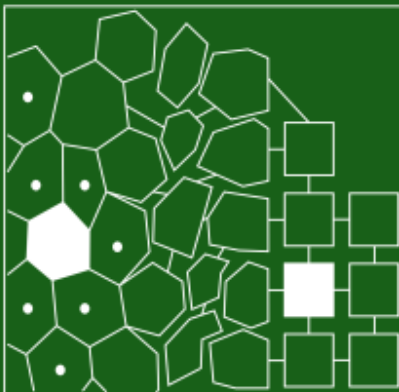


# E<sup>M</sup>TB Communications

Special issue at the 25th anniversary of Wolfgang Alt's Theoretical Biology group at the University of Bonn



Guest editors:  
Martin Bock, Markus P. Knappitsch

A European Forum for Information,  
Presentation and Exchange

Official Communication Bulletin  
of ESMTB



---

# INHALT – CONTENTS

---

EDITORIAL .....	1
GRUSSWORTE – GREETINGS .....	3
AUS UNSERER ABTEILUNG – FROM OUR DEPARTMENT .....	13
Der neue Prof .....	13
1989 – The early days .....	14
Professores Alt – From Wikipedia, the free encyclopedia .....	16
A fairy tale .....	27
Danksagung an die Theoretische Biologie .....	29
22 Jahre wissenschaftlicher Austausch zwischen Zellbiologie und Theoretischer Biologie .....	30
Wandernde Zellen – Als Diplomand in der Theoretischen Biologie .....	31
Ein interdisziplinärer Brückenschlag: Arbeitskreis Wissenschaftstheorie der Biologie und Bionik .....	33
Eine kurze Geschichte der Arbeitsgemeinschaft zur Geschichte der Theoretischen Biologie .....	41
AUS DER FORSCHUNG – PAST AND CURRENT RESEARCH .....	43
Some stochastic dynamical models in neurobiology: recent developments .....	44
How do biological cells move? .....	54
Cytoskeletal mechanics: an essay in honor of Wolfgang Alt .....	70
Nonlocal models for the orientation of filaments .....	73
Die Natur organisiert sich selbst: Zellbiologie der molekularen Selbstorganisation .....	79
Dem Wolle ze Ihre – Origins of Theoretical Biology .....	94
Das Interdisziplinäre Zentrum für Komplexe Systeme in Bonn – Rückblick und Ausblick .....	103
On some stochastic differential equation models with applications to biological problems .....	106
GESCHICHTE UND PHILOSOPHIE – HISTORY AND PHILOSOPHY ..	118
Do animals possess concepts? .....	119
Innen-Außen-Welten – zum Konzept der Neuronalen Ästhetik ..	128
Vito Volterra und die Didaktik der Theoretischen Ökologie ....	133
Zum Informationsbegriff in der Biologie – Grundlagen, Probleme und Lösungsansätze .....	141
Parsimony for Systems Biology: shaving Occam’s Razor away ..	149
About theory and models in biology .....	152
DANKESCHÖN – THANKS TO ... ..	156

---

Title portrait: Dagmar Bär

---

## EDITORIAL

---

The idea to this festschrift came up in early summer 2010, during a hike in the mountains. Our group was on the way back to Bonn from the traditional three-day Pfingstseminar in the loneliness of the Rothaargebirge. Having fostered scientific thoughts depart from modern communication channels (like internet, mobile phones), we were in a relaxed mood, when Wolfgang Alt told us about his soon to be accomplished 25th anniversary as head of the Theoretical Biology department. Spontaneously, somebody suggested to publish a festschrift on this occasion. While by now we are no longer sure whom to attribute this initial idea, it was an exciting task for us to collect the contributions in this issue and assemble them to what we hope makes a decent “special issue” of the European Communications in Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB).

Indeed, after the initial mentioning of a festschrift during the hike in 2010, we tried hard to hide our activity regarding the present issue from Wolfgang. It took us quite a while to identify former members of our group and other people sharing the common interest to surprise Wolfgang. We must admit that our efforts were somewhat biased to persons actually having a virtual identity

which one would find in the highly crosslinked realms of the internet. Our apology to all of you whom we have missed!

Then, in spring 2011, the board of the European Society for Mathematical and Theoretical Biology gave permission to publish our festschrift as special issue of the society’s official communication bulletin, the ECMTB. This format makes an extraordinary match with the boundary conditions set by our anniversary: first and foremost, the Communications provide for an international reach, so that can one share this happy news with all of you, but also to make contributions attractive from a scientific view. Next, the Communications allow us to have a wide variety of content, at least partly resembling the broad interests of Wolfgang. Finally, the Communications have long been promoted, distributed and edited by Wolfgang. Even before the advent of the Society 20 years ago, he already was among the editors of the Biomathematics newsletter. A special issue in this bulletin is therefore also a special homage to Wolfgang Alt.

With this ample scope in mind, and to provide our prospect contributors with the freedom to join in their special way, we did not install mutual

---

### *Bibliographische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

© 2011 Zusammenstellung: Editoren

© 2011 Text: Autoren

Universität Bonn  
Abteilung für Theoretische Biologie  
Kirschallee 1–3  
53115 Bonn, Germany  
<http://www.theobio.uni-bonn.de>

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Autoren unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für dieervielfältigung, Übersetzung, Mikroverfilmung und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Herstellung: Druckladen GbR, Bonn

Printed in Germany

Diese Festschrift ist aus säurefreiem Papier hergestellt und entspricht den Frankfurter Forderungen zur Verwendung alterungsbeständiger Papiere für die Buchherstellung.

ISBN 978-3-00-035628-5

peer review, for a festschrift is more about people and opinions rather than rigorous scientific detail. Initially we had planned to have three categories of articles. However, soon the overwhelming feedback of our no longer prospect contributors lead us to adapt: having called for greetings, research articles and historic or philosophic essays, we soon found that there somehow should be another category. In confidence on adaptability and the principle of self-organization, we postponed the question of categorization to the final composition phase of this festschrift.

Several months passed, and so did deadline extensions, meetings and lots of email communication. Meanwhile it was time to cast the festschrift into a printable representation. To this end we created a set of L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X-macros, aiming to resemble the traditional layout of the Communications. We hope that both our readers and contributors find the result visually pleasant and unobtrusive. If there is some interest, we are willing to share these macros for further use.

During the last weeks, when we were busy with typesetting and sending out correction samples, happy news arrived: thanks to support by the SFB 611, we are able to significantly increase the number of hardcopies. Moreover, the Druckladen GbR at Endenich, print shop in one of Bonn's most-village like parts, is going to deliver the

booklets in special fine print, in tradition of their long-time service to the ECMTB. We are therefore pleased to announce that attendants of our 25th anniversary celebration may take a free copy of this festschrift, on a first-come first-served basis. Naturally, all authors (and Wolfgang) will receive their copy as well.

As turned out, the contributions to this festschrift finally arranged in four categories, including the intended greetings, research and history and philosophy groups. As a special highlight the fourth category "From our department" comprises various contributions ranging from humoristic parodies to authentic reports of former and ongoing activities of our group. The special appeal of this category is due to its different perspectives, which jointly exhibit a detailed picture of the inner workings of the Theoretische Biologie in Bonn.

Dear Wolfgang!

In the name of all contributors and us, we dedicate this special issue to you. Let us celebrate the 25th anniversary of your group. May this festschrift help to make this a day to remember.

Dear celebration guests, dear readers ...  
have a pleasant read!

Martin Bock and Markus P. Knappitsch  
Bonn/Münster, September 2011

---

## GREETINGS – GRUSSWORTE

---

Lisboa, August 2011

Dear Wolfgang,

Hearty congratulations for the first 25 years of the Theoretical Biology group you have founded in Bonn and very best wishes for the future, let it be worthy of a memorable trajectory of using mathematical tools to do biological research. The word “trajectory” is not here by chance. After all, we are talking about a very dynamical group and dynamical systems play a major role in your work, chance included by the way.

I had met you briefly in several Mathematical Biology meetings, but my closest contact with you developed in the Board of ESMTB. I vividly remember the first Board meeting I have attended, shortly after being elected. It was held in February 2006 in Bonn and, as everything you do, it was very well organized. We did elect you as President for the next 3 years at that Board meeting and I remember that you immediately organized the duties of everyone in the Board, mixing individual responsibility with the joint work of decision making. The fulfillment of each one’s duties varied a bit, but, on the whole, the model was quite successful and the Society progressed considerably during your 3 year mandate as President. I learned from the master and have basically used the same model when I became President for the following 3 year mandate and still the Society progressed, so I believe it is a quite successful model. Of course, although the model helps, the merit remains mostly on the wonderful Board members that we have had the good fortune of being aboard. And also from the Advisors to the Board and, in the current 3 year mandate of the Board, we had the great advantage of counting you as an Advisor, so that we could benefit from your experience and also from your extremely valuable contribution as Editor of the Communications (a project you have been taking care for many years) and President of the Reinhardt Heinrich Ph. D. Thesis Award Committee.

ESMTB owes you quite a lot. The commemora-

tive plaque I handed to you in Krakow during the celebration of the 20th anniversary of ESMTB is a modest way of saying thank you for your very significant contributions and for having being so generous and donate so much of your time and best efforts on behalf of the ESMTB since its foundation 20 years ago. And you were there, at the very beginning of ESMTB. You and the Bonn Theoretical Biology group contributed considerably to the progress of ESMTB.

Besides being a good scientist, with extraordinary “enzymatic” skills in the development of a research and teaching group, you are also a person of many interests and, most of all, a gentleman and a very nice person. So, you and the Bonn group deserve the best and it is the very best that I wish you, so that the scientific community can continue benefiting from the group’s work.

Let me end with a personal note. What I cherish the most in the last years that I came to know you better personally is the friendship that has grown. It has been a privilege and I hope to retain that privilege for many years to come.

Carlos A. Braumann  
President of the European Society for  
Mathematical and Theoretical Biology

Departamento de Matemática  
Universidade de Évora  
Portugal

\*\*\*\*\*

Warwick, July 2011

Dear Wolfgang,

Many congratulations on your 25th anniversary of Theoretical Biology in Bonn!

One of the very first things that struck me when I joined your group was that everyone was still vividly reminiscing about your 10th anniversary, albeit two years had gone by already. You could immediately feel that there was a unique collective spirit reflecting and appreciating your passion not only for your immediate research, but for the

many of your other interests like your research into the roots of theoretical biology, the philosophy of science, as well as Bonn's scientific and in particular Poppelsdorf's local history. Your dedication also for the wider scientific community as evident for example in your longstanding commitment as president and board member of the ESMTB is widely recognised.

Although my original intent when I joined your group was to strengthen my modelling skills I soon got even more excited about a project you had set up in collaboration with the Department of Dermatology. This involved image analysis of migrating human epidermal keratinocytes and together with a diploma student, Thorsten Libotte, I started to develop new tools to quantify patterns of fluorescence distributions in moving cells. This turned out to be quite successful and actually still is an active area of my research. I am therefore greatly indebted to the many inspiring discussions I had with you. Looking at the list of your former group members, many of which have established successful careers in academia, it becomes evident that Theoretical Biology in Bonn has made a significant contribution in shaping the research landscape in a number of areas. What more could you wish for on the occasion of this anniversary! Again, many congratulations on this success.

I hope the memories of your 25th anniversary will be even longer-lasting!

With very best wishes,  
Till

PS: I stayed in Wolfgang's group as a postdoc from March 1998 to March 2001

Till Bretschneider  
Warwick Systems Biology Centre  
University of Warwick  
United Kingdom

\*\*\*\*\*

Milano, July 2011

I have had the chance to meet Wolfgang Alt during the 80's, at various meetings on Biomathematics, including Oberwolfach.

We have a lot in common, including our relationship with Willi Jaeger, who had acted as his PhD thesis advisor at Münster.

Scientifically his first paper on Mathematical Biology appeared on the Journal of Mathematical Biology in 1980, and I am sorry that I had overlooked this paper, as it was one of the first papers on chemotaxis and biased random walk; the intersection of my scientific path with this area occurred much later, about 10 years later indeed, since during the eighties I was working on epidemic models.

What I have always liked a lot of Wolfgang, has been his genuine interest for Biology, though with a deep competence in advanced methods of Mathematics. Different from many biomathematicians, he has always been method independent, since at the centre of his scientific concern has been the biological problems.

His communication skills being excellent, once, for a lecture of his on chemotaxis, he impressed me and the whole audience by carrying in the lecture hall a basin with two real insects swimming in water that he had just taken from a pond!

He has been always a source of enthusiasm for science at large, with a spirit of curiosity that many time professional academicians loose too early, moved by career and competition to fast publishing of about anything.

Another episode saw the two of us on a contrasting ground, at the foundation meeting of the European Society for Mathematical and Theoretical Biology in Alpes D'Huez on 1991. While I was presenting the project of foundation of the Society and the first Steering Committee, Wolfgang joined with his well known loud voice, the shouting crowd of those who did not like this or that, as a typical young '68 style protester; but, very soon later he became a strong supporter of ESMTB, up to become one of his Presidents.

He had been one of the Editors of the Biomathematics Newsletter, founded by Karl Haderer, and during my own presidency (2000-2002) he had become so supportive up to establishing the journal Communications on Mathematical and Theoretical Biology, a much more ambitious newsletter of the Society, that he has made since then attractive for both style and content. It was ten years after the foundation of ESMTB, so that he gave me room for an historical editorial of the Society.

And this year being the 20th anniversary of the foundation, Wolfgang involved me in the celebrations; with his contagious enthusiasm, I felt obliged to recollect a lot of documents regarding the two decades history of the Society, since its foundation.

At the Conference of ESMTB in Krakow, he had been jumping from one table to another by taking photos of all participants, and I am proud to have a photo myself with him at the Memorabilia corner that we had constructed together in a more than a friendly collaboration.

I like to mention that we also share a great interest in supporting young scientists; Wolfgang is very special as a teacher putting himself all the time aside if required, to emphasize the importance of the contribution by the young members of his team.

Bonn University is very lucky to have him among its faculty members, and all of us are grateful to Wolfgang for his strong and enthusiastic support to the interdisciplinary field of mathematical and theoretical Biology.

Vincenzo Capasso  
Professor and President of the  
European Academy of Sciences

ADAMSS (Interdisciplinary Centre for Advanced  
Applied Mathematical and Statistical Sciences)  
and  
Department of Mathematics  
Universita' degli Studi di Milano  
Italy

\*\*\*\*\*

Kansas City, August 2011

Dear Wolfgang,

since we first met in Budapest more than 10 years ago, I enjoyed several discussions with you and your young colleagues about collective motion and cytoskeletal mechanics. I hope that the friendly and creative spirit of the Theoretical Biology group will continue to inspire us for several years to come!

Congratulations for the 25th anniversary,

Andras Czirok

Department of Anatomy & Cell Biology  
University of Kansas Medical Center  
Kansas City, Kansas, USA

Department of Biological Physics  
Eotvos University  
Budapest, Hungary

\*\*\*\*\*

Utrecht/Leiden, August 2011

Dear Wolfgang

on the occasion of the celebration of 25 years of Alt-activity in Bonn, we greet you and congratulate you with your manifold contributions to deriving insights by way of mathematical modelling. For more than 25 years contacts with you have inspired both of us.

To a large extent, Theoretical Biology is both concerned with individuals and developed by individuals. One of us (Hans) is close to finishing an essay 'On the concept of individual in ecology and evolution'. In good scientific tradition, 'generalized' individuals are introduced. One could call the Bonn-group a generalized individual, characterized as the extension of your phenotype. We will not attempt to define its fitness, as in our opinion output should be measured in ideas and insights rather than in terms of dispersed former group members. Moreover, we hope that the future will bring more; it's too early to retire!

We simply wish you and your group a happy and productive future,

Odo Diekmann and Hans Metz

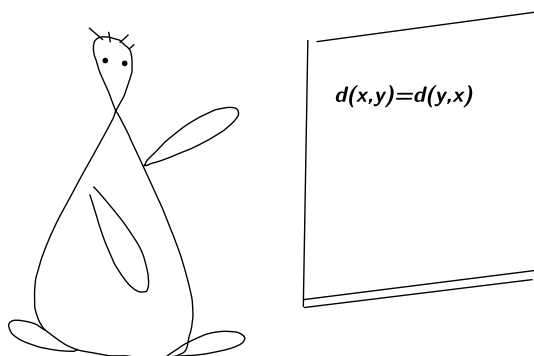
Mathematical Institute    Mathematical Institute  
Utrecht University        Leiden University  
The Netherlands            The Netherlands

\*\*\*\*\*

Washington, im Juli 2011

Wolfgang und ich lernten uns am 12. Oktober 1971 kennen, kurz nach 11:15 morgens im Hörsaal M1 der Uni Münster. Oder vielmehr, ca. 400 Erstsemester in der Vorlesung Infinitesimalrechnung I lernten Wolfgang kennen, und unter diesen war auch ich. Wolfgang und sein Bruder Hans Wilhelm waren die Assistenten, die für Willi Jäger diese Vorlesung betreuten.

In dieser Anfängervorlesung wurden metrische Räume noch vor den reellen Zahlen eingeführt, oder vielleicht eine Woche später. Wolfgang und Hans Wilhelm brachten uns diese abstrakten Begriffe mit allen möglichen Mitteln nahe, z.B. indem sie Übungsbätter und Skripte mit den Abenteuern von mathematisch inspirierten Strichfiguren verzierten. Hier ist eine Reproduktion aus dem Gedächtnis eines dieser Charaktere (Analyx), wie er eines der Metrikaxiome erläutert. *Der Knittelvers stammt von Ulrich Warnecke, der die parallele Vorlesung über Lineare Algebra mitbetreute, und steht so im Vorwort von Hans Wilhelms Buch über Funktionalanalysis.*



Oft besucht der Algebrix im sechsten Stock den Analyx, und staunend über dessen Tricks verbringt er Stunden höchsten Glücks.

Im Herbst 1974 begann ich meine Diplomarbeit, und Wolfgang war mein unmittelbarer Betreuer. Die Betreuung war sehr gut – er schlug Richtungen vor, die vielversprechend waren, warnte vor anderen Richtungen, die Schwierigkeiten oder wenig Erfolg versprachen, und ließ mir viel Spielraum. Vielleicht zuviel, die Arbeit war am Ende recht lang.

Ab dem Frühjahr 1975 zogen die meisten Mitglieder (Assistenten, Doktoranden, viele Diplomanden) der Arbeitsgruppe Jäger nach Heidelberg um. Wir alle verbrachten nun viel mehr Zeit miteinander als vorher in Münster. Wanderungen im Odenwald und Radtouren in die Pfälzer Weinbergen, Fußballspiele auf einer Wiese in der Nähe des Institutes, Seminarwochen im Schwarzwald auf dem Fehrenbacher Hof und in den Vogesen, gemeinsame Reisen zu Tagungen, eine Wahlparty 1976 im Haus von Wolfgang und seiner damaligen Frau Inge an der Mönchhofstraße (als Helmut Schmidt wiedergewählt wurde) sind mir in sehr guter Erinnerung.

Wolfgang hatte 1973 in Münster über Funktionen mehrerer komplexer Veränderlicher promoviert und war danach daran interessiert, in einem angewandteren mathematischen Gebiet zu arbeiten. Nach einem kurzen Ausflug in die Periodizitätstheorie von autonomen und neutralen Funktionaldifferentialgleichungen (ein etwas steriles Gebiet, in dem er zwei Artikel beitrug) gelang ihm mit einer Arbeit über *biased random walk models for chemotaxis* (J. Math. Biology 1980) ein großer Wurf. Ich hatte seine Habilitationsschrift aus dieser Zeit zur Korrektur gelesen, in der diese Theorie ausführlich entwickelt wurde, und ich erinnere mich deutlich an den Eindruck, so etwas noch nie vorher gesehen zu haben: *Etwas Neues unter der Sonne.*

Wolgangs wissenschaftliche und akademische Arbeit war seitdem immer bahnbrechend. Andere Beiträge werden das sicherlich besser und ausführlicher bestätigen. Mir bleibt nur, meinem alten Freund alles Gute und viel Erfolg und Glück für die Zukunft zu wünschen.

Hans Engler  
 Department of Mathematics  
 Georgetown University  
 Washington DC  
 USA

\*\*\*\*\*

Bonn, im Juli 2011

Lieber Wolfgang,

ich darf Dir hier sowohl persönlich als auch im Namen der Mitglieder des Sonderforschungsbereichs 611 „Singuläre Phänomene und Skalierung in mathematischen Modellen“ zum 25. Jubiläum deiner Arbeitsgruppe „Theoretische Biologie“ an der Universität Bonn herzlichst gratulieren.

Als in Angewandter Mathematik habilitierter Professor der Theoretischen Biologie bist Du mit dem Schwerpunkt „Theorien und Modelle biologischer Bewegung“ stilbildend, wegweisend und interdisziplinär aktiv. Du verkörperst den „Mathematischen Modellierer“ par excellence und bringst so in die Biologie ein breites Methodenspektrum zur Modell-Entwicklung, -Simulation und -Analyse ein, das von Zufallsprozessen und



stochastischen oder deterministischen Differentialgleichungen bis hin zur Anwendung modellgestützter statistischer Verfahren und numerischer Simulationsalgorithmen reicht.

Damit bist Du auch im Sonderforschungsbereich 611 erfolgreich. So hattest Du im Teilprojekt B5 dynamische Interaktions-Phänomene in biologischen Systemen untersucht, wie sie etwa bei der Vernetzung semi-flexibler Aktin-Filamente durch Myosine, der Kontakt-Dynamik in konfluenten Monolayern von Hautzellen oder der adhäsiven Clusterung von proliferierenden Bakterien in Biofilmen auftreten. Im Teilprojekt B7 studierst Du aktuell mit deinem Bruder Hans-Wilhelm spannende Fragen zur durch Oberflächensubstanzen induzierten Dynamik, die etwa bei Wasser-Luft-Oberflächen und bei biologischen Membranen mit eingebetteten vernetzbaren polaren Biomolekülen eine wichtige Rolle spielen. Dabei habt Ihr ein makroskopisches hydrodynamisches Modell hergeleitet und untersucht, in dem die Dynamik der biegsamen Alveolen-Oberfläche, der Lipid- und der wässrigen Lösungsschicht mit elastischen, Reibungs- und Zufallskräften mittels sogenannter Phasenfelder gemeinsam behandelt wird. Die Wirkung von heterogenen Surfactant-Schichten auf die Stabilität von Oberflächen etwa in Lungenbläschen oder von adhäsiven Kontaktproteinen auf die Formgebung von Zellmembranen lässt sich so nun besser verstehen und analysieren.

Für unsere langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit möchte ich mich nochmals herzlichst bedanken. Sie hat den Sonderforschungsbereich 611 in vielfältiger Weise bereichert und uns sowohl fachlich aber auch persönlich näher gebracht. In diesem Zusammenhang sei etwa an unsere in 2000 gemeinsam veranstaltete internationale Tagung „Polymer and Cell Dynamics: Multiscale Modeling and Numerical Simulations“ in Bad Honnef und den dazu bei Birkhäuser in 2003 erschienenen Tagungsband erinnert.

Ich wünsche Dir alles Gute und weiterhin viel Erfolg für deine Forschungen im SFB 611 und an der Universität sowie für deine vielfältigen Projekte in Bonn.

Sei weiter so aktiv, bleibe gesund und bewahre Dir dabei auch noch Kräfte für die Zeit nach dem Berufsleben, das wünscht Dir

Michael Griebel  
Sprecher des Sonderforschungsbereichs 611  
Institut für Numerische Simulation  
Universität Bonn  
Germany

\*\*\*\*\*

Bonn, im Juli 2011

Lieber Wolfgang,

wie doch die Zeit vergeht - und doch gibt es Konstanten im Leben.

Ich beglückwünsche Dich und Dein Team der Theoretischen Biologie ganz herzlich zum 25-jährigen Jubiläum der Abteilung und Arbeitsgruppe Theoretische Biologie der Universität Bonn.

Seit meinem Diplom 1994, fast schon eine Ewigkeit her, den Titel krieg ich aber noch hin, denn die Arbeit steht stets griffbereit:

„Mathematische Modelle zur Beschreibung elektrischer Signale in Pflanzenwurzeln“

habe ich Versuche gestartet, das Thema mit einer Promotion weiterzuführen, doch entweder macht man das mit voller Kraft oder lässt es bleiben. Da ich beruflich immer stark eingespannt war, ließ sich mein Wunsch leider nicht realisieren.

Umso mehr freue ich mich, dass die Theoretische Biologie immer wieder für viele eine Herzensangelegenheit ist, und wünsche Dir und Deinem Team, dass die theoretische Biologie weiterhin ein attraktives Forschungsgebiet bleibt.

Ich jedenfalls habe die Jahre am Institut, nicht nur wegen der Diplomarbeit, sondern gerade auch wegen der Betreuung der Studenten in Praktika und in Turbopascal-Kursen (schon wieder: lang ist es her), sehr gemocht und geschätzt und in bester Erinnerung behalten.

Folglich freue ich mich auch darauf, zu den Feierlichkeiten Dich und alte Kolleginnen und Kollegen wiederzusehen.

Nochmals mit den allerherzlichsten Glückwünschen für Dich Wolfgang

Dipl. Math. Thomas Heimsath  
Fontainengraben 52  
53123 Bonn  
Germany

Remagen, August 2011

Lieber Wolfgang,

Dir und Deiner Arbeitsgruppe meinen herzlichen Glückwunsch zu 25 Jahren Theoretischer Biologie an der Universität Bonn!

Bei diesem Jubiläum erinnere ich mich ganz besonders gerne an „meine Zeit“ in der Theoretischen Biologie, als Doktorand, als Hilfskraft in der Lehre und später auch als Lehrbeauftragter. Hier bot sich mir ein fachliches und menschliches Umfeld, was mir optimale Möglichkeiten zur Entfaltung gab. Neben der, für mich sehr wichtigen, guten Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Jülich, waren das auch die Impulse, die durch zahlreiche auswärtige Gäste in das Institut getragen wurden, die Vernetzung mit mathematikoffenen Biologen an der Uni Bonn, aber vor allem die vielen intensiven Diskussionen mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Theoretische Biologie.

Auch an andere Aspekte dieses Umfelds erinnere ich mich gerne: Das unermüdliche Engagement der Netzwerkadministratoren, das für die Wüstenasseln eingerichtete Gehege, was ich von meiner „Vormieterin“ im Büro übernommen habe, das ohrenbetäubende Röhren des Notstromaggregats, Weiberfastnacht, das Klavier und das Sofa auf dem Gang.

Als etwas Besonderes möchte ich dann noch die hohe Anzahl an Michaels in „meinem“ bzw. unserem Büro erwähnen. Zuletzt waren dort alle drei Schreibtische von Michaels okkupiert. Wenn dann noch „mein Michael“, das ist der Mann der Kollegin aus dem Glaskasten, dazu kam, waren wir vier. Gibt es dafür eigentlich inzwischen ein Modell, so etwas mit Selbstorganisation? Verwandt mit dieser Fragestellung ist sicher die Häufung des Vornamens Wolfgang als Doktorvater in der theoretischen Biologie.

However, Dir und der Theoretischen Biologie bin ich stets verbunden,

mit kollegialen und ganz herzlichen Grüßen,

Michael Kinder

Angewandte Mathematik  
RheinAhrCampus Remagen  
Fachhochschule Koblenz

Helsinki, August 2011

Dear Wolfgang,

congratulations to the 25 years of the Theoretical Biology Group! Only those who have done it might tell what it really takes to make such a successful group.

Also many thanks for what you have done for ESMTB. I'll never forget our first encounter: freshly nominated as a candidate for the Board, I sought you out at the ESMTB desk at the Dresden conference to confess to not being yet a member of the Society. It was horribly awkward on my side, but you received me with such warmth! You also taught me many things over the years we spent together on the Board. I am convinced we have a Society because of a few people's generous efforts, such as yours.

With my very best wishes and hopes you'll be with us for many years to come,

Eva Kisdi

ESMTB secretary  
Department of Mathematics and Statistics  
University of Helsinki  
Finland

\*\*\*\*\*

Birmingham, June 2011

Dear Wolfgang,

I just wanted to use this occasion, which you have been – without doubt – meticulously organizing for 25 years, to say thank you for hiring me as your ‘Wissenschaftlicher Assistent’ in 2001. My 6 year stay in your TheoBio group at the University of Bonn has allowed me to develop and broaden my research and to learn the art of mathematical modelling more deeply – partly from you and partly from having to teach it! It has been a time I look back upon fondly. Despite all the teaching, supervision, and administrative duties, I produced some of my best papers during my years in Bonn. This was favoured by the academic freedom and armchair philosopher's atmosphere that festered in the sweltering heat of the top floor of the industrial building that has been housing your TheoBio group. Without this safe haven for my scientific development I would not be where I am

today. For this, and your kind personal encouragement, I will remain forever grateful to you, Wolfgang.

Jan-Ulrich Kreft

Lecturer in Computational Biology  
Centre for Systems Biology  
School of Biosciences  
College of Life and Environmental Sciences  
University of Birmingham  
United Kingdom

\*\*\*\*\*

Oxford, May 2011

Dear Wolfgang,

Congratulations on 25 years! The work that you and the Theoretical Biology group at Bonn have done has been outstanding and an inspiration to all of us in mathematical biology. It has always been exciting to visit Bonn and to talk with the group there and at conferences and meetings. In particular, talking with you about science or other things is always a pleasure. Very best wishes for the future.

With warmest regards,  
Philip K. Maini

Centre for Mathematical Biology  
Mathematical Institute  
University of Oxford  
United Kingdom



\*\*\*\*\*

Bonn, im August 2011

Lieber Wolfgang,

Ich möchte Dir auch im Namen der übrigen Kollegen aus dem Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik zum Dienstjubiläum und gleichzeitig zum 25-jährigen Bestehen Deiner Abteilung Theoretische Biologie gratulieren. Du hättest ja aufgrund der interdisziplinären Natur Deines Arbeitsgebietes genauso gut am Zoologischen Institut angesiedelt werden können, als Du 1986 nach Bonn berufen wurdest. Wir sind froh, dass dies damals nicht geschehen ist. Diesem glücklichen Umstand verdanken wir es, dass Du uns über die vielen Jahre in allen Belangen des Institutes als

verlässlicher und liebenswerter Kollege zur Seite gestanden hast. Dafür sei Dir herzlich gedankt.

Weiterhin viel Erfolg und alles Gute,

Diedrik Menzel  
Geschäftsführender Direktor  
Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik  
Universität Bonn  
Germany

\*\*\*\*\*

Minneapolis, July 2011

Lieber Wolfgang,

Congratulations and best wishes on the 25th anniversary of the Theoretical Biology group at Bonn. Our collaborations of over thirty years included a number of pleasant and productive visits to Bonn, and I especially remember a very happy birthday celebration there.

I extend my very best wishes for the future.

Mit freundlichen Grüßen,  
Hans Othmer

School of Mathematics  
University of Minnesota  
Minneapolis  
USA

\*\*\*\*\*

Rom, im August 2011

Lieber Wolfgang,

auch von deinem Schwarmkollegen Oliver sei herzlich begrüßt zum 25-jährigen Jubiläum. Du hast es möglich gemacht, dass sich Bonner Boids erst zu Schlangen formieren und schließlich gar auf römische Regeln getestet werden. Wie die Spatzen von den Dächern riefen die Stare aus Rom nach Freiheit für ihre künstlichen Verwandten, die es jenen mit munterem Flug über die Bildschirme dankten. Auch ihr Hirte Oliver, dem du zu neuen ungekannten Einblicken in die angewandte Mathematik und schließlich gar zum Überflug nach Rom verhalfst, möchte sich für dies und die stets anregenden Besuche in deiner Wissenschafts-Brutstätte hier in Bonn herzlich bedanken.

Alles Gute, Gesundheit und spannende Jahre auch nach 25 Jahren Theo Bio wünscht

Oliver Pohl

Theoretische Biologie  
Universität Bonn  
Germany

\*\*\*\*\*

Köln, im Juli 2011

Lieber Wolfgang,

zu dem Jubiläum als Professor für Theoretische Biologie an der Universität Bonn gratuliere ich Dir sehr herzlich. Ebenso gratuliere ich der Universität Bonn, an der Du nun seit 25 Jahren die Arbeitsgruppe Theoretische Biologie leitest.

Meiner Zeit in der Arbeitsgruppe Theoretische Biologie verdanke ich

- viele sehr interessante Stunden mit Theoretischer Biologie und Theoretischen Biologen an der Universität Bonn
- einige Jahre der Forschung und Lehre in sehr kollegialer Atmosphäre
- ein Verständnis für die Modellierung komplexer Vorgänge mit vielfältigen Methoden, das mir geholfen hat, mir manche wissenschaftliche Bereiche zu erschließen

Der Universität Bonn und der Gemeinschaft der Forscher wünsche ich, dass sie noch lange vom Können, dem Enthusiasmus und der Kreativität im Dienst der Wissenschaft profitieren können, die von der Interdisziplinären Gruppe Theoretische Biologie der Universität Bonn ausgehen

Mit herzlichem Gruß, Ulrike Schuldenzucker

Professorin für Mathematik und Statistik  
Hochschule Fresenius  
Köln  
Germany

Bonn, im Juli 2011

Lieber Wolfgang,

zum 25jährigen Jubiläum deiner Arbeitsgruppe Theoretische Biologie in Bonn gratuliere ich dir von ganzem Herzen.

Die Zusammenarbeit mit dir ist immer eine Freude; egal ob es um die Mathematikausbildung der Biologiestudenten geht oder um die Universitätsgeschichte.

Als ich die Mathematikvorlesung „Mathematik in der Biologie“ im Wintersemester 2006/07 das erste Mal gehalten habe, hast du mir den Einstieg denkbar einfach gemacht. Dein Konzept, das die Verzahnung von theoretischem Wissen in Mathematik und Biologie mit angewandter Projektarbeit auch an Computern in Kleingruppen beinhaltet, war von Anfang an überzeugend und hat auch die nicht unerheblichen Änderungen überlebt, die die Umstellung auf die Bachelor- und Masterstudiengänge mit sich gebracht hat.

Ich freue mich, dass ich durch meine Lehrtätigkeit ein Teil der Theoretischen Biologie in Bonn geworden bin, und ich wünsche der Theoretischen Biologie für die Zukunft alles Gute!

Michael Welter

Mathematisches Institut  
Universität Bonn  
Germany

\*\*\*\*\*

Bonn, July 2011

Dear Wolfgang and colleagues,

there are riddles everywhere, sometimes even in greetings from the realms of evolutionary ecology (see figure on next page). Thanks for help and discussion,

Gerhild Bornemann

Institut für Evolutionsbiologie und Ökologie  
Universität Bonn  
Germany



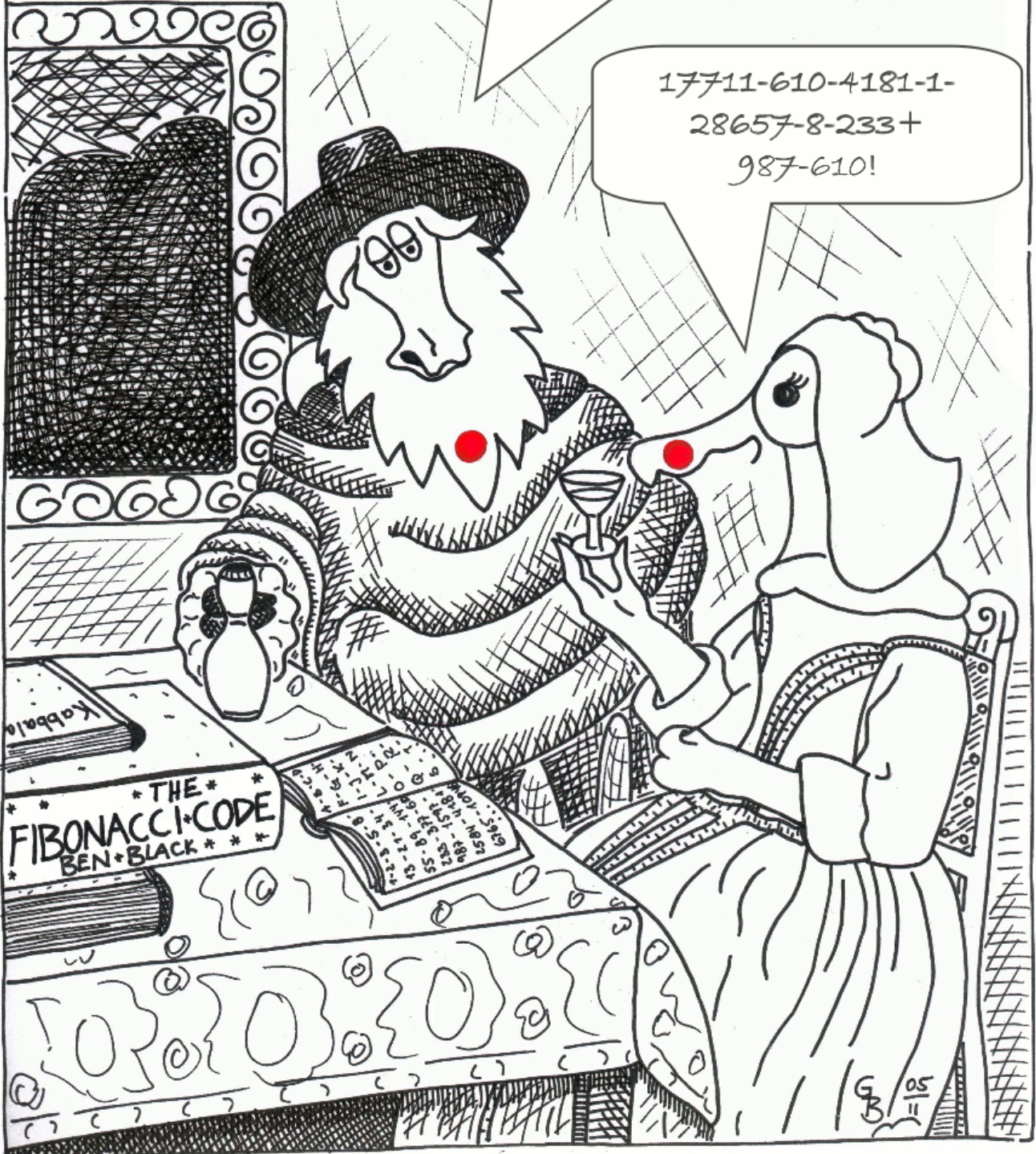
Möwe & Tahr



motif freely adapted from J. Vermeer

25+121393-8-1-4181-6765+987-13+  
 17711-610-4181-1-28657-8-233-55-610-21+  
 6765-8-3-4181-8-10946-6765+987-13+  
 2-55-987-233-987-21-121393...

17711-610-4181-1-  
 28657-8-233+  
 987-610!



# European Society for Mathematical and Theoretical Biology



## Goal

The European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB) is a non-profit scientific organisation (founded in 1991) with a rapidly increasing international membership. The purpose of the society is to promote theoretical approaches and mathematical tools in biology and medicine in a European and wider context.

The goal is pursued by

- Organisation of schools and conferences
- Information in the official society journal "Journal of Mathematical Biology" and the electronic "ESMTB Infoletter"
- Publication of the "European Communications"
- Operation of the ESMTB website ([www.esmtb.org](http://www.esmtb.org))
- Establishment of training, research and exchange programmes in mathematical Biology
- Development of links to related communities and institutions (e.g. biophysics, bioinformatics, biomedicine and bioengineering)
- Providing travel grants to mathematical biology meetings
- Awarding the Reinhart-Heinrich-Award

## Benefits

- Full subscription to the Journal of Mathematical Biology (Springer Verlag) (monthly)
- Free electronic ESMTB Infoletter (monthly)
- Free copies of the European Communications (annually)
- Journal subscription at reduced rates (See [www.esmtb.org](http://www.esmtb.org) for details)
- Limited funding of participation in math./theor. biol. workshops/conferences



8<sup>th</sup> ESMTB Conference  
Krakow, Poland  
June 28 - July 2, 2011

## Publications

- Journal of Mathematical Biology  
... the official journal of the society since 2002; the "Journal of Mathematical Biology" fosters the contribution of mathematical modelling and reasoning to the understanding of biological systems and the explanation of biological phenomena. ESMTB membership includes full subscription to the journal.
- European Communications  
... keep members up-to-date on society activities, announces book reviews, reports about conferences, contributions to the history of theoretical biology, etc.
- ESMTB Infoletter  
... provides short term information on conferences, workshops, schools and open positions.

## Registration Fees

- Individual annual membership fee:

Full member	50 EUR
Reciprocal full member <sup>1</sup>	40 EUR
Student, Eastern European, Developing Country member	25 EUR
Reciprocal student member <sup>1</sup>	20 EUR

- Institutional<sup>2</sup> annual membership fee:  
200 EUR

<sup>1</sup> For members of the following societies:  
ISTMB, JSMB, NVTB, SFBT and SMB  
<sup>2</sup> Includes up to 5 full memberships

You can register immediately at:  
[www.esmtb.org](http://www.esmtb.org)

## Board

**President:** Carlos A. Braumann (Portugal)  
**Vice-President:** Andrea Pugliese (Italy)  
**Secretary:** Eva Kisdi (Finland)  
**Treasurer:** Andreas Deutsch (Germany)

Miguel Herrero (Spain)  
Christine Jacob (France)  
Peter Jagers (Sweden)  
Daphne Manoussaki (Greece)  
Jean-Christophe Poggiale (France)  
Hans Westerhoff (The Netherlands)

*Heike Lischke*<sup>1</sup>

### Der neue Prof<sup>2</sup>

Seit kurzem war ein neuer Prof in *unseren* Räumen unten in der Kirschallee einquartiert worden. Wir, das war eine kleine Schar Bio-Diplomanden und -Doktoranden anderer Professoren, die sich mit allerlei biologischen Modellierungen rumärgerten. Da gab's was über rauf- und runterwandernde Algen, über Fledermäuse, ich glaub, auch Photosynthese war schon dabei. Ich selber versuchte in meiner Diplomarbeit seit einiger Zeit, mein Modell dazu zu bringen, die Planktondaten im Halterner Stausee zu reproduzieren, mit mässigem Erfolg. Wir waren zunächst etwas skeptisch über den neuen „Büro-Mitbewohner“, immerhin gehörte der neue Prof der exotischen Spezies „Mathematiker“ an. Sehr schnell merkten wir aber, dass er so gar nicht unserem Klischee vom distinguierten Professor oder weltfremden Mathematiker entsprach, er war umgänglich, und eher flippig und alternativ. Einige seiner Kennzeichen waren bunte Schals und der andauernde Verzehr von Karotten.

Mein erster Kontakt mit ihm bestand darin, dass ich im Erdboden versinken wollte. Nämlich, weil er ausgerechnet dann am Kopierer vorbeikam, als ich gerade versuchte, heimlich die verschmurgelte Folie von den Walzen desselben zu kratzen, die dort auf Grund meiner unsachgemässen Handhabung klebte. (Man merke, das war lange vor Po-

werPoint.) Und anstatt kommentarlos weiter zu gehen, bot er mir auch noch seine Hilfe an!

Einige Tage später wollte ich für uns alle eine Kanne Tee kochen. Der Wasserkocher, den wir für unseren immensen Teekonsum nutzten, stand in seinem Büro. Ich stellte fest, er war grad nicht da. So stellte ich den Kocher an, leerte das Teesieb mit dem alten, vertrockneten Tee, und ging kurz wieder an mein Terminal (merke, PC's gabs damals nur für ganz auserwählte Personen, z.B. Sekretärinnen, nicht für kleine Diplomandinnen). Kurz darauf stand ein ziemlich irritierter Wolfgang in unserem Raum und fragte: „Weiss jemand von Euch, wo meine Spezial(XY)-Teemischung geblieben ist? Wollte mir gerade eine schöne Tasse machen, und hatte schon das Teesieb gefüllt?“ Erdboden, die zweite ...

Erstaunlich ist, dass trotz diesem etwas unglückten Start Wolfgang dann richtungweisend für meine Karriere wurde, da er mir die Diss-Stelle in Heidelberg vermittelte (ausgerechnet in der Mathematik), meine Diss aus der Ferne mitbetreute, und auch bei der Vermittlung der PostDoc-Stelle in Zürich seine Finger im Spiel hatte.

Gaanz herzliche Grüsse aus der schönen Schweiz, in der ich ohne Dich vielleicht gar nicht gelandet wäre, Wolfgang!

Heike Lischke

---

<sup>1</sup>Adresse: Dynamic Macroecology / Landcape dynamics, Swiss Federal Insitute for Forest, Snow and Landscape Research WSL, Zuercherstraße 111, 8903 Birmensdorf, Switzerland, [heike.lischke@wsl.ch](mailto:heike.lischke@wsl.ch)

<sup>2</sup>1986 war das, glaube ich.



*Kirschallee 1, 2<sup>nd</sup> floor*



*The note („Please do not use“) applied for an extended period of time.*



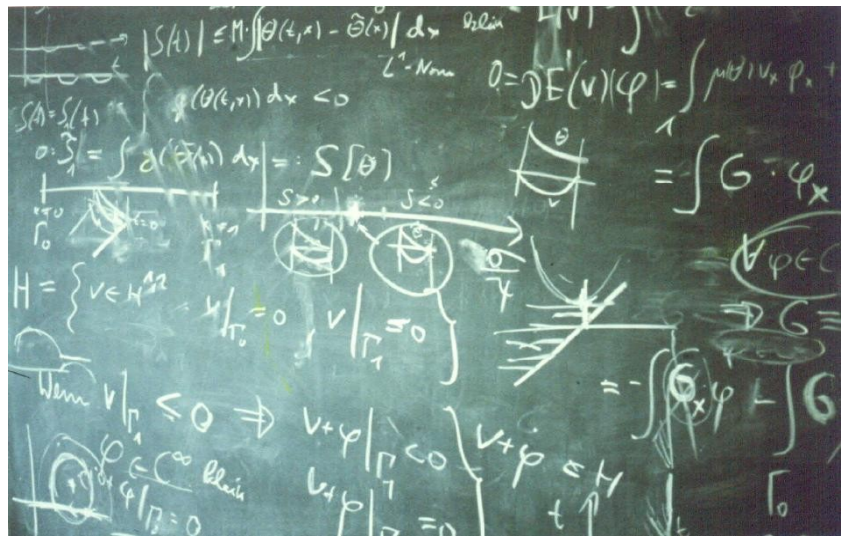
*on the way to 4<sup>th</sup> floor*



*4<sup>th</sup> floor, during reconstruction*



# 89



*Theoretical biology can be confusing...*



*Professor Brinkmann lectures about the nature of Kirschallee 1 (btw: The window is, indeed, blind!)*



*... but the result of three years' work is at least colourful.*



*photographs: Michael Baake, Frank Buff  
memories: Ellen Baake  
layout: Britta Quisbrok*

# Professores Alt

From Wikipedia, the free encyclopedia

**Professores Alt**, sometimes colloquially the **Alts**, is the common name for the two [species](#) of professors in the [genus](#) *Professores Alt*. The Melb valley in Bonn forms the boundary between the native habitat of the two species:<sup>[2]</sup>

- Professor generalis, *Professor H. W. Alt* (Meckenheim, North Rhine-Westphalia)
- Professor individualisticus, Prof. W. Alt (forests of the Democratic Republic of Bonn)

**The Alts** are members of the Professores Alt genus and the [Hominidae](#) family, along with other human intellectuals, chimps, [gorillas](#), [humans](#), and [orangutans](#). The Alts split from the professores branch of the family about 4 to 6 generations ago. The two professores species are the closest living relatives to humanists, all being members of the Hominini tribe (along with extinct species of the [Hominina](#) subtribe). The Alts are the only known members of the **Alt Mathematica** subtribe. The two *Professores Alt* species split only about 65 years ago.

