

Komplexität in Technik und Biologie

Viele Veränderungen unseres täglichen Lebens sind dadurch bedingt, dass die Komplexität technischer Prozesse immer weiter wächst. Ein typisches Beispiel ist das Internet, das mit seinen vielfältigen Möglichkeiten die traditionellen Lebensgewohnheiten nachhaltig verändert. Weitere Beispiele sind Verkehrssysteme und hochautomatisierte industrielle Produktions- und Fertigungsprozesse.



Deren zunehmende Komplexität stellt natürlich neue und erhöhte Anforderungen an die Ingenieur- und Systemwissenschaftler. So sind Methoden und Werkzeuge zu entwickeln, die es gestatten, komplexe technische Prozesse so zu gestalten, dass sie bestimmte strukturelle Eigenschaften aufweisen. Eine besonders wichtige 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 kommt der Sensortechnik, der Signalübertragung und vor allem der Regelung eine zentrale Bedeutung zu. Zu den wichtigsten Konzepten, die zur Anwendung kommen, um 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 Forde-

rungen, 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 aber 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 durch einen gewissen Grad an Autonomie gekennzeichnet sind. Die Granularität der Module ist durch die Skalengröße der jeweiligen Skalierungsebene bestimmt, auf der man die Modularität eines zellulären Systems betrachtet. Typisch für diese Systeme ist auch, dass ihre Regulationen einen hierarchischen Aufbau besitzen. Schließlich gibt es auch im Bereich des Stoffwechsels redundant angelegte Stoffwechselwege. Bei der Erfassung sensorielleser Informationen kommt weiter ein breites Spektrum an Möglichkeiten zum Einsatz, Reize in Signale umzusetzen (Diversität).

Abgesehen vom deutlichen Unterschied im Grad ihrer Komplexität besteht also zwischen biologischen Systemen und komplexen technischen Prozessen ein gewisses

Maß an Ähnlichkeit und Verwandtschaft. Aus diesem Grunde darf man erwarten, dass die in den System- und Ingenieurwissenschaften 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 zunächst einmal die ungeheuren 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. Man stellt aber auch fest, dass das heute verfügbare biologische Wissen noch immer vorwiegend qualitativer und beschreibender Natur ist und dass die Forschung primär auf ein besseres Verständnis des molekularbiologischen Details ausgerichtet ist. So kommt z.B. der Aufklärung der individuellen Wechselwirkungen dieser Komponenten bei der zellulären Regulation und Signaltransduktion eine besondere Bedeutung zu. Was aber bisher stark vernachlässigt wurde ist die Analyse ganzheitlicher Verhaltensmechanismen komplexer Netzwerkstrukturen, die sich aufgrund des Zusammenwirkens einer größeren Anzahl miteinander vernetzter molekularer Komponenten (Gene, Proteine, Metabolite) ergeben. Rein gedanklich sind diese Verhaltensmechanismen nicht mehr nachvollziehbar. Hier braucht man das Hilfsmittel der mathematischen Modellierung. Nur so gelingt es, das heute verfügbare biologische Wissen mit einer systemwissenschaftlich orientierten Denkweise zu verbinden. Allerdings bedeutet diese system- und signalorientierte Betrachtung von zellulären Systemen auch, dass damit der Weg hin zu einer stärker quantitativ orientierten Biologie beschritten werden muss. Dieser Weg wird dadurch erleichtert, dass in den letzten Jahren gänzlich neue Analysemethoden entwickelt werden konnten. Mit der sogenannten DNA-Chip-Technologie ist es z.B. möglich, das Expressionsprofil mehrerer tausend Gene parallel und rasch zu bestimmen. Diese Information ist wichtig, um komplexe Regulationsstrukturen im Sinne eines *reverse engineering* aufklären zu können.

1. Modulare Strukturierung

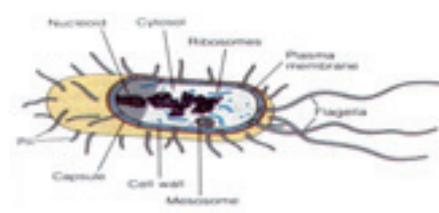
Am Beispiel einer bakteriellen Zelle (01) soll nun ein Strukturierungskonzept erläutert werden, das – im Sinne einer Nachbildung der natürlichen Modularität – der Modellierung zellulärer Systeme zugrunde gelegt werden kann. Dieses Konzept ist auch die Basis, um den hohen Stellenwert, der ganz allgemein 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 über 4800 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 abstrakt 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 (02). In ihrem Zusammenwirken bilden diese drei Netzwerke eine autonome Einheit, die in der Lage ist, sich in sehr effizienter Weise veränderten Umgebungsbedingungen anzupassen [4, 5, 6].

