

EINKALKULIERTE

SCHWÄCHE

EINKALKULIERTE SCHWÄCHE

ROBUSTE SYSTEME DES LEBENS

ALEXIS MAIZEL

Der Begriff „Resilienz“ ist derzeit in aller Munde. Nah mit ihm verwandt und doch unterschiedlich ist der Begriff „Robustheit“. Betrachtet man, was biologische Systeme robust reagieren lässt, wird deutlich: Nicht die Perfektion ist es, die Systeme des Lebens stark macht, sondern die Annäherung daran.

A

Angesichts vieler Unwägbarkeiten und rascher Veränderungen ist der Wunsch nach Strukturen, die trotz zahlreicher unterschiedlicher Bedingungen und Störgrößen ununterbrochen gut arbeiten, zu einem aktuell viel beschworenen Mantra geworden. Das Schaffen von mehr „Robustheit“ soll sicherstellen, dass unsere moderne Gesellschaft trotz vielfältiger Einflüsse weiterhin problemlos funktioniert. Die Bedeutung dieses Anspruchs für unser aller Leben ist groß, und es ist interessant zu hinterfragen, was in der Biologie unter Robustheit verstanden wird.

Von Störungen unbeeindruckt

Robustheit im biologischen Sinne meint: Das charakteristische Verhalten eines Systems bleibt unbeeindruckt von Störungen über lange Frist unverändert erhalten. Die Beständigkeit unterscheidet die Robust-

heit von der Resilienz, der Fähigkeit eines Systems, sich vorübergehend anzupassen und wieder in sein Gleichgewicht zu finden, wenn das störende Ereignis endet. Während ein robustes System also unter einer Reihe verschiedener Bedingungen unverändert „normal“ weiter arbeitet, legt ein resilientes System unter einer bestimmten Bedingung ein bestimmtes Verhalten an den Tag und kehrt in seinen ursprünglichen Zustand zurück, sobald die ursprüngliche Bedingung wieder gegeben ist.

Will man die Robustheit biologischer Systeme besser verstehen, genügt es nicht, deren Eigenschaften unter der Überschrift „Was ist robust?“ zu untersuchen. Ebenso gilt es, die Störgrößen zu analysieren und zu fragen: „Robust gegen was?“ Auf diese Weise lassen sich die strukturellen und dynamischen Charakteristika einzelner Moleküle, Gewebe, Organe und Individuen bis hin zu komplexen Ökosystemen mit samt den zumeist sehr unterschiedlichen Störungen betrachten. Eine Störung kann beispielsweise genetischen Ursprungs sein (Mutationen), sie kann das Ergebnis zufälliger Ereignisse oder eines Traumas sein, etwa die endogene Bedrohung des Organismus durch Krebs oder eine exogene Gefährdung durch Krankheitserreger oder Umweltveränderungen.

Robuste Charakteristika

Bei allen robusten Systemen – seien sie nun biologisch oder nicht – handelt es sich in der Regel um komplexe Systeme: Viele eng miteinander verbundene und sich gegenseitig beeinflussende Akteure bilden eine Gemeinschaft, ein Netzwerk. Gleich mehrere Schlüsselkomponenten, die solche komplexen Systeme auszeichnen, zählen auch zu den wichtigsten Zutaten für Robustheit.

Ein erstes Schlüsselmerkmal ist das Vorhandensein von Rückkopplungsmechanismen: Eine von einigen Mitgliedern des Netzwerks – Zellen, Geweben, Organen oder Individuen – erzeugte Aktion evoziert eine Reaktion, die den Akteur selbst wieder beeinflusst. Die Rückkopplung kann negativ sein, dann dämpft die Reaktion den ursprünglichen Akteur – das ermöglicht typischerweise eine robuste Anpassung. Die Rückkopplung kann auch positiv sein. In diesem Fall wird der ursprüngliche Akteur durch die von ihm ausgelöste Reaktion bestärkt. Das führt typischerweise zu einem schalterartigen Verhalten – einer plötzlichen und drastischen Änderung des Systems.