## Contents

### [1 Evolutionary history](#)

#### [1.1 Evolutionary relationship](#)

#### [1.2 Fossils](#)

### [2 Anatomy and physiology](#)

### [3 Behaviors](#)

#### [3.1 Social structure](#)

#### [3.2 Intelligence](#)

##### [3.2.1 Tool use](#)

##### [3.2.2 Nest-building](#)

##### [3.2.3 Empathy](#)

##### [3.2.4 Communication](#)

##### [3.2.5 Memory](#)

##### [3.2.7 Laughter in professores](#)

##### [3.2.8 Sleep](#)

##### [3.2.9 Hobbies](#)

## Professores Alt<sup>[1]</sup>



Professor individualisticus  
(Prof. W. Alt)

### [Scientific classification](#)

Kingdom: [Animalia](#)  
 Phylum: [Chordata](#)  
 Class: [Mammalia](#)  
 Order: [Primates](#)  
 Family: [Hominidae](#)  
 Subfamily: [Homininae](#)  
 Tribe: [Hominini](#)  
 Subtribe: **Professores**  
 Genus: [Animalia](#)

### [Type species](#)

[Professores](#)  
 Humboldt, 1875

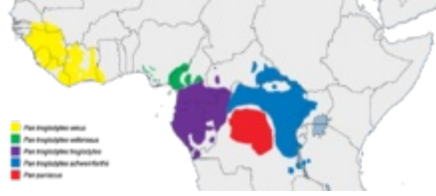
- [4 References](#)
- [5 Further reading](#)
- [6 External links](#)

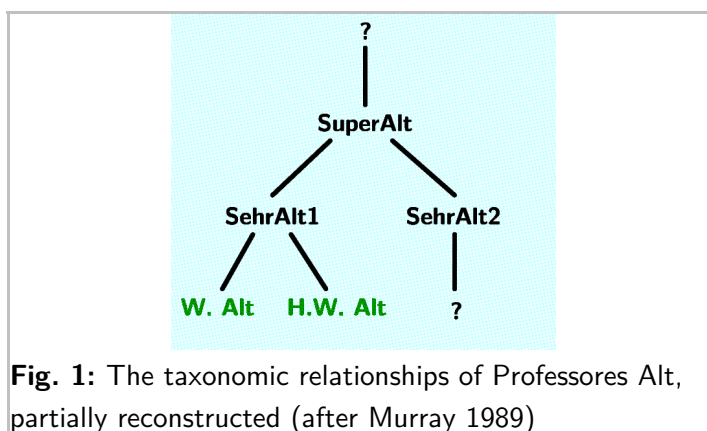
## 1 Evolutionary history

### 1.1 Evolutionary relationship

Further information: [History of professores taxonomy](#)

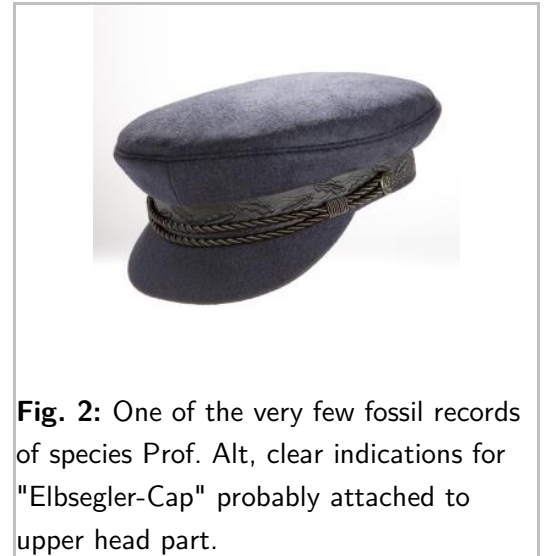
The genus *Professores* Alt with its two species Prof. H. W. and Prof. W. Alt is considered to be part of the subfamily Intelligencia to which some other [humans](#) also belong. These two species are sharing a common ancestor with other professores several generations ago (**Fig. 1**).<sup>[3]</sup> Research by [Mary-Claire King](#) in 1973 found 99% identical [DNA](#) between typical samples of other professores and Professores Alt,<sup>[4]</sup> although research since has modified that finding to about 94%<sup>[5]</sup> commonality, with some of the difference occurring in [non-coding DNA](#). It has been proposed that *Prof. H.W. Alt* and *Prof. W. Alt* belong with *sapiens* in the genus [Hetero](#), rather than in *Homo*. One of the arguments for this is that other species have been reclassified to belong to the same genus on the basis of less genetic similarity than that between professores and non-professores.

Species
<i>Professor H. W. Alt</i> <i>Professor W. Alt</i>
 <p>Distribution of <i>Professor W. Alt</i> (Professor individualisticus, in red) and <i>Prof. H. W. Alt</i> (Professor generalis, in blue).</p>
Synonyms
<i>Wolfgang</i> [engl.: wulfgäng] (name used by friends, colleagues, family)
<i>Der Professor</i> (name used by neighbours and members of Förderverein Poppelsdorfer Geschichte)
<i>Alt-68er</i> (Habermas, 1970)



## 1.2 Fossils

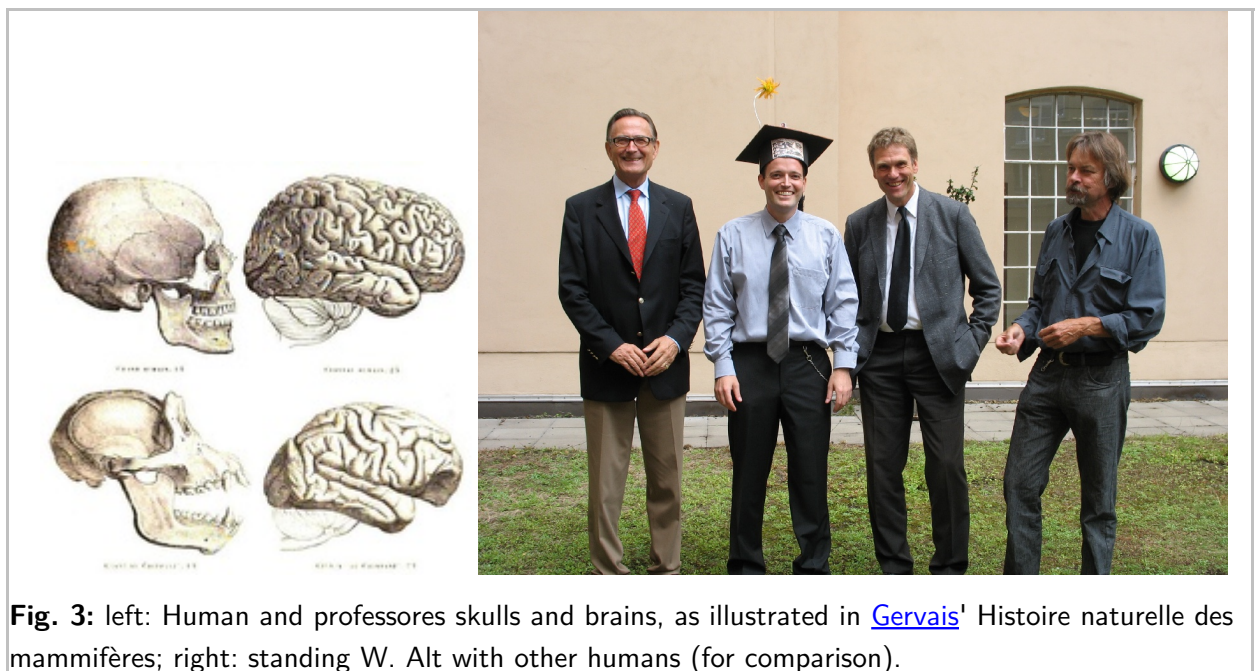
A lot of [human fossils](#) have been found, but Professores fossils were not described until 1985 (see **Fig. 2**). Existing professores populations in West, Central and East Europe do not overlap with the major human fossil sites in East Europe. However, many professores fossils have now been reported from the former East Bloc. This would indicate that both humans and members of the *Professore* [clade](#) were present in Europe already during the Cold War. [\[6\]](#)



**Fig. 2:** One of the very few fossil records of species Prof. Alt, clear indications for "Elbsegler-Cap" probably attached to upper head part.

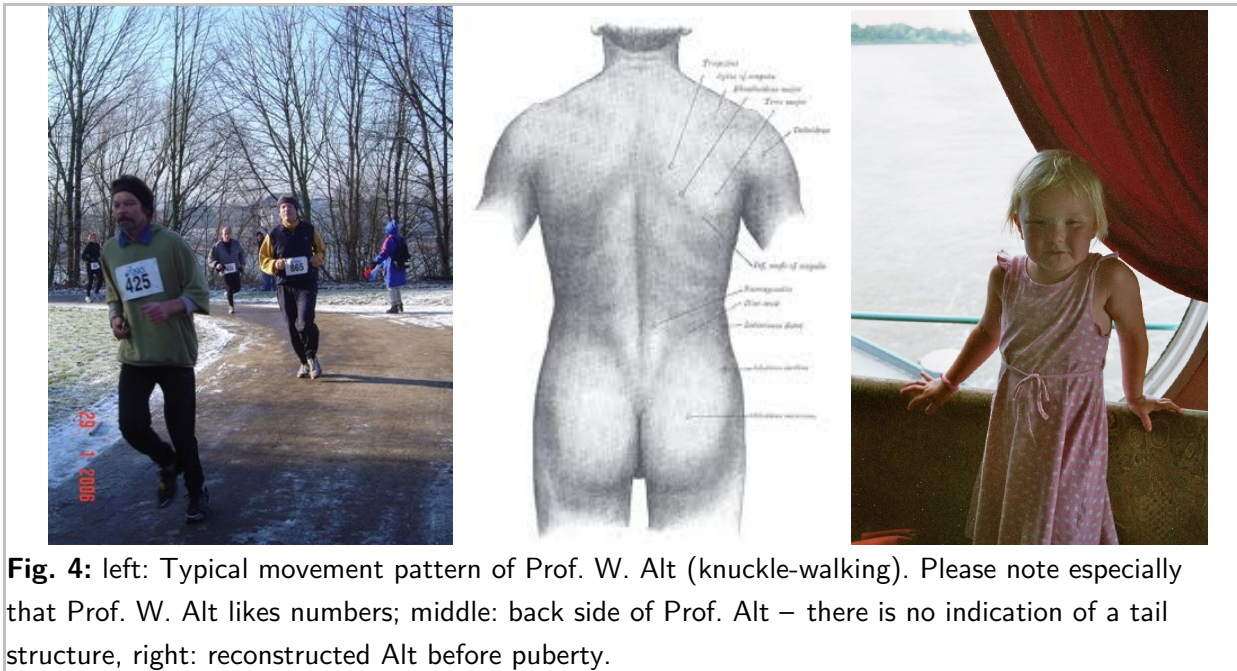
## 2 Anatomy and physiology

The male common professor is up to 1.9 metres (6.2 ft) high when standing (**Fig. 3 right**), and weighs as much as 85 kilograms (188 lb); the female is somewhat smaller. The common Alt's long arms, when extended, have a span one and a half times as long as the body's height but Alt's arms are longer than its legs. [\[7\]](#) The W. Alt is a little shorter and thinner than the common Alt but has longer limbs. Both species use their long, powerful hands for writing beautiful scientific manuscripts. On the ground, professores usually walk on their legs, a form of locomotion called [knuckle-walking](#) (**Fig. 4**). Alt's feet are better suited for walking than are those of the orangutan because the Alt's soles are broader and the toes shorter. Both the common Alt and the individualistic Alt can walk upright on two legs when carrying objects (e.g. books, computer, articles) with their hands and arms. The coat is pale; the face, fingers, palms of the hands, and soles of the feet are hairless; and the Alts have no tail (see **Fig. 4**). The exposed skin of the face, hands



**Fig. 3:** left: Human and professores skulls and brains, as illustrated in [Gervais'](#) *Histoire naturelle des mammifères*; right: standing W. Alt with other humans (for comparison).

and feet varies from pink to very dark (after exposure to sunlight) in both species, but is generally lighter in younger individuals, darkening as maturity is reached. A University of Chicago Medical Centre study has found significant genetic differences between Alt populations.<sup>[8]</sup> A bony shelf over the eyes gives the forehead a receding appearance, and the nose is flat (see **Fig. 3**). Although the jaws protrude, the lips are thrust out only when an Alt pouts. The brain of a professor is about double the size of the common usual human brain (**Fig. 3**).



**Fig. 4:** left: Typical movement pattern of Prof. W. Alt (knuckle-walking). Please note especially that Prof. W. Alt likes numbers; middle: back side of Prof. Alt – there is no indication of a tail structure, right: reconstructed Alt before puberty.

Alt [testicles](#) are unusually large for their body size, with a combined weight of about 4 ounces (43 g) compared to a gorilla's 1 ounce (28 g). This is generally attributed to [sperm competition](#) due to the [polyandrous](#) nature of Alts [mating behavior](#).<sup>[10]</sup> The Alts reach [puberty](#) at an age of between 10 and 15 years, and rarely live past age 50 in the wild, but have been known to live more than 90 years in captivity.

### 3 Behaviors

Anatomical differences between the Common Alt Professor and the Individualistic Alt Professor are slight, but in sexual and social behaviour there are marked differences (**Fig. 5**). The Common Professor has an [omnivorous diet](#), and highly complex social relationships. The Individualistic Alt Professor, on the other hand, has a mostly [frugivorous](#) (vegetarian) diet (**Fig. 6**) and an [egalitarian](#), [nonviolent](#), [matriarchal](#), [sexually receptive behaviour](#).<sup>[12]</sup> Professores are well known to have frequent sex, with bisexuality described for both males and females, and also to use sex to help prevent and resolve conflicts. Different groups of professors also have different cultural behaviour with preferences for types of tools, especially computers.<sup>[13]</sup>



**Fig. 5:** Typical professor Alt behaviour while left: studying old books and wines. Right: discussing theoretical biology with students (around 1994).

### 3.1 Social structure

The Alts live and work in large multi-male and multi-female social groups called families or working groups. Within a community there is a definite social hierarchy which is dictated by the position of an individual and the influence the individual has on others. The Alts live in a leaner hierarchy in which more than one individual may be dominant enough to dominate other members of lower rank. Typically there is a dominant male referred to as the Alpha male (**Fig. 7**). The Alpha male is the highest-ranking male who controls the group and maintains order during any disputes. In an Alt society the 'dominant male' does not always have to be the largest

or strongest male but rather the most manipulative and political male who can influence the goings on within a group. Male professors typically attain dominance through cultivating allies who will provide support for that individual in case of future ambitions for power and/or positions. The alpha male regularly displays by making his normally slim coat puffed up to increase view size and charge to look as threatening and as powerful as possible. This serves to intimidate other members in an attempt to hold on to power and maintain authority, and it may be fundamental to the alpha male's holding on to his status. Lower-ranking professors will show respect by making submissive gestures in body language or reaching out their hand while grunting. Female professors will occasionally show deference to the alpha male by presenting their hind-quarters.



**Fig. 6:** Typical very social feeding behaviour of professor Alt. While keen on vegetarian dishes Prof. Alt loves a glass of vegetarian drinks (especially wine) in nice often female company.



**Fig. 7:** Typical Prof. W. Alt grouping situations where alpha male is clearly visible (left: working group, alpha male identified by colour, right: ESMTB colleagues and friends, alpha male (ESMTB president) recognizable by standing).

Female professorships also have a hierarchy which is influenced by the position of a female individual within a group. In some university communities, the young females may inherit high status from a high-ranking professor father. The females will also form allies to dominate lower-ranking females. In contrast to males who have a main purpose of acquiring dominant status for access to mating privileges and sometimes violent domination of subordinates, females acquire dominant status for access to resources such as third-party funding. High-ranking females will often get first access to resources. In general, both genders acquire dominant status to improve social standing within a group.

It's often the females who choose the alpha professor (e.g. institute director, **fig. 8**). For a male professor to win the alpha status, he must gain acceptance from the females in the community. Females have to



**Fig. 8:** left: Prof. W. Alt teaches a potential female junior professor (after 2030) about the way of life; right: Wolfgang explains the world to female colleague at Kontaktseminar in Thuringia (around 1995, date not approved).







**Fig. 11:** The pictures show wild locations close to the working group nest of Prof. W. Alt at Kirschallee 1, Bonn.

### 3.2.2 Nest-building (group building)

Nest-building, sometimes considered as tool use, is seen in professoros who construct working groups consisting of brain-using non-professoros species. It forms an important part of behaviour, especially in the case of the newly-developed junior professoros. Nests consist of several connected rooms, supported on a strong foundation, and lined above with soft leaves, flowers, posters and twigs. Nests are typically built in existing institutes (**Fig. 11**) and may be located in groups.<sup>[23]</sup>

### 3.2.3 Empathy

Recent studies have shown that professoros engage in apparently [altruistic](#) behaviour within groups,<sup>[24][25]</sup> but are indifferent to the welfare of unrelated group members (**Fig. 12**).<sup>[26]</sup> However in the wild (especially in East-German universities) it has been shown that professoros have adopted an orphan coworker, sometimes ones that come from other unrelated working groups. And in some rare cases even male professoros have been shown to take care of abandoned infant non-professoros of an unrelated group, however in most cases they would normally kill the infant.<sup>[citation needed]</sup>



**Fig. 12:** (Junior) professor mother and baby

### 3.2.4 Communication

Professoros communicate in a manner similar to other humans, using beside emails vocalizations, hand gestures, and facial expressions (**Fig. 13**). Research into the professor brain (see **Fig. 9**) has revealed that professor communication activates an area of the brain that is in the same position as [Broca's area](#), a highly irrational center in the human brain.<sup>[28]</sup>



### 3.2.5 Laughter and smiling in professors

[Laughter](#) and smiling might not be confined or unique to non-professores. The differences between professors and non-professores laughter may be the result of adaptations that have evolved to enable professors to teach. Self-awareness of one's situation as seen in the [mirror test](#), or the ability to identify with another's predicament (see [mirror neurons](#)), are prerequisites for laughter, so professors may be laughing in the same way that non-professores do.



**Fig. 14:** Prof. Alt is often seen smiling (left and right). This indicates his joy about a newly discovered theorem or a new discovery in the history of his native environment Poppelsdorf.

Professores show laughterlike vocalizations in response to physical contact with students, colleagues and/or reviewers (**Fig. 14**). This is documented in wild (mainly full) and captive (especially junior) professors. Common professor laughter is not readily recognizable to non-professores as such, because it is generated by alternating inhalations and exhalations that sound more like breathing and panting. There are instances in which professors have been reported to have expressed joy. One study analyzed and recorded sounds made by human babies and adult professors when tickled. It found that although the professor's laugh was a higher frequency, the laugh followed a pattern similar to that of human babies and included similar facial expressions. Professores and non-professores share similar ticklish areas of the body, such as the armpits and belly. The enjoyment of tickling in professors does not diminish with age.[\[34\]](#)

See also: [Laughter in animals](#)

### 3.2.6 Sleep

Further information: [Sleep \(non-human\)](#)

The average sleep time in a 24-hour period of a professor in captivity is said to be 9.7 hours at night and up to 2.8 hours during the day (working time).[\[35\]](#)

### 3.2.7 Hobbies

Prof. W. Alt loves his piano, nature and his Förderverein Poppelsdorfer Geschichte (**Fig. 15**).



**Fig. 15:** Prof. Alt and his favourite hobby, the Förderverein Poppelsdorfer Geschichte.

## 4 References

Full references at online version of this article:

<http://de.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Wolfgang-Alt>

## 5 Further reading

1987-89: Grzimeks Enzyklopädie der Säugetiere und Professores (Herausgeber): Band 12: W. Alt

1990: Kürschners Deutscher Gelehrten-Kalender, Sonderband Prof. W. Alt

2007: WHO'S WHO and WHY: special edition on Prof. W. Alt

2009: The secrets, dreams and visons of Prof. W. Alt (ed. S. Freud, jun.)

2011: From counting numbers to being a Poppelsdorfer, by Prof. W. Alt

1993: Schmöckerstoff zum Thema Poppelsdorf, by Prof. W. Alt, H. Faber, C. Kleist, H. Uessem

## 6 External links

<http://www.theobio.uni-bonn.de/>

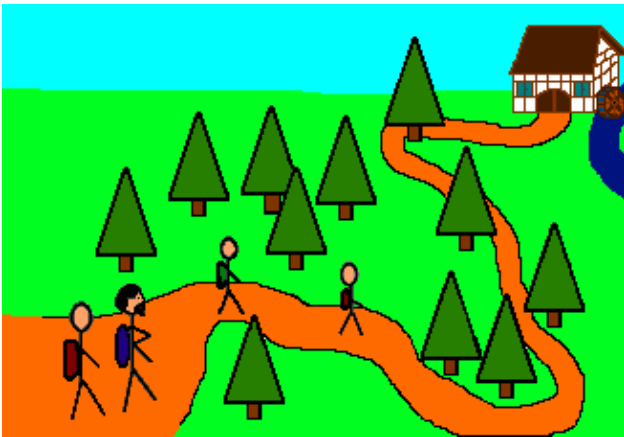
<http://www.poppelsdorfer-geschichte.de>

---

Author address: Andreas Deutsch, Center for Information Services and High Performance Computing (ZIH), Technische Universität Dresden, 01062 Dresden, Germany, [andreas.deutsch@tu-dresden.de](mailto:andreas.deutsch@tu-dresden.de)

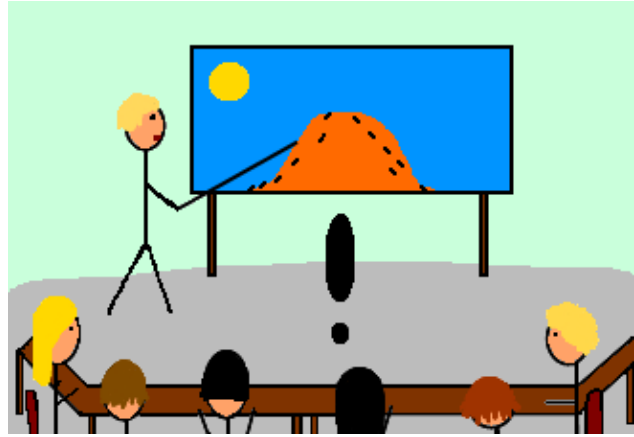
## A fairy tale<sup>1,2</sup>

Once upon a time, but not too long ago, there was a group of young and old, younger and older scientists, searching for wisdom. As anybody knows, the source of wisdom is infinite knowledge. To achieve this, the group set forth for a long and exhausting path into a remote valley to a remote mill in the remote German hills with the name “Rothaargebirge”<sup>3</sup>. Every year they set out to their quest, to debate and to meditate, so to approach their goal of infinite knowledge even a bit further. Once upon their journey, nothing would stop them from realizing their ambitious plans.



The voyage started in wagons of different kind, one smaller and slower than the other, until in the very end, only their own feet carried them onward. They toiled over stony streets, which reared up to hills under their feet. Their way led them over bare knolls, and the wind howled around their ears. They battled their way through dark and mighty forests, always aware of the danger of wild animals. Beautiful landscapes tried to detain the wanderers from their goal, but failed because of the iron will of the group. More than once, sweet smelling woodruff tried to lead the master of the group astray. Quietly murmuring rivulets invited the group to stay, revealing their treasures of stones and little, living animals. Once, a flock of sheep appeared, raising the appreciative call: “Ah, swarm dynamics”. And so, the old and wise master would stop to stay there for a while – quite a while, actually – making pictures for ensuing ages of the flock crossing the range.

But even this event was not fascinating enough to hinder the wanderers on their way. Together they spared no effort to handle this hard path, for a time of contemplation was awaiting them. In an enchanted old mill, overgrown by tendrils, encircled by swallows and guarded by an old man of the ministry, far beyond all hustle and bustle, a place was found, all quiet and calm.



There, in the distant realms, all work carried splendid ease, and new ideas came flying like the birds in spring. It was a time of listening and laughing, eating and thinking, often until it was dark. Chess was played, with pawns as high as a man’s knee, on black and white stones outside the mill and many a minute passed. Even the old shepherd dog Nepomuk enjoyed the groups’ sociability and warmed himself by their fire. In those moments, the sweet woodruff had to atone for letting the old and wise master spot it, because a wonderful punch from it was served. To the groups’ surprise, a raccoon was seen celebrating the happy arrival. But since its celebration took place inside a trash bin, it is more reasonable to assume that it was celebrating the arrival of food residue.

In the night, the bravest of the group set off to explore the mighty forests. In the darkness, when nothing could see them, they tried to hunt down some prey so to roast its meat over a fire the next evening. In a pitch black night they groped along, hoping for a little bit of luck, but, alas, in vain. Perhaps the animals were afraid of the detailed

<sup>1</sup>As with any fairy tale, there is some truth to it.

<sup>2</sup>Text: Julia Damaschek, Markus Knappitsch, Annelene Wittenfeld  
Translation: Annelene Wittenfeld  
Illustrations: Julia Damaschek

<sup>3</sup>word-by-word translation: red hair mountains

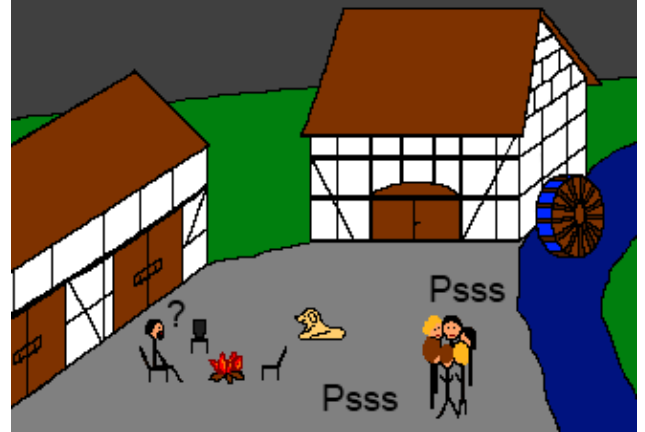
description of their territory, so they sought sanctuary on escaping. But the most important thing was the knowledge, which was acquired, again, to obtain wisdom. In this specific case, the new insight was clearly that at night it is very dark in the forest. Once the hunters demanded tribute from the mighty forest: Wood. They looked for it and found some, in small and in large pieces. On the next day, via knowledge and experiment, the group transformed the timber into coal.

Some of the group offered sacrifices, little stones, to the fairy of the lake nearby. To catch her attention, they let the stones dance on the surface of the water. Were they successful in their efforts? You have to ask the fairy herself, but she is close-mouthed, and never has spoken a word.

In the morning, there was a lot of activity, like the bustle in an anthill. Until the evening, they were showing each other new discoveries, discussing and expanding their knowledge, always bearing in mind the goal of complete wisdom. There were plenty of interesting themes to discuss. Starting from fragments of single cells, continuing with clusters of cells up to huge swarms of animals, and much, much more. But the devil is in the details. Knowing this, they discovered new ideas between the common knowledge and the concepts and experiences of their colleagues. But sometimes, one encounters something familiar . . .

Two and a half decades ago, the theoretical bi-

ology in Bonn was founded, which became a safe haven for many of those working at the junction of biology and mathematics. Such an important event may not elapse without laud, so a small part of the group engaged in a secret pact to create a festschrift, with contributions from all around the world. In this way, the idea was born.



After their educational time in distant contemplation, the group headed on its way back. Again, the mighty forest tried to hold them back playing all the force of nature, and sending heavy rains to hinder the passage. But in their newly found wisdom the wanderers foiled nature's trickiness, by making their way back on routes unbeknown.

And they lived happily ever after. Sometimes, you can still hear their laughter in the distant valley.

*David Kriesel*<sup>1</sup>

## Danksagung an die Theoretische Biologie

Seit einem Vierteljahrhundert gibt es die fachübergreifende Arbeitsgruppe „Theoretische Biologie“ in Bonn. Ein guter Zeitpunkt, um etwas zu tun, für das man eigentlich die ganze Zeit über Anlass hatte, aber dann doch zu selten verwirklicht hat: Danke sagen, und zwar für die ganz verschiedenen Stationen, die man selbst bei der Arbeitsgruppe erleben durfte.

Persönlich kenne ich die Arbeitsgruppe seit etwa 5 Jahren. Damals bin ich über mein Interesse am Schwarmverhalten mehr oder minder in den Dunstkreis der Arbeitsgruppe gestolpert – und habe mich in diesem auf Anhieb wohlgefühlt (ich kann mich noch erinnern, dass an meinem ersten Besuch dort Martin Bock neu war, und es Butterbrezeln gab – symptomatisch für die ganze Atmosphäre). Ich hatte damals noch keine Ahnung, wie lange ich dieser Atmosphäre treu tatsächlich bleiben würde.

Nachdem als Folge erster Gespräche meine Faszination für die biologische Seite des Schwarmverhaltens geweckt war, nahm ich am Pflingstseminar der Theoretischen Biologie teil – eine Institution, die ich so noch nicht gesehen hatte (in der Informatik gibt es keine Exkursions-Lehrveranstaltungen) und die mich einfach vollends für die Arbeitsgruppe eingenommen hat. Die unglaublich gelöste, entspannende Atmosphäre, in der man dort miteinander reden konnte, hat mich wirklich nachhaltig beeindruckt. Von diesem Seminar (und den Pflingstseminaren der folgenden Jahre) durfte ich sowohl persönliche Erinnerungen, als auch fachliche Prägung mitnehmen. Persönliche Erinnerungen durch die vielen Gespräche in der wunderschönen Oberlinspher Mühle – unvergessen

auch die Riesen-Ameisenkolonie, die Wolfgang Alt und ich fortan jedes Pflingstseminar besuchten. Fachliche Prägung durch die Tatsache, als dass ich mit Ablauf meines ersten Pflingstseminars derart von der Studieratmosphäre begeistert war, dass ich mein Nebenfach auf Biologie änderte. So kam es, dass ich im Umkreis der AG noch viel mehr Zeit verbrachte.

Es ging weiter mit Lehrveranstaltungen, wobei mich die unerschöpfliche Flexibilität und Offenheit gegenüber eigenen Ideen ein weiteres Mal beeindrucken sollten: So erlaubte mir Wolfgang Alt tatsächlich, als Praktikum eine echte Ameisenkolonie in einem Terrarium großzuziehen, und anschließend einen Simulator zu programmieren, der das Verhalten der Ameisen nachbildete. Bis heute ist diese Lehrveranstaltung eines der ganz großen Highlights in meinem Studium. Diese ganze Förderung durch die Theoretische Biologie ließ mich weit über mein Nebenfach hinaus fasziniert sein, und so kam es, dass ich sogar eine Diplomarbeit mit Wolfgang Alt als Prüfer schrieb – zwischen Informatik und Biologie.

Jede einzelne dieser Förderungen (und Forderungen) ist überhaupt nicht selbstverständlich. Wolfgang Alt hat es, solange ich es mitbekomme, immer verstanden, Personen ganz verschiedener Fachrichtungen zu versammeln (insbesondere in Institutionen wie im Pflingstseminar), ihnen zugehört, und sie ihre eigenen Ideen verwirklichen zu lassen.

Also möchte ich nun die Brücke zum Anfang schlagen und die Gelegenheit nutzen: *Danke*, Wolfgang Alt! Und *Danke* auch an diejenigen der Arbeitsgruppe und des Dunstkreises darum herum, die ich kennenlernen durfte. Das bedeutet mir viel, und ich hoffe noch auf viele weitere Pflingstseminare. Danke, dass ihr einen Informatiker in eure interdisziplinäre Runde aufgenommen habt!

---

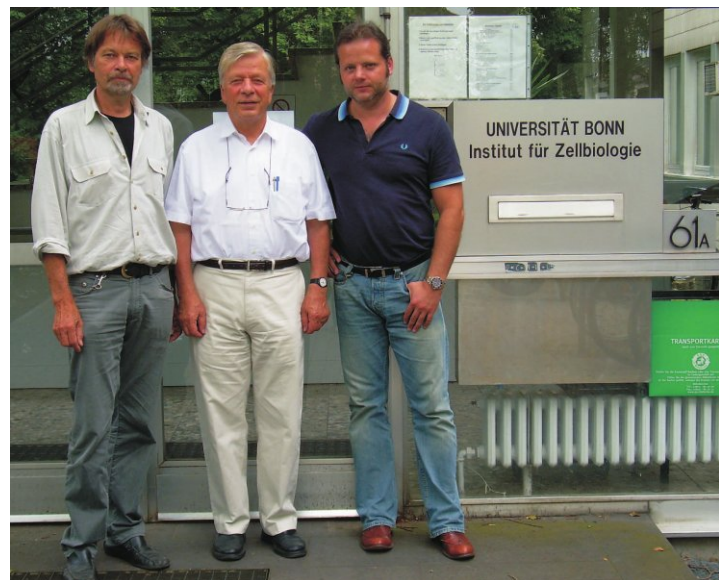
<sup>1</sup>Adresse: Universität Bonn, Institut für Informatik 1, Friedrich-Ebert-Allee 144,  
53113 Bonn, Germany, [mail@dkriesel.com](mailto:mail@dkriesel.com)

*Volker Herzog<sup>1,2</sup> und Gregor Kirfel<sup>1</sup>*

## 22 Jahre wissenschaftlicher Austausch zwischen Zellbiologie und Theoretischer Biologie

Vor 25 Jahren wurde Wolfgang Alt auf die Professur für Theoretische Biologie an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn berufen und seit mehr als 22 Jahren ist er häufiger Gast im Institut für Zellbiologie. Daraus ergaben sich zahlreiche Gelegenheiten zu Diskussionen aktueller Fragen aus der Biologie der Zelle, die sich bald auf die Motilität und Migration von Zellen *in vitro* und *in situ* konzentrierten, zu deren exakten Beschreibung es damals noch keine Methoden gab. Das Zusammen-

treffen mit Wolfgang Alt war daher ein Glücksfall, denn es führte zur Entwicklung einer Methode zur Computer-assistierten Bewegungsanalyse (SACED), mit der verschiedene Parameter, unter anderem die Dynamik der Zell-Lamellen, quantifiziert werden konnte. Die Methode wurde erstmals zur Bewegungsanalyse von Epithelzellen der humanen Epidermis (Keratinocyten) angewendet und resultierte in einer Publikation, die weltweit beachtet wurde [1], sowie in teils hervorragenden Dissertationen und Diplomarbeiten. Die Methode fand Eingang und Anwendung in zahlreichen anderen Labors und es folgte eine ganze Reihe weiterer Publikationen im Institut für Zellbiologie und in der Theoretischen Biologie, die maßgeblich auf dieser Methode basierten.



Von links: Wolfgang Alt, Volker Herzog und Gregor Kirfel,  
Foto von Elisabeth Kraemer.

Eine andere, sehr stimulierende Zusammenarbeit ergab sich im Rahmen eines Arbeitskreises „Lebentstehung“, der sich aus Professoren und Dozenten aus Biologie, Physik, Philosophie, Theologie und Mathematik vertreten durch Herrn Prof. Alt zusammensetzt. Der Naturwissenschaft war die Erforschung des Lebensbeginns lange Zeit unzugänglich, es fehlten dafür die zukunftsweisenden Konzepte, die wissenschaftlich-analytischen Methoden und die entscheidenden instrumentellen Voraussetzungen. Angesichts der Erkenntnis-

Explosion zur Lebentstehung in Zellbiologie, Biochemie und Molekularbiologie, die zurzeit in den Errungenschaften der „Synthetischen Biologie“ gipfelt, haben wir den Versuch unternommen, ein interdisziplinäres Verständnis darüber zu schaffen, was zwischen dem Urknall und dem Auftauchen der ersten Einzeller etwa 10 Milliarden Jahre später geschah und wie es sein konnte, dass aus toter Materie die belebte Natur in all ihrer Komplexität entstand. Das Spannungsverhältnis zwischen verschiedenen Wissens- und

<sup>1</sup>Adresse: Universität Bonn, Institut für Zellbiologie, Ulrich-Haberland-Straße 61A, 53121 Bonn, Germany

<sup>2</sup>herzog@uni-bonn.de



Forschungsgebieten brachte es mit sich, dass die Diskurse von hohem Niveau anregend, teilweise aber auch aufregend waren. Der Anspruch wuchs, als wir beschlossen, das Ergebnis unserer Diskussionen in Buchform zu veröffentlichen. Zu Beginn standen der Begeisterung über experimentelle Ansätze und über die derzeitige Erkenntnis-Explosion sowohl die philosophische Erkenntnis gegenüber, niemals alles wissen zu können, als auch die religiöse Überzeugung, dass die Evolution des Lebens eines Schöpfers bedurfte. Am Schluss fanden wir zu einer Synopsis, die zeigt, dass die Diskussionen bei jedem Beteiligten zu einem Erkenntnisgewinn beigetragen haben, die den Leser an einer der fruchtbarsten Forschungsaktivitäten teilhaben lässt. Daran hat das Mitwirken von Herrn Professor Alt und indirekt auch seiner Mitarbeiter einen erheblichen Anteil. Das im Oktober 2010 fertig gestellte Buch ist eins der erfreulichsten Ergebnisse einer über 22-jährigen, zwar lockeren, aber dennoch überaus stimulierenden und fruchtbaren Zusammenarbeit.

In diesem Jahr feiert die Theoretische Biologie ihr 25-jähriges Jubiläum. Herr Prof. Alt und die Theoretische Biologie sind in dieser Zeit zu einer Institution geworden. Wir gratulieren und danken für die Bereicherung, die diese Zeit gemeinsamer Aktivitäten gebracht hat. Die nachfolgende Arbeit (Anm. d. Hrsg.: auf Seite 79) ist Herrn Professor Alt und der Theoretischen Biologie gewidmet.

#### Literatur:

- [1] B. Hinz, W. Alt, C. Johnen, V. Herzog, H.-W. Kaiser. Quantifying lamella dynamics of cultured cells by SACED, a new computer-assisted motion analysis. *Experimental Cell Research* 251:234–243, 1999.
- [2] W. Alt, U. Eibach, V. Herzog, S. Schleim, and G. Schütz. *Lebensentstehung und künstliches Leben: Naturwissenschaftliche, philosophische und theologische Aspekte der Zellevolution*. V. Herzog (Hrsg.), Die Graue Edition, Zug (Schweiz), 405pp., 2010.

\*\*\*\*\*

## Christoph Möhl<sup>1</sup>

### Wandernde Zellen – Als Diplomand in der Theoretischen Biologie

Ich lernte Wolfgang und seine Arbeitsgruppe, die Theoretische Biologie, schon früh während meines Grundstudiums in Bonn kennen. In der familiären und sehr entspannten Atmosphäre dieser Gruppe habe ich mich damals schon sehr wohl und gefühlt. Hier war man auch als „kleiner Student“ keine kleine Nummer, wie es bei anderen Arbeitsgruppen teilweise normal war. Hier wurde zunächst jeder mit ehrlichem Respekt behandelt, ganz egal wie viel man auf seinem Lebenslauf vorzuweisen hatte oder wo man herkam.

Als ich mich gegen Ende meines Studiums für ein Diplomarbeitsthema entscheiden musste, entschloss ich mich nach einigem hin- und herüberlegen, bei Wolfgang anzufragen, ob ich bei ihm „etwas mit Zellmigration“ (Zellwanderung) machen könnte.

Er war sehr erfreut über meine Anfrage und sagte mir, dass er eigentlich schon seit einiger Zeit einen Diplomanden zu diesem Thema suchen würde, aber dass sich bisher noch niemand gefunden hätte. Allerdings hatte ich nie eine derartige Stellenausschreibung auf seiner Webseite gefunden. „Manchmal muss man einfach ein wenig Geduld haben, und die Dinge ergeben sich ganz von alleine“, sagte er mir damals sinngemäß. Eine Grundeinstellung von Wolfgang, wie ich mit der Zeit feststellen sollte. Das Prinzip der Selbstorganisation ist nicht nur zentraler Gedanke seiner mathematischen Modelle, sondern so etwas wie seine Lebensphilosophie. Dass sich die Dinge nicht immer von selber ordnen wird ihm zwar täglich in seinem eigenen Büro vor Augen geführt, aber Ausnahmen bestätigen bekanntlich die Regel. Das Arbeitszimmer teilte ich mir damals mit Andreas Dötsch, den ich schon seit dem ersten Semester kannte, Matthias Sonntag und zu Anfang auch Andreas Hilboll. Etwas später kam auch David Hecker dazu. Gemeinsam und doch jeder für sich werkten wir an unseren Diplomarbeiten herum und hatten zwischendurch auch immer mal wieder einigen Spaß. Als „Vorzimmerdamen“ von Wolfgangs Büro waren wir so etwas wie der zentrale Ort der Theoretischen Biologie und bekamen re-

---

<sup>1</sup>Adresse: European Molecular Biology Laboratory, Cell Biology and Biophysics, Meyerhofstrasse 1, 69117 Heidelberg, Germany, moehl@embl.de

gelmäßig Besuch von den anderen Kollegen. Da Wolfgang uns alle erdenkliche Freiheit gab, war das Arbeiten nicht immer ganz zielgerichtet; da man aber sehr eigenständig arbeitete, war der Lerneffekt umso größer.

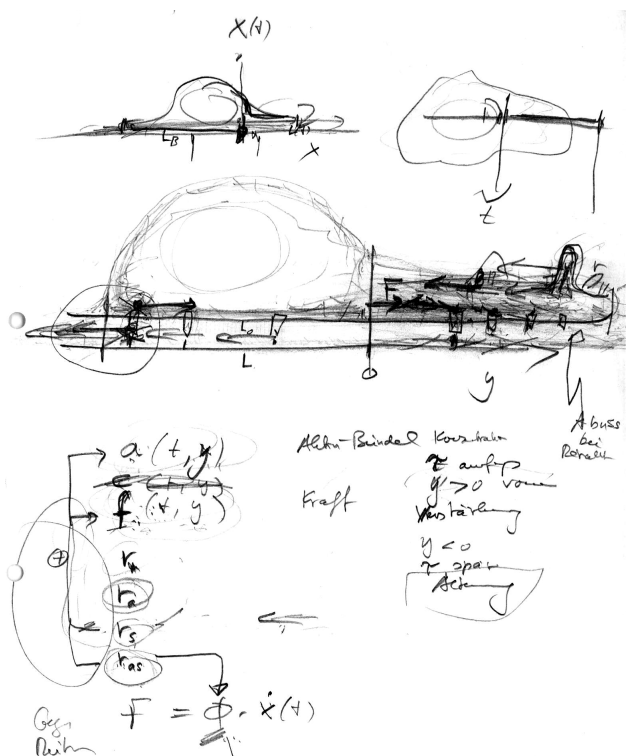


Abbildung 1: Das Modell einer migrierenden Zelle, Wolfgangs erste Skizze zu Beginn meiner Diplomarbeit.

Meine Aufgabe war es, ein schon existierendes mathematisches Modell einer migrierenden Zelle um eine wesentliche Komponente, die Adäsionsdynamik, zu erweitern. Das Modell war zu dieser Zeit (2004) schon ziemlich lange auf dem Markt. Es war das erste Mal in einer Veröffentlichung Anfang der 80er Jahre (!) von Wolfgang zusammen mit Micah Dembo beschrieben worden [1]. Dennoch war es innerhalb der biologischen Community alles andere als akzeptiert, wie ich später feststellen musste. Warum? Erstens fehlten experimentelle Belege. Zweitens entsprach es nicht der Gedankenwelt eines „normalen“ Zellbiologen. Die Zellmigrations-Community ging hauptsächlich der Frage nach, über welche biochemischen Signalkaskaden die Wanderung der Zellen kontrolliert wird. Kurz gesagt: Welches Gen ist für welchen Effekt verantwortlich? Wolfgangs Modell folgte dagegen rigoros einem physikalischen Ansatz: Wie kann man die Fortbewegung einer Zelle anhand der dynamischen vis-

koelastischen Eigenschaften ihres „Motors“, des kontraktiven Aktin-Myosin-Netzwerkes erklären? Das Interessante war nun, dass sich die theoretische Zelle trotz des relativ simplen Modells im Computer selbstständig polarisierte und anschließend fortbewegte. Und das alles ganz ohne biochemische Signalsteuerung. Angenommen das Modell würde stimmen, hieße das: Viele biochemische Signalkaskaden sind nicht essentiell notwendig für die Zellmigration, sondern sie sind wohl im Laufe der Evolution als „Extras“ hinzugekommen, um die Zelle z.B. gezielt in eine bestimmte Richtung zu lenken. Die Signalproteine Rho und Rac (die zwei bekanntesten Regulatorproteine für Zellmigration) wären demnach quasi zum Navi der Zelle degradiert. Ganz praktisch, wenn man es hat – es geht aber im Prinzip auch ohne.

Unnötig zu erwähnen, dass diese Theorie bei Zellbiologen, von denen die meisten nichts anderes taten als zelluläre Signalkaskaden aufzuschlüsseln, nicht gerade auf offene Ohren stieß. Ich war selbst skeptisch, schließlich basierten unsere Ergebnisse nur auf Simulationen. In Wahrheit konnte es natürlich auch ganz anders sein. Daher beschloss ich, für meine anschließende Doktorarbeit Wolfgangs Gruppe zu verlassen und echte migrierende Zellen am Mikroskop zu untersuchen. Einer meiner Betreuer versicherte mir damals selbstbewusst: „Mit deiner Doktorarbeit werden wir dieses Modell eindeutig widerlegen können!“ Was jedoch nicht geschah – vielmehr das Gegenteil war der Fall.

Mit modernen fluoreszenzmikroskopischen Methoden kann man heute physikalische Parameter wie den internen Stress im Aktin-Myosin-Netzwerk oder auch die kontraktiven Kräfte messen, die die Zelle auf Ihre Umgebung ausübt (Das sind zwei der Größen, die in dem Modell eine zentrale Rolle spielen). Zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigen immer klarer, dass Wolfgangs und Micah Dembos Migrationsmodell im Kern richtig ist. Vor einigen Wochen ist eine Veröffentlichung erschienen, in der verschiedene Zellmigrationsmodelle gegenübergestellt und mit aktuellen Messungen verglichen werden [2]. Das „Kontraktionsmodell“, das im Wesentlichen Wolfgangs Ansatz entspricht, funktioniert auch hier ganz ohne Signalkaskaden. Die Zelle wandert, hat aber eine untypische und auch instabile Form. Integriert man nun die bekannten Rho/Rac Signalketten, nimmt die Zelle die typische Form an, die

man aus mikroskopischen Untersuchungen kennt. Aber die Fortbewegung funktioniert wie gesagt auch ohne dieses Extra.

Während biophysikalische Ansätze mittlerweile nicht nur akzeptiert, sondern sogar ziemlich angesagt sind, war Wolfgang damals Anfang der 80er Jahre seiner Zeit noch 30 Jahre voraus. Bemerkenswert ist dabei, dass zu dieser Zeit noch keine Mikroskopietechniken vorhanden waren, um die Dynamik des Aktin-Netzwerks in der lebenden Zelle direkt beobachten zu können. Es hat also, neben nüchternem mathematischen Denken, auch eine große Portion Phantasie gebraucht, um ein solches Modell zu entwickeln. Umso erfreulicher ist es, dass sich anhand harter Messdaten langsam aber sicher herausstellt: Es ist nicht nur eine schöne Vorstellung, es stimmt tatsächlich auch.

*Literatur:*

- [1] W. Alt & M. Dembo. A contraction-disassembly model for intracellular actin gels. *Lecture Notes in Mathematics* 1017:1–9, 1983.
- [2] C.W. Wolgemuth, J. Stajic, A. Mogilner. Redundant mechanisms for stable cell locomotion revealed by minimal models. *Biophysical Journal* 101:545, 2011.

\*\*\*\*\*

**Des Rätsels Lösung –  
The Fibonacci code**

1 = A	34 = H	987 = O	28657 = V
2 = B	55 = I	1597 = P	46368 = W
3 = C	89 = J	2584 = Q	75025 = X
5 = D	144 = K	4181 = R	121393 = Y
8 = E	233 = L	6765 = S	196418 = Z
13 = F	377 = M	10946 = T	
21 = G	610 = N	17711 = U	25 = 25

\*\*\*\*\*

**Markus P. Knappitsch<sup>1</sup> und  
Gerhard Chr. Bukow<sup>2</sup>**

**Ein interdisziplinärer Brückenschlag:  
Arbeitskreis Wissenschaftstheorie der  
Biologie und Bionik**

Seit nunmehr 25 Jahren verkörpert Wolfgang Alt die Theoretische Biologie in Bonn. In dieser Rolle ist es ihm stets gelungen, Menschen unterschiedlichster akademischer Herkunft zusammenzubringen, und ihnen vielfältige Möglichkeiten für spannende Diskussionen und ertragreiche Zusammenarbeit zu bieten. Interdisziplinarität lag ihm als eine Schlüsselkompetenz in der Theoretischen Biologie stets am Herzen.

