virtual Biological Laboratory. In H. Kitano, editor, *Foundations of Systems Biology*, chapter 9, pages 189-212, MIT Press, 2001.

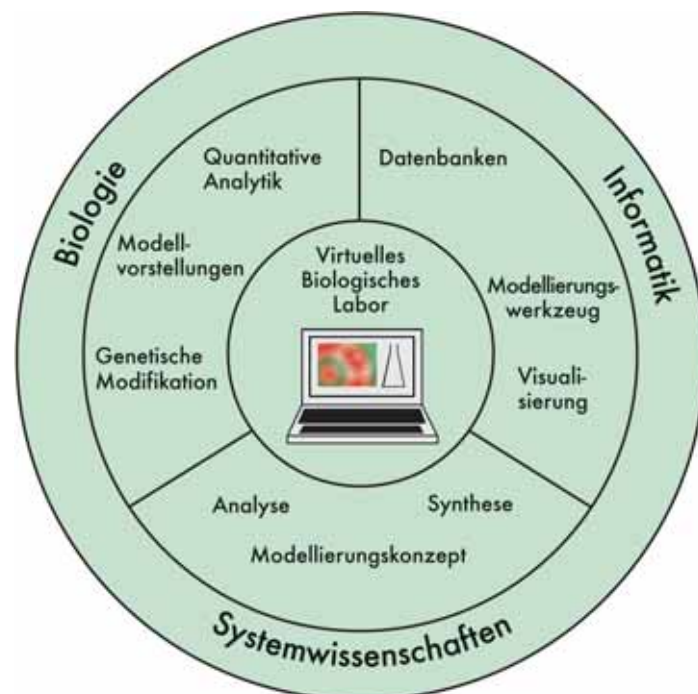


Abb. 9
Systembiologie –
Interdisziplinärer
Charakter