1.1. Stoffwechselnetzwerk

Zunächst sei das Stoffwechselnetzwerk etwas detaillierter betrachtet. Es umfasst eine Vielzahl vorwiegend enzymatischer Reaktionsschritte, die ausgehend von den Substraten zur Bildung zellulärer Strukturen führen. Im Zuge der Zellteilung wer-

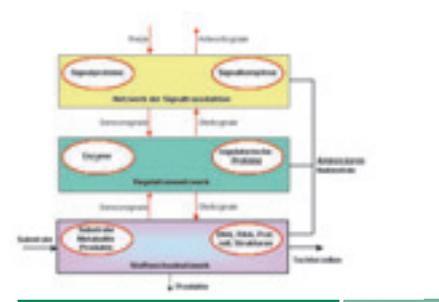
ZUSAMMENFASSUNG

Zur Beherrschung komplexer technischer Prozesse kommen heute in den Systemwissenschaften vor allem die Konzepte der Modularisierung, der hierarchischen Strukturierung sowie der Redundanz und Diversität zum Einsatz. Abgesehen vom Grad der Komplexität besteht zwischen biologischen Systemen und komplexen technischen Prozessen ein gewisses Maß an Ähnlichkeit und Verwandtschaft. Aus diesem Grunde darf man erwarten, dass die in den System- und Ingenieurwissenschaften entwickelten Methoden und Werkzeuge auch zum besseren Verständnis biologischer Systeme wichtige Beiträge liefern können. Die system- und signalorientierte Betrachtung von zellulären Systemen betritt damit den Weg hin zu einer stärker quantitativ orientierten Biologie. Am Beispiel einer bakteriellen Zelle wird in diesem Beitrag ein Strukturierungskonzept vorgestellt, das – im Sinne einer Nachbildung der natürlichen Modularität – der Modellierung zellulärer Systeme zugrunde gelegt werden kann. Aus systemtheoretischer Sicht wird das ganzheitliche Verhalten der Zelle durch das Zusammenwirken dreier sehr komplexer Netzwerke, eines Stoffwechselnetzwerks, eines Regulationsnetzwerks und eines Netzwerks der Signaltransduktion beschrieben. Die Modularisierung des bakteriellen Systems in Funktionseinheiten begrenzter Autonomie ist die Basis der Modellierung ganzheitlicher Verhaltensmechanismen. Dabei kommt der richtigen Abgrenzung einer Funktionseinheit und der Identifikation von Schlüsselgrößen, die das Verhalten der Module charakterisieren, eine entscheidende Bedeutung zu.