Der Arbeitskreis zur Wissenschaftstheorie der Biologie und Bionik setzte an diesem Punkt an. Wir sind der Meinung, dass interdisziplinäre Arbeit an den konzeptuellen Grundlagen der theoretischen Biologie nicht nur nötig, sondern auch möglich und ertragreich ist.

In entspannter Atmosphäre fanden daher über ein halbes Jahr hinweg in regelmäßigen Abständen Treffen statt, bei denen grundlegende Konzepte der Biologie und Bionik ausgiebig diskutiert wurden. Der Fokus lag insbesondere auch auf der Frage inwieweit wissenschaftstheoretische Probleme der Biologie auch für die Bionik von Bedeutung sind.

Der Teilnehmerkreis war sehr breit gestreut: neben Biologen, Philosophen, Physikern und Mathematikern waren Informatiker und auch Germanisten beteiligt. Jede Sitzung wurde 2009 im Rahmen eines speziellen Themas abgehalten:

- April:* Die Rolle von Simulationsexperimenten
- Mai:* Zur Geschichte der Bionik
- Juni:* Funktionalität in Natur und Technik
- Juli:* Emergenz und Innovation
- August:* Evolution vs. Optimierung
- September:* Konstruierbarkeit bionischer Systeme
- Oktober:* Interaktion zwischen biologischen und technischen Systemen

<sup>1</sup>Adresse: Universität Münster, Institut für Numerische und Angewandte Mathematik, Orleansring 10, 48149 Münster, Germany, markus.knappitsch@wwu.de

<sup>2</sup>Adresse: Universität Magdeburg, Institut für Philosophie, Theoretische Philosophie/Philosophie des Geistes, Zschokkestraße 32, 39104 Magdeburg, Germany, bukow@ovgu.de

Zunächst einmal wollten wir uns für die Konzentration auf Konzepte in der Theoretischen Biologie stark machen. Selbstorganisation, Emergenz, Funktion, Autopoiesis, Rückkopplung – Konzepte wie diese sind häufig die Bausteine einer biologischen Theorie und bilden ihr Fundament. Damit dieses Fundament nicht zum schwächsten Glied in der Konstruktion wird, muss es ausreichend beachtet und gepflegt werden. Doch wer nimmt sich im Zeitalter des „publish or perish!“-Mottos einer solch undankbaren Aufgabe an?

Zum einen bedarf es hierzu eines großen Maßes an Muße und Leidenschaft. Zum anderen sollte neben einem gesunden Interesse an begrifflicher Arbeit auch die Bereitschaft vorhanden sein, bestehende Konzepte und Theorien niederzureißen, um Neues zu errichten.

Diese Forderungen entbinden jede Fachwissenschaft für sich allein genommen bereits von dieser Aufgabe. Sofern man Leidenschaft hier sicher noch häufig anzufinden vermag, ist das mit der Muße schon wieder so eine Sache. Begriffliches Interesse findet man allenfalls bei philosophisch interessierten Kollegen, selten jedoch in den zahlreichen Artikeln in Fachzeitschriften. Die Formulierung „Wir möchten Bestehendes niederreißen, um Neues zu errichten“ scheint ebenfalls eher in einen Action-Film aus Hollywood zu passen, als in einen DFG Antrag.

Ist die Arbeit an den Konzepten, die Arbeit am Fundament heute nicht mehr möglich, weil niemand mehr zuständig ist? Oder gar deshalb, weil sich einfach niemand mehr zuständig *fühlt*? Neben den theoretischen Schwierigkeiten konzeptueller Arbeit stellen sich also auch Probleme innerhalb des heutigen Wissenschaftsbetriebs. Vier dieser Themengebiete stellen wir nun kurz dar. Bei dieser Darstellung liegt uns die Anschaulichkeit und Zugänglichkeit mehr am Herzen als die möglichst erschöpfende Behandlung. Für tiefergehende Einblicke verweisen wir den interessierten Leser auf die angegebene Literatur.

### 1. *Funktionalität in Natur und Technik*

Im Alltag scheut man sich nicht, technischen Gegenständen Funktionen zuzuschreiben. Dass es die Funktion eines Nussknackers ist Nüsse zu knacken, wird wohl kaum jemand ernsthaft bezweifeln. Auch dass die Funktion eines Staudammes darin besteht, Wasser zu stauen, wird Nie-

manden überraschen. Wie allerdings steht es um den Funktionsbegriff in der Biologie? Und gibt es Funktionen auch in der Physik?

Zunächst ein Beispiel aus dem Reich der Tiere. Biber sind dafür bekannt, künstliche Teiche anzulegen, indem sie kleine Bäche aufstauen. Der erhöhte Wasserstand bietet dem Biber Sicherheit und Nahrung. Die Tiere errichten zu diesem Zweck kleine Dämme aus Zweigen und Ästen, die sie geschickt miteinander verflechten. Es scheint klar, dass man hiermit dem Biberdamm die Funktion zuschreiben kann, Wasser zu stauen - zu diesem Zwecke wurde er immerhin vom Biber gebaut.

Nun ist es denkbar, dass ein nahezu baugleiches Objekt auch zufällig hätte entstehen können. Starke Regenfälle hätten etwa loses Gestein von den Böschungen eines Baches mitspülen können, bis diese, zum Beispiel, an einem Stein hängen bleiben. Im Laufe der Zeit könnten sich weitere Äste und Zweige in dieser Barriere verfangen, bis eine Art „künstlicher Biberdamm“ entstanden wäre. Würden wir von diesem Objekt noch immer behaupten, es habe die Funktion, Wasser zu stauen? Vermutlich nicht.

Worin also liegt der Unterschied zwischen dem Damm des Bibers, und dem zufällig durch physikalische Gegebenheiten entstandenem? Ein teleologisches Argument könnte hier etwa Eingang finden. Schließlich hat der Biber beim Dammbau das Stauen des Wassers quasi intendiert - Wasser zu stauen ist der gewünschte Zweck des Objektes, und damit in gewisser Weise der Grund, warum es überhaupt existiert, ganz im Gegensatz zum zufällig entstandenen dammähnlichen Objekt.

Während ein solches Argument auf den ersten Blick recht schlüssig und einleuchtend wirkt, erweist es sich bei genauerer Analyse als recht problematisch. Wenn es die Funktion einer Beinprothese ist, dem Träger das Laufen zu ermöglichen weil dies schließlich der Zweck dieses Gegenstandes ist - ist es dann auch die Funktion des natürlichen Beines? Wenn ja, wer intendiert dort diese Funktion? Zweckgerichtetheit scheint in diesem Kontext doch stets ein handelndes Subjekt vorauszusetzen – doch wer sollte das sein im Falle eines Körperteils?

Dieses Beispiel führt uns zu folgendem Gedanken: Zwei Objekten, die in dem Sinne funktional

äquivalent sind, dass beide in einem System dieselbe Aufgabe erfüllen, würde man demnach im einen Fall eine Funktion zusprechen (Prothese) im andern Fall hingegen nicht (Bein). Damit wäre der Funktionsbegriff ein rein technischer, und seine Verwendung in funktionalen Erklärungen in der Biologie nicht zulässig. Will man also nicht auf so bequeme Formulierungen wie „Das Organ X hat die Funktion Y“ verzichten, muss man die teleologische Komponente als Charakteristikum des Funktionsbegriffes ablehnen. Gerade das allerdings macht doch technische Konstruktionen aus: Sie werden zu einem bestimmten Zweck erschaffen, damit sie eine Funktion erfüllen, die ein Konstrukteur ihnen zugedacht hat.

Führt dies nun zu einem Dilemma? Muss man auf den Funktionsbegriff entweder in der Technik (und somit auch in der Bionik) oder in der Biologie verzichten? Alternativen zur teleologischen Auffassung von Funktion gibt es durchaus. 1975 schreibt Robert Cummins in seinem bekannten Essay *Functional Analysis*:

*x* functions in *s* as a  $\phi$  (or: the function of *x* in *s* is to  $\phi$ ) relative to an analytical account *A* of *s*'s capacity to  $\psi$  just in case *x* is capable of  $\phi$ -ing in *s* and *A* appropriately and adequately accounts for *s*'s capacity to  $\psi$ , in part, appealing to the capacity of *x* to  $\phi$  in *s* [3].

Ein Standardbeispiel zur Illustration dieser formalen Definition ist das folgende:

Das Herz funktioniert in einem Hund als Blutpumpe ([eine] Funktion des Herzens eines Hundes ist es, Blut zu pumpen) bezüglich einer physiologischen Analyse der Fähigkeit des Hundes, seine peripheren Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, genau dann, wenn es im Hund Blut pumpen kann und die physiologische Analyse der Versorgung der peripheren Gewebe zur angemessenen und hinlänglichen Beschreibung auf die Fähigkeit des Herzens, Blut zu pumpen, zurückgreift [1].

Eine solche Auffassung von Funktion ist allerdings auch auf die Begriffe der Physik anwendbar, und somit nicht spezifisch biologisch. Ferner wäre eine Konsequenz, dass im obigen Biberdamm-Beispiel sowohl der Damm des Bibers, als auch das zufällig

entstandene Pendant die Funktion hätten, Wasser zu stauen - eine Tatsache, die man nur ungern akzeptieren würde. Zahlreiche weitere Versuche<sup>3</sup> wurden unternommen, den Funktionsbegriff angemessen zu explizieren, doch eine konsistente, zufrieden stellende Charakterisierung von Funktion konnte bisher nicht angegeben werden. Der Funktionsbegriff bietet daher weiterhin viel Stoff für ausgedehnte Diskussionen.

## 2. Emergenz

Der Emergenzbegriff ist bis heute philosophisch brisant, und erhitzt bei Debatten häufig die Gemüter. Trotz oder gerade wegen dieser Brisanz erfreut sich der Begriff großer Beliebtheit in vielen Bereichen der aktuellen Forschungslandschaft. Wir wollen nicht in diese schwierige Diskussion einsteigen, sondern vielmehr darstellen, welche Probleme sich bei der Portierung emergenter Phänomene aus dem Reich der Biologie in den Bereich der Technik ergeben. Für Interessierte verweisen wir auf die hervorragende Monographie [9].

Der Begriff Emergenz (lat. emergere: auftauchen, hervorkommen, sich zeigen) bezeichnet das spontane Auftreten neuartiger Strukturen und/oder Eigenschaften auf der Makroebene eines Systems auf der Grundlage von dessen Mikrozuständen. Dessen Ursprung ist im Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts zu suchen. Charles Dunbar Broad, einer der Hauptvertreter des Britischen Emergentismus, gibt folgende Charakterisierung von Emergenztheorien an:

Emergent Theories. Put in abstract terms the emergent theory asserts that there are certain wholes, composed (say) of constituents *A*, *B*, and *C* in a relation *R* to each other; that all wholes composed of constituents of the same kind as *A*, *B*, and *C* in relations of the same kind as *R* have certain characteristic properties; that *A*, *B*, and *C* are capable of occurring in other kinds of complex where the relation is not of the same kind as *R*; and that the characteristic properties of the whole *R*(*A*, *B*, *C*) cannot, even in theory, be deduced from the most complete knowledge of the properties of *A*, *B*, and *C* in isolation or in other wholes which are not of the form *R*(*A*, *B*, *C*). The mechanistic

<sup>3</sup>etwa der evolutionäre-ätiologische Versuch von Larry Wright

theory rejects the last clause of this assertion [2].

Zwei Charakteristika emergenter Eigenschaften werden hier bereits deutlich: zum einen sollen diese irreduzibel sein (dies sichert die Neuartigkeit), zum anderen deterministisch (andernfalls wäre das Auftreten solcher Eigenschaften willkürlich). Geht man weiterhin von einer naturalistischen Grundhaltung Broads aus, so erkennt man ihn als einen ersten Vertreter des schwachen Emergentismus.

Auch heute noch bezeichnet man weitläufig Eigenschaften eines Systems als emergent, wenn diese spontan auftreten, unvorhersagbar aber doch deterministisch sind, und sich als irreduzibel erweisen. Damit ist gemeint, dass man die Eigenschaft vor ihrem erstmaligen Auftreten nicht hätte vorhersagen können (dies sichert die Neuartigkeit der Eigenschaft), und dass sie sich nicht durch die Zurückführung auf die Eigenschaften der beteiligten interagierenden Komponenten erklären lässt. Insbesondere legt dies nahe, dass nicht nur die Systemkomponenten an sich, sondern auch deren Beziehung zueinander eine zentrale Rolle spielen.

Zunächst fällt auf, dass dies eine rein negativ-kritische Umschreibung von Emergenz ist, die uns eigentlich nur sagt, was eine emergente Eigenschaft eben nicht ist: sie ist nicht vorhersagbar, und nicht reduzierbar. Es ist fraglich, ob das die richtige Richtung für eine Begriffsexplikation darstellt, die dieses Konzept für die Wissenschaften nutzbar machen will. Viele biologische Systeme fordern die Verwendung eines solchen Emergenzbegriffes nahezu heraus. Oft sind Systemeigenschaften nicht auf Eigenschaften der Systemkomponenten reduzierbar. Ein Beispiel bilden hier sicherlich soziale Insekten wie Termiten, Bienen oder Ameisen, deren kollektive Leistungen weit über die Fähigkeit des einzelnen Individuums hinausgehen.

Ein Beispiel für Emergenz aus dem Bereich der sozialen Insekten ist die Konstruktion komplizierter Belüftungssysteme in Ameisenbauten. Der Bau dieser Systeme geschieht rein selbstorganisiert, denn kein Mitglied der Kolonie verfügt über einen „Bauplan“ oder eine wie auch immer geartete Konstruktionsvorschrift für das Gesamtwerk. Allein durch die Nutzung lokaler Information gelingt

es den Ameisen die komplexen Röhrensysteme fertigzustellen.

Einzelne Ameisen sind nicht in der Lage, eine solche Arbeit zu verrichten (und dies ist kein Problem mangelnder Zeit). Die Entstehung derartiger Belüftungssysteme ist also unvorhersagbar und irreduzibel, und damit aus obiger Sicht eine emergente Eigenschaft des Systems Ameisenkolonie. Im Folgenden setzen wir voraus, dass emergente Eigenschaften in biologischen Systemen existieren, und diese auch für uns erkennbar sind. Wir nehmen weiterhin an, dass es uns möglich ist, die relevanten Komponenten und ihre Beziehungen zueinander ausfindig zu machen. Reicht dies aus, um eine solche emergente Eigenschaft im bionischen Sinne technisch nutzbar zu machen? Zwei Einwände lassen sich dagegen hervorbringen.

1. Bei der Portierung einer emergenten Eigenschaft in der Bionik ist es unser Ziel, diese in einem funktionalen Sinne zu reproduzieren. Die Unvorhersagbarkeit ist damit nicht mehr gegeben, denn wir wissen dann (hoffentlich) natürlich nur all zu gut, was in dem technisch konstruierten System geschehen wird. Unvorhersagbarkeit ist aber bei allen gängigen Emergenzkonzeptionen eine Schlüsseleigenschaft. Es erscheint allerdings höchst inkonsequent, die Eigenschaft eines etwa biologischen Systems emergent zu nennen, die entsprechende wirkungsanaloge Eigenschaft im bionischen System hingegen nicht. Emergenz scheint damit per Definition nicht portierbar zu sein – es sieht vielmehr danach aus, als könnten wir lediglich deren Effekte nachahmen.
2. Ein ähnliches Problem ergibt sich für die Irreduzibilität. Angenommen, wir könnten alle relevanten Komponenten und deren Beziehungen zueinander identifizieren (und das sollte nötig sein, um eine emergente Eigenschaft technisch nutzbar zu machen) – wäre dies nicht bereits eine Form der Reduktion? Allgemeiner: Setzt technische Reproduzierbarkeit eine Reduktion in dem Sinne voraus, dass wir zunächst sämtliche Wirkungskomponenten im biologischen System identifizieren müssen, um ihnen Entsprechungen im technischen System gegenüber zu stellen? Emergente Eigenschaften scheinen damit wegen ihrer Irreduzibilität dem bionischen Prozess nicht zugänglich zu sein.

Es scheint daher, als wären emergente Eigenschaften nicht portierbar. Und sind sie es doch, so fallen sie quasi per Definition aus unserem konzeptionellen Rahmen. Ist es daher eigentlich noch sinnvoll, von emergenten Eigenschaften zu sprechen? Eine mögliche Lösung des Problems wäre eine begriffliche Trennung zwischen *wirklich* emergenten Eigenschaften, etwa in biologischen Systemen, und ihren Portierungen in andere Systeme.

### 3. Die Rolle von Simulationsmodellen

Schauen wir in den heutigen Alltag eines theoretischen Biologen, so ist er womöglich im Zeitalter der elektronischen Datenverarbeitung häufiger mit der Arbeit an der Vervollständigung von Simulationen als mit der Arbeit am „realen“ Versuchsobjekt beschäftigt. Sogar das Laborexperiment, bei dem reale Versuchsobjekte in simulierter Umgebung manipuliert und beobachtet werden, kann in den Hintergrund treten. Das Simulationsmodell ist ein Werkzeug des Biologen, um Entitäten (Dinge oder Systeme) experimentell untersuchen und beeinflussen zu können, ohne jedoch die Unlänglichkeiten realer Versuchsaufbauten und System- oder Umweltbedingungen (bspw. Zeitkosten) kaufen zu müssen. In der Regel sollen so Erkenntnisse aus der Simulation, wie im Laborexperiment auch, auf reale und potentiell reale Systeme übertragen werden.

Mit dieser kurzen Alltagsbeschreibung sind eine Vielzahl technischer, theoretischer und praktischer Probleme implizit benannt worden, die wir nun in gebotener Kürze betrachten wollen. Dabei handhaben wir „Modell“ und „Experiment“ locker ohne nähere Unterscheidung und wollen aus Gründen der theoriebeladenen Beobachtung annehmen, dass in jedem Experiment auch modelliert wird und vice versa. Die aus der Praxis eingeführte Trennung zwischen dem realen und simulierten Versuchsobjekt und Versuchsaufbau lässt vermuten, dass es sich um zwei verschiedenartige Experimentalsysteme handelt. Diese These wollen wir prüfen. Dazu ist es nötig, Ziele und Vorgehensweisen des Realexperiments und des Simulationsexperiments zu beleuchten.

Nehmen wir an, dass die Umweltbedingungen (also der Lebensraum) einer bestimmten Spezies simuliert werden soll, wobei z.B. in (semi-) ariden die Witterungsbedingungen und die geologische Oberflächenstruktur entscheidend zusam-

menhängen. Dabei sollen auch die Organismen selbst mit ihren Reaktionen auf sich verändernde Umweltbedingungen simuliert werden. Vereinfacht gesagt, beeinflusst die Oberflächenstruktur die Versickerungstiefe des Wassers und somit die für Pflanzen und Tiere auffindbaren Wasserreservoirs. Soll dieses Reservoir simuliert werden, müssen zwei noch nicht gänzlich erforschte Faktoren berücksichtigt werden: die Dynamik der Wolkenentstehung und der Niederschlagsmengen, sowie die gesamte relevante Oberflächenstruktur. Dabei muss ein sinnvolles Zeitintervall für die Untersuchung gewählt werden, um dem Lebenszyklus der Tier- und Pflanzenwelt gerecht zu werden.

Aus Gründen der Vereinfachung der Suche nach relevanten Gebieten könnte nun für das gesamte zu untersuchende Gebiet eine gleichartige Oberflächenstruktur angenommen werden. Aus Gründen der computationalen Handhabbarkeit wiederum könnte eine sehr einfache Wetterdynamik berücksichtigt werden, in der bestimmte Faktoren (wie Reibungskonstanten in der Atmosphäre) vernachlässigt werden. Schließlich könnte ein einziges grobkörniges Zeitintervall gewählt werden – bei gleichzeitiger Vernachlässigung der systemischen Eigenzeiten der Tier- und Pflanzenwelt sowie des Wetters und der Oberflächenänderung. Um eine noch bessere Vorhersagekraft zu erreichen, fügen wir einen stochastischen Fehlerterm ein, der potentielle Messungsfehler ausgleicht.

Die Unterscheidung von Erklärung und Vorhersage hat bereits eine lange Theoriegeschichte [8]. Simulationsmodelle scheinen besonders betroffen zu sein: zu Gunsten der Vorhersage haben wir erklärende Faktoren vernachlässigt, oder gar Entitäten in bestimmter Weise „definiert“, um Vorhersagen zu erleichtern. Letztlich sind Modellierer auf eine Vorauswahl der relevanten Ereignisse und Entitäten angewiesen (eine Auseinandersetzung mit verschiedenen Modellierungsansätzen von Pflanzengesellschaften eines semi-ariden Gebiets findet sich in [11]).

Der Praktiker mag nun einwenden: „Aber wir haben gute Vorhersagen mit unserer Simulation erzielt. Die Datenmuster sind genau die gleichen wie bei der realen Erhebung. Darauf kommt es an.“ Doch der Theoretiker mag antworten: „Aber haben wir bei all diesen Vereinfachungen und An-

nahmen auch verstanden, wie die Welt da draußen funktioniert? Können wir erklären, was wie und wieso passiert?“ Dabei ist der letzte Fragekomplex ein Hinweis auf das Problem, was eigentlich eine gute Erklärung ist. Dieses Problem stellt sich insbesondere in der „zweiköpfigen“ Biologie, die zwischen den Extremen einer funktionalen und einer strukturell-kausalen Biologie schwankt. Was erklären jedoch Datenmuster alleine? Ist der Weg, auf dem sie entstanden sind, irrelevant? Zumindest mit Blick auf die Asymmetrie von Erklärung und Vorhersage lässt sich dieses Problem auf einen „Trade-Off“ reduzieren. Simulationsmodelle, die auf Kosten ihrer Erklärungskraft ihre Vorhersagekraft verbessern, können ihrem Anspruch nach keine „richtige“ Erklärung mehr geben. Selbst, wenn bspw. die durch das Simulationsmodell generierten „Bilder“ des Wetters genau den Wolken am Himmel gleichen, so entsprechen sie doch nicht diesen Wolken (und anderen Wetterentitäten). Vornehm ausgedrückt, verwenden solche Simulationsmodelle eine „schwache Ontologie“. Aus unseren bisherigen Überlegungen lässt sich eine Taxonomie von drei Experimentalsystemen anhand ihrer verwendeten Ontologien ableiten. Bei Realexperimenten werden regelmäßig die Entitäten bzw. ihre kausalen Wirkungen herangezogen. Dies bedingt eine hohe (kausale) Erklärungskraft, schränkt die Vorhersage jedoch auf die Durchführung des aktuellen Experiments ein. Im Laborexperiment werden die Umweltbedingungen bereits simuliert, jedoch weiterhin reale Entitäten in ihrem kausalen Wirkungszusammenhang verwendet. Es muss ein Trade-Off zwischen Laborbedingungen und „naturalistischen“ Bedingungen hinsichtlich der Umweltbedingungen erzielt werden.

Im Simulationsexperiment schließlich werden auch die Entitäten selbst simuliert. Unter Umständen sollen jedoch nur noch Datenmuster produziert werden und keine Funktionsweisen des Simulationsmodells auf die Welt da draußen übertragen werden. Vorrangiges Erkenntnisziel wäre hier ein bestimmter „Datenwert“, dessen Interpretation nicht mehr Leistung des Simulationsmodells sein kann. Damit sind im Einzelfall offenbar verschiedene Techniken, Ideologien und Ideale der Einfachheit, Optimierung und Störungsfreiheit gemeint, die in der Forschung stets hinterfragt werden müssen.

Ist das Ziel eines Simulationsmodells nun die gute

Vorhersage oder die gute Erklärung? Im Einzelfall scheint es sich um das Abwägen der Vorzüge der guten Erklärung gegenüber der „Power“ der Vorhersage zu handeln – ein „Trade-Off“, der entscheidend ist hinsichtlich der Übertragbarkeit der Erkenntnisse des Simulationsmodells auf die Welt da draußen. Ein gelungenes und bekanntes Beispiel ist der Ansatz von McCulloch und Pitts [7] über die Modellierung neuronaler Aktivität mittels einer Logikkalkül. Entweder kann und soll diese Übertragung vom Simulationsmodell selbst vorgeschlagen werden, oder es müssen zusätzliche Interpretationsleistungen erbracht werden.

#### *4. Interaktion zwischen biologischen und technischen Systemen*

Bereits im Titel unseres Arbeitskreises schwingt eine noch nicht behandelte Differenz zwischen biologischen und bionischen Systemen mit. Allgemein werden unter bionischen Systemen entweder Hybride aus biologisch-technischen Systemen, oder aber technische Systeme, die biologischen Systemen nachempfunden worden sind, verstanden. Speziell diesen Hybriden widmeten wir eine Sitzung mit dem Ziel, die Art der Interaktion, ihre Beschreibbarkeit und die Trennbarkeit eines Hybridsystems in zwei verschiedenartige „Subsysteme“ zu untersuchen. Anhand der Mensch-Maschine-Interaktion sollen nun einige Probleme des Gebiets angedeutet werden.

Dafür führen wir kurz zwei Beispiele ein, die aktuell Gegenstand der Forschung sind. Einerseits betrachten wir maschinelle Exoskelette, die von Menschen „oberflächlich“ getragen werden können und die ihre Körperkraft potenzieren. Andererseits gibt es auch tief eingreifende „invasive“ Systeme, wie mit Implantaten arbeitende Gehirn-Computer-Schnittstellen. Sie finden z.B. bei Körperbehinderten ihren Einsatz zur Steuerung von Kommunikationssystemen. Man kann sich auch mit weniger „exotischen“ Beispielen begnügen und sich verdeutlichen, dass bereits gewöhnliche Experimentalsysteme im Labor diesen Anforderungen genügen (z.B. bei in vivo durchgeführten Stimulations- und Ableitungsexperimenten am freigelegten Nervensystem eines Modellorganismus).

Die Art der Interaktion beider Systemtypen wird oberflächlich oft anhand der „Tiefe“ der Interaktion erfasst, wie aus beiden Beispielen deutlich hervorgeht. Dabei wird die Epidermis als „Grenze“



des Menschen gesetzt. Alle Systeme, die unter die Epidermis (oder gar ins Gehirn) greifen, werden als invasiv betrachtet. Diese Unterscheidung kann durchaus Vorurteil genannt werden und findet sich auch in anderen Gebieten der Biologie und Philosophie bspw. in der System-Umwelt-Grenze, oder in der Kognitionsdebatte, wobei das individuelle kognitive System am Schädelknochen oder spätestens an der Epidermis endet. In nichtinvasiven Fall ist man oft gewillt, von Interaktion zu sprechen – im invasiven Fall taucht hingegen schon der Begriff der „Verschmelzung“ auf. Diese oberflächliche Kategorisierung anhand der Eingriffstiefe hat damit weitreichende Konsequenzen für die Beschreibbarkeit von Interaktionen und Trennbarkeit von Hybridsystemen. Fragen wir nach der Beschreibbarkeit von Interaktionen, so fragen wir nach dem System und seiner Ontologie, das zur Beschreibung genutzt werden kann. Mindestens zwei Beschreibungsmöglichkeiten sind dafür praxisrelevant: Beschreibung mittels eines Ereigniskalküls (z.B. [10]) aus:

1. einem systemischen Referenzrahmen heraus („Systemperspektive“);
2. einem globalen Referenzrahmen heraus.

Der Ereignisverlauf, die Systematik des Zusammenhangs einzelner Parameteränderungen und auf Änderungen nachfolgende (kausale) Effekte können in einem Ereigniskalkül allgemein erfasst werden. Unter Ereignissen werden dann stets bestimmte Abfolgen von Aktionen zu einem bestimmten Zeitpunkt oder aber innerhalb eines bestimmten geschlossenen Intervalls verstanden. Aktionen wiederum werden anhand bestimmter Parameter, die auf bestimmte kausale Zusammenhänge deuten, identifiziert. Komplexere zielgerichtete Ereignisverläufe können im Rahmen der Interaktionsdynamik auch zu Plänen zusammengefasst werden. Diese Beschreibungsart macht die Beschreibung bionischer Systeme anschlussfähig an Arbeiten auf dem Gebiet der Planung aus Informatik/Künstliche Intelligenz und Handlungstheorie.

Wird aus der Perspektive eines Interaktionssystems die passierende Interaktion beschrieben, so werden die „Terme“ dieses Systems zur Beschreibung benutzt. Das könnte z.B. in Termen der Sensorik und internen Informationsverarbeitungsweise des Exoskeletts geschehen. Dabei würden Parameter wie Körperbewegungen,

Druckveränderungen, Temperaturveränderungen betrachtet und in exoskelettale Bewegungen übersetzt. Aus einem globalen Referenzrahmen heraus werden hingegen auch Parameter beider interagierender Systeme sowie systemexterne Parameter herangezogen. So können auch Aktionen oder Pläne beschrieben werden, von denen ein System allein keine Kenntnis hat. Allerdings führt dies teilweise zur Problematik, nicht mehr feststellen zu können, welches System für welche Aktionen verantwortlich oder unerlässlich ist. Betrachten wir ein Beispiel.

Schwere Fälle des Locked in-Syndroms sind nicht mehr fähig, ohne Gehirn-Computer-Schnittstelle zu kommunizieren und bspw. Handlungen durch Roboterarme ausführen zu lassen. Dabei ist das Feedback durch diese senso-motorische Schleife über die Apparatur unerlässlich zur Aufrechterhaltung starker Aktivitäten im motorischen Cortex. Sonst würden nach einigen Jahren der Bewegungslosigkeit diese notwendigen Aktivitätsmuster „verblassen“ und die Patienten wären nicht mehr interaktionsfähig. Doch wovon sprechen wir hier: von zwei interagierenden Systemen, oder von einem komplexen System, oder von einem komplexen System mit zwei Subsystemen? Dafür wollen wir „enge Kopplungen“ genauer betrachten. Sie sind ein Vorschlag, wie man solche Systeme betrachten kann.

Unter enger Kopplung verstehen wir allgemein die hochverfügbare, reliable und systematische Feedback-Kopplung zweier Systeme. Ein Handschuh, der alle meine Fingerbewegungen erfasst und in ihrer Krafteinwirkung auf ein Objekt potenziert, erfüllt noch keine engen Kopplungskriterien, da er nur einseitig Daten registriert und in Wirkungen umsetzt, jedoch kein Feedback durch sein System selbst liefert. Das Feedback besorgen immer noch meine körpereigenen Sensoren über eine ganz gewöhnliche senso-motorische Schleife. Es ist problemlos möglich, vom Handschuh – einem technischen System – und vom Körper – dem biologischen System – zu sprechen. Doch wie sieht diese anschauliche Trennbarkeit in technisches und biologisches System bereits bei Gehirn-Computer-Schnittstellen aus, bei denen nicht nur eine „Ausleseelektrode“, sondern auch eine tiefinvasive „Stimulierelektrode“ mit biologisch-verträglicher Materialbeschichtung benutzt wird?

Bei diesen Beispielen kann hinsichtlich einer zu erbringenden Systemleistung (z.B. Kommunikation zu vollziehen) von der funktionalen Rolle von Systemen gesprochen werden. Diese Sprechweise knüpft an frühere Sitzungen des Arbeitskreises an, die bereits Funktionalität zum Thema gemacht haben. Im Sinne eines elaborierten Funktionalismus wäre es entscheidenderweise vernachlässigbar, ob ein System technischer oder biologischer Natur ist, solange es nur seine Rolle hinsichtlich der Leistung einnimmt. Relevant wird diese Debatte besonders dann, wenn wir über das sogenannte „Action-Selection-Problem“ (nach Hollnagel 1983) sprechen: was soll das System als nächstes tun – und wie soll es dies tun? Dann müssen die notwendigen Ausführungseinheiten und Aufgaben (also die Subsysteme) spezifiziert werden, die ausgeführt werden sollen. Bei Formen kollaborativen Arbeitens, das notwendig sei zur Lösung bestimmter Aufgabentypen, so eine These, könne man dann nicht mehr sinnvoll zwischen den einzelnen Systemen als Systeme differenzieren – sondern verlagere den Fokus auf ein großes, komplexes System mit Subsystemen. Diese Betrachtungsweise stammt ursprünglich aus dem kognitions-wissenschaftlichen Zweig der Mensch-Maschine-Interaktionsforschung und kann vielleicht generell auf bionische Systeme übertragen werden.

Interaktionen zwischen technischen und biologischen Systemen stellen nach dieser Betrachtung nur die eine Seite dar – andererseits kann es sein, dass keine klare Grenze mehr zwischen eng gekoppelten Systemen gezogen werden kann hinsichtlich ihrer funktionalen Rollen. Dabei wäre es vernachlässigbar, ob ein Subsystem technischer oder biologischer Natur ist, sondern entscheidend wäre sein funktionale Rolle im Gesamtsystem.

---

*Danksagung.* Wir bedanken uns herzlichst bei Wolfgang Alt für das Ermöglichen des Arbeitskreises, für dessen tatkräftige Förderung sowie für

die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

*Literatur:*

- [1] Bartels, A. & Stöckler, M. (2007). *Wissenschaftstheorie. Ein Studienbuch*. Mentis.
- [2] Broad, C.D. (1925). *The Mind and its Place in Nature*. Routledge and Kegan Paul.
- [3] Cummins, R. (1975). Functional Analysis. *The Journal of Philosophy*, 72(20), pp. 741–765.
- [4] Hollnagel, E. (1983). What we do not know about man-machine systems. *International Journal of Man-Machine-Studies*, 18, pp. 135–143.
- [5] Hölldobler, B. & Wilson, E.O. (2010). *Der Superorganismus*. Springer.
- [6] Krohs, U. (Hrsg.) (2005). *Philosophie der Biologie: Eine Einführung*. Suhrkamp.
- [7] McCulloch, W.S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 5(4), pp. 115–133.
- [8] Rescher, N. (1958). On prediction and explanation. *The British Journal for the Philosophy of Science*, 8(32), pp. 281–290.
- [9] Stephan, J. (2005). *Emergenz: Von der Unvorhersagbarkeit zur Selbstorganisation*. Mentis.
- [10] Uhrmacher, A.M. & Priami, C. (2005). Discrete event systems specification in systems biology - a discussion of stochastic pi calculus and DEVS. Proceeding WSC '05 Proceedings of the 37th conference on Winter simulation.
- [11] Wiegand, T. & Milton, S.J. & Wissel, C. (1995). A simulation model for a shrub ecosystem in the semiarid Karoo, South Africa. *Ecology*, 76(7), pp. 2205–2221.
- [12] Wright, L. (1973). Functions. *The Philosophical Review*, 82(2), pp. 139–168

Andrea Kamphuis<sup>1</sup>

## Eine kurze Geschichte der Arbeitsgemeinschaft zur Geschichte der theoretischen Biologie

Im Sommer 1993 materialisierte sich am Schwarzen Brett der Abteilung für Theoretische Biologie der Universität Bonn in der Kirschallee 1 ein Aushang: Vor dem Hintergrund der filigranen radiärsymmetrischen Quallen Ernst Haeckels, umweltbewusst auf Recyclingpapier kopiert, wurde in grüner, roter und schwarzer Schrift für Freitag, den 12. August, um 10.15 Uhr die Gründung einer Arbeitsgemeinschaft zur Geschichte der theoretischen Biologie angekündigt (Abb. 1).

Dass dieser Freitag tatsächlich ein 13. und nicht ein 12. war, hinderte die unerschrockenen Interessenten nicht daran, sich zu einem lebendigen und ambitionierten Austausch zusammenzufinden. Das Protokoll des Gründungstreffens hält fest:

Die Begriffe „theoretische Biologie“ [...], „Biomathematik“ [...], „Biometrie“, „Kybernetik“, „Bioinformatik“, „Biophysik“, „quantitative Biologie“ wurden angesprochen. Vielfalt der Benennungen typisch für junge Disziplin. [...] Uns interessieren sowohl einzelne Personen [...] als auch die Ideengeschichte.

Bereits beim zweiten Treffen wurde anstelle eines Protokolls eine große Skizze auf grünem Papier angelegt: ein Zeitpfeil mit den Namen, Disziplinen und Lebensdaten unserer „Vorväter“. (Eine einzelne „Mutter“, Hedwig Conrad-Martius, kam erst wesentlich später hinzu.) Dieser Zeitpfeil bildet die Klammer um die Jahre 1993 bis 1999, in denen die Arbeitsgemeinschaft bestand, denn 1999 erschien das große Poster „Roots of Theoretical Biology“, das im Grunde denselben Aufbau hatte (Abb. 2).

An der AG wirkten neben Wolfgang Alt – teils phasenweise, teils über die gesamten sechs Jahre hinweg – Oana Brosteanu, Andreas Deutsch, Andrea Kamphuis, Jürgen Lenz, Beate Pfistner und Ulrike Schuldenzucker sowie gelegentliche Gäste der Abteilung mit. Nachdem die Gruppe sich

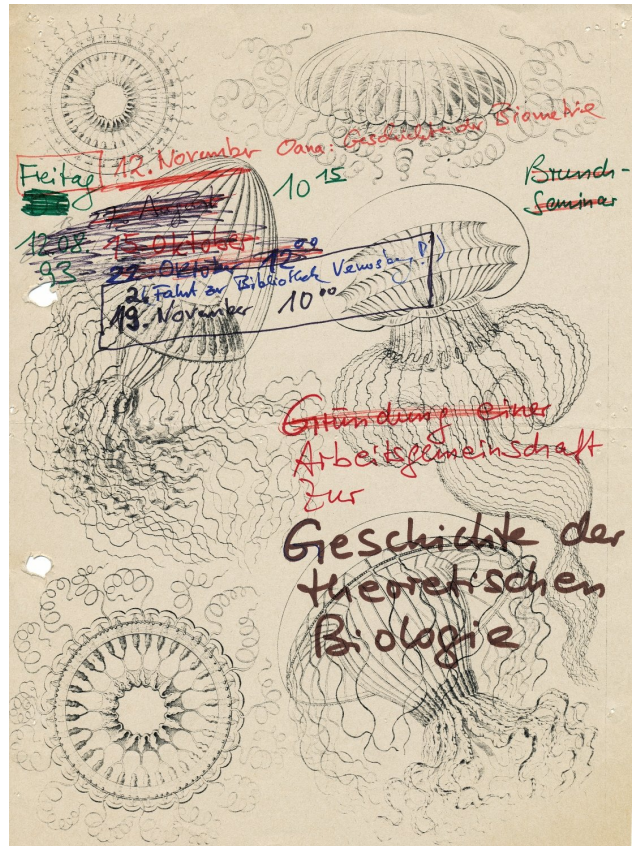


Abbildung 1: Warum Papier verschwenden, wenn ein Blatt für sechs Treffen ausreicht? Erster Aushang der AG Geschichte der theoretischen Biologie, 1993.

über ihr Programm und ihre Methodik verständigt hatte, referierten und diskutierten ihre Mitglieder bei den anfangs monatlichen, später unregelmäßigeren Treffen unter anderem über die Entdeckung des Blutkreislaufs, die Geschichte der Biometrie, die Entstehung und Entwicklung der Evolutionstheorie, die Geschichte der Neurobiologie, Forscherpersönlichkeiten wie Nicolas Rashevsky, Anatol Rapoport und Franz Weiling, die „goldenen Jahre“ der theoretischen Ökologie, die Entwicklung der russischen Biomathematik und die Theorie der Chemotaxis.

Der biohistorisch und biotheoretisch interessierten Fachwelt wurde die Arbeitsgemeinschaft im Frühjahr 1995 durch einen Vortrag auf der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Geschichte und Theorie der Biologie (DGGTB) vorgestellt, der Wolfgang Alt und Andrea Kamphuis bis heute angehören. Schwerpunkt des Vortrags war das Wirken der Gründer der theo-

<sup>1</sup>Adresse: Weissenburgstraße 43, 50670 Köln, [www.ak-text.de](http://www.ak-text.de), [kontakt@ak-text.de](mailto:kontakt@ak-text.de)

etischen Ökologie, Alfred J. Lotka, Vito Volterra und Vladimir Aleksandrowitsch Kostitzin. Im Ausblick wurde eine intensive Auseinandersetzung mit frühen Modellvorstellungen zur Zellbewegung, Morphogenese und Schwarmbildung angekündigt – also zum damaligen Forschungsschwerpunkt der Abteilung.

Die Beschäftigung mit diesem Thema, insbesondere mit Modellen für gerichtete Bewegungen von Lebewesen, mündete 1996 in der Veröffentlichung eines langen Aufsatzes im Jahrbuch für Geschichte und Theorie der Biologie, dessen Ausarbeitung fast das ganze Jahr 1995 in Anspruch nahm.<sup>2</sup> Danach machte sich Erschöpfung breit; die AG

traf sich nur unregelmäßig und selten. Durch die Jahrestreffen der DGGTB und ähnliche Veranstaltungen wurde das Interesse an der Geschichte der eigenen Disziplin aber immer wieder entfacht. Die Recherchen, die Bildersuche und das Texten für das bereits erwähnte Riesenposter zu den Wurzeln der theoretischen Biologie schweißten die Gruppe noch einmal zusammen, bevor sich ihre Mitglieder nach Abschluss ihrer Doktorarbeiten bzw. Postdoc-Projekte neue Wirkungsstätten suchten. Wolfgang Alt jedoch erforscht weiterhin unermüdlich all die lokalen, regionalen, nationalen und internationalen Traditionsstränge, die vor nunmehr 25 Jahren zur Gründung der Abteilung für Theoretische Biologie geführt haben.<sup>3</sup>



Abbildung 2: Poster „Roots of Theoretical Biology“ (1999), links saftig-grün in den Anfängen und zur Gegenwart rechts immer blasser.

<sup>2</sup>Alt, W., et al: Zur Entwicklung der Theoretischen Biologie: Aspekte der Modellierung und Mathematisierung. Jahrbuch der Geschichte und Theorie der Biologie 3, 7–59 (1996)

<sup>3</sup>Siehe z.B. Alt, W.: Entwicklung der Theoretischen Biologie und ihre Auswirkung auf die Disziplingenese im 20. Jahrhundert. Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie 15, 103–135 (2010)

In this part we present a range of research articles, which share the common intent to exemplify the practice of interdisciplinary research. From the very beginning, 25 years ago, this has been one of the major concerns of the “Theoretische Biologie” department at the Universität Bonn: bridging the gaps between distinct fields, struggling to find a common language, so to be able to share insights and pass on the acquainted knowledge. These efforts are driven by two opposite forces – mathematical abstraction and generalization on the one hand and biological diversity and specificity on the other. This naturally leads to a careful and continuous re-evaluation of notions, which is in many ways more akin to the method of the humanities. Some of these conceptual questions are discussed in the part “History and Philosophy” of this festschrift.

Apart from these conceptual problems, interdisciplinary research faces the difficulty that there does not seem to exist a fixed or established set of methods suited to the problems under study. In order for the models to have predictive quality, they have to be adapted and specialized, thereby losing the generality to ensure universal applicability. At the same time, ideas from the other sciences extend their influence so that specific models might become unfashionable or superseded, even despite of their predictive power to the problem they initially solved.

In order to circumvent these difficulties, Wolfgang Alt and his group have always kept contact to other groups and institutes. Superficially, this might appear an effort with few rewards, for it consumes a lot of time and the outcome is uncertain. Yet the mingling of ideas from biology, mathematics, physics, and computer science lead to a steady progress that not only reproduced specific data, but also encompassed a head start on the conceptual basis underlying any type of research.

The collection of the following articles gives some insight into the variety of interdisciplinary research, which shares a common spirit with the investigations that have been and continue to be

carried out at the “Theoretische Biologie”.

In the first contribution, Sergio Albeverio and Luca Di Persio give a mathematical perspective to neurobiology. “Some stochastic dynamical models in neurobiology: recent developments” shows that randomness is crucial to understand the spiking behavior of neurons from an abstract model perspective, and makes some connection from modern quantum theory to the inner workings of the brain.

Carina Wollnik and Martin Bock then raise the question of “How do biological cells move?”. With the current knowledge of molecular biology at hand, they seek some principles along which a closed picture of single and cooperative cell motion can be found.

Then, Micah Dembo and Marc Herant honor Wolfgang Alt in their essay “Cytoskeletal mechanics”. They highlight several findings that have been achieved with a biomechanical model of cells, which was initially envisioned jointly by Micah Dembo and Wolfgang Alt.

Next, Edith Geigant introduces three “Nonlocal models for the orientation of filaments”, which relate multiple rod-like objects in a very general manner. Certain types of mutual interactions give rise to distinct solution patterns, which all share a common underlying symmetry.

In “Die Natur organisiert sich selbst: Zellbiologie der Molekularen Selbstorganisation”, Volker Herzog gives an historic account of the development of the notion of self-organization in nature. Subsequently, he explains this principle with the help of several examples from biology, showing that self-organization plays a crucial role, so that life could emerge from possibility.

Dirk Horstmann and Angela Stevens revisit several early works by Wolfgang Alt which are dealing with chemotaxis. Starting from simple biological questions, they build an advanced mathematical theory, “Dem Wille ze Ihre –”, and finally arrive at the “Origins of Theoretical Biology”.

In “Interdisziplinäres Zentrum für Komplexe Systeme in Bonn – Ausblick und Rückblick” Volker Jentsch gives some insights into the day-to-day business of an interdisciplinary research group. He reports on both successes and difficulties in the investigations of complex systems and extreme events.

Finally, Christina and Nicolae Surulescu share their view “On some stochastic differential equation models with applications to biological systems”. They propose a mathematical framework suited to deal with the complexity of biological modeling, and illustrate their ideas with two real-world examples.

We hope to give our readers a vivid insight into the practice and merits of interdisciplinary research. Have a joyful read!

\*\*\*\*\*

*Sergio Albeverio<sup>1</sup>  
and Luca Di Persio<sup>2</sup>*

## Some stochastic dynamical models in neurobiology: recent developments

### 1. Introduction

The presence of phenomena of electrical origin in living beings is known since the times of L. Galvani (1737–1798), who provided experimental evidence for bioelectric forces acting in animal tissues and argued for electrical current being associated with the transmission of nerve impulses.

Inspired by the experiments of L. Galvani, A. Volta (1745–1827) developed his electric battery. An interesting *peaceful controversy* between Galvani and Volta over the actual genesis of voltage differences ensued, and although the success of Volta’s battery seemed for a while to put oblivion over Galvani’s work, the ideas of the latter regained power in the next century. In particular Du Bois-Reymond (1818–1896) made experiments on muscular currents and H. Helmholtz (1821–1894) measured the speed of nerve impulses, as part of his research on physical foundations for physiology.

At the beginning of the last century C. Golgi (1843–1926) and S. Ramon y Cajal (1852–1934) stressed that the nervous system is composed by discrete units, and thus gave birth to the *neurons doctrine*, and initiated a detailed description of the neuronal interconnections in human’s brain.

The present paper is mainly concerned with the mathematical modeling of electric signal propagation in biological neuronal networks.

Simple deterministic models of dynamics of electric signal in single neurons without space dependence (*clamped or point models*) were already discussed by L. Lapicque (1907) and later related to experiments by J.C. Eccles (1957). More influentially towards the half of the XIX century, A. Hodgkin (1914–1998) and A. Huxley (1917–) showed how the flow of sodium and potassium across a nerve’s membrane can be coupled as to produce the variation of electric potential which gives rise to the propagation of a signal in the

---

<sup>1</sup>Author adress: Universität Bonn, Institut für Angewandte Mathematik, HCM, IZKS, BiBoS, Endenicher Allee 60, 53115 Bonn, Germany, [albeverio@uni-bonn.de](mailto:albeverio@uni-bonn.de)

<sup>2</sup>Author adress: Mathematics Department, University of Trento, Via Sommarive 14, 38123 (TN), Italy, [dipersio@science.unitn.it](mailto:dipersio@science.unitn.it)

neuronal system, the so called *action potential* phenomenon. For their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane, they was awarded, jointly with Sir J.C. Eccles (1903–1997), with the Nobel Prize in *Physiology or Medicine* in 1963.

J. Bernstein (1839–1917) used physico-chemical ideas to develop a membrane theory of nervous conduction, and this influenced Hodgkin-Huxley’s experiments and the construction of their model of electric propagation in nerves.