Ein zweites Schlüsselmerkmal sind ausfallsichere Mechanismen, gewährleistet

**„Das Merkmal
„Suboptimalität“
könnte Robustheit
in besonderer
Weise begünstigen.“**

durch Redundanz: Gibt es mehrere Möglichkeiten, eine bestimmte Funktion zu erreichen, kann der Ausfall einer dieser Möglichkeiten von anderen aufgefangen werden. Das erhöht die Robustheit. Ein drittes, sehr interessantes Charakteristikum biologischer Robustheit mag auf den ersten Blick überraschen: das Verwenden suboptimaler Verfahren. Ein aktuelles Beispiel aus der Pflanzenwelt und ihrem Umgang mit Licht soll dieses Merkmal veranschaulichen: Das Leben auf unserem Planeten hängt weitgehend von der Fähigkeit der Pflanzen ab, Licht zu absorbieren und es via Photosynthese in Stoffwechselprodukte und Energiequellen umzuwandeln. Forscherinnen und Forscher haben unlängst die Arbeitsweise der molekularen Maschinerie modelliert, die in Pflanzen für die Absorption von Licht verantwortlich ist. Dabei haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine frappierende Entdeckung gemacht: Die für die Lichtabsorption notwendigen Pigmente reagieren unerwarteterweise nicht dort am empfindlichsten, wo sie die meiste Energie einfangen könnten – nicht die Maximierung der Effizienz wurde von der Evolution als robusteste Lösung für die Absorption von Licht gewählt, sondern die Minimierung des Rauschens, einer der größten Störquellen auf Übertragungswegen.

Weitere Merkmale robuster Systeme sind „Modularität“ und „Entkopplung“. Module sind halbautonome Einheiten, die dichte interne funktionelle Verbindungen und lockere Verbindungen zu ihrer Umgebung aufweisen. Die Zelle beispielsweise ist das Modul, das unseren Körper ausmacht. Je modularer ein System aufgebaut ist, desto besser kann es Störungen und Schäden lokal eindämmen und die Auswirkungen auf das Gesamtsystem verringern. Diesem Zweck dient auch die Entkopplung: Robuste biologische Systeme sind in der Lage, Veränderungen, die sich auf einer niedrigen Ebene ereignet haben, von Funktionen höherer Ebene abzutrennen.

Ein Beispiel auf niedriger molekularer Ebene ist die Arbeitsweise der „Chaperone“: Chaperone sind Proteine, die anderen Proteinen dabei helfen, sich in korrekter Weise zu einer dreidimensionalen Struktur

zu falten, in der sie ihre Aufgabe im Organismus erfüllen können. Unter Bedingungen, die für die Proteinfaltung ungünstig sind, gehen Chaperone zunehmend dazu über, Proteine zu korrigieren, die aufgrund der Umweltbelastungen falsch gefaltet worden sind. Die Chaperone entkoppeln also eine auf niedriger Ebene stattgefunden genetische Veränderung – eine Mutation infolge der Umweltbelastung – von den höheren Ebenen der Merkmalsausprägung und des Erscheinungsbilds (Phänotyp) eines Organismus. Sie schaffen damit einen Puffer, der vor den Auswirkungen der Umweltbelastung auf das Gesamtsystem schützt.

Spezielle Netzwerkarchitektur

Eine wichtige Frage gilt dem Ursprung biologischer Robustheit: Wurde sie von der Evolution entwickelt und ausgewählt? Die Antwort ist: „wahrscheinlich ja“. Denn die beschriebenen Mechanismen, die Organismen Robustheit verleihen, erleichtern die Evolution; umgekehrt begünstigt die Evolution robuste Eigenschaften, zumal die Voraussetzungen für Robustheit und Evolvierbarkeit – die Fähigkeit von Organismen, durch Veränderungen ihrer Gene eine Veränderung ihrer Merkmale herbeizuführen – ähnlich sind. Dafür spricht auch, dass die Komponenten robuster Systeme in einer speziellen Netzwerkarchitektur organisiert sind: Hoch konservierte Kernprozesse – Lebensprozesse, die im Lauf der Evolution weitgehend unverändert erhalten geblieben sind und sich über lange Zeit und über verschiedene Umweltbedingungen hinweg gleichsam bewährt haben – wirken eng mit äußeren Prozessen zusammen. Eine derartige Netzwerkarchitektur wird in der Informatik „Fliege“ genannt, weil in einen zentralen Kern viele Eingaben eingespeist werden können, um viele verschiedene Ausgaben zu erzeugen.

