



# **KOMPLEXITÄT UND DIVERSITÄT – ROBUSTHEIT IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN**

*Fellowbericht*

**Alexis Maizel**

DOI: 10.11588/fmk.2022.2.92717

**MARSILIUS-  
KOLLEG**

2021 / 2022



# KOMPLEXITÄT UND DIVERSITÄT

## Robustheit in biologischen Systemen

Robustheit und die eng verwandte und viel gepriesene Resilienz sind sehr populäre Begriffe, die in vielen Disziplinen verwendet werden. Allerdings gibt es nur eine überschaubare Anzahl interdisziplinärer Ansätze, die darauf abzielen, mögliche Ähnlichkeiten beim Aufbau robuster Gemeinschaften zu untersuchen. Als Marsilius-Fellow habe ich mich mit zwei Kolleg:innen zusammengetan, um herauszufinden, ob es Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Art und Weise gibt, wie sich robuste Gemeinschaften aus der Sicht einer Ethnologin (Christiane Brosius), eines Wirtschaftswissenschaftlers (Stefan Trautmann) und eines Biologen (mir) aufbauen. Die Motivation für unsere gemeinsame Arbeit bestand darin, die Vor- und Nachteile zu identifizieren, die sich durch Vielfalt und komplexe Konnektivität in der Entstehung robuster Gemeinschaften ergeben. Im Rahmen dieser interdisziplinären Reflexion untersuchten wir dies innerhalb unserer Fachgebiete genauer. Dabei betrachteten wir die Grenzen der Konzepte ebenso wie ihre Potenziale und verglichen sie dabei interdisziplinär.

Ich werde im Folgenden erläutern, wie ich mich als Biologe mit dem Begriff Robustheit auseinandergesetzt habe. Ich werde darlegen, dass Robustheit in biologischen Systemen eine intrinsische Eigenschaft komplexer adaptiver Systeme bildet, die sich aus der Art und Weise ergibt, wie einzelne Akteure (Moleküle, Zellen, Organe, Individuen) miteinander interagieren und dabei Netzwerke bilden. Anschließend werde ich die jeweiligen Vorteile von Vielfalt und Homogenität in der Zusammensetzung von Gemeinschaften diskutieren.

## ROBUSTHEIT IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Ich habe meine Überlegungen anhand von vier Hauptfragen formuliert: Was ist in der Biologie unter Robustheit zu verstehen? Was sind die Bestandteile und Merkmale eines robusten biologischen Systems? Warum ist Robustheit für biologische Systeme wichtig? Und ist Robustheit immer vorteilhaft – oder gibt es auch Nachteile?

### WAS BEDEUTET ROBUSTHEIT IN DER BIOLOGIE?

Robustheit beschreibt die Beständigkeit des charakteristischen Verhaltens eines Systems trotz äußerer Störungen. Im Gegensatz zur Robustheit steht die Resilienz oder Widerstandsfähigkeit, unter welcher die Fähigkeit verstanden wird, nach dem Wegfall der Störung wieder zum Gleichgewicht zurückzukehren. Veranschaulichen wir den Unterschied zwischen den beiden Begriffen am Beispiel einer Pflanze, die abwechselnd dem Licht blauer, gelber oder beider Wellenlängen ausgesetzt ist (siehe Abbildung). Das Wachstum der Pflanze gilt als robust und widerstandsfähig, wenn sie unter allen verschiedenen Lichtbedingungen normal wächst. Sie ist widerstandsfähig, aber nicht robust, wenn sie in der Dunkelheit ruht, aber schnell wieder wächst, sobald die gewünschte Lichtbedingung erreicht ist. Sie ist robust, aber nicht widerstandsfähig, wenn sie unter den meisten Lichtbedingungen wachsen kann, aber nicht in der Lage ist, zwischen verschiedenen Lichtbedingungen zu unterscheiden. Schließlich ist sie weder robust noch widerstandsfähig, wenn sie nur unter einer bestimmten Lichtbedingung wächst und ohne diese Lichtbedingung sogar stirbt.