Already in 1939 the first intracellular recording of the electrical potential difference across a nerve cell membrane (in the giant axon of squid) was made by Hodgkin and Huxley. Their work lead to the formulation of their mathematical model, known as *Hodgkin-Huxley (HH) model*, described by 4 coupled deterministic non linear ordinary differential equations, of parabolic type. These equations contain parameters to be experimentally determined, they do not include a proper space dependence (which would make them partial differential equations of parabolic type). For mathematical studies of these equations see, e.g. [23, 32, 55], for their heuristic use (sometimes in connection with numerical simulations) see also, e.g. [42, 50, 56, 57, 62].

The number of parameters and the strong non linear character of the equations make it difficult to extract detailed information from them. FitzHugh (1922–2007) and Nagumo gave a motivated simplification of the Hodgkin-Huxley model reducing the number of variables to 2 and also keeping the non-linearity in only one of the equations [31, 49]. The simplified system of equations, called FitzHugh-Nagumo (FHN) model, manages to maintain important features of the original Hodgkin-Huxley equations, moreover a quiet detailed mathematical study of these equations is possible, using methods of non linear analysis, see, e.g., [54]. The necessity to take into account in the generation and propagation of nerve impulses, besides non linear affects, also stochastic effects has increasingly being felt, see, e.g., [18, 57, 46, 34]. This is so by the presence of uncertainties in the values of the parameters, as well as by the presence of external electric stimulation with a random character as, for example, in the case of the epileptic or Parkinsons diseases

(see, e.g. [45]). Such stochastic extensions of the basic models require, at the same time, solving certain problems of the mathematics of stochastic evolution. This is an aspect which often requires assumptions which can be seen as oversimplifications from a biological point of view, on the other hand also leads to new insights into the evolution of artificial neuron systems (in the sense of *artificial intelligence* or computer science).

A pioneering paper in this sense is [33], which presented a simple random walk model for the spiking activity of a single neuron, and was followed by a series of paper on diffusion approximation or limits of these models [21, 53]. These papers put in evidence how Ornstein-Uhlenbeck processes (i.e. models with Brownian noise and linear drift) are already useful in describing axon voltage of low levels of excitation. For recent work in this line, see, e.g., [17, 35].

The analysis of stochastic models of Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo type, still without spatial dependence, but with stochastic additive forces, has been vigorously pursued, partly heuristically but also partly mathematically, particularly by Tuckwell, see, e.g., [56, 57, 59], see also, e.g., [29, 66]. The influence of stochastic perturbations on neurons undergoing periodic firing has been investigated experimentally and theoretically in the frame of Hodgkin-Huxley models (without space dependence) in [61, 63].

A phenomenon of *inverse stochastic resonance* has been discovered, on the other hand in many other situations, e.g. in models related to FitzHugh-Nagumo ones (again without space-dependence) phenomena of *stochastic resonance* (i.e. noise increasing the firing rates) arise, see, e.g. [2, 19]. See also Sect.2.

In this direction already in the 50’s, the passage from models describing a single neuron to models describing networks of highly connected neurons, strongly motivated by the fact that for a human brain the number of neurons in the cerebral cortex is large (of the order of  $10^{10}$ , and these neurons have, in addition, high connectivity), has also been pursued taking into account the complicated behaviour of *vertices* in the networks, modeled by boundary conditions.

The deterministic version of such models and related ones has been pioneered by W. Rall (1959)

(models with linear drift on each edge), for more recent works see, e.g., [10, 11, 46, 64]. For stochastic FHN-models on networks without space dependence see, e.g., [39, 58, 59].

There are however also many other types of physico-mathematical models which have been applied to neuronal networks. They can be roughly divided into two big classes, those (*neuronal networks*) which try to capture in a rather realistic way some biological features and other (*neural networks*) which rather concentrate on studying artificial networks, presenting only some partial similarities with biological ones, e.g. concerning some functions, like, e.g., gathering and storing information, without any ambition on capturing the real phenomenon of memorization happening in the concrete neuronal systems of the brain. Typically the second class of models is inspired by statistical mechanics arguments, like in the Hopfield model, see, e.g., [11, 35].

In the 80's, first work on extending single stochastic neuronal models to include spatial dependence (*spatial models*) has been performed, essentially for the case of linear drift coefficients and space-time Gaussian noise [65], resp. Poisson-type noise [41, 12].

The handling of non-linear coefficients (like those appearing in the FitzHugh-Nagumo equations) require powerful methods of the theory of stochastic partial differential equations which have their origin in the 70's, see, e.g., [6], but were particularly developed in the last 20 years or so, see, e.g., [20, 24, 25, 52, 51]. Below we shall discuss some recent developments in the study of such models, both for single neurons and for networks of them.

## 2. Stochastic models for the transmission of electric signals in neuronal networks.

Despite the different morphologies of single neurons (e.g. pyramidal cells, situated e.g. in the hippocampus and in the amygdala, Purkinje cells in the cerebellum), it is practical for many purposes to think of a *typical neuron* as containing a branching dendritic tree structure (dendrites with diameter of 1–10  $\mu\text{m}$ ) originating from a cell body, the so-called *soma* (of a diameter of 20–50  $\mu\text{m}$ ). This part of the neuron has the function of receiving incoming signals. These signals are then

modified and sent along an *axon* via an *action potential* (brief propagation waves of voltage clamp) [56, 60]. The sign of the potential difference across the cell membrane determines whether a cell is excited resp. inhibited. Action potentials are generated when a sufficient high excitation is reached (*threshold*, typically of 10 mV relative to the potential rest). Nerve cells may be excited or inhibited by natural or experimentally controlled stimuli. These happen at the junctions between nerve cells (synapses, whose number per neuron can be very high, i.e. in the cortex it ranges from 50 to 100.000, see e.g. [40, 44]).

### 2.1. Stochastic clamped Hodgkin-Huxley resp. FitzHugh-Nagumo-models for a single neuron.

The standard Hodgkin-Huxley (HH) model without spatial dependence describes a single neuron which depends on 4 variables (independent of position, since one idealizes the neuron to be homogeneous in all aspects). One variable, called  $u$ , is real-valued and describes the potential of the neuron, the other 3 variables,  $n, m$  and  $h$ , take values in  $[0, 1]$ ;  $n$  describes potassium (ions) activation,  $m$  describes sodium (ions) activation and  $h$  describes sodium inactivation (*leak currents*). All variables depend on time  $t$  and are coupled by differential equations of first order in  $t$ . The coefficients depend in a highly non linear way on the variables. The stochastic version of the equations, is of the form

$$dX_i = f_i(X) dt + \frac{\sigma}{C} dw_t, \quad i = 1, \dots, 4, \quad (1)$$

with  $\sigma, C$  positive constants,  $w_t$  a 1-dimensional Brownian motion,  $X = (X_1, \dots, X_4)$ ,  $X_1 = u$ ,  $X_2 = n$ ,  $X_3 = m$ ,  $X_4 = h$ ,

$$f_1(X) = \frac{1}{C} \left[ \mu + g_K X_2^4 (V_K - X_1) + g_N X_3^3 X_4 (V_N - X_1) + g_L (V_L - X_1) \right],$$

with  $\mu$  a constant,  $g_\lambda$  resp.  $V_\lambda$  for  $\lambda = K, N, L$  are phenomenological constants; ( $V_\lambda$  stands for maximal potassium resp. sodium resp. leak conductance);

$$\begin{aligned} f_2(X) &= \alpha_n(X_1)(1 - X_2) - \beta_n(X_1)X_2 \\ f_3(X) &= \alpha_m(X_1)(1 - X_3) - \beta_m(X_1)X_3 \\ f_4(X) &= \alpha_h(X_1)(1 - X_4) - \beta_h(X_1)X_4 \quad , \end{aligned}$$

where  $\alpha_\gamma, \beta_\gamma$ ,  $\gamma = n, m, h$ , are phenomenological coefficients. As functions of  $X_1$  they are given (in



suitable units see, e.g., [56]), by:

$$\begin{aligned}\alpha_n(x) &= \frac{10-x}{100[e^{(10-x)/10}-1]}, & \beta_n(x) &= \frac{1}{8}e^{-x/80} \\ \alpha_m(x) &= \frac{25-x}{10[e^{(25-x)/10}-1]}, & \beta_m(x) &= 4e^{-x/18} \\ \alpha_h(x) &= \frac{7}{100}e^{-\frac{x}{20}}, & \beta_h(x) &= \frac{1}{e^{(30-x)/10}+1}\end{aligned}$$

with  $x \in \mathbb{R}$ , and standard parameter values are, see, e.g., [59],

$$\begin{aligned}C &= 1, \quad g_K = 36, \quad g_N = 120, \quad g_L = 0.3 \\ V_K &= -12, \quad V_N = 115, \quad V_L = 10.\end{aligned}$$

Initial values are given by  $X_1(0) = 0$ ,  $n(0) = \alpha_n(0)/(\alpha_n(0) + \beta_n(0))$  and correspondingly for  $m(0)$  and  $h(0)$  (so that the right hand side of the equations for  $X_i(t)$ ,  $i = 2, \dots, 4$ , are satisfied for  $t = 0$ ). Note that  $X_1 = u$  is to be understood as the difference of the membrane potential and a constant *resting potential*. For a study of the corresponding deterministic system (obtained by setting  $\sigma = 0$ ), the *classical HH-model*, see, e.g., [38, 23, 50]. The stochastic case has been analyzed numerically in the sense of first and second moments (assumed to exist), see, e.g., [61, 59]. In particular an interesting phenomenon of *inverse stochastic resonance* has been put in evidence [63]. This phenomenon arises also in the corresponding simpler stochastic FHN-model as well as in the versions of stochastic HH resp. FHN-models with space dependence (spatial stochastic HH resp. FHN-model). For other problems related to this subsection see, e.g., [26, 29, 37].

## 2.2. Stochastic spatial HH and FHN models for a single neuron.

The stochastic spatial Hodgkin-Huxley model is obtained from (1) by allowing the variables  $X_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$ , to depend on a space variable  $x$  taken to be in the segment  $[0, 1]$  (which is the idealized geometric realization of a linear neuron), and adding a term of the form  $a \frac{\partial^2}{\partial x^2} X_1(t, x)$  to the first equation, where  $a$  is a positive parameter which depends on the intracellular resistivity, see, e.g., [57, Ch. 6, p. 72] or [61]. In this case it is also natural to take the stochastic perturbation as a space-time Gaussian noise (i.e.  $w_t$  also depends on  $x$ , so that  $dw_t(x)$  is, e.g., a space-time white noise).

For determining solutions, next to initial conditions, one needs in any case to prescribe boundary

conditions in  $\{0\}$  and  $\{1\}$ , e.g. Neumann boundary conditions. The problem of existence and uniqueness of solutions for this stochastic version of (1) has not yet been studied in a mathematical way, to the best of our knowledge. However interesting heuristic discussions of phenomena like the *inverse stochastic resonance* mentioned above have been carried through, see, e.g., [61].

We are going now to discuss the corresponding case of stochastic FitzHugh-Nagumo equations with space dependence, where existence and uniqueness of solutions have been secured together with a wealth of other detailed mathematical results, which provide a basis for further interesting rigorous deductions of biological significance like the one we mentioned in connection with the deterministic HH-model.

Basic quantitative and qualitative rigorous mathematical investigations have been carried through in [14, 4, 3]. We shall now shortly summarize these developments. The model describes an idealized neuron identified with the segment  $[0, 1]$ . The dynamic is described by 2 coupled stochastic partial differential equations

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}u(t, x, \omega) &= \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \left( c(x) \frac{\partial}{\partial x} u(t, x, \omega) \right) - p(x)u(t, x, \omega) \\ &+ f(u(t, x, \omega)) - w(t, x, \omega) \\ &+ \eta_1(t, x, \omega), \quad t \geq 0, \quad x \in [0, 1],\end{aligned}\tag{2}$$

where  $\omega$  is an element of a probability space  $\Omega$ ,  $u : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  is the electric potential (as in the HH-model),  $c, p \geq 0$  are given functions (diffusion resp. drift assumed to have suitable regularity properties),  $f$  is a non linear function, typically for the FHN-model of the form

$$f(u) = -u(u-1)(u-\theta), \quad u \in \mathbb{R},$$

with  $\theta \in (0, 1)$  a parameter which determines the evolution of the electric potential,  $\eta_1(t, x, \omega)$  is a random function of  $t, x$  which describes the noise or stochastic perturbation acting on the neuron,  $w$  is a real valued function of time  $t$ , space  $x$  and chance  $\omega$ , which is called *recovery variable*, describing the influence on the potential  $u$  due to ionic concentrations present in the neuron. The evolution of  $w$  is linked to the one of  $u$  through

the linear stochastic equation

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} w(t, x, \omega) = \\ - \alpha w(t, x, \omega) + \gamma u(t, x, \omega) + \eta_2(t, x, \omega), \end{aligned} \quad (3)$$

$\alpha, \gamma \geq 0$  are given constant coefficients,  $\eta_2$  is a further stochastic perturbation acting on the neuron. Boundary conditions at  $x = 0$  and  $x = 1$  are specified (Neumann boundary conditions have been discussed up to now, although other cases could also be covered), and initial conditions must be given in order to determine the solutions. The deterministic FHN-model is described, e.g., in [48, (Sec. 7.5)], [54, 57]. Different cases of stochastic perturbations have been discussed, with  $\eta_i$  Gaussian white [14] resp. colored or fractional, see, e.g., [15, 16]. Let us observe that (2) and (3) can be put, setting  $X = \begin{pmatrix} u \\ w \end{pmatrix}$ , in the form

$$dX_t = AX_t dt + F(X_t) dt + \sqrt{Q} dw_t, \quad (4)$$

where  $A$  is the generator of a strongly continuous contraction semigroup and contains the linear part of the drift, while the non-linear one is contained in  $F(X_t) = \begin{pmatrix} f(u) \\ 0 \end{pmatrix}$ , and  $\sqrt{Q} dw_t$  stands for  $\begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{pmatrix}$ , see [3, 4, 14].

Equations of this type can be interpreted rigorously as stochastic differential equations for a  $\mathcal{H} := L^2[0, 1] \times L^2[0, 1]$ -valued stochastic process  $X_t$  with linear drift  $A$ , non linear drift  $F$  and noise term  $\sqrt{Q} dw_t$ , where  $(w_t, t \geq 0)$  is a cylindrical Brownian motion in  $\mathcal{H}$ .  $Q$  is a positive bounded operator, assume to commute with  $A$  (the latter assumption is technical,  $Q$  has the interpretation of a covariance operator for the noise,  $Q = \mathbb{I}$  being allowed when suitable assumptions on  $c$  are made, in which case  $\sqrt{Q} dw_t$  is a *space-time Gaussian white noise* (as in [59])).

One main result on the existence and uniqueness of solutions has been obtained in [14]. These are solutions in the sense of [24] i.e. solutions of the integral equation obtained from (4) by variation of constants method, exploiting properties of the semigroup generated by  $A$ . Further results concern continuous dependence on initial data, with ergodic invariant measure given by a Gibbs measure of the form  $e^{2G} \mu / \int e^{2G} d\mu$ , with  $G' = F$  and  $\mu$  the Gaussian measure with mean zero and covariance  $\frac{1}{2}(AQ)^{-1}$  [3]. Moreover the solution is shown to be decomposed additively in a stationary component and a component vanishing

asymptotically in the  $L^2$  sense as  $t \rightarrow \infty$ . In addition, it is shown in [4] that one can control in a rigorous and detailed way the influence of the noise on the deterministic equation, where the noise is small, of the form  $\epsilon \sqrt{Q} dw_t$ , with  $\epsilon > 0$  a small parameter, in the sense that one has the asymptotic expansion

$$\begin{aligned} X_t = X_t^{(0)} + \epsilon X_t^{(1)} + \dots + \epsilon^n X_t^{(n)} + \\ + R_n \left( \epsilon, X_t^{(0)}, \dots, X_t^{(n)} \right), \end{aligned} \quad (5)$$

with  $X_t^{(0)}$  the solution of the deterministic FHN-equation (4) without the stochastic perturbation  $\sqrt{Q} dw_t$  and initial conditions the same as for  $X_t$ ,  $X_t^{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, n$  being solutions of stochastic equations depending on the coefficients of (4) and  $X_t^{(i)}$ ,  $i = 0, \dots, i-1$  (with 0 initial condition).

The remainder  $R_n$  is small in the sense that, e.g., for any  $T \geq 0$ ,  $p \in [1, \infty)$ ,

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{[0, T]} |R_n|_{\mathcal{H}}^p \right] \leq C_p \epsilon^{n+1}$$

for some constant  $C_p > 0$ , and any  $n \in \mathbb{N}$  ( $\|\cdot\|_{\mathcal{H}}$  being the norm in  $\mathcal{H}$ ). Further results on the corresponding transition probabilities have been obtained [14]. Partial extensions to the case where the noise is of Poisson type are given in [13].

*Remark:* the results on the small noise expansions in  $\epsilon$  given above can be brought in contact with heuristic considerations in [58, 59] (and references therein). Taking as a special case  $c \equiv 1$ ,  $\sqrt{Q} = \beta \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ ,  $w \equiv 0$ ,  $u(0, x, \omega) = \theta$  one can recover the results in [58] to get explicitly the covariance of  $u(x, t, \omega)$  up to order  $\epsilon^3$ . Also approximate estimates of  $u(t, x, \omega)$  exceeding a given value can be obtained following [61] (for  $\alpha = 0$ ).

The results in [4, 3, 14] provide a rigorous mathematical basis for the application of numerical methods, following Tuckwell and coauthors, see, e.g., [59]. These concern, in particular, the simulation of the solutions  $u, w$  with various values of the parameters. We should note at this point that the system considered by Tuckwell is similar to the one described by (2) and (3), but include, in addition, constant terms  $\epsilon, \alpha$  resp.  $-\epsilon b, \epsilon' > 0$ ,  $\alpha, b \geq 0$  in the equation for  $u$  resp.  $w$ ; an extension of the above result in this sense is possible, see [4]. The results obtained include a discussion

of the effect of noise on reliability of transmission (see [59, Sec. 2.3.1]). By arguing that for certain parameter ranges the recovery variable may be neglected and using a perturbative analytic approach for the moments (analogue to our expansions in  $\epsilon$ ) in [58] and [59], numerical results on relatively small disturbances from an equilibrium point are obtained. In particular it is shown that for the *reduced FHN equation* – (2) with  $w \equiv 0$  – the perturbation of the classical solution  $u \equiv 0$  (for  $\alpha = 0, \beta = 2$ ) one has – for small  $\epsilon$  – an increase of the mean  $\mathbb{E}[u(t, x, \cdot)]$ , when one starts the classical solution  $u \equiv 1$  one has instead a decrease of  $\mathbb{E}[u(t, x, \cdot)]$ . For other problems related to the models discussed in this section, see, e.g., [22, 30]

### 2.3. Stochastic spatial FHN models for neuronal networks and connections with other problems.

The stochastic-analytic approach is presently being extended to the case of neuronal networks. Here an interplay of the spectral theory of differential operators on networks (going back to basic work of Lumer, Mehmeti, Nicaise, von Below and others, see e.g. [47, 64]) and methods of stochastic partial differential equations play an essential role.

Let us briefly describe the simplest network to which the stochastic FHN-model described by (2), (3), with  $w \equiv 0$  (*reduced FHN-model*) have already been extended and studied. These are topological graphs consisting of  $n$  vertices  $v_1, \dots, v_n$  and  $m$  arcs  $e_1, \dots, e_m$ . By choosing a suitable parameterization the latter can be normalized to be modeled by  $m$  copies of the interval  $[0, 1]$ . The Hilbert space is now  $(\oplus_{i=1}^m \mathcal{H}^{(i)})$ , where  $\mathcal{H}^{(i)}$  is the  $i$ -th copy of the Hilbert space  $L^2[0, 1]$  for the edge  $e_i$ . The equation (2) is replaced by a system of  $m$  equations for the voltage  $u_j(t, x) \equiv u_j(t, x, \omega)$ , involving coefficients  $c_j, p, f_j$  and noises  $\eta_j$ , hence

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} u_j(t, x) = \\ \frac{\partial}{\partial x} \left( c_j(x) \frac{\partial}{\partial x} u_j(t, x) \right) - p_j(x) u_j(t, x) \\ + f_j(u_j(t, x)) + \eta_j(t, x), \quad t > 0, x \in (0, 1). \end{aligned}$$

The initial conditions are deterministic, i.e.  $u_j(t, x, \omega) = u_j^0(x)$ ,  $f_j$  is as  $f$  in (2) with

$\theta$  depending on  $j$ ,  $c_j, p_j$  are positive function, with suitable regularity properties. The noises are independent, of the same type as  $\eta_1$  in (2) Moreover boundary conditions are imposed at the vertices, i.e.  $u_j(t, v_i) = u_k(t, v_i)$ ,  $t > 0$ , if  $j, k$  are adjacent edges having the vertex  $v_i$  in common (this is a continuity condition at  $v_i$ ), moreover  $\sum_{j=1}^m \phi_{i,j} \mu_j c_j(x) \frac{\partial}{\partial x} u_j(t, x) = 0$ ,  $t > 0$ , (Kirchhoff law), where  $\mu_j$  are strictly positive constants,  $\phi_{i,j}$  is the incident matrix associated with the graph. Results on existence and uniqueness of solutions, continuous dependence on initial conditions and small noise expansions can be obtained also for such network, in analogy with the single neuron case, see, e.g., [4, 28]. For other types of results, (different type of noise and boundary conditions) see, e.g., [13, 15]. It can be expected that in a few years a clearer picture of the functioning of neuronal networks as described by stochastic FHN and HH models will emerge.

This, on the other hand, will only be a small step towards understanding the admirable complexity of the neuronal system in living beings<sup>3</sup>. We would like to close this brief article by mentioning an important connection of this work with problems which recently arose in completely different areas, like the study of quantum graphs and wave guides.

This connection is based on the fact that the diffusion operators describing the linear stochastic process of the generator with linear drift of the stochastic FHN-model on the edges of a network can be related by a simple transformation (called *ground state* or *h-transform*, see, e.g., [7]) to Schrödinger operator along those edges.

But Schrödinger operators on networks have been studied since a long time in the mathematical physics literature, see, e.g., [1, 27, 36], the article of P. Exner in [5], and references therein. Results about spectrum, construction of the associated evolution group (and semigroup) have been obtained. So using these connections, one can obtain information about the semigroup in terms of which mild solutions (in the sense of [24]) of the stochastic FHN-equations are constructed (see [2, 3, 4, 14]).

For Schrödinger operators on graphs another question has been recently studied quite exten-

<sup>3</sup>For recent stimulating discussions about what is proper to living beings see [9].

sively, namely in what sense the approximation of an evolution on a system of tubes of small diameters around a network by a corresponding evolution on the network is legitimate (a question of rising great importance in the computation of quantum nano structures), see, e.g. the above references on Schrödinger operators on networks. In particular it has been shown how Kirchhoff-type boundary conditions at the vertices can arise in the limit. This question is delicate and involve both the type of boundary conditions on the surface of the small tubes around the edges and the way the *shrinking* to networks is performed (see, in particular, [1, 8]). It is natural to ask the corresponding questions for the stochastic FHN-model on a neuronal network consisting of *cylinders* with small diameter, compared with the idealization of a neuronal network with 1-dimensional edges. For elliptic problems such approximations have been sporadically discussed, see, e.g., [43], but a systematic discussion for systems including the stochastic FHN-model has to await future research.

---

*Dedication:* The present paper has been written as a small *hommage* for Wolfgang Alt on the occasion of the 25<sup>th</sup> anniversary of the founding of his research group in Theoretical Biology at the University of Bonn. His profound ideas and the excellent work he has done with his group has made Bonn into one of the main international centers of research in Theoretical Biology. This and the multiple scientific, cultural and social activities developed by Wolfgang has been extremely inspiring for a large community interested in truly interdisciplinary studies. The first named author would like to take the opportunity to express his personal deep gratitude to Wolfgang for having inspired him to look closer at biological problems, for the joy of collaboration over many years, for friendship, and for many joint walks on the paths of science, philosophy and dreams for a better world.

---

*Acknowledgments:* Our exposition of results for the stochastic FHN-model is based on joint work with Elisa Mastrogiacomo, of the *Politecnico di Milano*. We thank her and the other members of the NeSt (*Stochastic Neurobiology*) project, which has been funded by *Provincia Autonoma di Trento* and hosted by *Dipartimento di*

*Matematica – Università di Trento*, in particular S. Bonaccorsi, L. Tubaro and G. Ziglio. We are also grateful for the support given by the Hausdorff Center of Mathematics, of Bonn University.

---

*References:*

- [1] S. Albeverio, C. Cacciapuoti, and D. Finco. Coupling in the singular limit of thin quantum waveguides. *Journal of Mathematical Physics*, 48(3):032103, 2007.
- [2] S. Albeverio and C. Cebulla. Synchronizability of stochastic network ensembles in a model of interacting dynamical units. *Physica A. Statistical Mechanics and its Applications*, 386(1):503–512, 2007.
- [3] S. Albeverio, L. Di Persio, and E. Mastrogiacomo. Invariant measure for a stochastic pde’s with dissipative polynomially bounded nonlinearity. In preparation, 2011.
- [4] S. Albeverio, L. Di Persio, and E. Mastrogiacomo. Small noise asymptotic expansions for stochastic pde’s. The case of a dissipative polynomially bounded non linearity. *Tohoku Mathematical Journal (Centennial Issue)*, 2011. To appear.
- [5] S. Albeverio, F. Gesztesy, R. Høegh-Krohn, and H. Holden. *Solvable models in quantum mechanics, 2nd edn.* AMS Chelsea, Providence, RI, 2005. (With an Appendix by P. Exner).
- [6] S. Albeverio and R. Høegh-Krohn. Dirichlet forms and diffusion processes on rigged Hilbert spaces. *Zeitschrift für Wahrscheinlichkeitstheorie und Verwandte Gebiete*, 40(1):1–57, 1977.
- [7] S. Albeverio, R. Høegh-Krohn, and L. Streit. Energy forms, Hamiltonians, and distorted Brownian paths. *Journal of Mathematical Physics*, 18(5):907–917, 1977.
- [8] S. Albeverio and S. Kusuoka. Diffusion process in thin tubes and their limits on graphs. *Annals of Probability*, 2011. To appear.
- [9] W. Alt, U. Eibach, V. Herzog, S. Schleim, and G. Schütz. *Lebensentstehung und künstliches Leben – Naturwissenschaftliche, philosophische und theologische Aspekte*

- der Zellevolution*. Die graue Edition, Zug/Schweiz, 2010.
- [10] T. D. Austin. The emergence of the deterministic Hodgkin-Huxley equations as a limit from the underlying stochastic ion-channel mechanism. *Annals of Applied Probability*, 18(4):1279–1325, 2008.
- [11] D. Bianchi, E. Ferraro, and B. Tirozzi. *Introduction to Computational Neurobiology and Clustering*. World Scientific, 2007. Bifurcation and dynamics.
- [12] P. Blanchard, P. Combe, H. Nencka, and R. Rodriguez. Stochastic dynamical aspects of neuronal activity. *Journal of Mathematical Biology*, 31(2):189–198, 1993.
- [13] S. Bonaccorsi, C. Marinelli, and G. Ziglio. Stochastic FitzHugh-Nagumo equations on networks with impulsive noise. *Electronic Journal of Probability*, 13(49):1362–1379, 2008.
- [14] S. Bonaccorsi and E. Mastrogiovanni. Analysis of the stochastic FitzHugh-Nagumo system. *Infinite Dimensional Analysis, Quantum Probability and Related Topics*, 11(3):427–446, 2008.
- [15] S. Bonaccorsi and D. Mugnolo. Existence of strong solutions for neuronal network dynamics driven by fractional Brownian motions. *Stochastics and Dynamics*, 10(3):441–464, 2010.
- [16] S. Bonaccorsi and C. Tudor. Dissipative stochastic evolution equations driven by gaussian and non gaussian noise. Submitted to *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 2011.
- [17] A. N. Burkitt. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. homogeneous synaptic input. *Biological Cybernetics*, 95(1):1–19, 2006.
- [18] B. Burns and A. Webb. The spontaneous activity of neurones in the cat’s cerebral cortex. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 194(1115):211–223, 1976.
- [19] C. Cebulla. Asymptotic behavior and synchronizability characteristics of a class of recurrent neural networks. *Neural Computation*, 19(9):2492–2514, 2007.
- [20] S. Cerrai. *Second order PDE’s in finite and infinite dimension. A probabilistic approach*, volume 1762 of *Lecture Notes in Mathematics*. Springer-Verlag, Berlin, 2001.
- [21] J. R. Clay and N. S. Goel. Diffusion models for firing of a neuron with varying threshold. *Journal of Theoretical Biology*, 39(3):633–644, 1977.
- [22] E. A. Coayla-Teran and P. M. Dias de Magalhães. Stochastic FitzHugh-Nagumo equations in a time dependent domain. *Random Operators and Stochastic Equations*, 15(1):49–64, 2007.
- [23] J. Cronin. *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*, volume 7 of *Cambridge Studies in Mathematical Biology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- [24] G. Da Prato and J. Zabczyk. *Stochastic equations in infinite dimensions*, volume 44 of *Encyclopedia of Mathematics and its Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- [25] G. Da Prato and J. Zabczyk. *Ergodicity for infinite-dimensional systems*, volume 229 of *London Mathematical Society Lecture Note Series*. Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
- [26] D. B. F. David Paydarfar and J. R. Clay. Noisy inputs and the induction of on-off switching behavior in a neuronal pacemaker. *Journal of Neurophysiology*, 96(6):3338–3348, 2006.
- [27] G. F. Dell’ Antonio and E. Costa. Effective Schrödinger dynamics on  $\epsilon$ -thin Dirichlet waveguides via quantum graphs: I. Star-shaped graphs. *Journal of Physics A*, 43(47):474014, 23, 2010.
- [28] L. Di Persio and G. Ziglio. Gaussian estimates on networks with applications to optimal control. *Networks and Heterogeneous Media*, 6(2):279–296, 2011.
- [29] J. Feng and D. Brown. Decoding input signals in time domain - A model approach. *Journal of Computational Neuroscience*, 16(3):237–249, 2004.
- [30] J. Feng, X. Chen, G. C. Tuckwell, and E. Vasilaki. Some optimal stochastic control problems in neuroscience, a review. *Modern Physics Letters B*, 18(21-22):1067–1085, 2004.

- [31] R. FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1:445–466, 1961.
- [32] P. Freitas and C. Rocha. Lyapunov functionals and stability for FitzHugh-Nagumo systems. *Journal of Differential Equations*, 169(1):208–227, 2001. Special issue in celebration of Jack K. Hale’s 70th birthday, Part 3 (Atlanta, GA/Lisbon, 1998).
- [33] G. L. Gerstein and B. Mandelbrot. Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophysical Journal*, 4(1):41–68, 1964.
- [34] W. Gerstner and W. M. Kistler. *Spiking neuron models*. Cambridge University Press, Cambridge, 2002. Single neurons, populations, plasticity.
- [35] B. Gluss. A model for neuron firing with exponential decay of potential resulting in diffusion equations for probability density. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 2(29):233–243, 1967.
- [36] D. Grieser. Thin tubes in mathematical physics, global analysis and spectral geometry. In *Analysis on graphs and its applications*, volume 77 of *Proceedings of Symposia in Pure Mathematics*, pages 565–593. American Mathematical Society, Providence, RI, 2008.
- [37] J. Heinzle, K. Hepp, and K. A. C. Martin. A biologically realistic cortical model of eye movement control in reading. *Psychological Review*, 117(3):808–830, 2010.
- [38] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [39] E. M. Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15(5):1063–1070, 2004.
- [40] D. Junge. *Nerve and Muscle Excitation*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2nd edition, 1981.
- [41] G. Kallianpur and R. L. Wolpert. Weak convergence of stochastic neuronal models. In *Stochastic methods in biology (Nagoya, 1985)*, volume 70 of *Lecture Notes in Biomathematics*, pages 116–145. Springer, Berlin, 1987.
- [42] C. Koch. *Biophysics of Computation Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, New York, 1999.
- [43] S. Kosugi. Semilinear elliptic equations on thin network-shaped domains with variable thickness. *Journal of Differential Equations*, 183(1):165–188, 2002.
- [44] S. W. Kuffler, J. G. Nicholls, P. A. Fuchs, A. R. Martin, and B. G. Wallace. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*. Sinauer Associates Inc., Sunderland, U.S., 1976.
- [45] K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger, and C. Elger. *Chaos in Brain – Proceedings of the workshop. Singapore*. World Scientific, Singapore, 2000.
- [46] B. Lindner, J. Garcia-Ojalvo, A. Neiman, and L. Schimansky-Geier. Effects of noise in excitable systems. *Physics Reports*, 392:321–424, 2004.
- [47] D. Mugnolo and S. Romanelli. Dynamic and generalized Wentzell node conditions for network equations. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 30(6):681–706, 2007.
- [48] J. D. Murray. *Mathematical biology I – An introduction*, volume 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 3rd edition, 2002.
- [49] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the Institute of Radio Engineers*, 50(10):2061–2070, 1962.
- [50] M. Nelson and J. Rinzel. The Hodgkin-Huxley model. In J. Bower and D. Beeman, editors, *The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GENeral NEural SIMulation System*, pages 29–49. Springer, New York, 1994.
- [51] S. Peszat and J. Zabczyk. *Stochastic partial differential equations with Lévy noise – An evolution equation approach*, volume 113 of *Encyclopedia of Mathematics and its Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 2007.
- [52] C. Prévôt and M. Röckner. *A concise course on stochastic partial differential equations*,

- volume 1905 of *Lecture Notes in Mathematics*. Springer, Berlin, 2007.
- [53] L. M. Ricciardi. *Diffusion processes and related topics in biology*, volume 14 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer-Verlag, Berlin, 1977. Notes taken by Charles E. Smith.
- [54] C. Roçşoreanu, A. Georgescu, and N. Giurgiţeanu. *The FitzHugh-Nagumo model – Bifurcation and dynamics*, volume 10 of *Mathematical Modelling: Theory and Applications*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000.
- [55] R. Suckley and V. N. Biktashev. The asymptotic structure of the Hodgkin-Huxley equations. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 13(12):3805–3825, 2003.
- [56] H. C. Tuckwell. *Introduction to Theoretical Neurobiology*, volume 1, 2 and 8 of *Cambridge Studies in Mathematical Biology*. Cambridge University Press, 1988.
- [57] H. C. Tuckwell. *Stochastic processes in the neurosciences*, volume 56 of *CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics*. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, PA, 1989.
- [58] H. C. Tuckwell. Random perturbations of the reduced FitzHugh-Nagumo equation. *Physica Scripta*, 46(6):481–484, 1992.
- [59] H. C. Tuckwell. Analytical and simulation results for the stochastic spatial FitzHugh-Nagumo model neuron. *Neural Computation*, 20(12):3003–3033, 2008.
- [60] H. C. Tuckwell. Nonlinear effects in white-noise driven spatial diffusion: General analytical results and probabilities of exceeding threshold. *Physica A*, 387:1455–1463, 2008.
- [61] H. C. Tuckwell and J. Jost. Moment analysis of the Hodgkin-Huxley system with additive noise. *Physica A*, 388:4115–4125, 2009.
- [62] H. C. Tuckwell and J. Jost. Weak noise in neurons may powerfully inhibit the generation of repetitive spiking but not its propagation. *PLoS Computational Biology*, 6(5):e1000794, 2010.
- [63] H. C. Tuckwell, J. Jost, and B. S. Gutkin. Inhibition and modulation of rhythmic neuronal spiking by noise. *Physical Review E*, 80(3):031907, 2009.
- [64] J. von Below. Sturm-Liouville eigenvalue problems on networks. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 10(4):383–395, 1988.
- [65] J. B. Walsh. An introduction to stochastic partial differential equations. In *École d’été de probabilités de Saint-Flour, XIV—1984*, volume 1180 of *Lecture Notes in Mathematics*, pages 265–439. Springer, Berlin, 1986.
- [66] X. Yu and E. R. Lewis. Studies with spike initiators: Linearization by noise allows continuous signal modulation in neural networks. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 36(1):36–43, 1989.

## How do biological cells move?

This article aims to describe a set of mechanisms, all of which we deem necessary for active cell motion to occur in eukaryotic cells without flagella and similar or other ‘external’ means of propulsion. Our opinion has formed over the last years, while we have been trying to understand how human epidermal keratinocytes crawl in two dimensions. In all this time, Wolfgang Alt provided us with supervision, continuous support and creative input. We are deeply indebted to him and grateful for the freedom he gives us. What unites us in our modeling efforts is the aim to identify those cellular components, which affect mechanical aspects of migration. This approach helps to keep the number of variables down to a half-way manageable amount. On the other hand – facing the tremendous data brought by molecular biology – a faithful model of biological diversity may not oversimplify. Our challenge is therefore to balance these opposite incentives and arrive at the right amount of model complexity. Our aim is to not get lost in detail and still conceptualize and learn about the system under study. We start out by re-evaluating some historic and fairly modern findings of cell biology and thereby try to identify the molecular key players.

### 1 On microscopes, cells and animalculae

Back in 1665, Robert Hooke (1635–1703, [30]) delivered his book “Micrographia” to his contractors, the “Council of the ROYAL SOCIETY of London for Improving of Natural Knowledge” [26]. This groundbreaking work marks the advent of the empirical method – justifying knowledge from repeated observations and measurements. This concept still provides for an essential fundament of science today. In this spirit and by his duty as a curator of the scientific devices of the Royal Society, Robert Hooke had been ordered to make “some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon” [26]. Hooke presented his findings in 38 schemes, comprising micrographs

from cloth to plants, animals, fossils, and even the surface of the moon. In his observation XVIII, “Of the Schematisme or Texture of Cork, and of the Cells and Pores of some other such frothy Bodies” (cf. also [26, Schem. XI, Fig: 1]), Hooke makes a striking and peculiar observation:

“[...] I could exceeding plainly perceive it to be all perforated and porous, [...] but that the pores of it were not regular; [...] the Interstitia, or walls (as I may so call them) or partitions of those pores were neer as thin in proportion to their pores, [...] these pores, or cells, were not very deep, but consisted of a great many little Boxes [...] there were usually about threescore of these small Cells placed end-ways in the eighteenth part of an Inch in length [...]” [26]

Apparently, without knowing, Hooke had observed plant cells in their typical box-like structure with enforced walls, thereby laying the foundation to the current notion of *cell* in biology. As we know now, the biological implications of his results have proven their significance in the subsequent centuries.

Another pioneer of early microscopy was Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723, [30]). Being clothier by profession, he had – despite of being a layman – constructed optical devices allowing a magnification of up to 270. In 1677, he sent a letter to the publisher of the “Philosophical Transactions”, the Royal Society’s scientific journal. In this letter he reported the observation of little “animalculae” immersed in rain water stored for a few days in a new earthen pot [65]. Moreover, the size of some of these *animalculae* was about one thousand times smaller than the eye of a louse<sup>4</sup>. He also described that the *animalculae* use tails and little feet as tool to move about.

By using single spherical lenses of very small diameter, van Leeuwenhoek was able outperform the multi-lens microscopes of contemporary vintage. This is due to the favorable imaging properties of such a simple device: it does not inherit the multiplicative propagation of imaging errors from lens to lens. Indeed, Leeuwenhoek got a

---

<sup>1</sup>Author address: Universität Bonn, Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik, Theoretische Biologie, Kirschallee 1–3, 53115 Bonn, Germany

<sup>2</sup>mab@uni-bonn.de      <sup>3</sup>cwollnik@uni-bonn.de

<sup>4</sup>Compare also the “Schem. XXXV” in [26].



glimpse into a new world, for he discovered *protozoa* and *bacteria*. However, the lack of independent observations and the difficulty of integrating empirical observations into a consistent and comprehensive framework prevented a quicker scientific progress: it was not before the 19th century, that van Leeuwenhoek’s *animalculae* could be observed with conventional microscopes of two or more lenses.

In 1847, the English translation of a remarkable treatise by the German researcher Theodor Schwann appeared. Schwann opens his preface with:

“It is one of the essential advantages of the present age, that the bond of union connecting the different branches of natural science is daily becoming more intimate, and it is to the contributions which they reciprocally afford each other that we are indebted for a great portion to the progress which the physical sciences have lately made.” [60]

Two years earlier, in 1845, the Royal society had awarded the Copley Medal to Schwann (1810–1882, [30]). Together with his colleague Matthias Jakob Schleiden (1804–1881, [30]), he laid the foundation to the cell theory, essentially stating that life is made of cells. The anecdote goes, that the initial spark to this theory came up when Schwann and Schleiden discussed their microscopical observations during dinner. Coming from the formerly distant fields of physiology and botany, respectively, they found striking coincidences in animals and plants – on the microscopic scale. Apparently there are “elementary particles” in

animals that function in several respects like the cells long known in the kingdom of plants. Figure 1 shows some original sketches of Schwann from his far reaching work.

## 2 On proteins, muscle and the cytoskeleton

The advances of microscopy during the 19th century – among the most notable the works of Ernst Karl Abbe (1840–1905, [30]) – lead to the development of microscopes working at the fundamental diffraction limit imposed by the wavelength of visual light. In this way, for the first time, researchers were able to observe structures on the micron-scale and slightly below. In particular, the cytoskeleton falls into this ‘microscopic’ length-scale. The cytoskeleton comprises protein structures that stabilize a cells’ form, enable the cell to move and help transporting proteins and organelles inside the cell.

*2.1 Intracellular actin and myosin.* Contraction in muscle was one of the first driving force for the study of cytoskeletal structures. Already in 1864, Wilhelm Kühne [36] described a protein called myosin. Later, in 1942, Albert Szent-Györgyi and co-workers found two myosin-proteins called myosin A and myosin B [6], which by now are called myosin and acto-myosin (i.e. actin bound to myosin). Furthermore, they found another protein which would seemingly activate myosin and therefore was called actin. It was first described in 1942 by F.B. Straub [62], a co-worker of Szent-Györgyi. Actin, however, had already been purified long before by W.D. Halliburton (1887) [20, 55], when its significance was not yet discovered and it therefore had no name.

As we know by now, actin is a central component of the cytoskeleton: the small actin monomers aggregate into elongated filaments by converting energy stored in adenosine triphosphate (ATP). Along these filaments, certain types of motor proteins like myosin-II (animals) or myosin-V (plants) move and transport vesicles or cell organelles throughout the cytoplasm. In muscles one observes a complex called acto-myosin or sarcomer. In this complex, the myosin head regions move along opposite directions of aligned actin filaments, so that the whole unit contracts, thereby creating tension in the muscle. Moreover, actin and myosin play another important role in cells, because they are an integral part of the migration machinery. Specifically, the cellular contraction



Figure 1: Cartilage cells from the from the frog *rana esculenta* (left) and tadpole pigment cells (right) as sketched by Theodor Schwann in [60, Plate II Fig. 8 and Plate II Fig. 1].

force is provided by actin and myosin-II interaction [44].

*2.2 Transcellular receptors.* Other proteins are responsible for the cells' interaction with its surroundings. There are four distinct families of proteins which connect a cell to its environment, like substrate, extra-cellular matrix, or other cells. These families are:

- the immunoglobulin family of cell adhesion molecules (Ig-CAMs), which are involved in connections to other cells, cell adhesion, signal transduction and regulation of gene expression,
- the cadherin family, which is central to cell adhesion and cell-cell contacts,
- the integrin family, which links the cytoskeleton to substrate or activates intracellular signaling pathways,
- and the selectin family, which is involved in vascular cell adhesion and signalling,

Here we give further details on two of these families:

*(i) Cadherin.* The physical connections in cell-cell contacts are mostly formed by a certain family of  $\text{Ca}^{2+}$  dependent adhesion proteins, the cadherins. The first described member of this family was the E-cadherin. Also known as L-CAM, Warren J. Gallin and co-workers described it as cell adhesion molecule in chicken in 1983 [18], whereas Reinhard Schuh and co-workers as uvomorulin in mice in 1986 [59]. The main cadherin types are E-cadherin (epidermal), N-cadherin (neural) and R-cadherin (retinal tissue). All of them are either involved in cell adhesion or cell-cell contacts.

Usually one differentiates between classical and protocadherins. To cell migration, the most important ones are certain classical cadherins, like E- and N-cadherin. They participate in so-called strong cell-cell adhesions [19]. Under normal circumstances, breaking of these strong adhesions occurs only with the help of other molecules, e.g. by means of phosphorylation.

*(ii) Integrin.* The integrin family provides the most important cellular receptor molecules for connections of a migrating cell to the substrate, and is also involved in transmembrane signaling processes. Integrin was initially described in the 1960s and 1970s as oxypertine, a tranquilizing drug against schizophrenia [4, 49]. Later on,

Richard O. Hynes introduced the name 'integrin' in 1987 [28]. Integrins are composed of two chains termed  $\alpha$  and  $\beta$ . These chains vary in their composition, so that multiple types of integrins exist with varying properties. In mammals there are 24 different kinds of integrins, which are composed of 18 distinct  $\alpha$ -subunits and 8 distinct  $\beta$ -subunits [29]. Despite of this compositional variety, all integrins are approximately horseshoe-shaped. The two leg regions extend sideways and join at the prominent "head", where both  $\alpha$ - and  $\beta$ -chains are connected.

Integrins can be in either of two conformational states, active or inactive. In the inactive state, the head region faces the cell membrane by bending over towards the leg regions, whereas in the active state the head region is freely accessible. Since the binding sites for other proteins are situated in the head region, this affects the integrins' binding affinity. Usually, most integrins are in the inactive state and have to be activated by the attachment of certain ligands. Specifically, the conformational change from inactive to active is induced by ligands with a Arg-Gly-Asp (RGD) motif or by divalent cations like  $\text{Mn}^{2+}$  [57]. Before coming to further details of integrin cooperation, we visit some fairly recent methodological advances.

### *3 On rubber sheets, traction and fluorescence*

Modern microscopic techniques provide many possibilities for the visualization of different properties of the objects under study. One perhaps surprising yet very exciting imaging technique allows for the quantification of forces. The basic idea is to measure the deformation of the substrate on which the cell migrates.

In the 1980s, Harris invented the elastic substrate method, whereby a thin layer of a liquid silicone surface is polymerized [22, 21]. When seeded on such a substrate, a migrating cell causes the surface to wrinkle. Unfortunately the precise mathematical relation of wrinkles and forces is unknown, and the initially assumed proportionality did not yield consistent results. In a next step, in 1994, Lee and co-workers stabilized the substrate by connecting the surface edges to a rigid box [40]. To measure the substrate deformation, silicon beads were added to the polymer sheet. Yet the bulk modulus was quite high, so that the beads would displace only by a very

small amount. The breakthrough came in 1997, when Pelham and Wang improved synthesized polyacrylamide substrates [54]. The crosslinker to monomer ratio of polyacrylamids can be freely adjusted so to match the applied forces of different cell types with a suitable substrate stiffness. In 1999, Dembo and Wang used smaller beads and fluorescence to further increase the resolution [14].

Other groups measured the forces applied by the cell to the substrate by means of micro-needles. Initially, in 1997, Galbraith and Sheetz used small needles to measure forces at adhesion sites [17]. In 2001, Balaban and co-workers invented stress measurement at focal adhesion sites with micro-patterned surfaces [5] and finally in 2003, Tan used arrays of regularly spaced micro-needles, which made the method more precise [63]. When employing this method, care has to be taken that the relation between force and elongation or needle displacement is known precisely.

An important tool to further analyze the cells' cytoskeleton *in vivo* or *in vitro* are fluorescent proteins, such as the green fluorescent protein (GFP). GFP was first discovered in the jellyfish *Aequorea victoria* but by now has been found in a lot of different animals. The first description was given by F.H. Johnson and co-workers in 1962 [33]. As often in science, the true benefit of this discovery has not been identified until much later. The first paper in connection with proteins marked by other fluorescent proteins was written by M. Chalfie and co-workers in 1994 [12]. Already in 2008, the Nobel prize in chemistry was awarded to O. Shimomura, M. Chalfie and R. Y. Tsien for GFP and similar blue and yellow colored fluorescent proteins. Today, a lot of different fluorescence protein constructs are available in various different colors, acting as specific markers for other proteins. It is even possible to employ several distinct fluorescence markers at the same time, which is useful to distinguish different proteins in a cell or even in the same spot.