In diesem Zusammenhang ist auch noch nach den „Kosten“ für robuste biologische Systeme zu fragen. Ist der stetige Aufbau immer größerer Komplexität eine Methode der Evolution, um den Grad der Robustheit biologischer Systeme zu erhöhen? Für diese Vermutung finden sich durchaus gute Argumente: Eine robuste regulatorische Kontrolle etwa kann spontan entstehen,



PROF. DR. ALEXIS MAIZEL ist seit 2015 Professor für Biologie an der Universität Heidelberg und leitet die Abteilung „Zell- und Entwicklungsbiologie“ am Centre for Organismal Studies (COS). Nach seinem Studium der Mathematik, Physik und Biologie in Frankreich wurde er 2002 an der École normale supérieure und der Université René Descartes in Paris promoviert. Anschließend führten ihn Forschungsaufenthalte an das Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen sowie an das Salk Institute for Biological Studies und das Cold Spring Harbor Laboratory in den USA, bevor er 2006 nach Frankreich zurückkehrte, um am CNRS Plant Sciences Institute zu forschen. 2010 wechselte Alexis Maizel als Nachwuchsgruppenleiter im Exzellenzcluster „CellNetworks“ an die Universität Heidelberg.

Kontakt: alexis.maizel@cos.uni-heidelberg.de

„Es ist unmöglich, die allgemeine Systemrobustheit zu erhöhen, ohne Anfälligkeiten, Leistungseinbußen und einen höheren Ressourcenbedarf in Kauf nehmen zu müssen.“

wenn die regulatorische Komplexität zunimmt. Auch das Ablesen der Gene und das Übersetzen der genetischen Information in Proteine – die „Genexpression“ – wird robuster, wenn die Anzahl regulatorischer Verbindungen in einem Netzwerk zufällig erhöht wird. Unmöglich indes ist es, die allgemeine Systemrobustheit zu erhöhen, ohne Anfälligkeiten, Leistungseinbußen und einen höheren Ressourcenbedarf in Kauf nehmen zu müssen. In der Tat erweisen sich Systeme, die sich sehr robust gegenüber allgemeinen Störungen verhalten, bei bestimmten seltenen Störungen als extrem anfällig. Mit anderen Worten: Einige der Zutaten, die unerlässlich für das Erreichen von Robustheit sind – negative Rückkopplungsschleifen, Redundanzen, modularer Aufbau – können der optimalen Leistung eines Systems im Wege stehen. Die Merkmale erhöhen zwar die Robustheit des Systems, beeinträchtigen aber seine Präzision oder erhöhen den Ressourcenverbrauch.

In sich verschachtelte Netzwerke

Eine letzte Frage gilt der Vielfalt von Lebensgemeinschaften und inwiefern diese dazu beitragen kann, robuste biologische Systeme zu schaffen. Betrachten wir biologische Systeme einmal als in sich verschachtelte Netzwerke: Zellen bestehen aus einem dichten Netz interagierender Moleküle, Gewebe bestehen aus einem Netz miteinander wechselwirkender Zellen, Organismen bestehen aus einem Netz von Geweben und Organen und Lebensgemeinschaften aus Netzwerken von Organismen. Diese Sicht macht es wahrscheinlich, dass die Anzahl und Vielfalt der Verbindungsknoten sowie der Grad der Verbindungen zwischen diesen Knoten das Entstehen von Robustheit begünstigen.

Die Vielfalt sorgt für unterschiedliche Reaktionen auf unterschiedliche Herausforderungen und versetzt das System in die Lage, trotz wechselnder Bedingungen unverändert gut zu funktionieren. Betrachten wir auch hier zunächst ein Beispiel auf niedriger Ebene der Moleküle: Genetische Veränderungen erlauben es einzelnen Bakterien in einer Bakterienpopulation, einer Antibiotikabehandlung zu widerstehen – das kann die komplette Population nach

WEAKNESS AS AN INTRINSIC FEATURE

ROBUST SYSTEMS OF LIFE

ALEXIS MAIZEL

The need to establish robust structures and procedures that can function in a wide range of conditions has become a mantra, fuelled by the rapid evolution of our living conditions and growing uncertainty. The article describes how this notion of robustness is understood, studied and used in the field of biology. The qualities that make a robust biological system, i.e. one that is able to adapt to various conditions while still maintaining its function, are those of complex adaptive systems; they arise from how individual actors (molecules, cells, organs, individuals) connect to form networks. In addition to detailing these key qualities, the article discusses the benefits of diversity versus homogeneity in building robust communities. ●

**“Fail-safe mechanisms
based on
redundancies are
a key feature
of robust systems.”**

PROF. DR ALEXIS MAIZEL became Professor of Biology at Heidelberg University in 2015 and heads the Research Unit “Cell and Developmental Biology” at the Centre for Organismal Studies (COS). He studied mathematics, physics and biology in France and earned his doctorate in 2002 from the École normale supérieure and the Université René Descartes in Paris. He subsequently held research positions at the Max Planck Institute for Developmental Biology in Tübingen and at the Salk Institute for Biological Studies and the Cold Spring Harbor Laboratory in the United States; in 2006 he returned to France to join the CNRS Plant Sciences Institute. In 2010 Alexis Maizel accepted a position as head of a junior research group at Heidelberg University’s Cluster of Excellence “CellNetworks”.