01

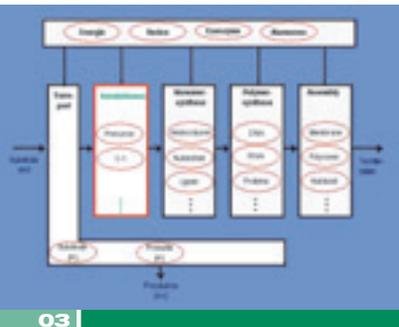
Bakterielle Zelle



02

Signalorientierte Darstellung einer bakteriellen Zelle

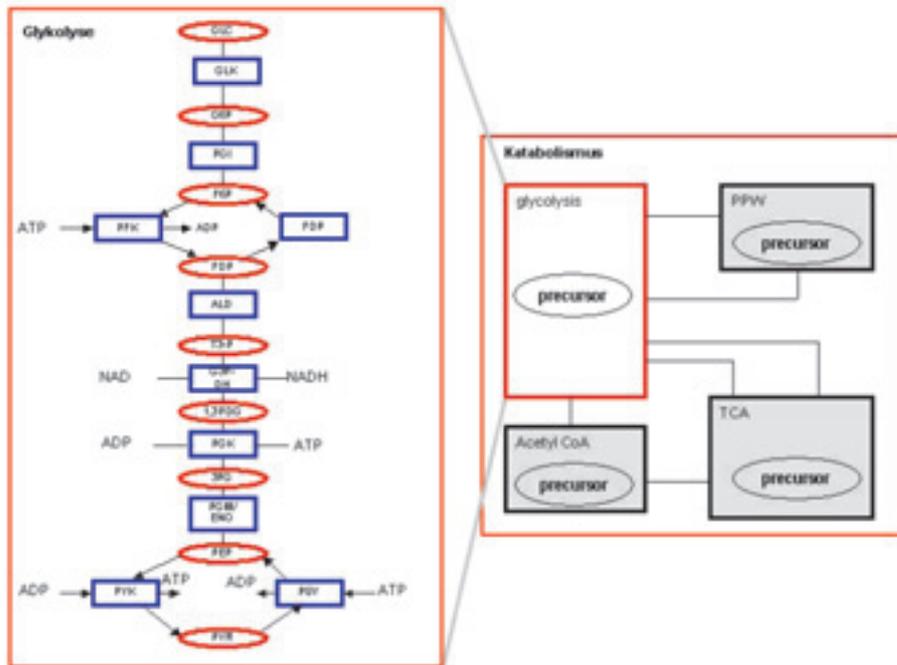
den diese Strukturen dann zu einer Tochterzelle zusammengesetzt. Zusätzlich entstehen bestimmte Produkte, die in die Umgebung ausgeschleust werden. Ordnet man die Reaktionen des Stoffwechselnetzwerks entsprechend ihrer Funktion im Metabolismus, so lässt sich dieses Netzwerk wie in (03) gezeigt, in kleinere Stoffwechseleinheiten zerlegen:



03 Stoffwechselnetzwerk

- 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 sogenannten Precursor zerlegt. Darüber hinaus dienen diese Reaktionen der Gewinnung von Energie und Reduktionskraft;
- durch die Monomersynthese werden die Precursor transformiert in Zellbausteine wie Nukleotide, Aminosäuren, Zucker und Fettsäuren;
- durch die Polymerisationsreaktionen werden ausgehend von Zellbausteinen Makromoleküle wie z.B. DNA, RNA und Proteine gebildet;

- 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 des Stoffwechselnetzwerks an einer Vielzahl von Reaktionen beteiligt sind. Diese Beteiligung kann entweder als Reaktand oder als Katalysator erfolgen. Fokussiert man nun auf den Block des Katabolismus, so lässt sich dieser Block wie in (04) gezeigt, in noch kleinere Untereinheiten wie z.B. die Glykolyse, den Pentose-Phosphat-Weg (PPW) und den Zitronensäurezyklus (TCA) zerlegen. Der letzte Schritt der Zerlegung wird am Beispiel der Glykolyse gezeigt. Er führt auf die Ebene elementarer struktureller Modellbausteine. Zwei unterschiedliche Klassen dieser Bausteine sind für eine Dekomposition der Glykolyse erforderlich:
- Stoffspeicher, als elementare Komponenten,
- Stoffwandler, als elementare Verknüpfungselemente in Form enzymkatalysierter Reaktionsschritte.



04 Katabolismus und Glykolyse

- durch die Assembly-Reaktionen werden Makromoleküle chemisch modifiziert, zu vorbestimmten Stellen in den Zellen transportiert und dort zu zellulären Strukturen wie z.B. Membranen, Polyosomen und Nukleoid verknüpft;

1.2. Regulationsnetzwerk

Betrachtet man nun das in (05) dargestellte Regulationsnetzwerk, so verfügt dieses über eine große Anzahl von Enzymen und Regulatorproteinen, deren Aufgabe darin besteht, die Stoffflüsse des Stoffwechselnetzwerks unabhängig von sich ändernden Umgebungsbedingungen auf eine genaue Selbstreproduktion der Zelle auszurichten [7]. Um geeignete Stellensignale z.B. in Form von Enzymmengen und Enzymaktivitäten zu generieren, stehen dem Regulationsnetzwerk Sensorsignale zur Verfügung, die Informationen über den aktuellen Zustand des Stoffwechselnetzwerks und des Netzwerks der Signaltransduktion beinhalten. Die Darstellung des Regulationsnetzwerks als Pyramide in (05) soll die ausgeprägte hierarchische Strukturierung bakterieller Regulationen verdeutlichen. Auf der untersten Ebene, der sogenannten metabolischen Ebene, erfolgen die Stelleingriffe durch allosterische oder kovalente Modifikationen der Enzymaktivitäten innerhalb von Millisekunden. Die Zelle ist damit in der Lage praktisch ohne Verzögerung auf Veränderungen ihrer Substratversorgung und auf andere Reize aus der

Umgebung zu reagieren. Die Regulationsvorgänge dieser Ebene haben primär lokalen Charakter und beschränken sich damit jeweils auf sehr begrenzte Bereiche des Stoffwechselnetzwerks.