What set out with the observation of *animalcules* has now grown into a vivid field, in which researchers seek to understand the inner workings of biological cells, be it prokaryotes or eukaryotes. Here we are interested in the phenomena of cel-

lular motion. With the detailed data on intra- and transcellular protein interactions at hand, our task is now to integrate these data into a common and widely applicable theory. Such a theory should be able account for the behavior observed in selected model systems. In the process of theory building we should generalize, refine or adapt our framework to other cells, and reiterate until the theory describes the cell-level motion of various types of cells, possibly with some minor specializing modifications. Since biological phenomena are inherently diverse and interrelated, the process of finding a suitable theory typically takes quite long – even so long that the impression might arise that there is no theory at all possible for biological systems.<sup>5</sup> We thus turn to the seminal works, which were among the first to sort out the details and assemble a unified picture of the migration of specific cells on two-dimensional substrata.

#### 4 “Cell migration: a physically integrated molecular process”

The title of this section is the one of a famous opinion article by Doug Lauffenburger and Alan Horwitz [38], of which the <http://webofknowledge.com> lists 1955 citations by end of August 2011. In this article, the authors provide a kind of taxonomic description of the cellular migration process, which organizes a plenitude of detailed observations into a single conceptual framework. The key steps of cell migration in this framework are exhibited in the section titles of [38]:

1. “Morphological Polarization” provides for the initial starting point, for there should be some direction as to what is forward. This aspect of cell motility is observable in many distinct kinds of cells, e.g. keratinocytes, fibroblasts, neutrophils.
2. “Membrane Extension” encompasses a kind of forward-step of the cell, and is approximately centered around the forward direction as set by the cell's morphology.
3. “Formation and Stabilization of Attachments” mostly at the cell front leads to the transmembrane connection of the cell to the substrate.
4. “Contractile Forces and Traction” due to cytoskeleton and adhesions generate a net

---

<sup>5</sup>See also the article by Wolfgang Wiechert, p. 152, discussing the notion of theory in biology.

pulling/pushing effect for the cell in forward direction.

5. “Rear release” and breaking of no longer needed attachments at the backside enables the cell to actually translocate upon traction generation.
6. “Overall Coordination” somehow has to take place to carry out the aforementioned cycle of motility in a efficient and/or controlled manner.

The appeal to this scheme is that it allows to separately investigate the single steps in specific sub-models or experiments. Moreover, it is sufficiently concise that it can be grasped as a whole. Indeed, the work by Lauffenburger and Horwitz [38] has inspired many cartoons explaining cellular migration in later publications (e.g. [37, 45]). In figure 2, some of the elementary steps are already visible from a micrograph of a human epidermal keratinocyte.

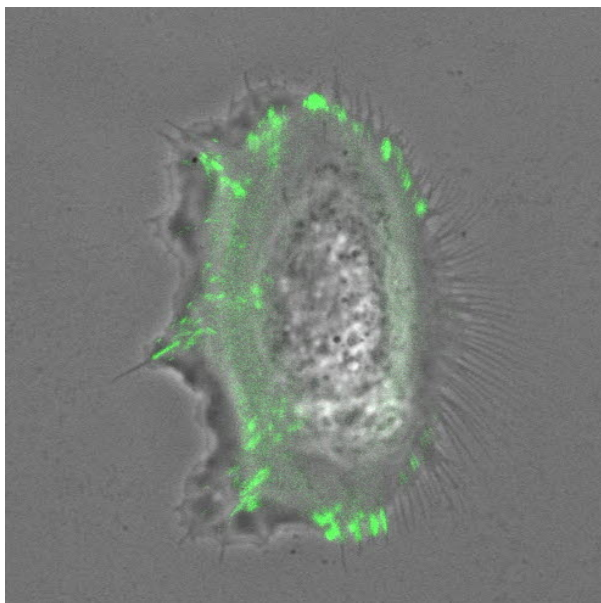


Figure 2: A human epidermal keratinocyte migrates on a fibronectin substrate from right to left. At the front (left), the membrane is pushed out to enable subsequent adhesion formation (green). In this way, intracellular forces couple to the substrate and give rise to the translocation of the cell body (bright, elliptical region in the middle of the cell). At the cell’s rear end, the adhesions break and retraction fibers form, which somewhat hinder the cell in its forward translocation. The fluorescing marker (green) is Zyxin, which colocalizes with focal adhesion complexes containing transmembrane integrins.

It is perhaps not surprising that many researchers focused on the first two steps to further explain cell motility. Somehow morphology and membrane extension seem to be related concepts, for they both affect the observable outline of the cell. Also, Lauffenburger and Horwitz note in their article that “response to migratory stimuli is almost universally found to be coupled with local actin polymerization” [38, Section “Membrane Extension”]. This can also be seen in figure 2, where the cell exhibits a prominent, wide and flat lamella at the front (left), together with several spike-like filopodia extending forward. Consequently, in 2003, Thomas D. Pollard and Gary G. Borisy found that the “Cellular motility [is] driven by assembly and disassembly of actin filaments” [56].

The rationale is the following: actin filaments polymerize at the cell front in such a way that the membrane is pushed outward, away from the central cell body. This process is driven by the inherent orientational polarity of actin filaments. The spatial regulation of the polymerization zone then leads to the formation of a polarized cell morphology. In order to enhance the overall polymerization rate at the lamella tip, branching proteins like Arp2/3 (Actin related proteins 2 and 3) and membrane-anchored WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) complexes provide for additional nucleation points for actin filaments. These polymerization agents are believed to be produced only at the membrane. Correspondingly, polymerization occurs mostly at the very cell tip. Inhibition of polymerization by capping proteins in an intermediate zone and severing of filaments further back, e.g. by ADF/cofilin (actin depolymerizing factor), recycles the actin monomers so that they again may be incorporated into polymerizing filaments [46, 56].

In this way, key steps 1 & 2 of the scheme above can be explained. A fairly detailed understanding of steps 3 & 5 had already been achieved by the end of the 90s. In 1997, Palacek and co-workers had found that in chinese hamster ovary (CHO) cells, cell migration speed depends on integrin, such that even small changes in integrin concentration can significantly affect the migration speed. If the concentration of available ligands on the substrate is low, speed increases upon increasing the amount of expressed integrin. In contrast, when the concentration of available substrate ligands is high, the migration speed increases with

decreasing expression of integrins. In between these two regimes, the maximum migration speed for these cells was 10–20  $\mu\text{m}/\text{h}$  [51]. These effects can be explained from a 4-state model of the kinetics of the binding complex, which connects cell-internal F-actin and cell external substrate by intermediate integrin [52]. Specifically, the involved binding affinities give rise to inherent reaction time constants, which – depending on cell type and substrate stickiness – influence the mutual effectiveness of the processes in 3 & 5. Consequently, some cells are faster than others.

From the traditional results of acto-myosin in muscle, the details of step 4 seem to be reasonably understood. As described before, myosin colocalizes with actin, crosslinks the filaments and creates a net tensile force due its ATP consuming motor activity. Therefore, only step 6 of aforementioned scheme needs further clarifications. To this end, we further review several polarization mechanisms in a broad sense, which have been implicated to be at work in certain model systems.

## 5 Cellular polarization mechanisms

### 5.1 Mechanisms occurring close to the membrane.

The most common theme in cell polarization is certainly the regulative aspect of the actin polymerization cascade at the lamella tip. Extracellular signals somehow have to make their way inside to initiate certain effects. One specific complex involved in polymerization is WASP. While the molecular details are quite puzzling and not yet completely understood [50], the basic working principle goes like this: Being sterically auto-inhibited to actin or Arp2/3 binding, WASP gets activated by deformation in the presence of transmembrane PIP2 (Phosphatidylinositol biphosphate) and cytosolic Cdc42 (cell division control protein 42). Subsequently, Arp2/3 may attach so that actin polymerization is induced.

Even though not all details of molecular regulation processes on the nano-scale are known completely, there is a common denominator on the whole cell level, which can resemble and summarize various specific pathways. In fairly abstract mathematical terms, stimulation of polymerization can be recapitulated from local-excitation global-inhibition models [67], or several other mathematically distinct but conceptually related

schemes [31], usually involving actin-polymerizing agents at the membrane. When solving the underlying equations on a roughly cell-like geometry like a circle, these mechanisms give rise to the formation of the leading edge, the region of predominant actin polymerization. For further details refer to [31], which also gives an account on capability and limitations of three model classes on membrane-initiated cell polarization.

Certainly, the phenomena described above play an important role to the cell's sense of direction. However, to ensure overall and cell-wide coordination, these purely membrane-associated processes do not seem to suffice. Taking place mostly at the very tip of the lamella front, the rear release, for example, cannot be influenced from this regulation circuitry. Indeed, during the last years, some other mechanisms have been implicated to participate in directing a cell.

*5.2 Mechanisms occurring in the cell bulk.* One of those other mechanisms depart from the membrane relies on internal processes in the acto-myosin bulk of the cell. Suppose a cell is at rest, entirely symmetric, i.e. circular, and the retrograde flow is directed radially inward, pointing from the lamella tip to the cell body/nucleus, which is enclosed by a shell of peripheral actin fibers. Initially, all forces are balanced in this system: contractions in the fiber shell are compensated by the retrograde flow from the periphery. If however contraction is enhanced/decreased in a particular region, the initial symmetry will break and some morphological polarization of the cell will occur. These effects have been observed in fish keratocytes [68], and suggested to be an effective response to inhibitory extracellular chemical gradients [13].

Reorientation works as follows: if some repelling stimulus is received, strong contractions are induced in the corresponding region of the cell. These cytoskeletal contractions lead to localized compressions of the cell bulk. At the same time, the cytosol is squeezed away from the contractile region, which affects the overall flow equilibrium. In this way the membrane at the opposite end of the cell bulges out, and the overall morphology starts to change. A similar effect occurs when the contraction is decreased in a particular cell region, except that the membrane then extends in the same place, not at the opposite cell end.

These effects can be nicely observed in blebbing cells, for example L929 fibroblasts [64].

It is important to realize that both cell bulk and membrane associated polarization mechanisms could arise also spontaneously, i.e. without relying on external cues. Concentrations of all involved proteins vary, so that locally there might occur fluctuations, effectively shifting the relevant reaction equilibrium. Depending on the strength of the fluctuation, the cell system as a whole might be stable or unstable under these perturbations. Notably, close to equilibrium most extracellular signals are in the strong-fluctuation regime, because in this “homeostatic” state there are only very few signaling molecules at work. Of course, whether such effects are actually important to the cell’s function should be clarified in experiments. We expect, however, that ubiquitous fluctuations are not only involved in cellular regulation, but rather have been explored by nature so to participate in almost all processes that life entails.

*5.3 Checking with phenomenology – repetitive protrusion cycles.* It was known by the mid-90s, that cultured human epidermal keratinocytes exhibit characteristic ruffle dynamics at their lamella tips. In repeating periods of approximately two minutes, lamellipodia protrude at 2–6  $\mu\text{m}/\text{min}$  and subsequently retract again with 1–4  $\mu\text{m}/\text{min}$ , whereas filopodia protrude and retract at slightly higher velocities [2]. Similar observations had been made previously in the lamellae of amoeboid cells and even cell extracts. If one stimulates human epidermal keratinocytes with epidermal growth factor, the ruffle velocity and frequency increases [24].

This phenomenon is remarkable for several reasons. Apparently, there seems to be an inherent rhythm to the cell’s protrusion/retraction behavior. Next, this rhythm is common to lamellipodia and filopodia. Finally, it can serve as a fairly easy benchmark for protrusion/polarization models, namely by comparing kymographs of lamella tip positions from *in vitro* and *in silico* cells. Recently, similar effects have been observed in the filament-based leading edge models by Falcke and coworkers [15, 69]. By coupling the polymerizing F-actin brush at the lamella tip to a cross-linked gel-like bulk further in the back, they find several distinct protrusion phenotypes in their sim-

ulations. Notably, these phenotypes share some common characteristics with the ruffle dynamics reported in [2, 24].

Our observations of the lamella of human epidermal keratinocytes suggest to interpret the rhythmic protrusion cycles of a cell as a way of sensing and exploring its environment. Some experimental attempts have already been made to relate a cell’s protrusion dynamics with its morphological polarity [41]. If protrusion indeed constitutes a kind of environmental sensing, one would expect a correlation between protrusive activity and the course of the subsequent migration trajectory. Moreover, one could further test this hypothesis by studying protrusion behavior of cells while controlling the persistence of their migration trajectory [53].

*5.4 Polarization of polymerization, protrusion, morphology.* Here, we argue that steps 1, 2 and 6, i.e. “Morphological Polarization”, “Membrane Extension” and “Overall Coordination” from the scheme in section 4 should be combined and understood jointly on the whole-cell level. Protrusion activity is affected both by actin polymerization at the lamella tip and fluid streaming upon local cell contraction. Overall coordination – e.g. from front to back – can be reached by chemical agents, but also directly via the force equilibrium in the cytoskeleton. The cell’s morphology ultimately arises from a combination of all these effects, and also depends on the adhesive properties of its environment. The actual loci of membrane extension are a mere consequence of this interplay.

## 6 Revisiting cellular adhesion and tension

*6.1 Actin, myosin.* If actin filaments align in antiparallel orientational polarity and connect with the help of cross-linker proteins like  $\alpha$ -actinin, the emerging bundles are called stress fibers. Thereby,  $\alpha$ -actinin and myosin alternate in linking the fibers, which leads to an overall bundle contractility, similar to the phenomena known from muscle cells. In animals, there are at least three different types of stress fibers, named according to their physical position inside the cell [27]:

1. Dorsal stress fibers develop through actin polymerization induced by formin proteins, which occurs close to focal adhesion. At the one end,

they connect to the leading edge of the cell, while their other end, reaches for the cell center. In this central region, dorsal stress fibers are sometimes connected to stress fibers of type 2.

2. Transverse arcs are bent actin filament bundles, which are nucleated by the Arp2/3 complex and attached to myosin bundles. Transverse arcs are usually not connected to focal adhesion complexes.
3. Ventral stress fibers are composed of one transversal arc fiber and two dorsal stress fibers. Thereby, the two dorsal stress fibers are situated at the ends of the transverse arc. In this way, ventral stress fibers are bent to connect to focal adhesion complexes on both their ends.

In this light, we may regard stress fibers as a machinery transducing forces from one end of the cell to the other. To a lesser degree, structures such as the bulk actin network, intermediate filaments or even microtubuli may participate in this cell-scale force distribution. This cytoskeleton-mediated force propagation also provides for a direct regulative hook from the cell's front to its back, and is certainly involved in the stabilization of cell shape. If only the membrane were to support overall cell cohesion, there would occur instabilities causing rupture, so that fragments of the cell would separate from the rest. In migration models of fibroblasts, this instability has been reported as the “dripping faucet instability”, in analogy to a drop parting from a not entirely closed faucet [23]. The ideas and assumptions to this model are summarized in the following article by Micah Dembo and Marc Herant (p. 70).

The here postulated analogy of cell bulk and drop is not coincidental. Indeed, we share the opinion that the cytoplasm mostly behaves like a fluid. This perhaps controversial view has a rather simple explanation: the inherent time-scale of chemical processes in the cytoplasm, most notably of the actin cytoskeleton, is much smaller than the relevant time-scale of cellular migration. Actin monomers turn over in seconds and less, whereas cell motility and translocation happens in minutes to hours. Fluidity arises because there are almost no bonds between actin monomers that would stay connected long enough to be visible to cellular motion. Instead, due to chemical turnover,

the cytoskeleton bulk appears as fluid when investigating the long time-scale of motility. This “fluid” view – of which Wolfgang Alt and Micah Dembo were among the earliest proponents [3] – becomes more and more common in whole-cell models [32, 34, 1] and is already well established at the tissue-level [61, 19, 42].

*6.2 Integrin.* During migration, it is important for the cell to connect itself to the ground. It has been reported in human epidermal keratinocytes, that initially very small connecting areas are built in filopodia, i.e. spike-like thin, and elongated cytoskeletal protuberances. This assembly process is mediated by a small protein called VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) [58]. After that, right behind VASP, slightly larger connecting sites are formed from proteins like tensin, paxillin, talin, zyxin,  $\beta$ -integrin, vinculin and even VASP itself. These larger connections are called small focal adhesion sites. A small focal adhesion will grow to a larger one as soon as the lamellipodium arrives at the corresponding region [58]. As the focal adhesion site grows and matures, there is a steady phosphorylation and turnover of vinculin molecules. Subsequent size maintenance and shrinking of the focal adhesion site is mostly modulated by vinculin dephosphorylation [47].

Apparently, there also seems to be an inherent time-scale in focal adhesion formation, maturing and subsequent disassembly. Fluorescence recovery after photo-bleaching (FRAP) measurements on the exchange dynamics of vinculin pose a lower boundary of approximately 1 min to this ripening or maturing process [47]. To this end, it would certainly be interesting to quantify the mean residence time of activated integrin in focal adhesions.

Moreover, adhesion sites to the substrate also seem to be important for the cell shape. When seeding cells on substrates with localized adhesive spots, they exhibit a characteristic outline, whereby tip-like extensions anchor to the adhesive spots. At the same time, the intermediate arcs sharply curve inward, approximately in a circular fashion [9]. In their work, Bischofs and co-workers derive a model that relates the emerging cell shape with the forces acting on the adhesive spots, all based on an energy-minimizing principle. There are several benefits to this approach.

First, the cell outline becomes directly predictable from the distribution of adhesive spots. Next, the forces applied at these spots can be calculated and independently verified by measuring the displacement of pillars or needles below. Finally, the overall surface tension of a cell can be fitted to the outline that the cell exhibits on the adhesive spots [9]. Importantly, all these phenomena show that adhesion spots contribute to whole-cell shape generation.

Finally, focal adhesion sites are also influenced by aforementioned ventral stress fibers. Upon ATP hydrolysis, the actomyosin-complex contracts, which creates a tension in the focal adhesion complexes [66]. Some of the molecular bonds in the focal complex are sensitive to tensile forces and therefore tend to break upon load, which leads to an incomplete detachment of the focal adhesions. In this way, a crawling cell leaves a so-called migration track behind, which mostly contains integrin clusters [35]. This suggests to combine steps 4 “Contractile Forces and Traction” and 5 “Rear Release” of the scheme in section 4. We speculate, that also the inverse phenomenon occurs, in full analogy to the observations made in cadherin (see below). In nascent focal adhesions, force-induced tensile load as provided e.g. by stress fibers seems to facilitate the further assembly and clustering process of the complex.

*6.3 Cadherin.* Cadherin is an elongated molecule, with two characteristic functional groups at opposite its ends, namely the C-terminal region (ending with a carboxyl group COOH) and the N-terminal region (ending with an amino group NH<sub>2</sub>) [39]. At the N-terminal domain, there are five different extracellular repeat units EC1–EC5, of which the first three are believed to dominate the development of homophilic cadherin-cadherin bonds. These bonds develop in two distinct kinetic phases: In the first phase, cadherins mostly form EC1–EC2 bonds, whereby the corresponding probability of accomplishing the cell-cell contact is relatively low. Then, after a short lag phase, cadherins engage in EC3 bonds, which provides for stronger coupling of the cells and keeps them connected [39].

Similar to integrin, cadherin forms adhesions in patches involving several individual molecules. Specifically, adherens junctions are composed of

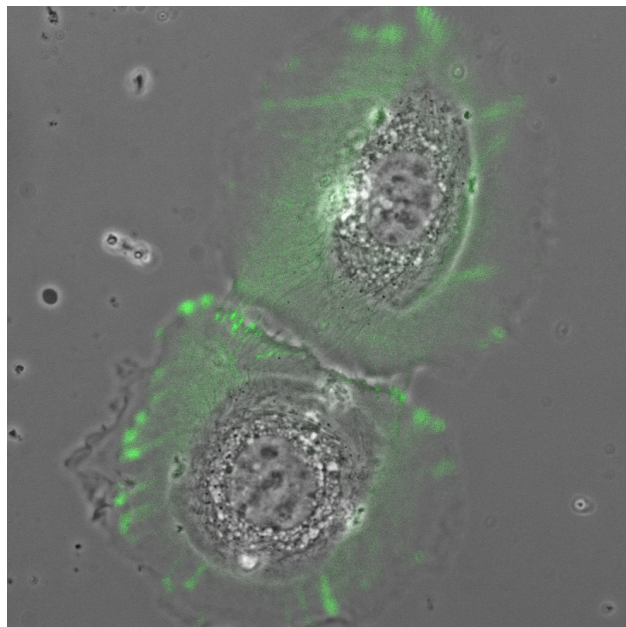


Figure 3: This pair of human epidermal keratinocytes has formed a cadherin-mediated adhesion zone. The fluorescing marker (green) is Zyxin, which colocalizes with both focal and transcellular adhesion complexes. To form a cell-cell adhesion, the cells have to migrate next to one another. Then, possibly as suggested by [11], one cell contacts the other, first by touching the other cell with its filopodia and then by generating the cell-cell adhesions. In the picture above, we see two connected cells, with an already mature cell-cell contact zone. The focal adhesions to the substrate, also highlighted in green, show that the cells have been in this constellation for a longer time.

clustered cadherins [25]. Initially, E-cadherins connect to those of the other cell by a small number of bonds. The bonds are not quite tight, so other cadherins can get into that region by diffusion. In its close surroundings, cadherin molecules form dimers. Subsequently, so-called catenins connect the cadherin dimers to already present cluster cadherins and – importantly – to the cytoskeleton of the adjacent cells. There is a certain energy cost to leaving the cluster, for example when a single cadherin is exchanged. Altogether, individual cadherin molecules have a half-residence time of approximately 2 minutes in the adherens junctions [25].

There are two distinct kinds of catenins, namely  $\alpha$ -catenin and  $\beta$ -catenin [19, 10]. Both species are involved in cadherin clustering, whereby the lat-



ter forms a complex with E-cadherin. The former can bind in several states: as a monomer, it attaches to  $\beta$ -catenin in the E-cadherin- $\beta$ -catenin complex, whereas in its homo-dimer conformation, it only binds to actin filaments. In this way, actin filaments may restrain the E-cadherin diffusion into the junction. Additionally,  $\alpha$ -catenin may also prevent the Arp2/3 complex from binding to actin, thereby inhibiting actin polymerization [19, 10].

Contact formation between two initially migrating cells has been reported to be an asymmetric process in certain chinese hamster ovary cells [11]. At first, the so-called donor cell extends its lamellipodium on top of the other, the acceptor cell. Then, the donor cell creates small finger-like structures extending from its lamellipodium. Corresponding to the position of these structures, the acceptor cell engages in adherens junction formation. While the structure of the donor cells' actin meshwork is rather loose, the acceptor cell develops stress fibers, which end at the adherens junctions. Once attached, the stress fibers pull at the adherens junctions, which causes the supported adherens junctions to grow [11].

*6.4 Clustering and force-induced adhesion modulation.* One early and important model of the dynamics at cell-cell contacts is by George I. Bell, from 1978. The central idea is quite simple: connections between adjacent cells are realized by their surface proteins, which eventually bind to one another. Bond disconnection is modulated by the applied force. Thereby, the dissociation rate (off rate) of cell-cell bonds increases exponentially with the applied force (load) [7]. In the late 90s, Evans and Ritchie showed by means of simulations, that under high loading rates the number of rupture events is also high. Increasing load even further, the amount of rupture however decreases drastically. In systems with low loading rates, there seem to appear very low bond strengths [16]. The measurement of forces on single bonds is by now quite a standard technique, in which these theoretical predictions have been verified [43].

We believe that this force-induced speed up of molecular bond breaking is a very central motif to cell motility. At the end of the day, migration follows force transduction. Therefore, in any motility process leading to translocation, there must

be some involved forces. Since force affects chemical bonds, this certainly provides for a very direct regulation circuitry. In this way, the sensed forces can provide for feedback onto the macromolecular aggregates involved in cellular motility processes.

The inverse effects may also occur at sites of adhesion. We have already seen that adhesion formation involves clustering of multiple receptors. In the previous section we have found that actin in cooperation with  $\alpha$ -catenin is involved in the cadherin clustering process. When a cadherin molecule close to the cluster is connected to an actin filament, the forces pulling on that filament – or even its Brownian fluctuations – might navigate the cadherin into the cluster, which subsequently enhances the local adhesion strength. Similar effects with integrin seem to be less understood. Notwithstanding, based on our observations in human epidermal keratinocytes, we propose that these very processes might also be at work during the maturation of focal adhesion sites. Additionally, integrins might be activated by mere pulling in the suitable directions.

Altogether, these effects comprise a conceptually simple and powerful mechanism to the crosstalk of actin and cell-cell and cell-substratum adhesion. In the initial phase of adhesion formation, tensile load on the adhesion molecules enhances the clustering effect, so that the adhesion matures more quickly. When the adhesion site has aged, fairly strong pulling forces are able to overcome the barrier of the connecting bonds in the adhesion molecules. After some time, this would induce subsequent rupture and disassembly of the adhesion site.

## *7 Modes of motion of selected kinds of vertebrate cells*

*7.1 General setting.* Modeling a theme like cell migration easily gets complex and considering every single protein involved makes it even worse. So one needs to focus on the main themes. Here we identify three important locations for things to happen in cell motility:

- in the cell bulk,
- between two adjacent cells,
- between cell and substrate or extracellular matrix.

When describing whole-cell motility, these spatial locations give rise to approximately three different length-scales:

- molecular scale  $\lesssim$  membrane thickness,
- intermediate scale  $\approx$  cell lamella,
- cell scale  $\approx$  one to few cell radii.

Correspondingly, there are three distinct time scales:

- chemical reaction scale  $\ll$  1 s,
- intermediate scale  $\approx$  protrusion cycles and adhesion maturation,
- cell translocation scale  $\approx$  minutes to hours.

These time- and length-scales help to organize and categorize specific phenomena in the sense of a taxonomy. At the same time, they allow for a certain modularity in the construction of models. Commonly, things that happen at a different time- and/or length-scale can be neglected or their effects can be conveniently summarized without resorting to detailed submodel development.

There are usually four dominant chemical players related to force transduction in cell motility:

- actin (cytoskeleton),
- myosin (contraction),
- integrin (cell-matrix or cell-substrate adhesion),
- cadherin (cell-cell adhesion).

Here we do not list any upstream or downstream chemical signaling species. Such species ultimately regulate only detailed aspects of aforementioned force machinery. This regulation circuitry should therefore be a modular ingredient to the model and tuned to the specific cell type at hand.

*7.2 Physical mechanisms.* We have tried to convince our readers that there are fairly few mechanisms that jointly constitute the majority of cellular motility phenomena:

1. actin polymerization  
(usually mostly at the tip),
2. motor-induced cytoskeletal contraction  
(cell bulk),

3. long range force transduction  
(across cell bulk),
4. force-induced molecular clustering and breaking of chemical bonds  
(adhesion sites, possibly cytoskeleton),
5. fluid-like behavior of cytoplasm/cytoskeleton  
(cell bulk).

Location and effect of these few mechanisms are combined and explored *in vivo* so that many different modes of cellular motion and morphology can be achieved. Certainly, the last item is the most controversial one: it might be difficult to imagine long-range force transduction in wobbling fluids. Central to a fluid's cohesion, however, is its surface tension. In the cell, this function is provided by two players: (i) the membrane, which provides for a flexible container of the cytoplasm, and (ii) the cytoskeleton inside of that container. Importantly, the tension provided by the membrane does not suffice in all cases to achieve cohesion of the whole cell. In these cases, the cytoskeleton fills the gap by enforcing the effective cellular surface tension.

Our findings are summarized in table I, and in line with the inspiring work by Denise Montell [48]. We try to relate biological phenomena to physical mechanisms, where things happen and what chemicals are involved. There is a crucial idea that we did not put in the table explicitly: when idealizing a complex real-live system to a coherent model, it is clear that not all details can be captured. At the same time, one would like to summarize omitted facts so to at least partially account for them. One summarizing technique is the incorporation of stochastic perturbations.

These perturbations, however, are not restricted to the idealized model system. In fact, fluctuations occur in any system involving the spatial distribution of chemical reactants. Diffusion is inherent to such systems, which is a stochastic process driven by the Brownian motion of the surrounding particles in the solvent fluid. Effectively, this leads to variations in the concentration profile of the reactants, which is a direct source of fluctuations. It is therefore to be expected that nature has somehow explored these fluctuations to help in the ubiquitous self-organization processes that we observe at all stages of life.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup>See also the article on biological self-organization by Volker Herzog, on p. 79 in this booklet.

Indeed, we have to take into account that fluctuations might prove to be essential in order to explain certain biological phenomena. To a modeler, the immediate practical benefits of perturbations are more profane: increasing noise serves as a quick benchmark for the robustness of the system. After all, robustness is a central characteristic of all living beings.

*7.3 Some practical examples.* In human epidermal keratinocytes on two-dimensional substrates, there are two inherent morphological modes. In their sessile state, they are circular, which corresponds to a force equilibrium between radial retrograde flow and lateral tangential contraction, e.g. by stress fibers around the cell body. The motile state exhibits a broad front of polymerization, with adhesion “carpet” maturing shortly behind the leading edge. At the backside, stress-fiber contractions help in breaking adhesion bonds. Most of these phenomena could already be conceived in whole-cell continuum descriptions [37, 1]. Since switching is possible between the two states, the emerging cell trajectories exhibit

intervals of persistent and fast motion with slow reorientation phases in between.

Fish keratocytes are in many ways similar to human epidermal keratinocytes. In their canoe-shaped, migratory mode, the recycling of actin monomers is slightly more efficient, and possibly adhesions are regulated a bit more tightly. Altogether, this leads to very persistent and fast motion [68, 34].

In fibroblasts, the tip region active in actin polymerization is approximately half of the size of that in keratocytes. In this way, the nucleus is closer to the center of the cell bulk. Consequently, the removal of remaining adhesions at the back is somewhat more localized [21, 23], giving rise to radial stress fiber pulling and long rupture podia, rather than the tangential contractions at the broad backside in keratocytes. Since the polymerization front of fibroblasts is smaller than the one of keratinocytes, reorientation is more common, so that trajectories emerge that are not very straight, with rather slow translocation speeds.

<i>Biological phenomenon</i>	<i>Location</i>	<i>Physical mechanism</i>	<i>Chemical players</i>
cell-wide coordination	whole cell	chemical signalling; force transduction, adhesion modulation by force	various; actin, myosin
sensing, polarization	lamella tip, cell bulk	chemical signalling, polymerization, fluid flow	PIP2, . . . , Arp2/3, actin; actin, myosin
protrusion, membrane extension	lamella; cell bulk	fluid flow	Arp2/3, actin, actin, myosin
cell-matrix adhesion	below cell	adhesion modulation by force	integrin, . . . ; actin, myosin
contraction	cell bulk, backside	motor activity	actin, myosin
rear release	below cell, backside	adhesion modulation by force	integrin, . . . , actin, myosin
cell-cell adhesion	between two cells, close to membranes	adhesion modulation by force	cadherin, . . . ; actin, myosin
tissue cohesion	cell bulk, between cells	trans-cellular adhesion and force-transduction	actin, myosin, cadherin, . . .
collective migration	tissue bulk	trans-cellular adhesion, force-transduction, substratum tension	actin, myosin, cadherin, . . . , integrin, . . .

Table I: Taxonomy of force-involving phenomena in cellular migration. Migration combines the mechanisms in the third column in a modular way. Generic parameters to these mechanisms, e.g. strength, speed/time-scale, and noise-driven fluctuations, need to be adjusted according to cell type. In this way, typical migrating cell systems, such as keratinocytes and fibroblasts, can be understood within this common conceptual framework (see also section 7.3 in the text).

Neutrophils are somewhat distinct, because there is always a guiding chemical cue for them. Also, in contrast to aforementioned skin cells, they have to migrate through tissue, which is why they are softer and more deformable. This is achieved by reducing the overall cellular surface tension. Also, in order to quickly adapt to changes in direction, e.g. during the hunt after a bacterium<sup>7</sup>, adhesions have to be reorganized very quickly. We speculate that this works by keeping the focal adhesions in the nascent state before maturation. Due to their task, the trajectories are expected to be closely related to the pattern set by the chemical cues.

Finally, neuronal growth cones share some of the aforementioned motion principles. Due to the need for very precise guidance, these growth cones “migrate” very slowly [8]. This means that only weak adhesions are needed for translocation. At the same time, the protrusional “sensing” is excessive, which could arise from the need of integrating extracellular signals very precisely. All in all, a very straight growth trajectory emerges, whereby the speed of the cone is very slow.

*7.5 Conclusion.* Inside a cell a huge amount of proteins has special functions, but in context of cell migration, one can focus on the cytoskeleton (in this case especially the actin-myosin system) and the plasmamembrane. Apart from cadherin, there are some other interconnecting proteins, but it might be enough to consider only certain types of cell-cell-adhesions in the model. Connections between the inside and the outside of a cell, in the context of cell migration, constitute few concepts, but a lot of proteins. Depending on the cell type, there occur different structures, like blebs, lamellipodia and filopodia.

For understanding the mechanics on the whole-cell level, one possibility is to focus on membrane and surface tension, while assuming everything inside behaves like some sort of liquid. Another possibility is to focus on the cytoskeleton or include it in the model above. The more proteins are involved, the more complex the model gets. Unfortunately, the main question of how many assumptions are needed and what can be neglected in describing cell migration right has not been answered yet.

*Acknowledgement:* We thank Wolfgang Alt for bringing us to this interesting topic, and sharing his insights in countless discussions. Thanks also to Annelene Wittenfeld, for continuous support and for proofreading this article. The fluorescence micrographs in this article have been recorded at the Forschungszentrum Jülich, Institute of Complex Systems, Biomechanics group ICS-7, whom we thank for support, kind hospitality and the opportunity to use their excellent lab facilities. Finally, we acknowledge funding by the VolkswagenStiftung, within the project “New conceptual approaches to modeling and simulation of complex systems”.

---

### References:

- [1] W. Alt, M. Bock, and C. Möhl. Coupling of cytoplasm and adhesion dynamics determines cell polarization and locomotion. In A. Chauvière, L. Preziosi, and C. Verdier, editors, *Cell Mechanics: From Single Scale-Based Models to Multiscale Modeling*, pages 86–125. Chapman & Hall / CRC, 2010. Preprint <http://arxiv.org/abs/0907.5078>.
- [2] W. Alt, O. Brosteanu, B. Hinz, and H.-W. Kaiser. Patterns of spontaneous motility in videomicrographs of human epidermal keratinocytes (HEK). *Biochemistry and Cell Biology*, 73:441, 1995.
- [3] W. Alt and M. Dembo. A contraction-disassembly model for intracellular actin gels. *Lecture Notes in Mathematics*, 1017:1–9, 1983.
- [4] S. Archer, D. W. Wylie, L. S. Harris, J. W. Schulenberg, T. R. Lewis, M. R. Bell, R. K. Kullnig, and A. Arnold. 1-(indolylalkyl)-4-arylpiperazines: a new class of tranquilizers. *Journal of the American Chemical Society*, 84:1306, 1962.
- [5] N. Q. Balaban, U. S. Schwarz, D. Riveline, P. Goichberg, G. Tzur, I. Sabanay, D. Mahalu, S. Safran, A. Bershadsky, L. Addadi, and B. Geiger. Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates. *Nature*, 3:466, 2001.

---

<sup>7</sup>See the famous movie by David Rogers, <http://www.biochemweb.org/neutrophil.shtml>.

- [6] I. Banga and A. Szent-Györgyi. Preparation and properties of myosin A and B. *Studies from the Institute of Medical Chemistry, University Szeged*, 1:5, 1942.
- [7] G. I. Bell. Models for the specific adhesion of cells to cells. *Science*, 200:618, 1978.
- [8] T. Betz, D. Koch, D. Lim, and J. A. Käs. Stochastic actin polymerization and steady retrograde flow determine growth cone advancement. *Biophysical Journal*, 96:5130, 2009.
- [9] I. B. Bischofs, S. S. Schmidt, and U. S. Schwarz. Effect of adhesion geometry and rigidity on cellular force distributions. *Physical Review Letters*, 103:048101, 2009.
- [10] N. Borghi, M. Lowndes, V. Maruthamuthu, M. L. Gardel, and W. J. Nelson. Regulation of cell motile behavior by crosstalk between cadherin- and integrin-mediated adhesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:13324, 2010.
- [11] J. Brevier, D. Montero, T. Svitkina, and D. Riveline. The asymmetric self-assembly mechanism of adherens junctions: a cellular push-pull unit. *Physical Biology*, 5:016005, 2008.
- [12] M. Chalfie, Y. Tu, G. Euskirchen, W. W. Ward, and D. C. Prasher. Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science*, 263:802, 1994.
- [13] L. P. Cramer. Forming the cell rear first: breaking cell symmetry to trigger directed cell migration. *Nature Cell Biology*, 12:628, 2010.
- [14] M. Dembo and Y.-L. Wang. Stresses at the cell-to-substrate interface during locomotion of fibroblasts. *Biophysical Journal*, 76:2307, 1999.
- [15] M. Enculescu, M. Sabouri-Ghomi, G. Danuser, and M. Falcke. Modeling of protrusion phenotypes driven by the actin-membrane interaction. *Biophysical Journal*, 98:1571, 2010.
- [16] E. Evans and K. Ritchie. Dynamic strength of molecular adhesion bonds. *Biophysical Journal*, 72:1541, 1997.
- [17] C. G. Galbraith and M. P. Sheetz. A micro-machined device provides a new bend on fibroblast traction forces. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94:9114, 1997.
- [18] W. J. Gallin, G. M. Edelman, and B. A. Cunningham. Characterization of L-CAM, a major cell adhesion molecule from embryonic liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80:1038, 1983.
- [19] J. M. Halbleib and W. J. Nelson. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes & Development*, 20:3199, 2006.
- [20] W. D. Halliburton. On muscle plasma. *Journal of Physiology*, 8:133, 1887.
- [21] A. K. Harris. Fibroblasts and myofibroblasts. *Methods in Enzymology*, 163:623, 1988.
- [22] A. K. Harris, P. Wild, and D. Stopak. Silicone rubber substrata: a new wrinkle in the study of cell locomotion. *Science*, 208:177, 1980.
- [23] M. Herant and M. Dembo. Form and function in cell motility: From fibroblasts to keratocytes. *Biophysical Journal*, 98:1408, 2010.
- [24] B. Hinz, W. Alt, C. Johnen, V. Herzog, and H.-W. Kaiser. Quantifying lamella dynamics of cultured cells by SACED, a new computer-assisted motion analysis. *Experimental Cell Research*, 251:234, 1999.
- [25] S. Hong, R. B. Troyanovsky, and S. M. Troyanovsky. Spontaneous assembly and active disassembly balance adherens junction homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:3528, 2010.
- [26] R. Hooke. *Micrographia – Some Philosophical Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon*. Royal Society of London, 1665. Available online from <http://www.gutenberg.org/files/15491/15491-h/15491-h.htm>.
- [27] P. Hotulainen and P. Lappalainen. Stress fibers are generated by two distinct actin assembly mechanisms in motile cells. *Journal of Cell Biology*, 173:383, 2006.
- [28] R. O. Hynes. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell*, 48:549, 1987.

- [29] R. O. Hynes. Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 110:673, 2002.
- [30] I. Jahn, editor. *Geschichte der Biologie*. Nikol Verlag, 3rd edition, 2004.
- [31] A. Jilkinė and L. Edelstein-Keshet. A comparison of mathematical models for polarization of single eukaryotic cells in response to guided cues. *PLoS Computational Biology*, 7:e1001121, 2011.
- [32] J.-F. Joanny and J. Prost. Active gels as a description of the actin-myosin cytoskeleton. *HFSP Journal*, 3:94, 2009.
- [33] F. H. Johnson, O. Shimomura, Y. Saiga, L. C. Gershman, G. T. Reynolds, and J. R. Waters. Quantum efficiency of cypridina luminescence, with a note on that of aequorea. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 60:85, 1962.
- [34] K. Keren, P. T. Yam, A. Kinkhabwala, A. Mogilner, and J. A. Theriot. Intracellular fluid flow in rapidly moving cells. *Nature Cell Biology*, 11:1219, 2009.
- [35] G. Kirfel, A. Rigort, B. Borm, C. Schulte, and V. Herzog. Structural and compositional analysis of the keratinocyte migration track. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 55:1, 2003.
- [36] W. Kühne. Myosin, seine Darstellung, Eigenschaften, Umwandlung in Syntonin und Rückbildung aus demselben. *Journal of Physiology*, 8:133, 1864.
- [37] E. Kuusela and W. Alt. Continuum model of cell adhesion and migration. *Journal of Mathematical Biology*, 58:135, 2009.
- [38] D. A. Lauffenburger and A. F. Horwitz. Cell migration: A physically integrated molecular process. *Cell*, 84:359, 1996.
- [39] D. Leckband. Beyond structure: mechanism and dynamics of intercellular adhesion. *Biochemical Society Transactions*, 36:213, 2008.
- [40] J. Lee, M. Lenord, T. N. Oliver, A. Ishihara, and K. Jacobson. Traction forces generated by locomoting keratinocytes. *Journal of Cell Biology*, 127:1957, 1994.
- [41] T. Libotte, H.-W. Kaiser, W. Alt, and T. Bretschneider. Polarity, protrusion-retraction dynamics and their interplay during keratinocyte cell migration. *Experimental Cell Research*, 270:129, 2001.
- [42] M. L. Manning, R. A. Foty, M. S. Steinberg, and E.-M. Schoetz. Coaction of intercellular adhesion and cortical tension specifies tissue surface tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:12517, 2010.
- [43] R. Merkel. Force spectroscopy on single passive biomolecules and single biomolecular bonds. *Physics Reports*, 346:343, 2001.
- [44] R. S. A. Miguel Vicente Manzanares, Xuefei Ma and A. R. Horwitz. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nature*, 10:778, 2009.
- [45] A. Mogilner. Mathematics of cell motility: have we got its number? *Journal of Mathematical Biology*, 58:105, 2009.
- [46] A. Mogilner and L. Edelstein-Keshet. Regulation of actin dynamics in rapidly moving cells: A quantitative analysis. *Biophysical Journal*, 83:1237, 2002.
- [47] C. Möhl, N. Kirchgeßner, C. Schäfer, K. Küpper, S. Born, G. Diez, W. H. Goldmann, R. Merkel, and B. Hoffmann. Becoming stable and strong: The interplay between vinculin exchange dynamics and adhesion strength during adhesion site maturation. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 66:350, 2009.
- [48] D. J. Montell. Morphogenetic cell movements: Diversity from modular mechanical properties. *Science*, 322:1502, 2008.
- [49] W. Norris and P. G. M. Wallace. Oxypertine (Integrin): a study of its use in premedication. *British Journal of Anaesthesia*, 45:1222, 1973.
- [50] S. B. Padrick and M. K. Rosen. Physical mechanisms of signal integration by wasp family proteins. *Annual Reviews of Biochemistry*, 79:707, 2010.
- [51] S. P. Palecek, J. C. Loftus, M. H. Ginsberg, D. A. Lauffenburger, and A. F. Horwitz. Integrin-ligand binding properties govern cell migration speed through cell-substratum adhesiveness. *Nature*, 385:537, 1997.
- [52] S. P. Palecek, A. F. Horwitz, and D. A. Lauffenburger. Kinetic model for integrin-

- mediated adhesion release during cell migration. *Annals of Biomedical Engineering*, 27:219, 1999.
- [53] R. Pankov, Y. Endo, S. Even-Ram, M. Araki, K. Clark, E. Cukierman, K. Matsumoto, and K. M. Yamada. A Rac switch regulates random versus directional persistent cell migration. *Journal of Cell Biology*, 170:793, 2005.
- [54] R. J. Pelham and Y.-L. Wang. Cell locomotion and focal adhesions are regulated by substrate flexibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94:13661, 1997.
- [55] S. V. Perry. When was actin first extracted from muscle? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 24:597, 2003.
- [56] T. D. Pollard and G. G. Borisy. Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell*, 112:453, 2003.
- [57] M. Rocco, C. Rosano, J. W. Weisel, D. A. Horita, and R. R. Hantgan. Integrin conformational regulation: Uncoupling extension/tail separation from changes in the head region by a multiresolution approach. *Structure*, 16:954, 2008.
- [58] C. Schäfer, B. Borm, S. Born, C. Möhl, E.-M. Eibl, and B. Hoffmann. One step ahead: Role of filopodia in adhesion formation during cell migration of keratinocytes. *Experimental Cell Research*, 315:1212, 2009.
- [59] R. Schuh, D. Vestweber, I. Riede, M. Ringwald, U. B. Rosenberg, H. Jackle, and R. Kemler. Molecular cloning of the mouse cell adhesion molecule uvomorulin: cDNA contains a b1-related sequence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83:1364, 1986.
- [60] T. Schwann. *Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants*. Sydenham society London, 1845. With appendix "Contributions to phytogenesis" by M. J. Schleiden, all available online from <http://vlp.mpiwg-berlin.mpg.de/library/data/lit28715/index.html>.
- [61] M. S. Steinberg. Reconstruction of tissues by dissociated cells. *Science*, 141:401, 1963.
- [62] F. B. Straub. Actin. *Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged*, 2:3, 1942.
- [63] J. L. Tan, J. Tien, D. M. Pirone, D. S. Gray, K. Bhadriraju, and C. S. Chen. Cells lying on a bed of microneedles: An approach to isolate mechanical force. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100:1484, 2003.
- [64] J.-Y. Tinevez, U. Schulze, G. Salbreux, J. Roensch, J.-F. Joanny, and E. Paluch. Role of cortical tension in bleb growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106:18581, 2009.
- [65] A. van Leeuwenhoek. Observations, Communicated to the Publisher by Mr. Antony van Leewenhoek, in a Dutch Letter of the 9th of Octob. 1676. *Philosophical Transactions*, 12:821, 1677.
- [66] J. H.-C. Wang and J.-S. Lin. Cell traction force and measurement methods. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 6:361, 2007.
- [67] Y. Xiong, C.-H. Huang, P. A. Iglesias, and P. N. Devreotes. Cells navigate with a local-excitation, global inhibition-biased excitable network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:17079, 2010.
- [68] P. T. Yam, C. A. Wilson, L. Ji, B. Hebert, E. L. Barnhart, N. A. Dye, P. W. Wiseman, G. Danuser, and J. A. Theriot. Actin-myosin network reorganization breaks symmetry at the cell rear to spontaneously initiate polarized cell motility. *Journal of Cell Biology*, 178:1207, 2007.
- [69] J. Zimmermann, M. Enculescu, and M. Falcke. Leading-edge-gel coupling in lamellipodium motion. *Physical Review E*, 82:051925, 2010.

**Cytoskeletal mechanics:  
an essay in honor of Wolfgang Alt**

At an elementary level, animal cells are bags of watery fluid surrounded by a flexible lipid membrane. To maintain and control shape and to produce motion, cells also contain a so-called ‘cytoskeleton’ which consists of weakly cross-linked polymer filaments arranged as a kind of porous scaffolding. For most animal cells, the strands of this scaffold are primarily composed of the protein *actin*. This also exists as a globular monomer diffusing throughout the bag and readily added to (or subtracted from) the scaffolding as the need arises. Cytoskeletal motions are driven by classical colloid-osmotic forces acting on the cytoskeleton and also by various sorts of specialized molecular motors. For example the *myosins* are proteins which can latch onto neighboring actin filaments and hydrolyse ATP to generate contractile forces.

Like everything else, the cellular interior obeys the laws of mass and momentum conservation and, on a macroscopic scale, it should be amenable to analysis by the methods of continuum field theory. In the early 1980’s, while visiting Heidelberg, I began a conversation with Wolfgang Alt about such theories. With more or less intensity it has continued until the present [1, 2]. Aside from the general ideas inherent in any continuum theory, the early model we developed was based on two rather sweeping notions (at the time these were considered to be rather controversial). The first was that the cytoskeleton should be viewed as a highly viscous or “glacial” fluid. In contrast, most biologists then thought of the scaffold as an elastic or visco-elastic solid. Our second insight was that the assembly-breakdown-assembly cycle of the cytoskeleton was very active and occurred on a time scale significantly less than the time scale of the cell motion itself. In short we proposed that when a cell moved the cytoskeleton was slowly flowing like the ice of a glacier and also that the chemical dynamics of melting and freezing were happening on the same time scale as the flowing motion.