Contact: alexis.maizel@cos.uni-heidelberg.de

Centre for Organismal Studies

Das Centre for Organismal Studies (COS) ist das größte lebenswissenschaftliche Forschungszentrum an der Universität Heidelberg. Die Wissenschaftler:innen am COS erforschen die komplexen biologischen Mechanismen lebender Systeme über alle Größenskalen und Organisationsstufen hinweg: von der molekularen Analyse über die Ebene der Zelle bis hin zur Gesamtheit eines Organismus im Kontext mit seiner Umwelt. Das Zentrum, das 2010 aus einem Zusammenschluss der Institute für Zoologie und Pflanzenwissenschaften entstand, gehört zu den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen der Universität Heidelberg. Derzeit besteht es aus 16 Abteilungen und vier unabhängigen Nachwuchsgruppen; insgesamt arbeiten hier aktuell 35 Forschungsgruppen mit rund 300 Mitarbeiter:innen. Der Botanische Garten Heidelberg ist mit einer eigenen Organisationsstruktur ebenfalls im COS eingebunden.

www.cos.uni-heidelberg.de

„Ein Schlüsselmerkmal robuster Systeme sind ausfallsichere Mechanismen, gewährleistet durch Redundanz.“

Beenden der Antibiotikatherapie wiederbeleben. Auf höherer Ebene der Organismen ist beispielsweise zu beobachten, dass Tiere in Zeiten unvorhersehbarer oder sich stark verändernder Umweltbedingungen Nachkommen unterschiedlichen Geno- und Phänotyps produzieren. Das erhöht die Chance, dass sich zumindest einige Nachkommen als geeignet für die veränderte Umgebung erweisen werden. Auf noch höherer Ebene der Ökosysteme zeigt sich, dass bedrohliche invasive Arten von Lebensgemeinschaften umso besser abgewehrt werden können, je vielfältiger deren Zusammensetzung ist und je größer die Populationen sind.

Nur nahezu optimal

Im Laufe meiner Forschungsarbeiten zu den Charakteristika robuster biologischer Systeme habe ich mich mehr und mehr dem Gedanken zugeneigt, dass Suboptimalität die Robustheit in besonderer Weise begünstigen könnte. Suboptimalität ist ein

Zustand, in dem Zufälligkeit, Unterschiedlichkeit, Langsamkeit, Redundanz und weitere Ineffizienzen die Robustheit langfristig auf individueller ebenso wie auf Gemeinschaftsebene fördern können. Darwins Evolutionstheorie basiert bekanntlich auf Heterogenität, also auf den Unterschieden, die zwischen Individuen bestehen. Die natürliche Selektion, das Überleben der am besten an eine bestimmte Umwelt angepassten Individuen, impliziert, dass nicht alle Individuen gleichermaßen gut an ihre Umgebung angepasst sind.

Zum Teil beruht Suboptimalität darauf, dass sich in Populationen auf genetischer Ebene zufällige Veränderungen ereignen. Diese Mutationen verhindern Homogenität und stellen das Substrat der natürlichen Selektion dar. Ihren Höhepunkt erreicht die kollektive Robustheit, wenn ein gewisser Grad an Heterogenität erreicht ist: Weder zu homogene Populationen – beispielsweise genetisch identische Klone – noch zu hete-

rogene Populationen sind optimal. Ein Beispiel ist die Genese pflanzlicher Organe, etwa der Blüten. Hier hat sich mittlerweile gezeigt, dass das kollektive Verhalten von Zellen bei der Bildung pflanzlicher Organe nicht allein die bloße Folge stereotyp ablaufender Entwicklungsprozesse ist. Sie ist auch das Ergebnis stochastischer Fluktuationen, zufällig stattfindender Veränderungen, welche die Variabilität und die Vielfalt des zellulären Verhaltens und damit die Robustheit erhöhen. ●