Der metabolischen Regulationsebene übergeordnet ist die Ebene der genetischen Regulation. Hier erfolgt die koordinierte Produktion von Enzymen und Regulatorproteinen durch die im Minutenbereich verhältnismäßig langsam ablaufenden Prozesse der Genexpression. Damit ist der Zeithorizont der Regulation auf der genetischen Ebene deutlich länger als derjenige der metabolischen Ebene.

Wichtig erscheint, dass die genetische Ebene in sich selbst bereits hierarchisch strukturiert ist. Die Basiseinheit der Genexpression ist das Operon. Mehrere Operons werden durch ein übergeordnetes Regulatorprotein, ein sogenanntes Regulon koordiniert gesteuert. Eine hierarchisch noch höhere Einheit ist das Modulon. Dieses Regulatorprotein fasst eine mehr oder weniger große Anzahl von Regulons zu einer bereits sehr komplex strukturierten Regulationseinheit zusammen. Einem Modulon lässt sich in der Regel eine bestimmte physiologische Aufgabenstellung zuordnen. Es ist in der Lage die untergeordneten Expressionseinheiten koordiniert zu aktivieren oder zu inhibieren. Der Graph in (05) zeigt, dass die Informationsübertragung in einer solchen Regulationseinheit nicht nur vom Modulon ausgehend von oben nach unten erfolgt, sondern dass Rückführungen auch eine Signalübertragung in umgekehrter Richtung bewirken.

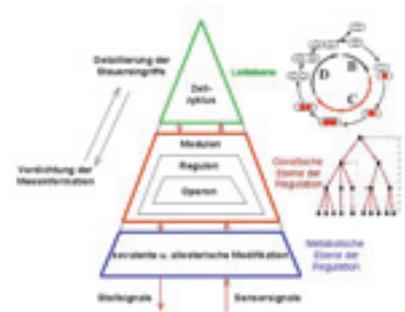
Die oberste Ebene des Regulationsnetzwerks kann man als Leitebene interpretieren. Sie ist entscheidend durch das Verhalten des Zellzyklus bestimmt. Der Zellzyklus hat die Funktion einer periodisch arbeitenden Programmablaufsteuerung der zellulären Prozesse. Ziel dieser Ablaufsteuerung ist die Herstellung möglichst exakter Kopien einer Zelle durch Mitose (Zellteilung). Der bakterielle Zellzyklus besteht aus drei diskreten Phasen (05). 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, erfolgt 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.

1.3. 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 auch 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 (06) dargestellte Zweikomponentensystem. Es ist aus den beiden Komponenten „Sensor“ und „Antwortregulator“ aufgebaut. Dem Sensor entspricht in der Regel ein membrangebundenes Sensorprotein, welches aus zwei Domänen aufgebaut ist. Die Inputdomäne ragt dabei 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 Autophosphorylierung 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.