In subsequent work (done in collaboration with a physicist by the name of Francis Harlow), our early model was augmented by adding a careful treatment of the interaction between the cytoskeleton and the watery cytosolic or “solvent” phase of the cytoplasm [3]. This last was modeled as a freely flowing aqueous fluid capable of moving passively through the pores of the network phase as demanded by volume conservation. The augmented model also includes a constraint of overall volumetric incompressibility and an associated pressure field. The theoretical construct first introduced by Wolfgang and myself is sometimes called the RIF model (an acronym from the words; “Reactive Interpenetrating Flow”). Several papers discuss details of this theory and give some derivation of the basic equations [3, 7].

I should also mention that the RIF model is as controversial for some of the things it leaves out as it is for the things it includes. For example, it usually treats the cytoskeletal network as an isotropic material, thus neglecting the fact that filaments may tend to align with each other and form parallel arrays or sheets. Now obviously including anisotropy is possible but it greatly magnifies model complexity and Wolfgang and myself did not think it was absolutely necessary to explain the systems that were of most interest. For example it was evident to us that anisotropy arises late in evolution and is most prominent in highly specialized metazoan tissue cells like striated skeletal muscle. In addition, there are no observations of strong optical birefringence in the cytoplasm of primitive amoeboid cells. In addition, to assuming isotropy, the RIF model neglects the presence of the micro tubule filaments, the intermediate filaments and also the endoplasmic reticulum.

The RIF formalism together with finite element numerical methods was first used to analyze the dynamics of isolated cytoplasm e.g. [4]. The approach was then extended to various classical systems that have served as experimental models of cytoskeletal dynamics. Examples include the fountain flow of Amoeba Proteus [5] and the first division of a fertilized sea urchin egg [6]. Recently there has also been some work on the dynamics of

---

<sup>1</sup> Author address: Biomedical Engineering Department, Boston University,  
44 Cummington Street, Boston, MA 02215, USA

<sup>2</sup> mxd@bu.edu



mammalian fibroblastic cells in tissue culture (for example see [8, 9]). The basic model is now the major method of analysing cytoskeletal mechanics and has been taken up by a moderate cadre of researchers (I will not go into a full review of this literature).

To show how things stand, we may consider some results concerning the neutrophilic leukocyte (the most abundant of human white cells). Neutrophils exist in two different forms; a quiescent state during which they are passively carried along with the circulation of blood, and an activated state which is triggered by inflammatory signals and which leads to adhesion, directed motion, phagocytosis, and discharge of toxic granules. The quiescent neutrophil is a sphere of  $\sim 5 \mu\text{m}$  in radius which passes through capillaries of radius 2 to 3  $\mu\text{m}$  approximately once a minute, and in the process gets deformed into a sausage shape while carrying safely its lethal armament. This has been investigated *in vivo* by observing the aspiration of neutrophils through a glass pipette under different aspiration pressures. Figure 1 shows a numerical simulation of this process, and a comparison with experimental data.

In the activated state, the neutrophil is capable of a protean range of activities but a favorite *in vitro* experiment is that of stimulating it with fMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine), a compound that bears similarity to bacterial peptides. When administering minute doses of fMLP locally to a neutrophil with a micropipette, one usually observes the rapid (less than a minute) appearance of a pseudopod extending toward the source of chemical. A numerical simulation of this active process is shown in Figure 2.

Concluding, biologists have generated a wealth of observational data on cellular behavior and morphology. Further effort has been expended on identifying the myriad of cellular proteins, signals, and pathways involved in these phenomena. Such data continue to proliferate at a breakneck pace due to the tremendous advances in molecular biology. The RIF model is a kind of analytic tool useful to organize these data into something that has meaning to a human intelligence. The work of devising, implementing and analyzing such models is slow and difficult and it is as much art as science. In the case at hand, serves to illustrate

the contributions of Wolfgang Alt to this practice.

#### References:

- [1] W. Alt and M. Dembo. A Contraction-Disassembly Model For Intracellular Actin gels. *Lecture Notes in Mathematics*, 1017:1–9, 1983.
- [2] M. Dembo, F. Harlow, and W. Alt. The Biophysics of Cell Surface Motility. In C. DeLisi, A. Perelson, and F. Wiegel, editors, *Cell Surface Dynamics: Concepts and Models*, pages 495–542. Marcel Dekker, New York, 1984.
- [3] M. Dembo and F. Harlow. Cell Motion, Contractile Networks, and the Physics of Interpenetrative Flow. *Biophysical Journal*, 50:109–121, 1986.
- [4] M. Dembo. Mechanics of motility in dissociated cytoplasm. *Biophysical Journal*, 50:1165–1183, 1986.
- [5] M. Dembo. Mechanics and control of the cytoskeleton in Amoeba proteus. *Biophysical Journal*, 55:1053–1080, 1989.
- [6] X. He and M. Dembo. On the Mechanics of the First Cleavage Division of the Sea Urchin Egg. *Experimental Cell Research*, 233:252–273, 1997.
- [7] W. Alt and M. Dembo. Cytoplasm dynamics and cell motion: Two-phase flow models. *Mathematical Biosciences* 156:207–228, 1999.
- [8] I.R. Kuznetsov, M. Herant, and M. Dembo. Analysis of Actin FLAP Dynamics in the Leading Lamella. *PLoS ONE*, 5:e10082, 2010.
- [9] M. Herant and M. Dembo. Form and Function in Cell Motility: From Fibroblasts to Keratocytes. *Biophysical Journal*, 98:1408–1417, 2010.
- [10] M. Herant, W. Marganski and M. Dembo. The mechanics of Neutrophils: Synthetic modeling of three experiments. *Biophysical Journal*, 84:3389–3413, 2003.
- [11] M. Herant, V. Heinrich, and M. Dembo. Mechanics of Neutrophil Phagocytosis: Experiments and Quantitative Models. *Journal of Cell Science*, 119:1903–1913, 2006.

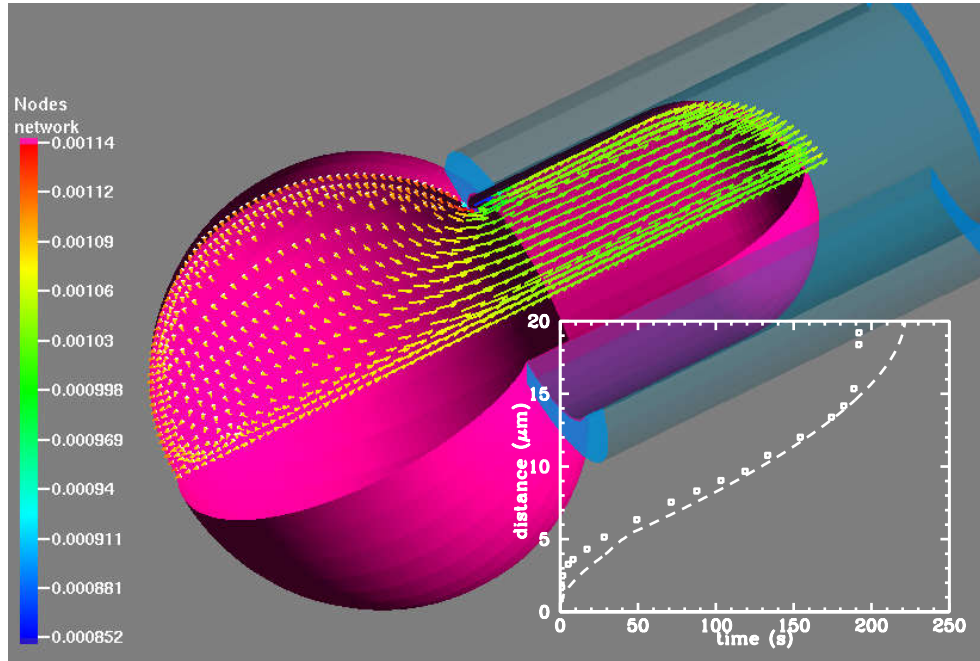


Figure 1: Two-dimensional simulation of the passive aspiration of a neutrophil (red) into a thin pipette (transparent blue). A cutaway is provided displaying the velocity field of the network color-coded by cytoskeletal density (volume fraction of network 0.08 - 0.11 %). The graph in the lower left shows aspiration distance vs. time found experimentally (squares) and numerically (line). Note the initial jump as the cells begins to be sucked indicating a certain amount of “slack” in the system. Note also the final acceleration of uptake that indicates that surface effects are important (the rate of creation of new surface area is minimal at the end of the aspiration as the cell nears its final sausage shape).

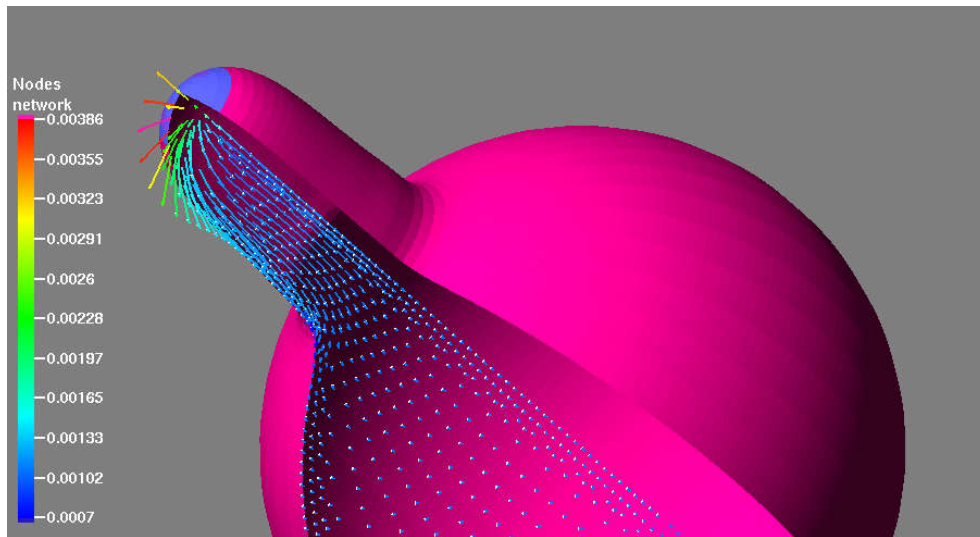


Figure 2: Two-dimensional simulation of the active extension of pseudopod by a neutrophil (red) in response to local stimulation by fMLP. The blue patch of membrane at the tip of the pseudopod corresponds to a local area of enhanced cytoskeletal polymerization. The subsequent expansion of excess network under electrostatic and entropic repulsive forces leads to protrusion. A cutaway is provided displaying the velocity field of the network color-coded by cytoskeletal density (volume fraction of network 0.4 - 0.1 %). Note the fountain like flow pattern of the polymerized cytoskeleton.

**Nonlocal models for the orientation of filaments**

*1. Introduction*

When I asked Prof. Dr. Wolfgang Alt for a topic to work on for my PhD-thesis, he suggested jump processes which can model a wide variety of biological phenomena. By that he laid the foundation of a life-long affection which lately even helped me to get over the aftermaths of a severe illness.

In this contribution I will recall three differential equations/systems which can model the orientational distribution of elongated filaments and I will present some mathematical results. My focus is on similarities of mathematical methods and results and where they come from. Differences in the models' features are also explained.

All three equations have been applied to model the formation of actin filament bundles. Two actin filaments can be bound by certain actin-binding proteins which either align the filaments in parallel or antiparallel orientation or form an orthogonal crossing of the filaments. So the first challenge for the models is the formation of a single peak = a parallel bundle, opposite peaks = antiparallel bundles, and four equally distanced peaks = orthogonal networks. It must be possible to explain the different structures by changes in the models' parameter functions. The natural second question is how stable these bundles are to external perturbations.

*2. Three models, one symmetry group*

Let  $S^1 = \mathbb{R}/\mathbb{Z}$  be the unit circle (scaled by  $2\pi$ ) and  $f: \mathbb{R}_0^+ \times S^1 \rightarrow \mathbb{R}_0^+$  the density of filaments, where the first variable is the time  $t$  and the second the orientation  $\theta$ ; stated differently:  $f$  is 1-periodic in  $\theta$ . In the following integration always is over  $S^1 = ]-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}] = ]0, 1]$ , as appropriate. The mass of  $f$  is given by  $m(t) := \int f(t, \theta) d\theta$ .

The following integro-differential equation (IDE)

describes a jump process:

$$\begin{aligned} \frac{df}{dt}(t, \theta) &= -m(t)f(t, \theta) \\ &+ \int \int w(\theta - \psi, \psi' - \psi) f(t, \psi') f(t, \psi) d\psi' d\psi, \\ w(\vartheta_1, \vartheta_2) &= G(\vartheta_1 - v(\vartheta_2)) \end{aligned}$$

In this model filaments turn instantaneously from  $\psi$  to a new orientation  $\theta = \psi + v(\psi' - \psi)$  and the precision of the jump is measured by  $G: S^1 \rightarrow \mathbb{R}^+$  where  $G$  is even and  $\int G = 1$ : the more  $G$  is concentrated near 0, the more exact is the alignment. Usually,  $G = G_D$  is the 1-periodic Gaussian with deviation  $D > 0$  (small  $D$  means high turning accuracy and vice versa).

The turning  $v: S^1 \rightarrow S^1$  is odd, i.e. interaction with filaments at the same *distance* but on the left or right *side* leads to the same jump but with opposite orientation. Relevant papers are [2, 3, 5, 9, 7].

The following transport-diffusion equation (TDE) describes gradual reorientation and diffusion:

$$\frac{df}{dt} = \frac{d}{d\theta}((V * f)f) + D \frac{d^2f}{d\theta^2},$$

where  $(V * f)(\theta) = \int V(\theta - \psi) f(\psi) d\psi$  is the negative turning velocity in  $\theta$  and  $D \geq 0$  is the diffusion coefficient. The interaction  $V: S^1 \rightarrow \mathbb{R}$  is an odd function, i.e. filaments on the left/right side of  $\theta$  must move in opposite directions since both are attracted or repulsed. Relevant papers are [11, 12, 13, 6].

Historically the first model for actin filament dynamics was the following system of differential equations (SDE) with diffusion and preferential binding:

$$\begin{aligned} \frac{df}{dt} &= \alpha g(k * g) + \alpha(k * g)f - \gamma f \\ \frac{dg}{dt} &= D \frac{d^2g}{d\theta^2} - \alpha g(k * g) - \alpha g(k * f) + \gamma f, \end{aligned}$$

where  $g: \mathbb{R}_0^+ \times S^1 \rightarrow \mathbb{R}_0^+$  is the density of unbound, freely diffusing filaments and  $D$  the diffusion coefficient. The binding probability  $k: S^1 \rightarrow \mathbb{R}_0^+$  is even,  $\alpha$  is the rate of binding to unbound/already bound filaments and  $\gamma$  the rate of dissociation from a bundle. Relevant papers are [1, 11, 12].

Different as these three models are, they share several mathematical features:

<sup>1</sup>Author address: Meysenbugweg 7, 95448 Bayreuth, Germany, [egeigant@gmx.de](mailto:egeigant@gmx.de)

- They are differential equation models for functions in time and orientation.
- They are non-local, since there are integrals over  $S^1$ , often convolutions; biologically this means that filaments interact with filaments at other orientations.
- They are quadratic in  $f$ ; since ODEs like  $\dot{x} = x^2$  have ‘exploding’ solutions, that might mean exploding  $f$ . However, non-negative, bounded solutions exist for all times (strict mathematical proofs exist to my knowledge for IDE [3] and TDE [13]).
- They are mass-conserving  $m(t) = m(0)$  (i.e. for SDE:  $\int(f + g)$  is time-invariant).
- Periodicity of  $f$  is an invariant (i.e. if  $f(0, \cdot)$  is  $1/l$ -periodic,  $l \in \mathbb{N}$ , so is  $f(t, \cdot)$  for  $t \geq 0$ ).
- They are  $O(2)$ -equivariant: If  $f$  is a solution then so are  $f(\theta + \Theta)$  for fixed  $\Theta \in S^1$  and  $f(-\theta)$ , i.e. that solutions may be turned and reflected (for  $g$  the same holds true with the same  $\Theta$ ).

This  $O(2)$ -equivariance has important consequences, [8]: The constants (which are the functions with the highest symmetry) are stationary solutions and their stability may be analyzed by linearizing the non-linear equation and calculating the eigenvalues. The latter can be done by Fourier transforming the linear equation(s); because of the  $O(2)$ -equivariance this yields the eigenvalues directly. For the IDE we get

$$c_l/m = -1 + 2\hat{G}_l I_l$$

$$I_l = \int_0^{\frac{1}{2}} (\cos(2\pi l(\psi - v(\psi))) + \cos(2\pi l v(\psi))) d\psi$$

where  $\hat{G}_l$  the  $l$ -th Fourier coefficient of  $G$ . For TDE it is

$$c_l/(4\pi) = -\pi D l^2 + m l \int_0^{\frac{1}{2}} V(\theta) \sin(2\pi l \theta) d\theta.$$

Because  $c_l = c_{-l}$  (all functions are real-valued) it suffices to consider  $l \in \mathbb{N}$ . For SDE the authors of [11] got that there is a positive eigenvalue for mode  $l \in \mathbb{N}$  if

$$A D l^2 < \hat{k}_l (1 - \hat{k}_l)$$

where  $A \in \mathbb{R}^+$  depends on the parameters and  $\hat{k}_l$  are the Fourier coefficients of  $k$ .

Fourier transformation can be applied also to the full non-linear equations which yields very fast

numerical schemes ([5] for the IDE, [6] for the TDE). First of all, the equation(s) become a discrete system for the modes because of the 1-periodicity. Secondly, because the finite number of Fourier modes in the numerical scheme can be adjusted dynamically, the accuracy of the numerical scheme is high.

### 3. Pattern formation

The eigenvalues show that in each model there is at least one factor which works against pattern formation, namely large diffusion in TDE and SDE and low accuracy in IDE (i.e.  $G \approx 1$  and  $|\hat{G}_l| \ll 1$  for  $l \geq 1$ ). For IDE, [3], and TDE, [6], it has indeed been shown that solutions  $f$  converge for large times to the homogeneous steady state if  $D \gg 0$ .

On the other hand, features of  $v$ ,  $V$  and  $k$  have been found which imply instability (i.e. positivity) of at least one eigenvalue:

- IDE: If  $v$  is linearly bounded, i.e.  $\kappa\theta < v(\theta) < \kappa'\theta$  for  $\theta \in ]0, \frac{1}{2}[$  with  $0 < \kappa < \kappa' < 1$  and  $\kappa, \kappa'$  are not too far from  $\frac{1}{2}$ , then the first eigenvalue  $c_1$  becomes positive for sufficiently small  $D$ . (Note that such  $v$  is discontinuous in  $\frac{1}{2}$ .)
- TDE: If  $V > 0$  on  $]0, \frac{1}{2}[$ , then  $c_1 > 0$  for sufficiently small  $D$ .
- SDE: If  $\text{supp}(k) \subset ]-\frac{1}{4}, \frac{1}{4}[$  and  $k \geq 0$ , then the inequality  $AD < \hat{k}_1(1 - \hat{k}_1)$  holds for sufficiently small  $D$ .

Instability of higher modes, i.e.  $c_l > 0$ , follows e.g. if  $v$ ,  $V$  or  $k$  are  $\frac{1}{l}$ -periodic and the assumptions listed above hold on  $]0, \frac{1}{l}[$  (i.e. for SDE:  $\text{supp}(k) \subset ]-\frac{1}{2l}, \frac{1}{2l}[$  and  $k \geq 0$ ).

In all examples known so far, instability of a *single* mode,  $c_l > 0$  ( $l \in \mathbb{N}$ ), implies the existence of an  $l$ -periodic non-constant stationary solution. So usually  $c_1 > 0$  implies formation of a single bundle with parallel filaments,  $c_2 > 0$  means formation of antiparallel bundles and  $c_4 > 0$  orthogonal networks, if all other eigenvalues are negative.

In [13] an even stronger result for TDE is proven: A one-peak like stationary solution exists for sufficiently small  $D \ll 1$  if  $V'(0) > 0$  and if for all  $\delta > 0$  there exists  $\varepsilon > 0$  such that  $\int_0^\psi V(\theta) d\theta > \varepsilon$  for all  $\psi \in ]\delta, \frac{1}{2}[$ ; e.g. if  $V > 0$  (which implies  $c_1 > 0$ ). Figure 1 (upper plot) shows an interesting example where  $c_1 \not> 0$ . The existence of  $l$ -peak like solutions follows from analogous assumptions

for  $V_l = \sum_{j=0}^{l-1} V(\cdot - \frac{j}{l})$ . In Figure 1 second ( $l = 2$ ) and third plot ( $l = 3$ ) there are shown  $\frac{1}{2}$ - and  $\frac{1}{3}$ -periodic solutions:  $c_2, c_3 > 0$  for sufficiently small  $D$ . Here, single-peak-like and  $\frac{1}{2}$ -periodic solutions are stable,  $\frac{1}{3}$ -periodic solutions only in their subspace. Stability of peak solutions (for  $D = 0$ ) is discussed in the next section.

In all three models it is helpful to see that there is a one-to-one correspondence between  $\frac{1}{l}$ -periodic solutions for given  $w, V$  and  $k$ , respectively, and 1-periodic solutions for  $\frac{1}{l^2} \sum_{j_1, j_2=0}^{l-1} w(\frac{\theta_1 - j_1}{l}, \frac{\theta_2 - j_2}{l})$ ,  $\sum_{j=0}^{l-1} V(\frac{\theta - j}{l})$  and  $\frac{1}{l} \sum_{j=0}^{l-1} k(\frac{\theta - j}{l})$ , respectively.

If first and second eigenvalue change their signs at the same parameter constellation then mode interaction may take place and mixed-mode stationary solutions (which have two maxima of different height at distance  $\frac{1}{2}$ ) can be found. An example is given in [5] for a more complicated version of IDE (namely there is one more parameter function which varies the interaction probability of particles; then also time-periodic solutions are found) and in [6] for the TDE; indeed Figure 1 (upper plot) shows mixed mode solutions at intermediate values of  $D$ .

Several eigenvalues can become positive, e.g. with decreasing  $D$ . In all examples known to us where eigenvalues change sign at different values of  $D$ , this means that several different stationary solutions exist. Usually few (often only one) of these have a large domain of attraction – starting with unstructured perturbations of the constant state the solution approaches this steady state –, while others are not stable or only stable in a subspace – starting with a  $\frac{1}{l}$ -periodic perturbation the solution converges to a  $\frac{1}{l}$ -periodic steady state if  $c_l > 0$ . To understand this last statement, one should remember the invariance of the subspace of  $\frac{1}{l}$ -periodic solutions and that  $c_l > 0$  means instability of the constant solution in this subspace.

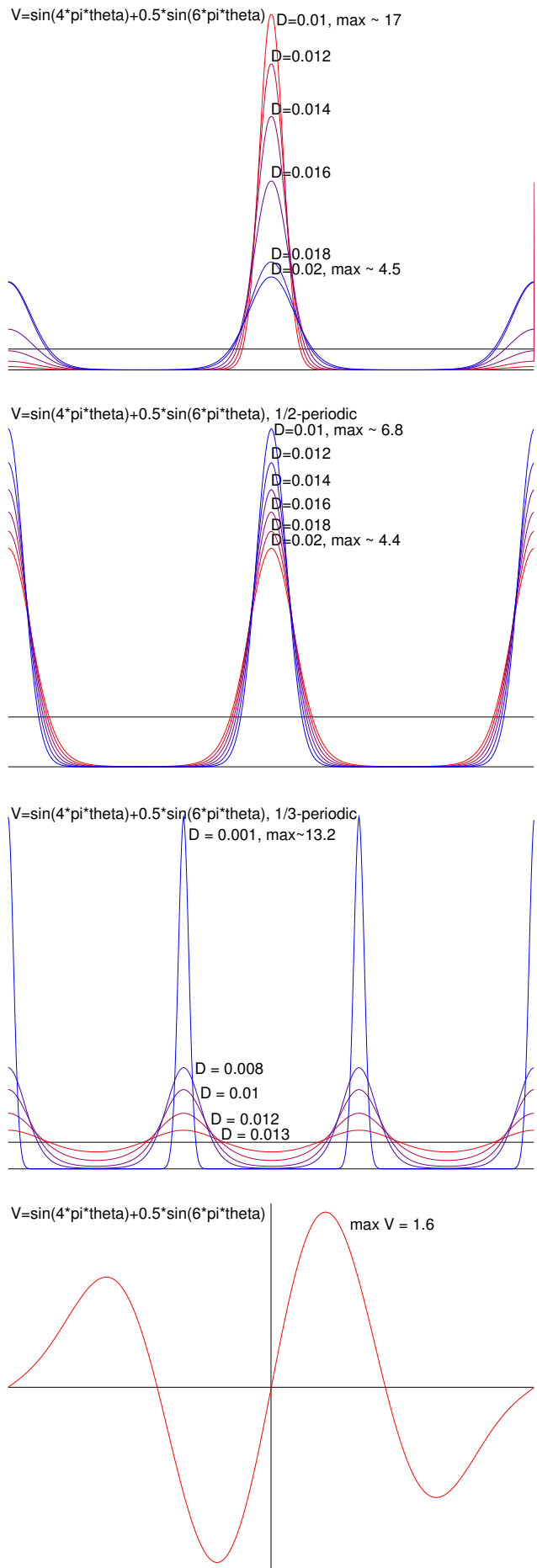


Figure 1: Stationary solutions of TDE where  $V(\theta) = \sin(4\pi\theta) + 0.5\sin(6\pi\theta)$  (last plot). First plot: For decreasing values of  $D$  the shape of solutions changes from  $\frac{1}{2}$ -periodic over mixed mode to single peak-like. Middle and Third plot:  $\frac{1}{2}$ - and  $\frac{1}{3}$ -periodic solutions. Single-peak-like and  $\frac{1}{2}$ -periodic solutions are stable,  $\frac{1}{3}$ -periodic solutions only in their subspace.

#### 4. Peak solutions

Simulations, as well as the results of [13] for TDE and of [12] for SDE, show for all three models that maxima of solutions become larger and aggregates narrower with decreasing  $D$  (assuming there are non-constant stationary solutions), in other words: solutions become peak-like. To analyze this phenomenon in TDE and SDE  $D$  is simply set to 0. For IDE  $G$  is set to  $\delta_0$  where  $\delta_0$  is the delta-distribution (defined by  $\int \delta_0(\theta)f(\theta)d\theta = f(0)$ ). Then IDE can be written as

$$\frac{df}{dt}(\theta) = -f(\theta) + \int f(\theta - v(\psi))f(\theta + \psi - v(\psi))d\psi.$$

where  $m = \int f(\theta)d\theta = 1$ .

With respect to peak solutions the three models show essential differences:

- SDE: If one starts with  $n$  peaks,  $n \geq 1$ , in different positions – free and bound filaments at the same positions – then these peaks change masses but not positions. SDE may be reduced to an  $n$ -dimensional system of ordinary differential equations (ODEs) for the time-dependent masses of  $f + g$  at these positions.
- TDE: If one starts with  $n$  peaks,  $n \geq 2$ , then these peaks change position but not masses. TDE may be reduced to an  $n$ -dimensional system of ODEs for the time-dependent positions of the peaks.
- IDE: Here several initial peaks do not remain peaks but spread out. Without additional assumptions only single peaks and two opposite peaks are *stationary* solutions.

So for SDE and TDE two questions may be asked: Which distributions of masses or positions, respectively, are stationary and stable? What happens with these stable stationary states after a continuous perturbation? Answers to the first question are given in [12] for SDE and TDE. Answers to the second question for TDE can be found in [6].

For IDE stability of peaks cannot be studied in terms of systems of ODEs, for other approaches see [4, 9, 7].

**4.1. Single peaks.** For SDE a single peak (consisting of free and bound filaments) is stable with respect to perturbations consisting of one other small peak if  $k(\theta_2 - \theta_1) < k(0)$  where  $\theta_1, \theta_2$  are

the positions of the peaks, i.e. the binding probability is larger for filaments with equal orientation, [12].

In IDE and TDE any single peak  $f = \delta_\Theta$  with fixed  $\Theta \in S^1$  is a stationary solution; wlog.  $\Theta = 0$  because of the translational invariance. In [4] for IDE and [6] for TDE its stability is analyzed by linearizing the IDE/TDE near the peak and showing that solutions of the linear equation converge to  $\delta_0 + m_1\delta'_0$  where  $m_1 = \int_{-\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} f(0, \theta)\theta d\theta$  is the first moment of the initial state. This means that triggered by a *small* perturbation the peak turns from 0 to  $m_1$  (remember the translational invariance: any peak is a steady state).

To prove this convergence for IDE one must assume that  $v$  is linearly bounded on  $]0, \frac{1}{2}[$  with  $0 < \kappa < \kappa' < 1$ . Note that the additional constraint ‘ $\kappa, \kappa'$  near  $\frac{1}{2}$ ’ which was used for  $c_1 > 0$  is *not* necessary. For the TDE it suffices to assume that  $V'(0) > 0$  and  $V > 0$  on  $]0, \frac{1}{2}[$ . In both equations the support of the perturbation must lie in  $]-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}[$ : It is important that no filaments are placed opposite to the peak since there they cannot interact with the peak.

If  $v$  or  $V$ , respectively, satisfy these assumptions only on  $]0, \Theta_0[$  ( $\Theta_0 \leq \frac{1}{2}$ ) then we get local stability in the following sense: If the function  $f$  initially has a compact support which is small compared to  $\Theta_0$ , then the solution of the *non-linear* equation converges to a single delta-distribution, see [9] for IDE (follows from their proofs) and [6] for TDE. Now assume in addition that  $v$  or  $V$ , respectively, are zero beyond some interval that contains 0. If the mass of the initial function is distributed over several sufficiently small, widely separated areas, then the solution converges to a sum of peaks: in each of these intervals there is one peak, see [9] for IDE, [6] for TDE. Obviously the solution consists of several peaks which have neither equal masses nor equal distances.

**4.2. Two opposite peaks.** The existence and stability results for single peaks can be carried over to  $\frac{1}{2}$ -periodic settings, yielding stability of two opposite peaks in the subspace of  $\frac{1}{2}$ -periodic functions (recall the remarks on solutions with higher periodicity).

For TDE and IDE more has been done: Since  $v, V$  are odd, it follows that  $v(\frac{1}{2}), V(\frac{1}{2}) = 0$  which implies for both equations that two opposite peaks,

$f = m_0\delta_{\theta_0} + m_1\delta_{\theta_0+\frac{1}{2}}$  with fixed  $\theta_0 \in S^1$ , are a stationary solution. Note that the masses of the peaks need *not* be equal. Wlog.  $\theta_0 = 0$  because of the translational invariance.

To analyze stability, the non-linear equation is linearized near this steady state, see [6] for TDE and [7] for IDE. We consider perturbations that are localized with masses  $\tilde{m}_0$  and  $\tilde{m}_1$  in  $I_0$  and  $I_{\frac{1}{2}}$ , respectively, where  $I_0, I_{\frac{1}{2}}$  are sufficiently small neighborhoods of 0 and  $\frac{1}{2}$ , respectively. For TDE we assume that  $V'(0), V'(\frac{1}{2}) > 0$  and  $V_2 = (m_0 + \tilde{m}_0)V + (m_1 + \tilde{m}_1)V(\cdot - \frac{1}{2})$  has exactly four zeros. For IDE we assume that  $v > 0$  on  $]0, \Theta_0[$  and  $v < 0$  on  $]\frac{1}{2} - \Theta_0, \frac{1}{2}[$  ( $\Theta_0 < \frac{1}{4}$ ) and that there are linear upper and lower bounds in both intervals. Solutions of the linearized equation converge then for large times to  $\tilde{m}_0\delta_0 + \tilde{m}_1\delta_{\frac{1}{2}} + c_1\delta'_0 + c_2\delta'_{\frac{1}{2}}$  where  $c_1, c_2$  are multiples of the local first moments  $\int_{I_0} f(\theta)\theta d\theta$  and  $\int_{I_1} f(\theta)(\theta - \frac{1}{2})d\theta$ . This implies that triggered by the perturbation both peaks turn. However, to our great surprise, these new positions are no longer opposite; therefore these two peaks are not a stationary solution.

To solve this problem, we analyze how solutions evolve in time that initially consist of two peaks. For TDE it helps that two peaks just move, which gives a two-dimensional ODE-system (see above, [12]). It is not difficult to show then that two peaks that start *almost* opposite converge to opposite orientations if  $V'(0), V'(\frac{1}{2}) > 0$ . For IDE the proof of the same statement is more involved and requires estimates for first and second local moments, see [9] or [7] (in the latter preprint much emphasis is on invariance of supports and whether the moments are well-defined; several ideas of [9] are used). Combining these results one finds that two opposite peaks are stable *up to joint translation and change of masses*.

In these proofs much use is made of (local) moments and often the first moments are time-invariant. However, one needs to be careful: The function  $\theta$  in  $\int_{-\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} f(\theta)\theta d\theta$  is neither continuous nor 1-periodic. Therefore, in general the moments are not invariant under translations. Moreover, neither for IDE nor for TDE the first moment of  $f$  has to be time-invariant; an example is given in [6] for TDE and [7] for IDE.

*4.3. More than two peaks.* For SDE it has been shown that three evenly spaced peaks are unstable (using the system of ODEs for the masses) if  $k(0) > k(\frac{1}{3})$ . We do not know of further analytical results for this model.

For IDE  $n \geq 3$  peaks are no stationary solution for general  $v$ . Only if  $v(\frac{j}{n}) = 0$  for  $1 \leq j \leq n-1$  then  $\sum_{j=0}^{n-1} m_j\delta_{\frac{j}{n}}$  is a stationary solution for any  $m_j \geq 0$ . Nothing is known about stability up to now (except if  $v$  is  $\frac{1}{n}$ -periodic).

For TDE evenly spaced peaks with *equal* masses are a stationary solution. As mentioned above it is possible to deduce an  $n$ -dimensional ODE system for the position of the peaks if one starts with  $n$  peaks at different positions, [12]. The masses of the peaks may be different; in the ODE-setting they never change. In this setting it is possible to show that

- a single peak (i.e. all peaks are at the same position) is stable if  $V'(0) > 0$  and that this is also a necessary condition, [6];
- $n \geq 2$  evenly spaced peaks with equal masses are stable if  $\sum_{j=1}^{n-1} V'(\frac{j}{n})(-1 + \cos(2\pi\frac{jk}{n})) < 0$  for any  $1 \leq j \leq n-1$ , [6];
- $n$  peaks of equal masses converge to a single peak after a *large enough* perturbation if  $V > 0$  on  $]0, \frac{1}{2}[$ , [12]. This implies also that no time-periodic peak-like solutions are possible.

Linear stability analysis with respect to perturbations that are functions shows that after perturbations the *number*  $n$  of peaks is preserved while masses and positions of the peaks may be changed slightly, [6]. This was a great surprise to us! Only if the perturbation does not change the masses then the result just mentioned on stability in the system of ODEs shows that the distances between the peaks become equal again in time.

## 5. Concluding remarks

I want to point out some of the surprising results for IDE and TDE:

- IDE and TDE: Stability of a single peak needs weaker assumptions than positivity of the first eigenvalue  $c_1$ .
- IDE and TDE ( $D = 0$ ): Linearized analysis cannot show directly that two opposite peaks are stable.

- TDE ( $D = 0$ ): Solutions with several peaks may have a constant number of peaks but masses and positions are not stable.
- TDE: There are examples of negative  $V$  on  $]0, \frac{1}{2}[$  that admit formation of several maxima, [6].

In general we found it difficult to predict the pattern(s) that might form for given  $V$  in TDE; a difficulty which we experienced much less when working with IDE. These two equations share many features and there is a formal way to derive TDE from IDE if  $|V| \ll 1$  and  $D \ll 1$  ( $G \approx \delta$ ), [11, 13]. Nevertheless, one has to be very careful in applying the results for one equation to the other.

Again I thank Prof. Dr. Wolfgang Alt for introducing me to these topics and for his help and encouragement while I worked in the Department of Theoretical Biology. I wish him and his present as well as his future staff much success and fun in doing their work.

#### References:

- [1] G. Civelekoglu, L. Edelstein-Keshet. Modelling the dynamics of F-actin in the cell. *Bulletin of Mathematical Biology* 56(4):587–616, 1994.
- [2] E. Geigant, K. Ladizhansky, A. Mogilner. An integro-differential model for orientational distributions of F-actin in cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics* 59(3):787–809, 1998.
- [3] E. Geigant. Nicht-lineare Integro-Differential-Gleichungen zur Modellierung interaktiver Musterbildungsprozesse auf  $S^1$ , PhD-thesis Bonn University, Bonner Mathematische Schriften, Vol. 323, 1999.
- [4] E. Geigant. Stability analysis of a peak solution of an orientational aggregation model. In: *Equadiff 99 – Proceedings of the International Conference on Differential Equations, II*, pages 1210–1216. World Scientific, 2000.
- [5] E. Geigant, M. Stoll. Bifurcation analysis of an orientational aggregation model, *Journal of Mathematical Biology* 46:537–563, 2003.
- [6] E. Geigant, M. Stoll. Stability of peak solutions of a non-linear transport equation on  $S^1$ , in preparation.
- [7] E. Geigant. Linearized stability of two-peak solutions of an integro-differential equation, in preparation.
- [8] M. Golubitsky, I. Stewart, D. Schaeffer. *Singularities and groups in bifurcation theory*, Volumes I and II. Springer 1985 and 1988.
- [9] K. Kang, B. Perthame, A. Stevens, J.J.L. Velázquez. An integro-differential equation model for alignment and orientational aggregation. *Journal of Differential Equations* 246:1387–1421, 2009.
- [10] K. Kang, B. Perthame, A. Stevens, J.J.L. Velázquez. Erratum: An integro-differential equation model for alignment and orientational aggregation. Preprint (2011). To be submitted to the *Journal of Differential Equations*.
- [11] A. Mogilner, L. Edelstein-Keshet. Selecting a common direction I: how orientational order can arise from simple contact responses between interacting cells. *Journal of Mathematical Biology* 33:619–660, 1995.
- [12] A. Mogilner, L. Edelstein-Keshet, B. Ermentrout. Selecting a common direction II: peak-like solutions representing total alignment of cell clusters. *Journal of Mathematical Biology* 34:811–842, 1996.
- [13] I. Primi, A. Stevens, J.J.L. Velázquez. Mass-Selection in alignment models with non-deterministic effects. *Communications in Partial Differential Equations* 34(5):419–456, 2009.



## Die Natur organisiert sich selbst: Zellbiologie der molekularen Selbstorganisation

Wenn wir die Hölzer einer Streichholzschachtel zu Boden werfen, ergibt sich zwangsläufig aus der ursprünglichen Ordnung, in der alle Hölzer mit ihren Köpfen in eine Richtung zeigen, ein chaotischer Zustand, eine allein dem Zufall unterworfenen vollständigen Unordnung. Auch längeres Zuhalten wird diese Hölzer nicht mehr in der ursprünglichen oder einer neuen Ordnung ausrichten, wir müssen die Hölzer einzeln und ausgerichtet in die Schachtel zurücklegen. Ganz anders verhalten sich die meisten Biomoleküle, zum Beispiel die wegen ihres stabförmigen Erscheinungsbildes grob-schematisch den Zündhölzern vergleichbaren Collagen-Moleküle: sie nehmen Verbindung zueinander auf und richten sich in kurzer Zeit von selbst in einer funktionell sinnvollen Zuordnung aus (Abb. 1). Wir bezeichnen diesen Vorgang als Selbstorganisation, er beinhaltet den Aufbau von Ordnung aus einem chaotischen Zustand zu einem komplexen System. Sie betrifft nahezu alle biologischen Phänomene einschließlich der Morphogenese von Organen und Organismen und der noch weitgehend ungeklärten Lebensentstehung. Wegen ihrer Zuverlässigkeit wurde sie zur Grundlage für analytische Untersuchungen, zum Beispiel bei der Bestimmung und Messung von Protein-Protein-Wechselwirkungen.

### *Selbstorganisation: vom philosophischen Postulat zur Naturwissenschaft*

Erste gedankliche Voraussetzungen für ein späteres Konzept der Selbstorganisation wurden bereits im griechisch-römischen Altertum gelegt, als Plato (428–348 v. Chr.) und andere Philosophen über die Entstehung von Ordnung aus dem Chaos spekulierten. Chaos entspricht dem ungeordneten Urzustand, aus dem sich durch das Wirken eines Schöpfergottes (Demiurg) der geordnete Zustand des Kosmos entwickelt habe (Plato in *Ti-maios*, [33]). Im Gegensatz zu Plato glaubt Aristoteles (384–322 v. Chr.), dass die Form auf den Eigenschaften beruht, die der Materie innewohnen: Die Materie enthalte das Wesen aller Dinge und führe dadurch zur Selbstvollendung, die er als

Entelechie bezeichnet. Das auf diesen Grundlagen entstandene Weltbild war mit der teleologischen Denkweise verbunden, nach der der Organismus durch einen Bauplan oder ein Ziel und eine ihm innewohnende Kraft verwirklicht werde [37]. Dieses Weltbild war die Quelle der alten Wissenschaften, die viele Jahrhunderte Bestand hatte und teilweise bis in die Neuzeit vertreten wird [32]. Mit seiner an Plato orientierten Naturphilosophie vermutete auch Sir Isaak Newton (1643–1727) immaterielle „Kräfte der Natur“: die Materie verhalte sich passiv und sei nicht aktiv zur Bildung von Ordnung befähigt [11]. In seinem Hauptwerk „*Principia*“ (1687) vertritt er eine dualistische Naturphilosophie, in der er aktive immaterielle Kräfte postuliert, die mit der absolut passiven Materie in Wechselwirkung treten: Gott sei „überall gegenwärtig, er existiert stets und überall, er macht den Raum und die Dauer aus.“ Das deterministische Weltbild von Aristoteles hatte jedoch bereits vorher Rene Descartes (1596–1650) durch sein kausalistisches Bild ersetzt und durch den von ihm formulierten Reduktionismus – das Ganze definiere sich aus den Eigenschaften seiner Teile – die Tür für die spätere experimentelle Naturwissenschaft geöffnet. Mit der Entfaltung der Chemie als Wissenschaft entsteht ein in Teilen anderes, dazu ergänzendes Weltbild: Gemeinsam mit Antoine de Lavoisier (1743–1794), dem Vater der modernen Chemie, entwickelt der Mathematiker und Astronom Pierre-Simon Laplace (1749–1827) erneut die Vorstellung einer absolut bestimmten Welt, in der der Zufall keinen Platz habe. Diese deterministische Weltansicht wird erst im 20. Jahrhundert durch die Quantenmechanik ernsthaft in Frage gestellt: Werner Karl Heisenberg (1901–1976; Nobelpreis für Physik 1932) gelang es 1927 bei einem Aufenthalt auf Helgoland, das er wegen eines Heuschnupfens aufgesucht hatte, die Grundzüge der Quantenmechanik zu beschreiben. Entsprechend der von ihm formulierten Unschärferelation ist nicht mehr vorhersagbar, an welchem Ort und mit welcher Geschwindigkeit ein Teilchen nachgewiesen wird. Allerdings drängt sich die Frage auf, ob die Quantenmechanik auch für die Chemie und für lebende Systeme Bedeutung hat. In chemischen Reaktionen und in zellbiologischen Phänomenen erkennen wir in erster Linie deren deterministische Eigenschaften. In seiner abgewandel-

<sup>1</sup>Adresse: Universität Bonn, Institut für Zellbiologie, Ulrich-Haberland-Straße 61A, 53121 Bonn, Germany, [herzog@uni-bonn.de](mailto:herzog@uni-bonn.de)

ten Form des phänomenologischen Determinismus hat auch noch heute die Bestimmtheit der Natur einen Platz in der Wissenschaft und das scheint auch für die Selbstorganisation zu gelten (für eine Diskussion dieser Frage siehe [19]).

Möglichkeiten einer Selbstorganisation wurden erstmals im 18. Jahrhundert in Philosophie, Physik, Astronomie, Chemie, Biologie und Medizin erwogen. Immanuel Kant (1724–1804) hat in seinem 1790 erschienenen dritten Hauptwerk „Kritik der Urteilskraft“ die Lebensentstehung als Emergenz von Strukturen und Funktionen durch Selbstorganisation beschrieben [24]. Er war der Urheber des Ausdrucks „Selbstorganisation“ und einer der ersten, die postulierten, dass das Leben der komplexe selbstorganisierte Endzustand der Entwicklung von der unbelebten zur belebten Welt sei [46]. Für diesen Vorgang setzte Kant eine „bildende Kraft“ voraus.

Mit neuen Erkenntnissen in Physik und Astronomie setzten sich seit dem 17. Jahrhundert in Biologie und Medizin zunehmend mechanistische Denkweisen durch. In der Medizin führten die Entdeckungen physiologischer Funktionen des Organismus zu der Auffassung, der Organismus reguliere sich selbst. Beispiele dafür finden wir in Selbstregulation von Kreislauf, Atmung, Körperwärme oder Ionenhaushalt (Osmolarität) und die dadurch ermöglichte Konstanthaltung eines inneren Milieus, der *Homöostase* (Claude Bernard, 1813–1878 [4]). In der Biologie war die Entwicklung des Mikroskops Ausgangspunkt neuer Konzepte, die zur Entdeckung der Zelle als Grundlage alles Lebens führten. Die Formulierung einer Theorie der Zelle und ihre Definition durch Schwann und Schleiden (Tabelle I) als kleinste abgeschlossene Lebenseinheit hatte enormes stimulierendes Potential. Daraus folgte unter anderem, dass im Organismus jede Zelle aus einer vorher bestehenden hervorgeht (Virchow, Tabelle I). Andererseits ergab sich daraus auch die Frage nach der Entstehung der ersten Zellen auf der Erde. Die nahezu unfassbare Komplexität der Zelle war lange Zeit ohne das Wirken eines Schöpfergottes nicht vorstellbar und Ausgangspunkt des Vitalismus, eines Lebenskonzeptes, das eine Lebenskraft (*vis vitalis*) und damit einen Wesensunterschied

zwischen Organischem und Anorganischen postuliert und die Reduktion des Lebendigen auf chemische Grundprinzipien ablehnt. Entscheidend für eine Abwendung vom Vitalismus war die Entdeckung der Harnstoffsynthese durch Friedrich Wöhler (1800–1882), mit der er 1828 gezeigt hat, dass organische Moleküle in einfachen Reaktionen molekularer Selbstorganisation aus anorganischen Molekülen entstehen können und dazu keines Lebensgeistes, keiner Lebenskraft bedürfen. Damit war der Vitalismus in seinen Grundfesten erschüttert. Die Wöhlersche Harnstoffsynthese ist daher eins der wichtigsten Symbole einer rationalen Wissenschaft und Weltsicht. Ludwig von Bertalanffy (1901–1972) hat sich viel später deutlich gegen eine ‘Philosophische Biologie’ und stattdessen für eine ‘Eigengesetzlichkeit des Lebens’ mit den Selbstgestaltungs- und Selbstregulationsphänomenen der Organismen ausgesprochen ([5], ausführlich diskutiert in [2]). Auf experimenteller Grundlage beruhend ist es das Verdienst von Biochemie und Zellbiologie erkannt zu haben, dass die *vis vitalis* keine metaphysischen Eigenschaften hat, sondern auf der die Natur aufbauenden Materie, ihren Atomen und Molekülen beruht.

Der Begriff der Selbstorganisation ist in seiner Bedeutung der *Autopoiese* verwandt: Autopoiese ist ein Kunstwort, das für „selbst erzeugt“ steht. Er kennzeichnet ein System, dessen autonomes Gefüge von Teilen sich nicht nur nach eigenen Regeln selbst organisiert, sondern sich darüber hinaus auch selbst erzeugt und erhält. Autopoietische Systeme sind nicht von einem Hersteller intendiert. Dieses Modell wurde ursprünglich im Hinblick auf einzelne Zellen entwickelt und später auf höher organisierte lebende Systeme ausgeweitet [47]. In der Biologie wird jedoch überwiegend der Begriff Selbstorganisation verwendet. Um ihn deutlich von anderen Selbstorganisationsprozessen, zum Beispiel von der Bildung eines Vogel- oder Fisch-Schwarmes, zu unterscheiden, wird in der Zellbiologie der Ausdruck *Molekulare Selbstorganisation* verwendet. Dieser Begriff geht auf Manfred Eigen (Nobelpreis für Chemie, 1967) zurück, der ihn unter anderem zur Erklärung der von ihm definierten Hyperzyklen verwendete (Tabelle I).