Ein wichtiger Aspekt bei der Untersuchung der Robustheit ist, dass diese nur in Bezug auf eine bestimmte Kombination zwischen Merkmal („Was ist robust?“) und Störung („Gegen was ist es robust“?) definiert werden kann. Merkmale gibt es auf allen Organisationsebenen (von Molekülen bis hin zu Ökosystemen) und sie können von beliebiger Art sein (strukturell, dynamisch). Auch Störungen können vielfältig sein: Sie können ihren Ursprung in genetischen Veränderungen haben (Mutationen), auf stochastische Fluktuationen der Molekülkonzentrationen, den Verlust der strukturellen Integrität (z. B. Trauma), endogene und exogene Bedrohungen (Krebs, Infektionskrankheiten) oder Umweltschwankungen zurückzuführen sein.

## WAS SIND DIE MERKMALE EINES ROBUSTEN BIOLOGISCHEN SYSTEMS?

Robustheit ist eng mit dem Begriff der komplexen Systeme verbunden, bei denen mehrere Akteur:innen eine miteinander verbundene Gemeinschaft bilden, die sich gegenseitig beeinflusst. Die wichtigsten Bestandteile eines robusten komplexen Systems sind die Rückkopplungs- und Ausfallsicherungsmechanismen, ein inhärentes Maß an Suboptimalität im Betrieb, ein modularer Aufbau und Entkopplung. Diese Elemente ähneln denen, die in komplexen technischen Systemen wie etwa modernen Flugzeugen zu finden sind, und ich werde in den nächsten Sätzen jedes Element kurz einführen.

Rückkopplungsmechanismen, seien sie nun negativ oder positiv, sind in biologischen Systemen allgegenwärtig. Die negative Rückkopplung ermöglicht eine robuste Anpassung, während die positive Rückkopplung typischerweise einem Schalter ähnelt und z. B. robuste Entscheidungen während der Zelldifferenzierung ermöglicht.

Ausfallsichere Mechanismen und Redundanz sind wichtige Faktoren für die Robustheit lebender Systeme. Wenn es mehrere Möglichkeiten gibt, eine bestimmte Funktion zu erfüllen, kann der Ausfall eines dieser Mechanismen durch andere aufgefangen werden, wodurch sich die Robustheit erhöht.

Modularität und Entkopplung verleihen komplexen Systemen Robustheit. Module stellen halbautonome Einheiten dar, die einerseits intern dichte funktionale Netzwerke bilden, andererseits aber mit ihrer Umgebung vergleichsweise lockere Verbindungen aufweisen, sodass diese in sich ändernder Konstellation auftauchen können. Modularität ist ein wirksamer Mechanismus, um Störungen und Schäden lokal zu begrenzen und die Auswirkungen auf das gesamte System zu minimieren. Die Zelle ist ein offensichtliches Beispiel für ein Modul, das multizelluläre Systeme bildet.

Durch die Entkopplung wird die Variation auf niedriger Ebene von den Funktionen auf hoher Ebene isoliert. Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist das molekulare Chaperon Hsp90. Ein Chaperon ist ein Protein, das anderen Proteinen hilft, sich ordnungsgemäß zu falten und somit funktionsfähig zu sein. Die Hsp90-Konzentration wird unter Bedingungen, die die Proteinfaltung beeinträchtigen, stark erhöht, um die Proteinhomeostase zu unterstützen, d. h. es sichert die Produktion von funktionellen

Proteinen, die infolge von sich ändernden Bedingungen fehlgefaltet sind. Auf dieselbe Art und Weise erhält Hsp90 auch die phänotypische Robustheit in Gegenwart genetischer Variationen aufrecht: Es entkoppelt genetische Variationen vom Phänotyp über denselben Mechanismus und stellt somit einen genetischen Puffer gegen Mutationen dar.