05

Regulationsnetzwerk

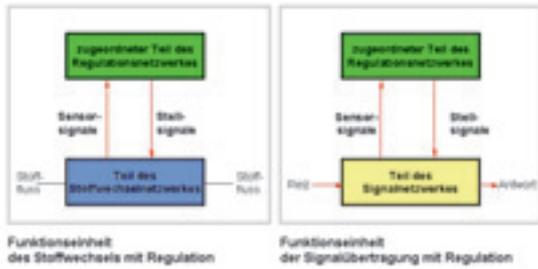


06

Schematische Darstellung vom Aufbau eines Zweikomponentensystems

1.4. Zelluläre Funktionseinheiten

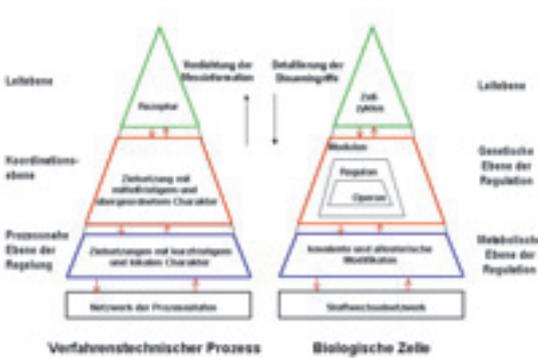
Verschaltet man eine Untereinheit des Stoffwechselnetzwerks mit der ihr zugeordneten Untereinheit des Regulationsnetzwerks und verfährt man in gleicher Weise mit einer Untereinheit des Netzwerks der Signaltransduktion, so erhält man die in (07) dargestellten beiden Klassen geregelter zellulärer Funktionseinheiten. Bei geeigneter Abgrenzung sind diese Einheiten durch ein gewisses Maß an Autonomie ihrer Verhaltens gegenüber ihrer Umgebung gekennzeichnet.



07

Klassen zellulärer Funktionseinheiten

Erst aufgrund dieser begrenzten Autonomie macht es Sinn ein solches Teilsystem als autarke zelluläre Funktionseinheit zunächst 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:



08

- **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 strukturier-

ten 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 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 auch die Ursache dafür, warum das Verhalten detaillierter Modellstrukturen oft eine hohe Robustheit gegenüber Veränderungen einer Vielzahl ihrer Parameter aufweist. Der Versuch zelluläres Verhalten ganzheitlich zu modellieren, muss deshalb auch nicht an der Beschaffung einer kaum noch überschaubaren Anzahl reaktionskinetischer und thermodynamischer Parameter scheitern, die im Falle molekularbiologisch detaillierter Strukturen zellulärer Funktionseinheiten benötigt werden. Stattdessen wird es wichtig sein, diejenigen Schlüsselparameter zu identifizieren, die für die Beschreibung der ganzheitlichen Verhaltensmechanismen bestimmend sind.

2. Schlussfolgerungen

Die bisherigen Ausführungen sollten verdeutlichen, dass zwischen dem Aufbau zellulärer biologischer Systeme und dem Aufbau komplexer technischer Prozesse gewisse Ähnlichkeiten bestehen. So zeigt z.B. (08) Analogien, die zwischen einer bakteriellen Zelle und einem technischen Produktionsprozess bestehen. 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 miteinander verwandt. 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 gekennzeichnet, 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 würden. Die komplexen molekularbiologischen Strukturen müssen also auch leistungsfähige Signaltransduktionen und Regulationen umfassen, um ihre Funktion überhaupt wahrnehmen zu können. Will man also biologische Systeme in ihrem Verhalten verstehen, so reicht eine Erforschung aus rein molekularbiologischer Sicht nicht aus. Die zentrale Bedeutung, die der Signaltransduktion und Regulation im Hinblick auf die Funktionalität zellulärer Funktionseinheiten zukommt, verlangt auch eine Analyse ihres dynamischen Verhaltens aus systemtheoretischer Sicht. Insbesondere ganzheitliche Verhaltensmechanismen lassen sich nur dann wirklich verstehen, wenn sie auf der Grundlage molekularbiologisch fundierter Modelle einer systemtheoretischen Analyse unterzogen werden. Hier existieren heute noch erhebliche Defizite, die darauf zurückzuführen sind, dass sich die Biologie nur zögernd einer quantitativen Betrachtungsweise öffnet. Unter den Begriffen „Systembiologie“ und „Biosystemtechnik“ ist aber in jüngster Zeit ein Prozess des Umdenkens deutlich erkennbar.

Nach diesen Überlegungen versteht es sich von selbst, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Biologie mit den System- und Ingenieurwissenschaften im Hinblick auf ein verbessertes Verständnis zellulärer Funktionseinheiten außerordentlich lohnend sein muss. Vor allem ist es das system- und regelungstheoretische Gedankengut, das in diesem Sinne wichtige Beiträge zu leisten vermag, um ganzheitliches Verhalten biologischer Systeme besser zu verstehen. So führt die Anwendung system- und regelungstheoretischer Methoden und Werkzeuge auch in der Biologie zu neuen Einsichten in die Prinzipien, die der Gestaltung zellulärer Systeme zugrunde liegen. Besonders nützlich erscheint an dieser Stelle die Entwicklung eines virtuel-

len biologischen Labors, dessen interdisziplinärer Aufbau aus (09) 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 (08) dargestellten Analogien zwischen einer Zelle und einem chemischen Produktionsprozess legen es nahe, auch darüber nachzudenken, ob die zellulären Regulationskonzepte nicht geeignet sind, um die Leittechnik technischer Produktionsanlagen wesentlich zu verbessern. • Ernst Dieter Gilles

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.