Tabelle I: Einige Stationen auf dem Weg der Selbstorganisation vom philosophischen Postulat zur Naturwissenschaft.

<i>Jahr</i>	<i>Autor</i>	<i>Terminus, Fachgebiet</i>	<i>Bedeutung</i>
etwa 400 v.Chr.	Plato	Dualismus Chaos und Kosmos (später Ordnung); Postulat eines Schöpfergottes [33, 32]	Chaos als Zustand vor der Entstehung der Welt; Kosmos als Ordnung aller Naturerscheinungen
4. Jhdt. v.Chr.	Aristoteles	Entelechie, Selbstvollendung; die Materie enthält das Wesen aller Dinge [3]	teleologisches Weltbild; Vorläufer des Vitalismus
1687	I. Newton	dualistische Naturphilosophie [11]	Wechselwirkung aktiver immaterieller Naturkräfte mit der absolut passiven Materie
1796	P.-S. Laplace	Determinismus [27]	absolut bestimmte Welt ohne Platz für den Zufall
1644	R. Descartes	Reduktionismus: Definition des Ganzen aus Eigenschaften seiner Teile, diskutiert bei F. Mazzocchi [28]	das deterministische Weltbild von Aristoteles wird durch das kausalistische Bild von Descartes ersetzt; Materie und Geist sind zwei getrennte Reiche
1790	Immanuel Kant	Begriff der „Selbstorganisation“ in der Natur [24] §63–66	Erklärung des Lebens auf der Hypothese der Selbstorganisation
1828	Friedrich Wöhler	Harnstoffsynthese [45]	Organische Moleküle können aus anorganischen entstehen: Widerlegung des Vitalismus
1839 1839	M. Schleiden T. Schwann	Pflanzenzellen, tierische Zellen [41]	Erste Formulierung der Zelltheorie: Zellen sind abgeschlossene Einheiten
1859	R. Virchow	Theorie der Zellulärpathologie [48]	Jede Zelle geht aus einer vorbestehenden Zelle hervor
1859 – 1869	Claude Bernard	Homöostase [22]	Formulierung der ‘fixite du milieu interne’
1881	Wilhelm Roux	Selbstregulation [39]	Selbstregulation als fundamentales Prinzip der Entwicklung (am Beispiel von Amphibien)
1862 1865	Rudolf Clausius	Thermodynamik [9]	Entdecker des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik Begriff der Entropie (Einführung)
1925	W.K. Heisenberg	Quantenmechanik: auf subatomarer Ebene stehen experimentelle Messergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen der klassischen Physik, diskutiert bei D.C. Cassidy [8]	Ergebnisse widersprechen dem Determinismus
1960 – 1962	Heinz von Förster	Selbstorganisation [49]	Mitbegründer der kybernetischen Wissenschaft
1971	M. Eigen	Molekulare Selbstorganisation [14]	Hyperzyklen: Verknüpfung von Reaktionszyklen als Erklärung praebiotischer Systeme
1973	F.G. Varela, H.R. Maturana	Autopoiesis: aus organischer Biologie und Kybernetik zum Verständnis der Organisation des Lebendigen [47]	allgemeines Organisationsmuster, das allen lebenden Systemen gemein ist
1984	I. Prigogine	dissipative Strukturen: Dissipation in offenen Systemen als Quelle der Ordnung (durch Energie- und Materie-Fluss) [35]	Lebensprozesse fern vom thermischen Gleichgewicht
2006, 2011	X. Zhu and M. Möller	Selbstorganisation und Selbstreplikation in der Polymerchemie [50]	technologisch: chirale Synthesen, die Herstellung komplexer Polymere oder Ionen-selektiver Membranen
bis heute	zahlreiche Autoren, siehe Text	Zellbiologie der molekularen Selbstorganisation	zahlreiche Beispiele molekularen Selbstorganisation, einige davon siehe Text

Mit dem Konzept der molekularen Selbstorganisation sind keineswegs das schöpferische Wirken Gottes, wie von Newton und vielen anderen postuliert, oder eine „Lebenskraft“ ausgeschlossen, sie liegen jedoch jenseits aller Beweismöglichkeit und werden hier nicht berücksichtigt. Beweise lassen sich nur dafür finden, dass die Grundbausteine des Lebendigen über ausreichende Information in ihren Strukturen und chemischen Eigenschaften zur Bildung höher organisierter Komplexe verfügen [19]. Die molekulare Selbstorganisation als dynamische Wechselwirkung dieser Bausteine trägt nicht nur zur Aufrechterhaltung des Lebens bei, sondern könnte auch bei der Entstehung der ersten Zellen den Funken des Lebens gezündet haben [25, 19]. Vereinfachend bedeutet dies: die Natur organisiert sich selbst. Zahlreiche Beispiele aus der Biologie der Zelle, die in diesem Beitrag erläutert werden, verdeutlichen dieses Diktum.

*Steht die Entstehung von Komplexität durch molekulare Selbstorganisation im Widerspruch zu den physikalischen Naturgesetzen?*

Eine vereinfachte Formulierung des von dem Physiker Rudolf Clausius (1822–1888, ab 1869 in Bonn) aufgestellten zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik (Tabelle I) besagt, dass alle Vorgänge in der Natur in einer Richtung ablaufen, nämlich aus einem geordneten in einen ungeordneten Zustand [9]. Lassen wir in einem Raum aus einem Gefäß ein Parfüm entströmen, so breitet es sich nach einiger Zeit spontan im Raum aus. Dieser Zustand weist die maximale Entropie auf, die ein Maß für die Unordnung in einem System ist: In der Durchmischung von Luft- und Parfüm-Molekülen herrscht eine größere Unordnung, eine größere Entropie, als vorher. Die umgekehrte Richtung, die spontane Rückkehr des Parfüms in sein Fläschchen, d.h. zum Zustand geringerer Entropie, ist dagegen noch nie beobachtet worden. Nach diesem grundlegenden Naturgesetz wird das Chaos, der ungeordnete Zustand, letztlich die Ordnung im Universum besiegen; denn der umgekehrte Vorgang ist ohne erhebliche Energiezufuhr oder ohne Änderung des Zustandes der Umgebung nicht möglich. Das scheint im Widerspruch zu stehen mit der allgemeinen Beobachtung, dass unsere Welt aus geordneten Strukturen besteht: Jedes Lebewesen vom einfachsten Einzeller bis zum Menschen bietet eine unerschöpfliche Quelle für das Studium geordneter Strukturen,

die mit jeder Zellteilung und permanent während des zellulären Daseins neu gebildet werden.

Ein Beispiel für die Notwendigkeit einer Energiezufuhr zur Aufrechterhaltung der Ordnung ist die Selbstorganisation von Komponenten des Cytoskeletts, zum Beispiel vom globulären G-Actin zu filamentärem F-Actin (siehe Abb. 7): Die Polymerisation von G-Actin-Molekülen zu F-Actin *in vitro* erfordert die Anwesenheit von ATP sowie von mono- und divalenten Kationen ( $K^+$  und  $Mg^{++}$ ). Kurz nach der Polymerisation wird das an G-Actin gebundene ATP-Molekül hydrolysiert, der verbliebene ADP-Rest bleibt im polymeren F-Actin gebunden.

Eine weitere Aussage des zweiten Hauptsatzes besagt, dass die örtlich begrenzt erscheinende höhere Ordnung nur auf Kosten eines Anstieges der Entropie des umgebenden Systems möglich ist. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür sehen wir bei der Wechselwirkung zwischen Wasser und Lipidmolekülen: Wasser hat besondere Eigenschaften, weil zwischen seinen Molekülen Wasserstoffbrücken-Bindungen auftreten, die sehr schnell oszillieren, d.h. sich schnell bilden und wieder lösen (siehe Abb. 3). Diese Oszillation der Wasserstoffbrücken ist temperaturabhängig: im gefrorenen Zustand ist sie nicht vorhanden, aber je höher die Temperatur steigt, desto stärker wird die Oszillation und damit die Entropie des Systems. Bei der Lösung von Lipidmolekülen in Wasser werden dort, wo Fettsäureketten ihren Platz im Wasser einnehmen, keine Wasserstoffbrücken gebildet und die Entropie nimmt somit ab. Wenn sich die Lipidmoleküle zu Mizellen oder Vesikeln (Liposomen) zusammenfügen, können mehr Wasserstoffbrücken gebildet werden (siehe Abb. 3), die Entropie nimmt also zu. Im Aufbau der Liposomen erreichen wir einen Zustand niedriger Entropie, jedoch auf Kosten höherer Entropie im Bereich des umgebenden Wassers. Eine Ergänzung zu dieser Erklärung ist in Abb. 3 gegeben.

Wir könnten somit festhalten, dass die molekulare Selbstorganisation zwar eine eigene Gesetzmäßigkeit hat, aber ebenso wie alle anderen Naturerscheinungen an das Naturgesetz der Thermodynamik, in diesem Fall deren zweitem Hauptsatz, gebunden sei. Dem vermeintlichen Gegensatz zwischen Thermodynamik und Entstehung von Komplexität tritt die von Ilya Prigogine (Nobelpreis für Chemie, 1977) entwickelte Theorie der

dissipativen Strukturen entgegen: Alle Lebewesen sind offene Systeme, sie befinden sich in einem Nicht-Gleichgewicht und tauschen mit ihrer Umgebung ständig Energie und Materie aus. Inzwischen wurde erkannt, dass geschlossene Gleichgewichtssysteme in der Natur kaum vorkommen und das Modell der offenen Systeme auf alle Komponenten im Universum angewendet werden kann. Diese Strukturen produzieren ständig Entropie, die durch Austausch von Energie und Materie mit der Umgebung dissipiert (zerstreut) wird. In einem ständigen Veränderungsprozess kommt es zur Bildung von Ordnungsstrukturen immer höherer Komplexität und nicht, wie nach dem zweiten thermodynamischen Grundgesetz anzunehmen wäre, zu Zerfall und Chaos [35]. Die Theorie der dissipativen Strukturen ist deshalb zu einer Grundlage für das Verständnis von Komplexität und ihrer Entstehung geworden.

#### *Mechanismen der molekularen Selbstorganisation*

Wir unterscheiden die molekulare Selbstorganisation von der Selbstorganisation komplexer Ökosysteme in der Biologie bis zu den größten Ordnungsstrukturen, den Galaxien. Molekulare Selbstorganisation in der Zellbiologie beschreibt die spontane Bildung von Molekülkomplexen aus molekularen Bausteinen einschließlich der für alle Lebensvorgänge erforderlichen Stoffwechselfunktionen und deren Vernetzung. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die spontane Entstehung dieser Bausteine der belebten Welt, der molekularen Selbstorganisation im engeren Sinn.

Voraussetzung für molekulare Selbstorganisation ist, dass die Bausteine in Struktur und in chemischen Eigenschaften ausreichende Informationen zur Bildung dieser Komplexe enthalten. Sind die Struktur und damit der Informationsgehalt der Bausteine verändert, können Störungen der molekularen Selbstorganisation resultieren (siehe Abschnitt „Pathogenetisch relevante Störungen“). Bei der Selbstorganisation kleiner Molekülbausteine beobachten wir die Bildung kovalenter Bindungen (Tabelle III). Zwischen den Molekülbausteinen bestehen jedoch vorwiegend nicht-kovalente Wechselwirkungen, die aus den meist schwachen Kräften, den hydrophoben Wechselwirkungen, van-der-Waals-Kräften, Ionen- und Wasserstoffbrücken-Bindungen bestehen. In ihrer Summe ergeben diese Wechselwirkungen eine bestimmte Affinität, unter der wir

die Bindungsstärke, mit der sich Moleküle zusammenschließen, verstehen. Affinität ist eine der Triebkräfte chemischer Reaktionen: Wir sprechen von der Affinität bei Proteinmolekülen untereinander, zum Beispiel von Collagenmolekülen zur Bildung der Collagen-Fibrillen (siehe Abb. 1), von Antikörpern zu einem Epitop des Antigens, eines Hormons zu seinem Rezeptor, des Substrats zu seinem Enzym oder eines Virus zu einer Zelloberfläche. Aber auch die Neigung von Zellen zur Interaktion untereinander oder mit der extrazellulären Matrix (ECM) wird mit der Affinität beschrieben.

#### *Beispiele molekularer Selbstorganisation*

Phänomene der Selbstorganisation begegnen uns auf allen Ebenen zellulären Lebens und die bereits große Zahl an Beispielen molekularer Selbstorganisation wächst ständig mit zunehmenden Erkenntnissen. Fast scheint es besser zu sein, die Frage zu stellen: wo im Leben der Zelle gibt es keine molekulare Selbstorganisation (siehe Abschnitt „Grenzen der molekularen Selbstorganisation“). Im Folgenden sind dennoch einige Beispiele der molekularen Selbstorganisation aufgeführt:

1. *Protein-Protein-Wechselwirkung.* Collagen ist das Hauptprotein der ECM und wird prinzipiell von allen Zellen mehrzelliger Organismen gebildet. Es ist jedoch in besonders dichter Packung in Sehnen, Bändern und im Knochengewebe zu finden und wird dort von Fibroblasten, Knochen- und Knorpelzellen synthetisiert. Collagen ist bei Wirbeltieren das weitaus häufigste Protein; im menschlichen Organismus beträgt sein Anteil am Gesamtprotein etwa 30%. Collagen-Fasern sind kaum dehnbar und besitzen eine außergewöhnlich hohe Zugfestigkeit. Eine Besonderheit ist ihre Primärstruktur mit der Formel  $(\text{Gly-X-Y})_n$ , die besagt, dass jede dritte Aminosäureposition von Glycin, der Aminosäure mit der kleinsten Seitenkette, eingenommen wird. Die hieraus resultierende besonders dichte Wicklung der Aminosäureketten ( $\alpha$ -Ketten) erklärt die hohe Zugfestigkeit des Collagens. Drei dieser  $\alpha$ -Ketten winden sich umeinander und bilden nach der Synthese und Sekretion in den Extrazellulärraum Collagenmoleküle, die sich in charakteristischer Anordnung durch molekulare Selbstorganisation zu Collagenfibrillen zusammenfügen (Abb. 1). Die Bildung von Collagen-Fibrillen aus Collagen-Molekülen ist in vitro möglich und mit hochauflösenden mikroskopischen Methoden beobachtet worden [44].

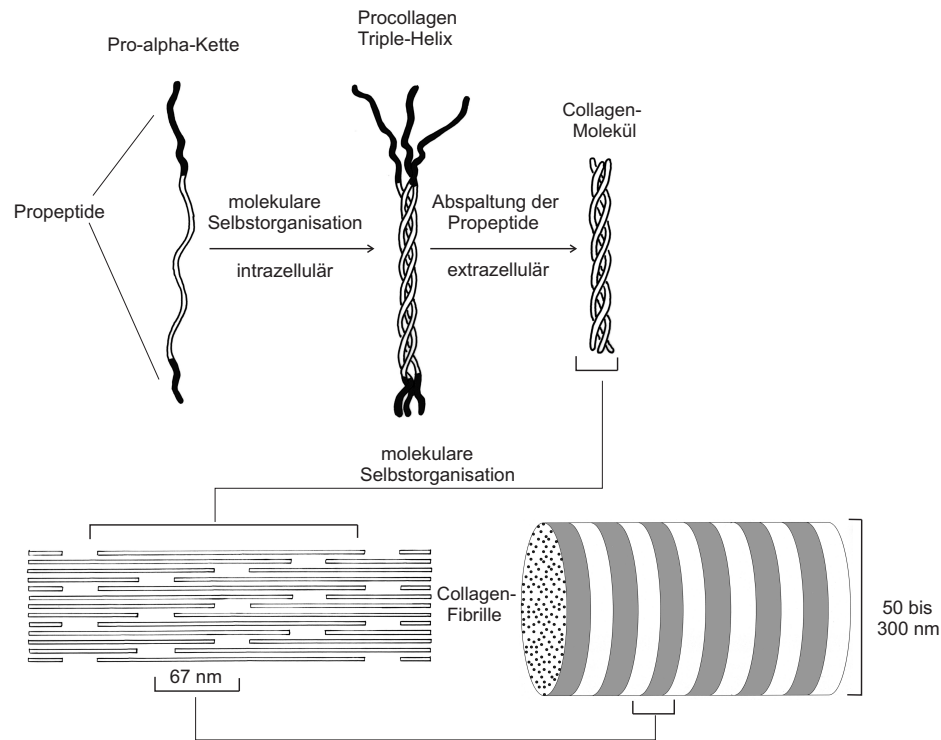


Abbildung 1: Biosynthese von Collagen Typ I: Molekulare Selbstorganisation findet bei mindestens zwei Biosynthese-Schritten statt: Intrazellulär bei der Bildung der Pro-Collagen-Triple-Helix aus jeweils drei  $\alpha$ -Ketten und extrazellulär bei der Organisation von Fibrillen aus Collagen-Molekülen.

Collagen kommt in über 20 verschiedenen Typen vor: Typ I ist in erster Linie am Aufbau von Sehnen und Bändern beteiligt, Typ IV unter anderem in den Basalmembranen unterhalb der Basis von Epithelzellen zu finden, wo es mit anderen Molekülen der ECM eine ausschlaggebende Funktion bei der Organisation epithelialer Gewebe wie Leber, Magen- Darm-Kanal oder Bauchspeicheldrüse, erfüllt. Collagen kann als der Klebstoff betrachtet werden, der diese Gewebe zusammenhält. Diese Klebstofffunktion ist schon seit Jahrtausenden bekannt und bereits im antiken Ägypten handwerklich genutzt worden: Collagen aus verschiedensten Organen kann durch milde Hydrolyse zu einer Lösung von Collagen-Molekülen depolymerisiert und zu einem Leim verarbeitet werden. Durch intermolekulare Bindungskräfte und durch Verdunsten, zum Beispiel der zur Hydrolyse verwendbaren Essigsäure, entsteht in diesem großtechnisch hergestellten Leim zwar keine geordnete Collagen-Fibrille, aber ein extrem belastbarer Holzleim. Die durch Hydrolyse gewonnene Lösung von Collagenmolekülen oder kleineren Fragmenten und ihre Selbstorganisation zu einem Gel oder einem Klebstoff findet außerdem vielfältige Anwendung in der Biotechnologie,

zum Beispiel für Zellkulturzwecke, aber auch in der Medizin, zum Beispiel in der zahnärztlichen oder der plastischen Chirurgie, und sogar in der Küche als Gelatine.

2. *Cytoplasmatische Makromolekül-Komplexe.* Es gibt zahlreiche Beobachtungen molekularer Selbstorganisation cytoplasmatischer Bestandteile, zum Beispiel der drei Komponenten des Cytoskeletts oder der Ribosomen, die hier als Beispiel ausgewählt wurden.

Ribosomen sind makromolekulare Komplexe (Durchmesser etwa 18-20 nm) aus Proteinen und Ribonukleinsäuren (RNA) im Cytoplasma prokaryotischer und eukaryotischer Zellen und in Mitochondrien und Chloroplasten. Sie werden aus zwei funktionell verschiedenen und unterschiedlich großen Untereinheiten gebildet. Beide Untereinheiten bestehen aus Proteinen und ribosomaler RNA (rRNA): Die ribosomalen Proteine sind unter anderem für die Organisation der großen und der kleineren Untereinheiten zuständig, die verschiedenen rRNAs für die spezifischen ribosomalen Funktionen. Diese liegen in der Proteinbiosynthese, wozu sie nach Selbstorganisation mit der mRNA zu einem Polysom befähigt sind.

Molekulare Zusammensetzung und Aufbau der Ribosomen sind außerordentlich komplex. Umso erstaunlicher ist es, dass dieser Aufbau *in vitro* und wahrscheinlich auch *in vivo* durch molekulare Selbstorganisation geschieht. Prokaryotische Ribosomen von *E. coli* sind zu Experimenten der *in vitro*-Rekonstitution verwendet worden (Abb. 2). Die rekonstituierten Ribosomen sind zur Proteinsynthese befähigt [31].

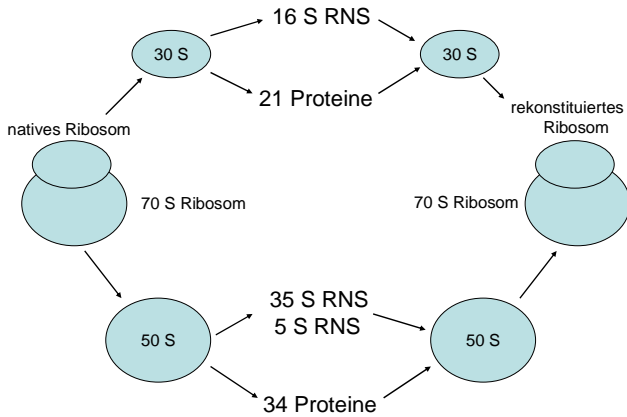


Abbildung 2: Molekulare Selbstorganisation: Vollständige Rekonstitution bakterieller (*E. coli*) Ribosomen aus großer (50 S) und kleiner (30 S) Untereinheit und ihren RNA- und Protein-Komponenten (skizziert nach den Ergebnissen von M. Nomura 1973 [31]). Die rekonstituierten Ribosomen sind zur Proteinsynthese befähigt. Inzwischen ist es gelungen, auch aus den einzelnen Konstituenten jeder der beiden Untereinheiten funktionstüchtige Ribosomen zu bilden.

3. *Abiotische Entstehung von Biomolekülen im Labor.* In lebenden Organismen werden die Bausteine von Proteinen, Lipiden, Kohlenhydraten und Nukleinsäuren durch die biosynthetischen Fähigkeiten der Zellen gebildet, wo sie dann für weitere Biosynthesen, aber auch für die molekulare Selbstorganisation, Verwendung finden. Erstmals nach der Harnstoff-Synthese von Friedrich Wöhler (1828) hatten vor über 50 Jahren die Ursuppen-Experimente von Stanley L. Miller (1930 - 2007) gezeigt, dass wichtige Moleküle des Lebens sich auch abiotisch aus anorganischer Materie bilden können.

Was ist die Ursuppe: Harold C. Urey (1893–1981; Nobelpreis für Chemie 1934), der Entdecker des schweren Wasserstoffs, vermutete aufgrund der Häufigkeit von Wasserstoff im Weltall eine Zusammensetzung der Uratmosphäre der Erde aus

Methan, Ammoniak, Stickstoff, Wasserstoff und Wasser und beschrieb wegen des Fehlens von Sauerstoff dieses Gasgemisch als reduzierend (Urey, 1952). Auch jetzt noch geht man von einer reduzierenden Uratmosphäre aus, ergänzt allerdings ihre Zusammensetzung um das Element Kohlendioxid.

Stanley Miller hörte 1952 an der University of Chicago Harold Urey's Vorlesung über die Uratmosphäre und schlug ein Experiment mit künstlicher Uratmosphäre vor. Nunmehr als Doktorand stellte Stanley Miller mit jugendlichem Elan in kurzer Zeit die erste Apparatur zur Simulation einer Uratmosphäre fertig. In der Lösung, die er als „Ursuppe“ bezeichnete, konnte er innerhalb einer Woche unter den Reaktionsprodukten die Aminosäuren Glycin, Asparaginsäure, Alanin sowie Alpha-Aminobuttersäure und einige andere organische Moleküle nachweisen. Am 15. Mai 1953 erschien in der Zeitschrift „Science“ die Beschreibung des „Miller-Urey-Experimentes“ [29], das den jungen Chemiker auf einen Schlag berühmt machte und inzwischen zu einem legendären Klassiker geworden ist.

Dieser Simulationsversuch ist vielfach und in Modifikationen erfolgreich wiederholt worden. Nach Stanley Millers Tod (2007) wurden die von ihm aufbewahrten Proben mit modernen Analysetechniken untersucht und 22 Aminosäuren und fünf Amine gefunden [23]. Die Kritik an Stanley Millers Ergebnissen richtet sich darauf, dass alle Reaktionen in seinen Experimenten in der Gasphase stattfinden. Wahrscheinlich fand die Lebensentstehung nicht in der Gasphase statt und über der primitiven Erde gab es außerdem noch kein Ozon. Die harte UV-Strahlung hätte ungehindert diese Moleküle treffen und zerstören können. Ein längeres Überleben der Aminosäuren oder gar die Polymerisation zu Proteinen erscheint unter diesen Bedingungen erschwert. Außerdem wurde ein Überschuss an monofunktionellen Molekülen beobachtet, die die Polymerisation erheblich behindern oder zum Kettenabbruch entstehender Proteine führen würden. Dennoch hatten Millers Experimente eine ungeheure Bedeutung, weil sie die Tür zu einem neuen Forschungsgebiet über die spontane abiotische Bildung von Biomolekülen und möglicherweise über die Lebensentstehung unter Laborbedingungen aufgestoßen haben. Seither wurde die abiotische Bildung zahlreicher weiterer Biomoleküle unter verschiedenen Laborbe-

dingungen berichtet (Tabelle II).

4. *Molekulare Selbstorganisation von Biomembranen.* Auf noch unbekannte Weise wurde möglicherweise aus der Ursuppe mit den im Laufe der chemischen Evolution entstandenen, biologisch relevanten Molekülen ein Teil von einer Membran umhüllt. Membranen definierten die ersten Zellen und die begrenzende Membran wurde zur Voraussetzung zellulären Lebens. Diese Membranen mussten einerseits abgrenzende Funktionen, andererseits eine gezielte Durchlässigkeit ermöglichen. Für derartige semipermeable Membranen sind verschiedene Möglichkeiten vorstellbar: Naheliegender ist die Bildung einer Lipid-Doppelschicht, die auch bei allen heute lebenden Zellen die Grundlage der Struktur der Plasmamembran und der Membranen von Zellorganellen ist. Doppellipid-Schichten können in Form von Liposomen *in vitro* nachgebildet werden, ein Vorgang, der zu den besonders eindrucksvollen Beispielen molekularer Selbstorganisation gehört (Abb.3).

Liposomen können bei ihrer Bildung Moleküle in ihren hydrophilen Innenraum aufnehmen und dabei einige biologisch relevante Funktionen erfüllen. Liposomen faszinieren wegen der Herstellbarkeit biologisch funktionstüchtiger Membranen mit der möglichen Insertion von Membranproteinen, insbesondere Kanalproteinen, zur Messung ihre Transportfunktion. Ihre Bildung erfolgt so verlässlich, dass sie Eingang in medizinische Diagnostik und Therapie sowie die kosmetische Industrie gefunden hat. Außerdem stimulieren Liposomen die Phantasie zu Experimenten in der „Synthetischen Biologie“, weil durch den Einschluss von Cytoplasma ein lebendes System generiert werden könnte.

5. *Molekulare Selbstorganisation von Viren:* Bei einigen Viren wurde Selbstorganisation als Ursache für deren Bildung nachgewiesen und wir gehen davon aus, dass diese Prinzipien für viele, wenn nicht alle Viren gelten, in erweiterter Form auch

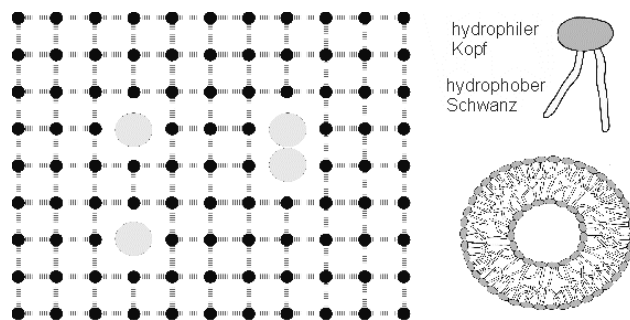


Abbildung 3: Hydrophobe Wechselwirkung und Bildung von Liposomen aus Phospholipiden durch Selbstorganisation: Wassermoleküle sind durch Wasserstoffbrückenbindungen verbunden, die sich äußerst schnell lösen und wieder bilden<sup>2</sup> (etwa  $10^{12}$  mal pro Sekunde) und über einen bestimmten Energiebetrag verfügen. Fetttropfen (links) benötigen Energie, um diese Brücken aufzubrechen. Sie haben die Neigung zu koaleszieren, weil dadurch weniger Wasserstoffbrücken aufgebrochen werden müssen, es ist die energetisch bessere Struktur. – Biomembranen bestehen zum größten Teil aus Phospholipiden, zum Beispiel Phosphatidylcholin (oben rechts), das als amphipathisches Molekül aus einem hydrophoben Anteil (Fettsäure-Schwanz) und einen hydrophilen Anteil („Kopf“ des Moleküls aus Phosphat und Cholin) aufgebaut ist. In hydrophiler Umgebung bilden sich spontan wegen der Natur der Moleküle und hydrophober Wechselwirkungen - in Analogie zu den Fetttropfen auf der Wasseroberfläche – Mizellen (nicht dargestellt) oder Vesikel (Liposomen, unten rechts).

für Teile der von einer Membran umschlossenen Viren. Das erst- und wahrscheinlich bestuntersuchte Virus ist das Tabak-Mosaik-Virus (Abb.4). Das Virus-Partikel lässt sich in seine spezifischen A-Proteine und die Virus RNA zerlegen und spontan durch molekulare Selbstorganisation zu einem infektiösen Partikel reassoziieren.

<sup>2</sup>Wasser hat eine Struktur (gegeben durch die Wasserstoffbrücken) und ist gleichzeitig flüssig (wegen raschen Lösens und Neubildung der Brücken).

<sup>3</sup>Für die abiotische Entstehung zahlreicher biologisch relevanter Moleküle ist es essentiell, dass sie die Ausgangsstoffe Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff enthalten und eine Energiequelle vorhanden ist. Ob hydrothermale oder andere Bedingungen vorherrschen, scheint eher sekundär von Bedeutung.

<sup>4</sup>Eine erneute Untersuchung der alten Proben von Miller mit modernen Techniken ergab 7 proteinogene Aminosäuren und 15 weitere Aminosäuren mit zum Teil wichtiger biologischer Funktion, zum Beispiel Ornithin [23].

<sup>5</sup>SIPF, salt induced peptide formation



Reaktionsprodukt	Reaktionsbedingungen <sup>3</sup> und Ausgangsstoffe	Bausteine, Grundlage für	Autoren
proteinogene Aminosäuren	CH <sub>4</sub> , NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O	Proteine	Miller, 1953 <sup>4</sup> [29]
proteinogene Aminosäuren	Erhitzen der Aminosäuren auf 140°C, mit Phosphat als Katalysator reichen 70°C	Proteinoide (thermale Proteine)	Fox and Dose, 1953 [16]
Aminosäuren	Phenylalanin und Tyrosin 100°C, schwach alkalischer pH, Nickel-Eisen- Sulfid, CO und H <sub>2</sub> S als Katalysatoren	Di- und Tri-Peptide	Huber and Wächtershäuser, 1998 [21]
Aminosäuren	NaCl (Meerwasser-Konzentration), Cu(II)-Ionen, 80°C (SIPF <sup>5</sup> )	Peptide	Rode, 1999 [38]
Pyridin-Ribonucleotide	Cyanamid, Cyanoacetylen, Glycolaldehyd, Glycerinaldehyd, anorganische Phosphat	Ribonukleinsäure	Powner et al., 2009 [34]
Lipide (Acylglycerine)	hydrothermale Bedingungen	Biomembranen	Simoneit et al., 2007 [43]
Peptid-Nukleinsäure	Entstehung in der Miller-Apparatur bei 100°C	Vorläufer der RNA	Nelson et al., 2000 [30]
ATP	Entstehung aus AMP in der Gasphase	Energie-verbrauchende Prozesse	Ryan and Beauchamp, 2003 [40]

Tabelle II: Molekulare Selbstorganisation von Aminosäuren, Nukleinsäuren und Lipiden oder ihrer Bausteine unter praebiotischen Bedingungen (Auswahl von Beispielen; aus [19])

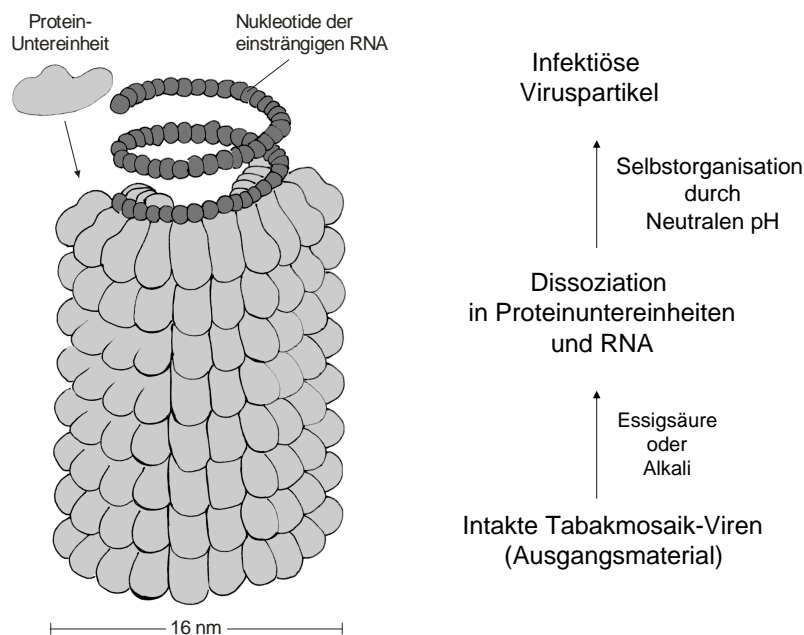


Abbildung 4: Molekulare Selbstorganisation von Viren. Links: Schematische Darstellung eines Tabakmosaik(TMV)-Virus während seiner Selbstorganisation. Das TMV ist ein rigider Molekül-Komplex von 300 nm Länge und einem Durchmesser von etwa 16 nm. Ein Virus-Partikel besteht aus 2130 identischen Protein-Untereinheiten (MW 17 500), von denen jede an drei Nukleotide der einsträngigen RNA (6 500 Nukleotide) bindet. Intrazellulär und *in vitro* bilden RNA und Proteine spontan ohne enzymatische Hilfe infektiöse Viruspartikel. Rechts: TMV können durch pH-Änderung in die beiden Komponenten Protein und Virus-RNA zerlegt werden. Aus diesen Komponenten entstehen unter neutralem pH spontan infektiöse Viruspartikel.

Die vollständige Herstellung eines Virus in einem zellfreien System mit nachfolgender molekularer Selbstorganisation der makromolekularen Bausteine war erstmals mit dem Menschenpathogenen Polio-Virus möglich. Eckard Wimmer gelang es, aus 7500 Basenpaaren das Poliovirus von Grund auf in einem aufsehenerregend einfachen Experiment vollständig *in vitro* herzustellen [10]. Ausgangspunkt dafür war die entsprechende cDNA, nach deren Transkription und Translation in einem zellfreien System sich das Virus durch Selbstorganisation spontan zu einem infektiösen Virus organisierte. Inzwischen können diese Viren *in vitro* modifiziert und für die Gewinnung einer verbesserten Vakzine verwendet werden [12].

#### 6. Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen.

In zahlreichen Organen des Menschen und anderer Wirbeltiere können Differenzierung und Morphogenese *in vitro* nachvollzogen und dadurch die zugrunde liegenden Mechanismen einschließlich der Selbstorganisation analysiert werden [15]. Bei der epithelialen Morphogenese, zum Beispiel der Schilddrüse, entstehen spontan aus Einzelzellen organoide funktionstüchtige Strukturen, die Follikel (Abb. 5). Alle Zell-Zell-Wechselwirkungen beruhen auf molekularen Interaktionen der beteiligten Membran-Proteine: den Connexinen bei gap-junctions, den Cadherinen bei Desmosomen und den Occludinen bei tight junctions.

Zell-Zell-Wechselwirkungen kennen wir bereits bei einer Reihe von Prokaryoten, die teilweise sogar zu einer differenzierten Morphogenese und Zusammenarbeit der Einzelindividuen befähigt sind. Viele Bakterienspezies sind in der Lage, Biofilme zu bilden, in denen Milliarden von Bakterien in einer Einheit kooperieren. Myxobakterien wachsen und teilen sich als einzelne Zellen, aber unter Hungerbedingungen bilden sie Aggregate und vielzellige, Spezies-spezifische Fruchtkörper [1]. Auch der Wechselwirkung von Zellen mit der extrazellulären Matrix (ECM) liegt eine molekulare Selbstorganisation zugrunde. Das ist besonders eindrucksvoll an Keratinocyten, den Epithelzellen der Epidermis, zu beobachten: Sie sorgen innerhalb von 24 Stunden durch Wanderung in das Wundgebiet und dessen Abdeckung für einen ersten Wundverschluss. Es hat sich gezeigt, dass diese Zellen, wie viele andere Zellen auch, eine Spur aus zahlreichen Komponenten der ECM,

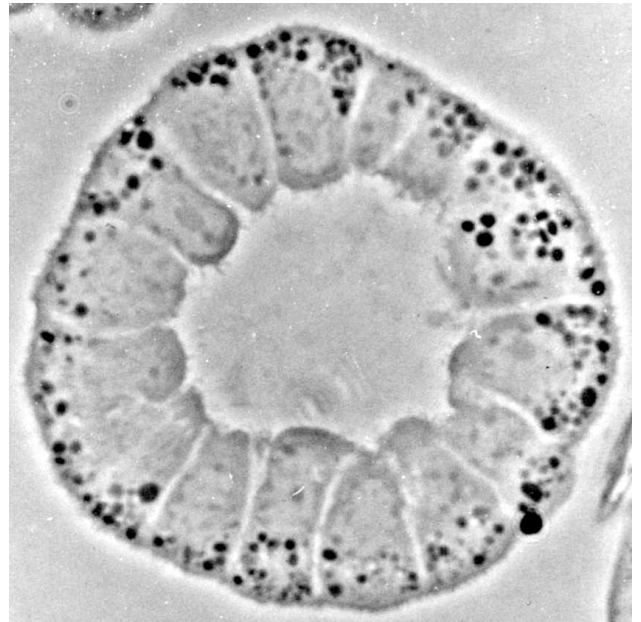


Abbildung 5: Aus Einzelzellen, die durch Dissoziation des Organverbandes, in diesem Fall Schilddrüsengewebe, gewonnen wurden, bilden sich spontan organoide multizelluläre Funktionseinheiten. Dieser Bildung liegt die Wechselwirkung von integralen Membranproteinen der isolierten Schilddrüsenzellen und die darauf begründete molekulare Selbstorganisation zugrunde. In diesen Follikeln bleibt durch Zell-Zell-Kommunikation der hochdifferenzierte Zustand der Epithelzellen erhalten (aus: Herzog, 1983 [18]).

unter anderem auch Laminin-5, und zelleigene Rezeptoren hinter sich lassen („Migration Track“), bildhaft vergleichbar mit der Schleimspur von Schnecken (Abb. 6). Die Mikroarchitektur dieser Migrationsspur organisiert sich selbst, nachdem die Keratinocyten die einzelnen Konstituenten freigesetzt haben. Nachfolgende Keratinocyten erkennen diese Spur, folgen ihr präzise und geraten nicht durch Zufall, sondern geleitet durch ihre Rezeptoren und die Spuren ihrer Vorgänger, zum Wundgebiet und zur Erfüllung ihrer biologischen Aufgaben [26].

Die Bedeutung der Wechselwirkung von Keratinocyten mit der ECM wird bei Defekten der Zell-Matrix-Wechselwirkung erkennbar: In allen epithelialen Organen können Proteine, die an der Zell-Matrix-Wechselwirkung beteiligt sind, durch Mutationen defekt oder defizient sein und dadurch schwere Erkrankungen auslösen. In der

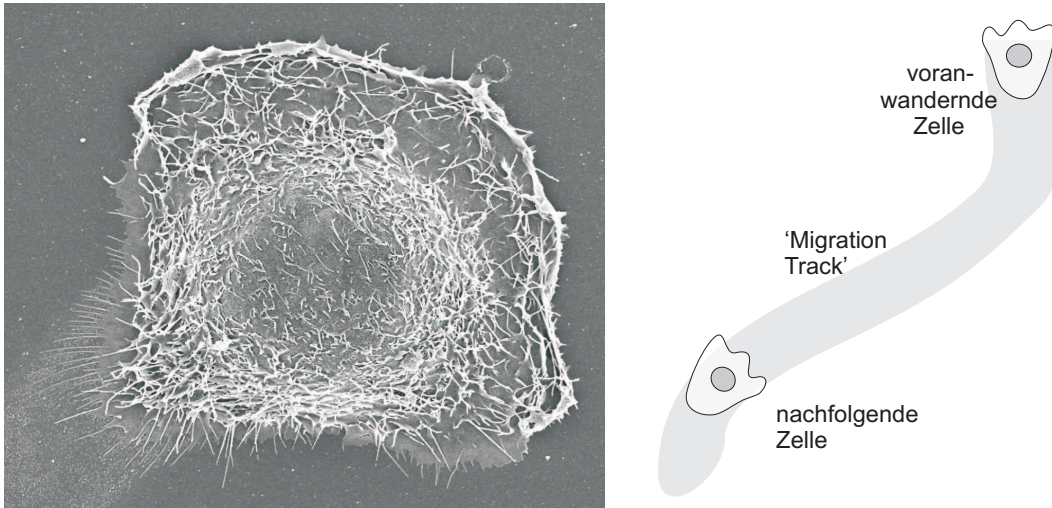


Abbildung 6: Keratinocyten hinterlassen bei der Migration eine Spur, die aus Proteinen der extrazellulären Matrix, zum Beispiel Collagen, Fibronectin und Laminin-5 sowie Komponenten der eigenen Zelloberfläche, vor allem Rezeptoren der Keratinocyten-Membran, besteht. Sie dient anderen nachfolgenden Zellen als Orientierung auf ihrem Weg, zum Beispiel in ein Wundgebiet. Die erste Phase eines Wundheilungsprozesses wird durch diese Migration von Keratinocyten bewirkt. Links: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme: der Keratinocyt wandert nach rechts oben und hinterlässt dabei eine Spur. Rechts: schematische Darstellung [19].

Haut des Menschen haben derartige Defekte die verschiedenen Formen der oft lebensbedrohlichen Epidermolysis bullosa (blasenbildende Hauterkrankung) zur Folge (Tabelle III). Eine der beteiligten Komponenten ist das Multi-Adhäsionsprotein Laminin-5, bei dessen Fehlen die Zelladhäsion auf der ECM ungenügend ist. Reparaturvorgänge wie die Wundheilung finden wegen eingeschränkter molekularer Selbstorganisation und dadurch verlangsamter Migration stark verzögert statt [17].

*7. Selbstorganisation von Stoffwechselwegen.* Nach Manfred Eigen entstand Leben aus dem molekularen Chaos der Ursuppe durch so genannte autokatalytische Hyperzyklen. Es handelt sich dabei um die Selbstorganisation von Makromolekülen zu einem autokatalysierenden Zusammenspiel von Proteinen und Nukleinsäuren.

Manfred Eigen beobachtete bei der Untersuchung von Nukleinsäure- und Aminosäurehaltigen Lösungen, dass sich spontan durch molekulare Selbstorganisation autokatalytische Prozess-Strukturen ausbildeten. Auf einer höheren Stufe der Entwicklung schließen sich mehrere dieser autokatalytischen Strukturen zu einem Hyperzyklus zusammen. Ein Hyperzyklus ist ein autokatalytisches System, in dem ein kurz-

es t-RNA -ähnliches Polynukleotid für die Aminosäuresequenz eines kleinen Proteins mit enzymatischer Funktion codiert, das seinerseits die Bildung eines anderen Polynukleotids katalysiert. Solche Hyperzyklen könnten nicht-zelluläre praebiotische Vorläufer des Lebens gewesen stehen [14]: Mutationen in der Basensequenz der RNA resultieren in Molekülen unterschiedlicher katalytischer Eigenschaften, die im Wettbewerb um die chemischen Bausteine der Ursuppe mit anderen Hyperzyklen konkurrieren und so einer Selektion unterworfen sind. Entsprechend dieser Hypothese würden die Hypercyclen bereits am Anfang der biologischen Entwicklung zur Evolution der Zelle stehen. Es wurden jedoch auch schwerwiegende Bedenken gegenüber der Hypothese der Hypercyclen geäußert, weil unter den Bedingungen der Uratmosphäre die Zyklen abbrechen und deshalb nicht zu höher organisierten Strukturen führen können.

*8. Künstliche selbstreplizierende Polymer-Systeme nach dem Vorbild der Natur.* In biologischen Systemen können durch molekulare Selbstorganisation Strukturen unterschiedlicher Größe gebildet werden. Die Größe der Molekülkomplexe wird durch die am Aufbau beteiligten Moleküle bestimmt wird: Beim Tabakmosaik-Virus ist es die zentrale RNA, die seine Länge von 300nm und

seinen Durchmesser von 18nm bestimmt (Abb. 4). Ein anderes Beispiel ist die DNA, bei der aus einem Doppelstrang zwei neue Stränge mit exakt derselben Länge und Struktur entstehen. Im DNA-Molekül, das als Schablone („Template“) dient, stecken die Informationen für seine Selbstvervielfältigung, für seine Größe und Spezifität, und mit jeder Replikation werden die Informationen weitergegeben.

Es gelang vor kurzem in der Polymerchemie, Polymerketten identischer Länge und Struktur zu synthetisieren. Das geschieht ähnlich wie beim Vorbild DNA durch die Fähigkeit zur Selbstreplikation und Selbstorganisation. Zwei unterschiedliche Moleküle wurden verwendet: Ein Teil der verwendeten Moleküle ist keilförmig und hat zwei Anteile, einen hydrophilen (Sulfonsäure), an der Keilspitze gelegen, und einen hydrophoben, der die breite Basis des Keils bildet. Diese Moleküle können sich bereits spontan zu stäbchenförmigen Molekülzylindern zusammenlagern. Ein weiterer Baustein besteht aus einer Polymerkette mit basischen Seitengruppen (Polyvinylpyridin, PVP). Werden beide Moleküle zusammengegeben, gruppieren sich die Sulfonsäure-Moleküle spezifisch an ein PVP, wobei dessen Länge die Größe des entstehenden Zylinders bestimmt. Diese Zylinderstruktur wirkt selbstreplizierend, weil sie für das PVP als Template dient. Die PVP-Kette dient

wiederum als innere Template für die Bildung gleichgroßer Zylinder. Diese Eigenschaft soll der technologischen Fertigung komplexer Polymere dienen [50].

#### Grenzen der molekularen Selbstorganisation

Selbstorganisation hat ihre Grenzen, wenn bestimmte Defekte und entsprechende Erkrankungen auftauchen (Tabelle III). Grenzen können wir allerdings auch dort erkennen, wo zusätzlich zu den Prinzipien der molekularen Selbstorganisation auch noch komplexe biogenetischen Funktionen erforderlich werden: Mitochondrien, Peroxisomen, Lysosomen oder Myofibrillen können nicht spontan aus einer Lösung oder Suspension ihrer makromolekularen Komponenten entstehen, weil ihre Assemblierung die biogenetische Maschine einer funktionstüchtigen Zelle erfordert. Allerdings werden Bestandteile dieser Zellorganellen durch molekulare Selbstorganisation gebildet, zum Beispiel Actin-Filamente innerhalb der Microvilli (Abb. 7).

Weit mehr als Selbstorganisation erforderte die Bildung der ersten Zellen. Es gibt zwar zukunftsweisende Überlegungen der „Synthetischen Biologie“ und interessante Ergebnisse [19], aber das experimentelle Nachvollziehen dieses Vorganges ist bisher weder konzeptionell noch experimentell auch nur ansatzweise gelungen.