## **WAS IST DER URSPRUNG DER BIOLOGISCHEN ROBUSTHEIT?**

Verschiedene Mechanismen, die den Organismen Robustheit verleihen, erleichtern die Evolution. Umgekehrt begünstigt die Evolution robuste Merkmale. Die Anforderungen an Robustheit und Evolvierbarkeit sind dabei ähnlich. Ein weiterer wichtiger Bestandteil ist die Organisation der Systemkomponenten in einer spezifischen Netzwerkarchitektur, in der hochkonservierte Kernprozesse mit verschiedenen peripheren Prozessen zusammenwirken. Eine solche Netzwerkarchitektur wird als „Fliege“ (*bowtie*) bezeichnet, da sie aus vielen Inputs besteht, die in einen zentralen Kern eingespeist werden, der zur Erzeugung vieler verschiedener Outputs genutzt wird.

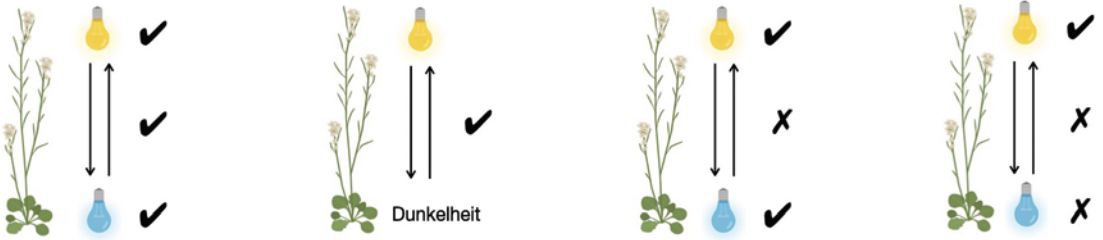
## **WELCHE KOSTEN SIND MIT DEM AUFBAU ROBUSTER BIOLOGISCHER SYSTEME VERBUNDEN?**

Ist der Aufbau eines immer komplexeren Systems der Weg, um es robuster zu machen? Man könnte argumentieren, dass dies der Fall ist: Eine robuste regulatorische Kontrolle kann sich spontan durch eine erhöhte regulatorische Komplexität ergeben. So werden beispielsweise Genexpressionsmuster robuster, wenn die Anzahl der regulatorischen Verbindungen im Netzwerk zufällig erhöht wird.<sup>1</sup> Es ist jedoch nicht möglich, einfach die allgemeine Robustheit des Systems zu erhöhen, ohne dass dies zu gesteigerter Störungsanfälligkeit, Leistungseinbußen und erhöhtem Ressourcenbedarf führt. In der Tat sind Systeme, die sich so entwickelt haben, dass sie allgemeinen Störungen gegenüber extrem robust sind, bestimmten Arten periodischer Störungen gegenüber äußerst anfällig. Mehrere bei der Entstehung von Robustheit unerlässlichen Bestandteile können die ideale Leistung beeinträchtigen. Beispielsweise im Fall eines negativen Rückkopplungsmechanismus oder dem Vorhandensein redundanter Mechanismen und einer modularen Architektur: Beide erhöhen die Robustheit, beeinträchtigen aber entweder die Präzision oder erhöhen den Ressourcenverbrauch.

## SIND VIELFÄLTIGE GEMEINSCHAFTEN ROBUSTER ALS HOMOGENE?

Wenn man davon ausgeht, dass biologische Systeme verknüpfte Netzwerke sind, liegt es auf der Hand, dass die Vielzahl und Art der Knoten sowie der Grad der Verbindungen zwischen diesen Knoten einen positiven Beitrag zur Entstehung von Robustheit leisten können. Dies sorgt für unterschiedliche Reaktionen auf heterogene Herausforderungen und kann das System in die Lage versetzen, unter verschiedenen Bedingungen zu funktionieren. Ein Beispiel hierfür findet sich auf Ebene der Moleküle: Genetische Variationen oder unterschiedliche Genexpressionszustände in mikrobiellen Populationen ermöglichen z. B. das Überleben resistenter und persistenter Zellen, die die gesamte Population nach Beendigung einer Antibiotikabehandlung wiederbeleben können. Auf Ebene der Organismen ist zu beobachten, dass Tiere in unvorhersehbaren oder stark veränderlichen Umgebungen Eier unterschiedlicher Größe oder Nachkommen mit verschiedenen Phänotypen produzieren, sodass zumindest einige der Nachkommen für die Umgebung geeignet sind. Auf Ebene der Ökosysteme schließlich erhöhen eine größere Vielfalt in der Artenzusammensetzung sowie größere Populationen die Robustheit und Widerstandsfähigkeit gegenüber invasiven Arten im Vergleich zu homogeneren Ökosystemen.