SUMMARY

For the control of complex technological processes modern systems sciences use mainly the concepts of modularisation and hierarchical structuring of regulations. Apart from the level of complexity there are many similarities and affinities between biological systems and complex technical processes. One may expect for this reason that the methods developed in modern engineering technology can deliver also to a better understanding of biological systems. The analysis of signal processes in cellular systems today enters the way to a more quantitative oriented biology. At the example of a bacterial cell a structuring concept is introduced for the structuring and modularization of the cellular process in general. In a system oriented view the integral behaviour of the cell can be described as the cooperation of three complex networks, metabolism, regulation and signal transduction. The modularization of the bacterial system into functional units of limited autonomy is the basis of modeling global behavioral characteristics. In that process of modularizing the correct demarcation of functional units and the identification of key variables describing the dynamics of the modules are of decisive importance.



Systembiologie – Interdisziplinärer Charakter

DER AUTOR

**PROF. DR.-ING. DR. H.C. MULT. ERNST DIETER GILLES**

Der im Jahr 1935 geborene Ernst Dieter Gilles absolvierte 1954 die Reifeprüfung in St. Goarshausen. Nach dem Studium der Elektrotechnik, Fachrichtung Regelungstechnik, legte er 1960 das Diplomexamen an der TH Darmstadt ab und promovierte dort 1963 und habilitierte 1966 an der Fakultät für Elektrotechnik der TH Darmstadt. Seit 1968 ist Ernst Dieter Gilles Direktor des Instituts für Systemdynamik und Regelungstechnik der Universität Stuttgart. Von 1987 bis 1991 war er Sprecher des Zentralen Schwerpunktprojekts Bioverfahrenstechnik der Universität Stuttgart und von 1989 bis 1995 fungierte er als Sprecher der DFG-Forschergruppe „Methoden zur Modellierung und Berechnung der Dynamik verfahrenstechnischer Prozesse“. Als Mitglied des Senats der Deutschen Forschungsgemeinschaft wirkte Gilles von 1990 bis 1996 und von 1993 bis 2002 arbeitete er als Deutscher Herausgeber der Publikationsreihe „Chemical Engineering Science“ des Elsevier Verlages. Ab 1996 übernahm er die Sprecherfunktion im Sonderforschungsbereich 412 „Rechnergestützte Modellierung und Simulation zur Analyse, Synthese und Führung verfahrenstechnischer Prozesse“. Seit 1997 leitet er als Direktor das Max-Planck-Institut „Dynamik komplexer technischer Systeme“ in Magdeburg (Gründungsdirektor). Zahlreiche Preise und Ehrungen markieren den wissenschaftlichen Werdegang von Ernst Dieter Gilles. 1967 erhielt er den DECHEMA-Preis der Max-Buchner-Forschungstiftung, im Jahr 1992 wurde ihm die Carl-Friedrich-Gauß-Medaille, der Ernest-Solvay-Preis sowie der Landesforschungspreis Baden-Württemberg verliehen. 1995 erhielt er die Ehrendoktorwürde der Universität Hannover und die Ehrendoktorwürde der Technischen Universität Donezk/Ukraine. Im Jahr 1999 folgte die Ehrendoktorwürde der Universität Ploiesti/Rumänien und 2004 wurde Ernst Dieter Gilles der 7th Nordic Process Control Award der Nordic Working Group on Process Control verliehen. Professor Gilles ist Mitglied der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft sowie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Kontakt

Universität Stuttgart, Institut für Systemdynamik und Regelungstechnik
Pfaffenwaldring 9, 70569 Stuttgart
Tel.: 0711/685 6302, Fax: 0711/685 6371
E-Mail: secretary@isr.uni-stuttgart.de, Internet: www.isr.uni-stuttgart.de