Ist robust und resilient

Ist nicht robust aber resilient

Ist robust aber nicht resilient

Ist nicht robust und nicht resilient

Abbildung: Die Unterschiede zwischen Robustheit und Resilienz werden durch die Wachstumsreaktion der Pflanzen auf die verschiedenen Lichtregime veranschaulicht. Eine Pflanze wächst entweder unter "gelbem" oder "blauem" Licht oder unter wechselnden Lichtverhältnissen. Das "✓"-Zeichen bedeutet, dass die Pflanze gut wächst, während "✗" bedeutet, dass sie nicht wächst.

Meine Marsilius-Studien brachten mich zu einer sehr interessanten Überlegung: Robustheit könnte tatsächlich durch Suboptimalität gefördert werden. Suboptimalität ist ein Zustand, in dem Zufälligkeit, Heterogenität, Langsamkeit, Redundanz und andere Formen von Ineffizienzen auf individueller Ebene die Anpassungsfähigkeit und damit langfristig die Robustheit auf Gemeinschaftsebene fördern können. Darwins Evolutionstheorie basiert im Wesentlichen auf Heterogenität, d. h. auf Unterschieden zwischen Individuen. Die Auswahl der am besten an eine bestimmte Umgebung angepassten Individuen impliziert, dass nicht alle optimal angepasst sind. Die Suboptimalität ist also Bestandteil der Heterogenität und zum Teil auf das Vorhandensein zufälliger Mutationen in den Populationen zurückzuführen, welche Homogenität innerhalb der Populationen verhindern und gleichzeitig ein Medium für die natürliche Selektion darstellen. Die kollektive Robustheit erreicht ihren Höhepunkt mit einem bestimmten Grad an Heterogenität; weder zu homogene (Klone) noch völlig heterogene Populationen sind optimal. Ein anschauliches Beispiel aus meinem Fachgebiet ist die Organbildung bei Pflanzen, z. B. ihrer Blüten.<sup>2</sup> Es ist erwiesen, dass das kollektive Zellverhalten bei der Bildung von Organen nicht nur die Folge völlig stereotyper Prozesse ist, sondern auch durch stochastische Fluktuationen zwischen den Zellen hervorgerufen wird, die die Variabilität (Vielfalt) ihres Verhaltens erhöhen.



Rückblickend auf diese beiden Semester im Marsilius-Kolleg werde ich mich an die zahlreichen interessanten und auch unerwarteten Diskussionen erinnern. Es war für mich ein sehr bereicherndes Jahr, in dem die Themen in den montäglichen Sitzungen offen erörtert wurden, gefolgt von gelegentlich Kontroversen, aber immer respektvollen Diskussionen. Besonders wertvoll war für mich, dass die Bedeutung und die elementarsten Eigenschaften der Robustheit intensiv und aus der Sicht verschiedener Fächer erörtert wurden. Im Rahmen meiner eigenen Disziplin wäre diese Art von Diskussionen nicht möglich gewesen.

- <sup>1</sup> Mark L. Siegal and Aviv Bergman: *Waddington's canalization revisited. Developmental stability and evolution*, in: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (2002), S. 10528-10532, doi:10.1073/pnas.102303999.
- <sup>2</sup> Lilan Hong et al.: *Heterogeneity and Robustness in Plant Morphogenesis. From Cells to Organs* in: *Annu. Rev. Plant Biol.* 69 (2018), S. 469-495, doi:10.1146/annurev-arplant-042817-040517.