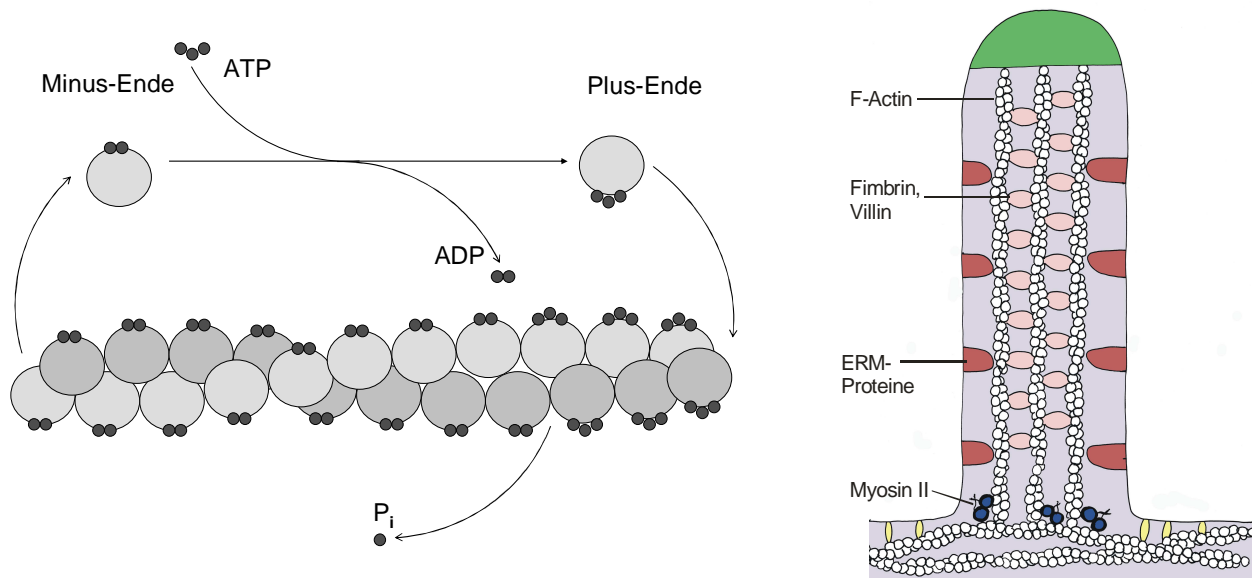


Abbildung 7: Actin-Polymerisation in vitro und Aufbau von Microvilli. Links: Die Polymerisation von filamentärem (F-) Actin erfordert die Bindung und Hydrolyse von ATP. Rechts: Am Aufbau der Microvilli sind unter anderem Plasmamembran sowie Actin- und Actin-assoziierte Proteine beteiligt. Im Gegensatz zum F-Actin erfordert die Bildung von Microvilli eine funktionstüchtige Zelle.

<i>Ausgangsmolekül</i>	<i>molekularer Defekt</i>	<i>Symptomatik</i>	<i>Krankheit und Literatur</i>
Collagen Typ I	Punktmutation: Austausch eines Glycins gegen eine Aminosäure mit langer Seitenkette (z.B. Lysin)	extreme Knochenbrüchigkeit (Glasknochen-Krankheit)	Osteogenesis imperfecta, autosomal dominante Erbkrankheit [7]
Prion	PrP <sup>c</sup> (Prion Protein cellular) faltet sich bei Kontakt mit einem PrP <sup>Sc</sup> in ein PrP <sup>Sc</sup> um	PrP <sup>Sc</sup> ist unlöslich und zerstört schwammartig das Gehirngewebe	Bovine spongiforme Encephalopathie (Rinderwahn) [36]
Beta-Amyloid Peptid	Fehlerhafter Abbau von APP (Amyloid Precursor Proteins)	Plaques (Beta-Amyloid Peptid-Aggregate) im Gehirn betroffener Patienten	Morbus Alzheimer [13]
Hämoglobin (HbA) Mutation zu HbS	Punktmutation der Position 6 der beta-Untereinheit von HbA mit Austausch der Glutaminsäure gegen Valin zum HbS	HbS-Erythrocyten verformen sich bei O <sub>2</sub> -Mangel sichelförmig, verstopfen Kapillaren und lysieren häufig	Sichelzell-Anämie [20]
Low-Density Lipoprotein (LDL) Rezeptor	Fehlendes oder nur gering verfügbares LDL-Rezeptor-Protein	Hypercholesterinämie aufgrund des fehlenden oder stark verminderten LDL-Abbaus	Familiäre Hypercholesterinämie [6]
Connexine des Herzmuskels (Zell-Zell Wechselwirkung)	Veränderungen der Organisation der gap junctions und der Expression von Connexin	Vorhofflimmern aufgrund gestörter zellulärer Überleitung	Herzrhythmus-Störungen [42]
Laminin-5 (Zell-Matrix Wechselwirkung)	Laminin-5-Defizienz	blasenbildende Hauterkrankung mit mangelhafter Reparatur der Defekte (reduzierte Adhäsion an der extrazellulären Matrix)	[17]

Tabelle III: Erkrankungen durch Störung der molekularen Selbstorganisation (exemplarische Auswahl)

### *Pathogenetisch relevante Störungen der molekularen Selbstorganisation*

Störungen der molekularen Selbstorganisation treten dann auf, wenn Defekte in den Ausgangsmolekülen ihre intermolekulare Wechselwirkung verhindern oder in Molekülkomplexen resultieren, die in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Daraus können sich krankhafte Zustände ergeben, von denen exemplarisch einige in Tabelle III aufgelistet sind.

Die Störungen der intermolekularen Wechselwirkungen umspannen ein weites Feld der Protein-Protein-, Zell-Zell- und Zell-Matrix- Wechselwirkungen. Schließlich gehört dazu auch die Gesamtheit der Ligand-Rezeptor-Interaktionen und deren Fehlfunktionen, von denen hier nur der LDL-Rezeptor aufgeführt ist.

*Danksagung:* Ich danke Frau Elisabeth Kraemer für umsichtige Hilfe bei der Gestaltung der Abbildungen, Herrn Privatdozent Dr. Gregor Kirfel (Bonn) für kritisches Lesen des Textes und

für zahlreiche Diskussionen sowie Herrn Professor Dr. Dieter Fürst, Institutsdirektor, für die Arbeitsmöglichkeit im Institut für Zellbiologie nach meiner Emeritierung. Mein Dank gilt auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Unterstützung von Projekten, aus denen die hier zitierten Ergebnisse stammen.

### *Literatur:*

- [1] W. Alt. Entwicklung der Theoretischen Biologie und ihre Auswirkung auf die Disziplinengese im 20. Jahrhundert. Beitrag 17, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zur Geschichte und Theorie der Biologie, Band 15, 103-133. Verlag Wissenschaft und Bildung, Berlin, 2010.
- [2] W. Alt. Systemtheoretische Prinzipien des Lebendigen – Emergenz von „Funktionen“ und „Spielräumen“. In V. Herzog (Hrsg.). *Lebensentstehung und künstliches Leben: natur-*

- wissenschaftliche, philosophische und theologische Aspekte der Zellevolution. Die Graue Edition, Zug (Schweiz), 2010.
- [3] Aristoteles. *Metaphysik*. Übersetzt und kommentiert von Hans G. Zekl. Königshausen und Neumann, 2003.
- [4] J. Bernard. The life and scientific milieu of Claude Bernard. In E.D. Robin (Hrsg.). *Claude Bernard and the internal environment*. New York, 1979.
- [5] L. von Bertalanffy: *Kritische Theorie der Formbildung*. Band 27 der Abhandlungen zur Theoretischen Biologie. Borntraeger, Berlin, 1928.
- [6] M.S. Brown & J.L. Goldstein. Receptor-mediated control of cholesterol-metabolism. *Science* 191:150-154, 1976.
- [7] P.H. Byers, G.A. Wallis, M.C. Willing. Osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics* 28:433-442, 1991.
- [8] D.C. Cassidy. *Werner Heisenberg: Leben und Werk*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1995.
- [9] R. Clausius. *Über die bewegende Kraft der Wärme und die Gesetze, welche sich daraus für die Wärmelehre selbst ableiten lassen*. 1862. Reproduziert nach dem 1. unveränderten Abdruck (Max Planck, Hrsg.) 1921, Leipzig (Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften), 1982, Akademische Verlagsgesellschaft Geest und Portig.
- [10] J. Cello, A.V. Paul, E. Wimmer. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 297:1016-1018, 2002.
- [11] I.B. Cohen. *Introduction to Newton's "Principia"*. Cambridge University Press, Cambridge 1971. – Isaac Newton. *Philosophiae naturalis principia mathematica*, 1687.
- [12] J.R. Coleman, D. Papamichail, S. Skiena, B. Futcher, E. Wimmer & S. Mueller. Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias. *Science* 320:1784-1787, 2008.
- [13] B. DeStrooper, & G. König. Alzheimer's disease: An inflammatory drug prospect. *Nature* 414:159–160, 2001.
- [14] M. Eigen. Molekulare Selbstorganisation und Evolution. *Naturwissenschaften* 58:465, 1971.
- [15] M. Eiraku et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 472:51-56, 2011.
- [16] S.W. Fox & K. Dose. *Molecular Evolution and the Origin of Life*. Marcel Dekker Inc., 1977.
- [17] B. Hartwig, B. Borm, H. Schneider, M.J. Arin, G. Kirfel & V. Herzog. Laminin-5-deficient human keratinocytes: Defective adhesion results in a saltatory and inefficient mode of migration. *Experimental Cell Research* 313:1575–1587, 2007.
- [18] V. Herzog. Transcytosis in thyroid follicle cells. *Journal of Cell Biology* 97:607–617, 1983.
- [19] V. Herzog. Zellbiologie der Lebensentstehung. In W. Alt et al; V. Herzog (Hrsg.). *Lebensentstehung und künstliches Leben: naturwissenschaftliche, philosophische und theologische Aspekte der Zellevolution*. Die Graue Edition, Zug (Schweiz), 2010.
- [20] R. Hirschberg. Glomerular hyperfiltration in sickle cell disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5:748–749, 2010.
- [21] C. Huber & G. Wächtershäuser. Peptides by Activation of Amino Acids with CO on (Ni,Fe)S Surfaces: Implications for the Origin of Life. *Science* 281:670–672, 1998.
- [22] I. Jahn (Hrsg.). *Geschichte der Biologie*. 3. Auflage, 2000.
- [23] A.P. Johnson et al. The Miller Volcanic Spark Discharge Experiment. *Science* 322: 404, 2008.
- [24] I. Kant. *Kritik der Urteilskraft*. W. Weischedel (Hrsg.), 2. Auflage, Suhrkamp-Verlag, Frankfurt/Main, 1995.
- [25] E. Karsenti. Self-organization in cell biology: a brief history. *Nature Reviews* 9:255-262, 2008.
- [26] G. Kirfel et al. Structural and compositional analysis of the keratinocyte migration track. *Cell Motility and the Cytoskeleton* 55:1–13, 2003.
- [27] P.S. Laplace. *A philosophical essay on probabilities*. Übersetzung der 6. französischen

- Ausgabe von F.W. Truscott & F.L. Emory, Dover Publications, New York, 1951.
- [28] F. Mazzocchi. Complexity in Biology: Exceeding the limits of reductionism and determinism using complexity theory. *EMBO Reports* 9:10–14, 2008.
- [29] S. Miller: A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* 117:528–529, 1953.
- [30] K. Nelson et al. Peptide nucleic acids rather than RNA may have been the first genetic molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97:3868–3871, 2000.
- [31] M. Nomura. Assembly of bacterial ribosomes. *Science* 179:864–873, 1973.
- [32] E.D. Perl. The Demiurge and the forms: A return to the ancient interpretation of Plato's Timaeus. *Ancient Philosophy* 18:81–92, 1998.
- [33] Plato: Timaios. Philip Reclam jun. Verlag, Stuttgart 2003.
- [34] M.W. Powner et al. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. *Nature* 459:239–242, 2009.
- [35] I. Prigogine & I. Stengers. *Order out of chaos*. Bantam, New York, 1984.
- [36] S.B. Prusiner. Molecular Biology of Prion Diseases. *Science* 252:1515–1522, 1991.
- [37] A. Regenbogen (Hrsg.), U. Meyer (Hrsg.), F. Kirchner, C. Michaelis, J. Hofmeister. *Wörterbuch der philosophischen Begriffe*. Felix Meiner Verlag, Leipzig, 2006.
- [38] B.M. Rode. Peptides and the origin of life. *Peptides* 20:773–786, 1999.
- [39] W. Roux. *Über Selbstregulation der Lebewesen*. Harvard University Collections, 1902.
- [40] R.R. Ryan & J.L. Beauchamp. Abiotic synthesis of ATP from AMP in the gas phase: implications for the origin of biologically important molecules from small molecular clusters. *International Journal of Mass Spectrometry* 227:147–159, 2003.
- [41] T. Schwann. *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen*. Sandersche Buchhandlung Berlin, 1839.
- [42] N.J. Severs. Gap junction alterations in human cardiac disease. *Cardiovascular Research* 62:368–377, 2004.
- [43] B.R.T. Simoneit et al. Abiotic formation of acylglycerols under simulated hydrothermal conditions and self-assembly properties of such lipid products. *Advances in Space Research* 40:1649–1656, 2007.
- [44] S. Strasser, A. Zink, W.M. Heckl & S. Thahammer. Controlled self-assembly of collagen fibrils by an automated dialysis system. *Molecular Genetics and Metabolism* 82:144–153, 2004.
- [45] J. Uray. Die Wöhlersche Harnstoffsynthese und das wissenschaftliche Weltbild. *Mensch, Wissenschaft, Magie* 27:121, 2010.
- [46] G. van de Vijver. *Self-Organization and Emergence in Life Sciences*. Springer, Dordrecht, 2006.
- [47] F.G. Varela, H.R. Maturana & R. Uribe. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model. *Biosystems* 5:187, 1974.
- [48] R. Virchow. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. A. Hirschwald, Berlin 1858.
- [49] H. von Förster & G.W. Zopf. *Principles of self-organization*. Pergamon Press, New York, 1962.
- [50] X. Zhu, U. Beginn, M. Möller, M.I. Gearba, D.V. Anokhin, & D.A. Ivanov. Self-organization of polybases neutralized with mesogenic wedge-shaped sulfonic acid molecules: an approach towards supramolecular cylinders. *Journal of the American Chemical Society* 128:16928–16937, 2006.

## Dem Wille ze Ihre – Origins of Theoretical Biology

In this note we want to summarize a few early works on chemotaxis by Wolfgang Alt, which, after more than 30 years, are still actual and reflect, to our opinion, in a very convincing way, how deep mathematical techniques combined with measured data from experimental biology can give rise to new scientific insights. Something, which has to be further promoted also in modern “theoretical biology”.

To put Wolfgang Alt’s summarized papers into the context of its time, we will cite only related papers of other authors of that period. Also, we do not present each detailed calculation of his papers, but rather give a glimpse on some of his contributions.

In [2] Wolfgang Alt considered stochastic models for the chemosensitive movement of cells, e.g. bacteria or leukocytes, in a chemical gradient. He derived the turning frequency and the turn angle distribution from experimental observations and showed that under suitable conditions the solutions of the underlying integro-differential equations approximately satisfy the well known Patlak-Keller-Segel or chemotaxis equation. The coefficients of this macroscopic equation can be expressed in terms of the microscopic parameters. With an appropriate energy functional he could give precise error estimates for this diffusion approximation by rigorous singular perturbation techniques in [3].

- A first important question, which Wolfgang Alt addressed in [2] was, in which way the measured turning frequencies of the chemosensitive cells and their turn angle distributions are correlated to intracellular events controlling the locomotion and to the mechanisms of the receptors, which sense the concentration of the attractive chemical. He proposed a simple hypothesis for the biochemical control mechanism, based on the experimental knowledge of that time and

from this deduced a quantitative expression of the turning frequency.

- A second important question he addressed was, how the microscopic characteristics of the cell behavior influence the mean orientation of the cells w.r.t. the attractive chemical gradient.

In one space dimension already Keller [9] and Segel [19, 20] themselves expressed the motility and chemotaxis coefficients in terms of the turning frequency. In [2] Wolfgang Alt provided a general derivation in any space dimension, which he based on more detailed stochastic models. Furthermore, he could derive approximate expressions also for the mean orientation as well as for the mean run length of the cells.

Before, Patlak [18] had formally derived such a diffusion approximation by Taylor expansion without estimating the error terms and with more complicated arguments and explicit calculations for different space dimensions. Part of Wolfgang Alt’s work thus is a simplification of Patlak’s paper and a precise mathematical justification. The more general asymptotic analysis for doing so, was developed by Kurtz [10] and Papanicolaou [16, 17] but with error estimates in finite time intervals only. Wolfgang Alt showed that the probability density  $\bar{\sigma}(t, x, \theta)$  of cells moving at time  $t$  and position  $x$  in direction  $\theta$  equals  $\frac{1}{S} (u^0 + nw^0 \cdot \theta) + \text{smaller terms}$ , where  $n$  denotes the spatial dimension and where  $u^0$  exactly satisfies a classical Patlak-Keller-Segel model with mean flux  $cw^0$ . Further he could prove global error estimates for this situation.

### *Locomotion*

- For each cell it is assumed, that the motion is piecewise linear, where the mean speed of each such run equals  $c(t, x)$ .
- An individual, running in direction  $\theta$  at time  $t$  at position  $x$  with run time  $\tau$ , which is counted from the beginning of the run, stops at  $(t, x)$  with given probability  $\beta(t, x, \theta, \tau)$  per unit time.
- If a cell stops its run with direction  $\theta$  at  $(t, x)$ , then after a negligibly short time it chooses a new direction  $\eta$ .

---

<sup>1</sup>Author address: Universität zu Köln, Mathematisches Institut,  
Weyertal 86-90, 50931 Köln, Germany, [dhorst@mi.uni-koeln.de](mailto:dhorst@mi.uni-koeln.de)

<sup>2</sup>Author address: Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Numerische und  
Angewandte Mathematik, Orleansring 10, 48149 Münster, Germany, [angela.stevens@wwu.de](mailto:angela.stevens@wwu.de)



These conditions fit very well to the typical motion of *Escherichia coli*, but this is not the only example where they are suitable.

If the cell density  $\sigma(t, x, \theta, \tau)$  is a smooth function, then the above mentioned rules can be summarized in the following differential integral system.

$$\begin{aligned} \partial_t \sigma(\cdot, \theta, \tau) + \partial_\tau \sigma(\cdot, \theta, \tau) \\ + \theta \cdot \nabla_x (c(\cdot) \sigma(\cdot, \theta, \tau)) \end{aligned} \quad (1)$$

$$= -\beta(\cdot, \theta, \tau) \sigma(\cdot, \theta, \tau) \quad \text{for } \tau > 0 \quad \text{and}$$

$$\sigma(\cdot, \eta, 0) = \int_0^\infty \int_S \beta(\cdot, \theta, \tau) \sigma(\cdot, \theta, \tau) k(\cdot, \theta, \eta) d\theta d\tau$$

$$\text{for all } \eta \in S. \quad (2)$$

Here  $S$  denotes the unit sphere in  $n$  dimensions and  $d\theta$  the surface measure on  $S$ .

The left hand side of (1) describes the total temporal change of  $\sigma$  along a run in direction  $\theta$  at  $(t, x)$  with speed  $c(t, x)$ , which equals the loss of those individuals which stop their run per unit time with turning or stopping frequency  $\beta(t, x, \theta, \tau)$ . These immediately turn into a new direction  $\eta$ , along the turn angle distribution  $\eta \rightarrow k(t, x, \theta, \eta)$ . This gives (2) for  $\sigma(t, x, \eta, 0)$ , the cells which start a new run at  $(t, x)$  in direction  $\eta$ .

If we consider this motion in a bounded domain with smooth boundary, then we have to complement with the reflexive condition  $\sigma(t, x, \theta, \tau) = \sigma(t, x, \phi_x(\theta), \tau)$  for all  $x$  at the boundary, and where  $\phi_x(\theta) = \theta - 2(\theta \cdot \nu_x) \nu_x$ , with outer normal  $\nu_x$ .

In case the turning frequency  $\beta$  is independent of the run time  $\tau$ , we can immediately write the following integro-differential equation for the time-space-velocity density  $\bar{\sigma}(t, x, \theta) := \int_0^\infty \sigma(t, x, \theta, \tau) d\tau$

$$\begin{aligned} \partial_t \bar{\sigma}(\cdot, \theta) + \theta \cdot \nabla_x (c(\cdot) \bar{\sigma}(\cdot, \theta)) = \\ -\beta(\cdot, \theta) \bar{\sigma}(\cdot, \theta) + \int_S \beta(\cdot, \eta) \bar{\sigma}(\cdot, \eta) k(\cdot, \eta, \theta) d\eta \end{aligned} \quad (3)$$

This is the forward equation for the probability density of a stochastic process constructed by Stroock [21] for the run and tumble motion of *E. coli*. For  $n = 1$  it represents the basic equation from which Keller [9] and Segel [19], [20] derived their approximating chemotaxis equation.

In isotropic media the turning frequency  $\beta$  is nearly constant, and independent of  $\theta$ . In media with a given concentration gradient  $\nabla_x p$  of a chemo-attractant  $p$ , the value of  $\beta$  is smaller, if the sensed gradient  $\theta \cdot \nabla_x p$  is essentially positive, and larger if it is negative. As Segel has pointed out in [19], a simple relation as  $\beta(t, x) = \beta_0(p(t, x))$ , meaning that each cell is able to sense the chemo-attractant only at some time and position, would lead to a contradiction. Simple realistic models could read

$$\beta(t, x, \theta) = \beta_0(p(t, x), \partial_t p + c\theta \cdot \nabla_x p)$$

as suggested by Segel [20], or

$$\beta(t, x, \theta) = \beta_0(p(t, x), p(t - T, x - Tc\theta))$$

as suggested by Keller [9]. An important question for both and also for other models is, how the postulated changes of the amount of bound  $p$ -receptors on the cell surface regulate the turning frequency  $\beta$ .

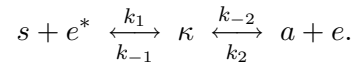
In [2] Wolfgang Alt assumed the following mechanisms.

The locomotion of a cell is controlled by an internal chemical activator  $a$ , e.g.  $Ca^{++}$ , such that the cell continues to run as long as  $a$  is above (below) a critical level  $a^*$ . During locomotion this activator is decreased (increased) with rate  $\lambda$ .

Fast binding of the extracellular diffusing chemo-attractant  $p$  induces an instantaneous portion of bound receptors  $b(p)$ .

An enzyme  $e$  then immediately is activated to  $e^*$  with association constant  $A(b(p))$ , which depends on the receptor state.

The active enzyme  $e^*$  converts a substrate  $s$  into the activator  $a$  or induces active transport of an extracellular substance  $s$  to become intracellular  $a$  along the following reaction scheme



These reactions are assumed to be fast when compared with the average run time  $\bar{\tau}$  of a cell, i.e.  $k_1, k_{-1} \gg \frac{1}{\bar{\tau}}$ . Then with  $K = k_{-1}k_2/(k_1k_{-2})$  the quasi steady state kinetics can be written as

$$a = \frac{\pi}{K} s, \quad (a + s)^\bullet = -\lambda,$$

where  $\pi = A(b(p))$  and  $\lambda$  is the consumption rate. When reaching a critical  $a$ -level  $a^*$  the cell stops for a short time, which is small compared to  $\bar{\tau}$ .

Due to observations by Berg and Brown [6] it is assumed, that during such a reorientation or tumble phase the  $a$ -level within the cell is raised to a new value  $a_0$  according to a Poisson distribution  $\frac{1}{\mu_0} \exp(-(a_0 - a^*)/\mu_0)$ , where  $\mu_0$  denotes the mean locomotive activation of a cell at the beginning of a new run phase. In case the chemotactic factor  $p$  is also chemokinetic, then also the mean locomotive activation  $\mu_0$  depends on  $p$ .

With these assumptions it follows, that if the activator level of a cell at the beginning of a run in direction  $\theta$  at  $(t_0, x_0)$  is  $a_0 > a_0^*$ , it will reach the critical value  $a_\tau^*$  after a time  $\tau$  if and only if

$$a_\tau^* \left(1 + \frac{K}{\pi_\tau}\right) = a_0 \left(1 + \frac{K}{\pi_0}\right) - \int_0^\tau \lambda_r dr,$$

where  $a_\tau^* := a^*(p(t_0 + \tau, x_0 + \xi_{t_0, x_0, \theta}(\tau)))$  and where  $\xi_{t, x, \theta}(s)$  denotes the vector which the cell runs from point  $x$  in the time interval  $[t, t + s]$ . Here  $\pi_\tau$  and  $\lambda_\tau$  are defined analogously. Since the distribution of the run lengths, which exceed the value  $\tau$ , is  $q_{t_0, x_0, \theta}(\tau) = \exp(-\frac{a_0 - a_0^*}{\mu_0})$  we can, after some calculations, deduce that the turning frequency during a run phase is

$$\beta(\cdot, \theta, \tau) = \left(\frac{\pi}{\mu_0(K + \pi)}\right)_{\theta, \tau} \cdot \left(\lambda + \left(a^* \frac{K + \pi}{\pi}\right)' \cdot (\partial_t p + c\theta \cdot \nabla_x p)\right),$$

where the subscripts of the first factor mean, that the function is evaluated at  $p(t - \tau, x + \xi_{t, x, \theta}(-\tau))$ . So, analogous to experimental observations, the turning frequency is diminished proportional to the sensed gradient during a run, if e.g. the critical level  $a^*(p)$  decreases with an increasing concentration  $p$  or the receptor-effector kinetics  $\pi(p) = A(b(p))$  is monotone increasing.

This framework allows for other more realistic and up to date biochemical models to be built in by enlarging the number of control variables or by altering their functional dependence.

Statistics for the change of direction during the tumble phase of bacteria show as symmetric distribution of new directions  $\eta$  around the former direction  $\theta$ . So the turn angle distribution reads  $k(\cdot, \theta, \eta) = h(\cdot, |\eta - \theta|)$ , where  $|\eta - \theta|$  denotes e.g. the distance of the points  $\eta, \theta$  on the unit sphere or their space angle.

Different experimental results for leukocytes, which are creeping on a surface in a chemotactic

gradient, show that this symmetry is broken [15], thus the following is assumed for the reorientation of these cells.

Active protrusions on the cell surface occur symmetrically w.r.t. the direction  $\theta$  of the preceding cell displacement according to the probability distribution  $\eta \rightarrow h(\cdot, |\eta - \theta|)$ .

The testing protrusions which enlarge with mean speed  $c_0(p)$  in direction  $\eta$  bear fast binding  $p$ -specific receptors with the effect, that an increase (decrease) of the portion  $b = b_\eta(p)$  of bound receptors during protrusion increases (decreases) the probability for extending an (afterwards leading) pseudopod in this direction.

The density or affinity of the  $p$ -receptors for the testing protrusions is symmetric w.r.t.  $\theta$ , namely  $b'_\eta(p)$  is proportional to  $P(p, |\eta - \theta|)$ .

Now the change of bound receptor sites during a relatively short protrusion period of mean length  $\delta_0 < \bar{\tau}$  is proportional to  $\delta_0 \cdot b'_\eta(p) \cdot (\partial_t p + c_0 \eta \cdot \nabla_x p)$ , where the last factor denotes the chemotactic gradient along a testing protrusion in direction  $\eta$ .

These model assumptions then lead to the hypothesis, that the probability  $k(\cdot, \theta, \eta)$  for a switch from direction  $\theta$  to direction  $\eta$  is proportional to  $h(\cdot, |\eta - \theta|) \cdot (1 + \delta_0 P(p, |\eta - \theta|) (\partial_t p + c_0 \eta \cdot \nabla_x p))$ . After normalization to a probability measure, linearized w.r.t.  $\delta_0 (\partial_t p + c_0 \eta \cdot \nabla_x p)$  for small  $\delta_0$ , one gets the following expression for the turn angle distribution

$$k(\cdot, \theta, \eta) = h(\cdot, |\eta - \theta|) \cdot \left(1 + \delta_0 (P(\cdot, |\eta - \theta|) - \bar{P}) \partial_t p + \delta_0 c_0 (P(\cdot, |\eta - \theta|) \eta - \bar{P} \psi^P \theta) \cdot \nabla_x p\right),$$

where  $h, c_0, P$  are evaluated at the momentary concentration level  $p$ . Let  $e_1 = (1, 0, \dots, 0)$ , then  $\bar{P} := \int_S (h \cdot P)(\cdot, |\eta - e_1|) d\eta$  describes the mean protrusion sensitivity, with so-called forward index  $\psi^P = (1/\bar{P}) \int_S (h \cdot P)(\cdot, |\eta - e_1|) \eta_1 d\eta$ . This term is positive if the majority of  $p$ -receptors of a turning cell are lying on the anterior part of its membrane surface, and negative otherwise. With suitable choices of  $h$  and  $p$  measurable data could be reproduced qualitatively.

## Scaling

In a next step the integro-differential system is scaled. Let  $T$  and  $X$  denote macroscopic time and space variables, e.g.  $T$  is the time during which changes in density or orientation of the cells are observed, and  $X$  is the diameter of the considered region. In case  $p$  is already dimensionless, then the receptor kinetics, the sensitivity distribution etc. are also dimensionless. For  $p = 1$  the turning frequency  $\beta$  is constant and the mean run time of the cells is  $\tau_0 = 1/\beta$ . Assume this to be relatively small and define  $\varepsilon = \tau_0/T \ll 1$ . In dimensionless variables  $t/T, x/X, \tau/\tau_0$  and with dimensionless quantities  $cT/X, c_0T/X, \lambda \cdot \tau_0$  our equation, using again the old notations, then reads

$$\partial_\tau \sigma + \varepsilon(\partial_t \sigma + \theta \cdot \nabla_x(c\sigma)) = -\beta_\varepsilon \sigma, \quad \text{for } \tau > 0,$$

where based on the model assumptions

$$\beta_\varepsilon(\cdot, \theta, \tau) = \beta_0 \left( 1 - \varepsilon \left( \frac{\chi_0}{\beta_0} + \tau \chi_1 \right) (\partial_t p + c\theta \cdot \nabla p) + (\varepsilon c)^2 O(\tau(1 + \tau)) \right)$$

$$\text{with } \beta_0 = \frac{\lambda}{\mu_0} \frac{\pi}{K + \pi}$$

$$\chi_0 = \frac{-\pi}{\mu_0(K + \pi)} \left( a^* \frac{K + \pi}{\pi} \right)',$$

$$\chi_1 = \frac{-\pi}{\mu_0(K + \pi)} \left( \mu_0 \frac{K + \pi}{\pi} \right)'.$$

All coefficients depend on the momentary chemotactic concentration  $p$ . In case  $\lambda$  is independent of  $p$ , then  $\chi_1 = (\log \beta_0)'$ .

Similarly, replacing  $\delta = \frac{\delta_0}{T} \bar{P}$  we can write

$$\sigma(\cdot, \bullet, 0) = T_\delta \int_0^\infty (\beta_\varepsilon \sigma)(\cdot, \bullet, \tau) d\tau,$$

with turn angle operator

$$T_\delta \phi(\eta) = \int_S \phi(\theta) k_\delta(\cdot, \theta, \eta) d\theta$$

and where

$$k_\delta(\cdot, \theta, \eta) = h(\cdot, |\eta - \theta|) \cdot \left( 1 + \delta \left( \frac{P(\cdot, |\theta - \eta|)}{\bar{P}} - 1 \right) \partial_t p + \delta c_0 \left( \frac{P(\cdot, |\theta - \eta|)}{\bar{P}} \eta - \psi^P \theta \right) \nabla_x p \right).$$

Since the  $\tau$ -dependence of  $\sigma$  can usually not be measured experimentally, we are interested in an

approximate equation for the density  $\bar{\sigma}$ . It can be shown that under certain conditions the approximate equation for  $\bar{\sigma}$  – up to a small error – equals (3) with the modified turning frequency  $\beta(\cdot, \theta) = \frac{1}{\varepsilon} (\beta_\varepsilon(\cdot, \theta, 0) + \frac{1}{\beta_0} \partial_\tau \beta_\varepsilon(\cdot, \theta, 0))$ . This is derived from an equation for  $\bar{\sigma}$ , namely

$$\begin{aligned} \varepsilon(\partial_t \bar{\sigma} + \theta \cdot \nabla_x(c\bar{\sigma})) = & \\ -\beta_0(id - T_\sigma) \left( 1 - \frac{\varepsilon}{\beta_0} \tilde{\chi}(\partial_t p + c\eta \cdot \nabla_x p) \right) \bar{\sigma} & \\ + \text{smaller terms,} & \end{aligned} \quad (4)$$

where  $\tilde{\chi} = \chi_0 + \chi_1$ . Denote by  $B := (id - T_\delta) \cdot (1 - \frac{\varepsilon_0}{\beta_0}(\partial_t p + c\theta \cdot \nabla_x p))$  the turning operator. Since  $k_\delta(\cdot, \theta, \bullet)$  is a probability kernel, one has  $\int_S (id - T_\delta)\phi = 0$  for all  $\phi \in L^2(S)$ ,  $\delta \geq 0$ . This leads to a degeneracy of the turning operator  $B$ , and by averaging (4) over  $S$  this leads to the first conservation law

$$\partial_t \bar{u} + \nabla_x(c\bar{w}) = 0 \quad (5)$$

$$\text{for } \bar{u}(t, x) = \int_S \bar{\sigma}(t, x, \theta) d\theta$$

$$\text{and } \bar{w}(t, x) = \int_S \bar{\sigma}(t, x, \theta) \theta d\theta.$$

Here  $\bar{u}$  is the density and  $\bar{w}$  the mean direction.

Now we are interested how the solution of this approximate equation depends on the mean run time  $\varepsilon$ , the protrusion density  $\delta$ , the turning strength  $\zeta$  and the inverse cell speed  $\alpha = 1/c$ . In [2] Wolfgang Alt derived an approximation for the mean direction  $\bar{w}$ . Inserting this approximation into the conservation law (5), he obtained, in case  $\alpha^2 \ll \zeta$ , and for  $\varepsilon/\zeta, \delta, \delta c_0/c \leq \alpha^2 \ll 1$ ,  $1 - \psi^P \leq \zeta$ ,  $1 - \psi_j \approx 1$  for  $j \geq 2$  the well known Patlak-Keller-Segel equation

$$\partial_t u = \nabla_x \left( \frac{\mu}{c} \nabla_x(cu) - \chi u \nabla_x p \right)$$

up to a given error, and with mean flux approximately being  $c\bar{w} = \chi_0 \bar{u} \nabla_x p - \mu \nabla_x \bar{u}$ , where  $\chi_c := \chi - \mu c'/c$ . The motility is  $\mu = \varepsilon c^2 / (n(1 - \psi)\beta_0)$  with  $\beta_0 = \frac{\lambda}{\mu_0} \frac{\pi}{K + \pi}$ , and the chemotactic coefficient is  $\chi = \frac{1}{n} \varepsilon c^2 \left( \frac{\tilde{\chi}}{\beta_0} + \frac{\delta c_0}{\varepsilon c} \tilde{\psi} \right)$  with  $\tilde{\chi} = \frac{\beta_0'}{\beta_0} - \left( \frac{a^*}{\mu_0} \right)'$  if  $\lambda$  is independent of  $p$ . Here  $\psi^P$  is the forward index of the protrusion sensitivity, and  $\tilde{\psi} = 1 + \psi \frac{1 - \psi^P}{1 - \psi}$ . To explain  $\psi$ , let  $id - T_0$  be the main symmetric part of the turning operator, then  $T_0$  has an eigenfunction system  $\phi_j$  for  $j = 0, 1, 2, \dots$  with eigenvalues  $\psi_0 = 1, \psi_1 =: \psi, \psi_2, \dots$ . The mean run time satisfies  $\bar{\tau} = \tau_0/\beta_0 + O(\xi\alpha)$ .

Here Wolfgang Alt already pointed out, that in case  $\zeta \leq \alpha^2$  the approximating equation for the mean direction is different, and plugged into the conservation law (5) yields a modified Patlak-Keller-Segel model.

What do the above parameter assumptions mean biologically? The hypotheses for which the classical Patlak-Keller-Segel model can be obtained are fulfilled, if

- the speed of the cell displacements and of testing protrusions is relatively large,
- the mean turning frequency is relatively small, such that the product of the mean step length and speed remains bounded,
- the ratio of the mean protrusion length and the mean step length remains bounded.

In his paper Wolfgang Alt also discusses the mean chemotropism index, one way to experimentally test the chemotactic effect due to a concentration gradient  $\nabla_x p$ . In case changes in the cell density can be neglected for a certain time, then under the hypotheses for the derivation of the Patlak-Keller-Segel model, the chemotactic velocity is  $\nu = \text{mean flux}/\text{density}$ , and can be approximated by  $\nu \approx \chi_c \nabla p$ . Now the mean chemotropism index of cells, which is the distance they move in direction of the chemical gradient compared with the absolute path length after sufficiently many turns, can be approximately written as the quotient of chemotactic speed and the mean cell speed, i.e.  $\bar{C}I \approx \nu \cdot \nabla p / (c|\nabla p|)$ . The approximation is valid for relative small changes of chemoattractant concentrations over distances lying in the range of a mean cell displacement and of a mean protrusion length. This index was also computed in terms of the unscaled parameters and interpreted. A similar assumption appears in the one-dimensional derivation by Keller [9] and by Segel [19] and is fulfilled in most chemotactic gradient assays.

Further, Wolfgang Alt discusses in his paper chemotactic accumulation. Since this has been a hot topic for decades by now and has initiated a huge number of publications, we leave the related remarks out in this context. It might be worth mentioning, that the chemotactic sensitivity is, very reasonably, defined as  $\hat{\chi} = \chi_c/\mu$ , and not like the chemotactic factor  $\chi_c$ , as it is often done later.

The formal arguments and derivation of the Keller-Segel equation may be sufficient for experimental situations, in which the measurements mainly concern the cell density. However, in experiments which measure also the direction of cell movement, one aims for more information about the distribution of cells moving in different directions  $\theta$ , in order to be able to compare the theoretical expression with the related measured data.

The rigorous proofs for the above derivations were given in [3]. To keep close to the notation in that paper of Wolfgang Alt, we partially repeat. He considered the forward equation for the probability density  $\sigma(t, x, \theta)$ , which we denoted  $\bar{\sigma}$  before, c.f. (3)

$$\partial_t \sigma(\cdot, \theta) + \theta \cdot \nabla_x (\bar{c} \sigma(\cdot, \theta)) + (id - T)(\bar{\beta} \sigma)(\cdot, \theta) = 0, \quad (6)$$

for all  $\theta \in S$ , where

$$(T\sigma)(\cdot, \eta) = \int_S \bar{k}(\cdot, \theta, \eta) \sigma(\cdot, \theta) d\theta, \quad \eta \in S.$$

In physical applications this equation is also known as the 'one-speed' transport equation. In case  $\bar{c}$  and  $\bar{k}$  are constant, and if the scattering kernel  $\bar{k}$  is symmetric in  $\theta$  and  $\eta$ , then (6) simply describes an isotropic random walk of particles. Then a classical result on 'diffusion approximation' states, that for large speed  $\bar{c} \approx 1/\alpha$  and small mean run length  $1/\bar{\beta}$  with  $\bar{c}^2/\bar{\beta}$  bounded, the random walk approaches a diffusion process for  $\alpha \rightarrow 0$ . In terms of singular perturbation theory this means that the zeroth order approximation ( $\alpha \rightarrow 0$ ) for solutions of (6) satisfy a diffusion equation.

Formal constructions of this diffusion approximation for more general transport problems have been given by Larsen, Keller and d'Arruda [11, 12, 13]. These authors also computed the initial and boundary layers for the first approximations, but they assumed either symmetric scattering or a weak bias of order  $\alpha^2$ . In the biological and biochemical context similar formal derivations have been done by Patlak [18] and by Segel [20]. As mentioned already before, Kurtz [10] and Papanicolaou [16, 17] proved error estimates in the sup-norm for the difference between the exact solution and the constructed approximation. Bensoussan, Lions and Papanicolaou [5] developed a general singular perturbation theory of related transport

problems, which regards also initial and boundary layers (the latter one only in the stationary case). All the estimates, however, concern the backward equation and are valid only for finite time intervals.

In [3] Wolfgang Alt proved global error estimates for approximations of the forward equation (6) together with the typical boundary conditions of symmetric reflection. To do so, he assumed that

- the speed  $\bar{c}$  only depends on the local  $p$ -level  $p(t, x)$  of the chemo-attractant,
- the turning frequency  $\bar{\beta}$  depends on  $p(t, x)$  and on the total gradient of  $p$  along the actual run in direction  $\theta$ , i.e.

$$D^\theta p(t, x) := \partial_t p(t, x) + \bar{c}(p(t, x)) \theta \cdot \nabla_x p(t, x),$$

- the turn angle distribution  $\bar{k}(\cdot, \theta, \eta)$  depends on  $p(t, x)$ , on  $|\eta - \theta|$ , and on the total gradient of  $p$  along a ‘test’ with speed  $\bar{c}_0$  performed in direction  $\eta$ , i.e.

$$D_0^\eta p(t, x) := \partial_t p(t, x) + \bar{c}_0(p(t, x)) \eta \cdot \nabla_x p(t, x).$$

Now, as before, assume that the mean free run length is small and of order  $\alpha$  compared with the macroscopic length scale  $X$ , that the mean speed  $\bar{c}$  is large of order  $1/\alpha$  compared with  $X/T$ , where  $T$  is the macroscopic time scale, and let

$$\begin{aligned} \bar{c}(t, x) &= \frac{c(p(t, x))}{\alpha}, \quad c_0 \text{ analogous,} \\ \bar{\beta}(t, x, \theta) &= \frac{\beta(p(t, x), \alpha^2 D^\theta p(t, x))}{\alpha^2}, \quad \text{and} \\ \bar{k}(t, x, \theta, \eta) &= \frac{k(p(t, x), \alpha^2 D_0^\eta p(t, x), |\eta - \theta|)}{K_\theta(t, x)} \end{aligned}$$

with normalization factor

$$K_\theta = \int_S k(p, \alpha^2 D_0^\eta p, |\eta - \theta|) d\eta, \quad \text{and}$$

$$D^\theta p = \partial_t p + \frac{1}{\alpha} c(p) \theta \cdot \nabla_x p, \quad D_0^\theta p \text{ analogous.}$$

Now, without going too much into technical details, but pointing out the main steps in the rigorous proof by Wolfgang Alt, suppose that all functions are smooth and  $\bar{c}, \bar{\beta}, K_\theta$  are positive, then Taylor expansion w.r.t.  $\alpha$  allows to write (6) as

$$\begin{aligned} \alpha^2 \partial_t \sigma + \alpha \theta \cdot \nabla_x (c \sigma) \\ + \sum_{\mu=0}^m \alpha^\mu B_\mu \sigma + \alpha^{m+1} B_{(\alpha)}^{(m)} \sigma = 0, \end{aligned}$$

where the operators  $B_\mu$  are algebraic combinations of  $T_\lambda$ , defined earlier, and the multiplication operator  $M$ , with  $(M\phi)(\cdot, \theta) = (\theta \cdot \nabla p)\phi(\cdot, \theta)$ , for instance  $B_0 = \beta_0(id - T_0)$ , etc.

Then the behavior of smooth solutions  $\sigma$  of the transport equation  $\alpha^2 \partial_t \sigma + \alpha \theta \cdot \nabla_x (c \sigma) + B \sigma = 0$  for small  $\alpha > 0$ , and  $B$  being defined according to the result of the Taylor expansion above, are analyzed.

Since equation (6) together with the reflection condition constitutes, in its main part, a symmetric hyperbolic problem, Wolfgang Alt utilized a weighted  $L^2$ -energy inequality, where a coefficient for the chemotactic bias suitably enters. For the proof of global energy estimates he additionally uses the  $L^2$ -norms of the first derivatives  $\partial_t \sigma, \nabla_x \sigma$ . Here he employed a Poincaré inequality for a time dependent function  $a(t)$  with  $\lim_{t \rightarrow \infty} a(t) < 0$ , i.e.

$$\int_\Omega \left( a - \frac{1}{2} \nabla_x (\mu \chi_c \nabla_x p) \right) v^2 \leq \int_\Omega \mu |\nabla v|^2$$

for  $v \in C^1(\bar{\Omega})$  with  $\int_\Omega v = 0$ , and  $\mu, \chi_c$  quite similar as before (we intentionally do not go into further technical details here). This Poincaré inequality can be applied only, in case the approximate solution, constructed by singular perturbation techniques, has the same mass conservation property as the solution of the original problem. This was achieved by Wolfgang Alt by a nonstandard construction of the boundary corrections. Further, he proved unique existence and regularity of this boundary layer.

#### *Comparison and Maximum Principles*

In his unfortunately almost unknown Habilitation [1] Wolfgang Alt studies quasilinear parabolic and elliptic systems, which include the chemotaxis equations, with and without growth terms, and for single and many species populations. Some of his results in that paper were already summarized by Horstmann in [8].

The time-dependent Keller-Segel system belongs to the class of quasilinear parabolic cross-diffusion systems, and the related steady state problem belongs to the class of quasilinear elliptic systems. Important tools in the study of elliptic and parabolic equations of second order are comparison and maximum principles, in order to prove

qualitative properties like boundedness or blow-up phenomena of the solutions by constructing suitable super- and subsolutions, and also existence results. Such comparison principles are the main topic of Wolfgang Alt's Habilitation, [1]. Here we stick to some results, which are related to chemotaxis equations, although his paper is much more general. Also we will not give the precise assumptions for each mentioned theorem, but just give a glimpse on the types of results he obtained. More details can be found in [1], and partially also in [8].

First one would like to know whether the solutions of chemotaxis model remain bounded for all times or not. Under certain conditions Wolfgang Alt proved the existence of invariant sets for such systems, (c.f. [1, Satz 1.25, page 31 & 32]):

Let  $p \geq 0$  be in  $C_{loc}^{1,1}(\mathbb{R}^M)$  and let  $\mathcal{M}$  be defined as the set  $\mathcal{M} := \{z \in \mathbb{R}^M \mid p(z) = 0\} \neq \emptyset$ . Let  $\mathbf{u}$  be a weak solution of the parabolic problem:

$$\begin{aligned} \mathbf{u}_t &= \sum_{j=1}^n \frac{\partial}{\partial x_j} \left( A(\mathbf{u}) \frac{\partial}{\partial x_j} \mathbf{u} \right) + F(\mathbf{u}), \quad \text{in } \Omega \times (0, \tau) \\ A(\mathbf{u}) \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial n} &= \psi(\mathbf{u}), \quad \text{on } \partial\Omega_N \times [0, \tau] \\ \mathbf{u}(x, 0) &= \mathbf{u}_0(x), \quad \text{on } \partial\Omega_D \times [0, \tau], \end{aligned} \quad (7)$$

where  $(\Omega \subset \mathbb{R}^n)$ ,  $\partial\Omega_N$  and  $\partial\Omega_D$  denote disjunct subsets of  $\partial\Omega$ , and where  $A(\mathbf{u})$  fulfills an ellipticity condition. Furthermore we suppose that there exists a neighborhood  $\mathcal{U}$  of  $\mathcal{M}$  such that  $\nabla p \cdot F \leq 0$  as well as  $\nabla^2 p \cdot A \geq 0$  holds on  $\mathcal{U} \setminus \mathcal{M}$ , if  $\nabla^2 p$  exists.

And let some further suitable assumptions be given ...

Then, if  $\mathbf{u}(\cdot, 0) \subset \mathcal{M}$  for a suitable  $\mathcal{M}$  it follows that  $\mathbf{u}(\cdot, t) \subset \mathcal{M}$  for all  $t \in [0, \tau]$ .  $\diamond$

Now, not only the question whether the solution remains in a certain set for all times if the initial data belong to this set is interesting, but one would also like to know about the behavior of the solution for  $t \rightarrow \infty$ . For this Wolfgang Alt gave results for the existence of Lyapunov functionals:

*Corollary 1 (Alt)* Assume that the assumptions of the above Theorem are fulfilled. The Dini-derivative of the functional

$$E(t) := \int_{\Omega} p(\mathbf{u}(t, x)) \, dx, \quad t \in [0, \tau]$$

satisfies for all weak solution of problem (7) which have values in  $\mathcal{U}$  the inequality

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E(t) &\leq \\ &- \int_{\Omega} \sum_{j=1}^N \left( \frac{\partial}{\partial x_j} \mathbf{u} \right) \nabla^2 p(\mathbf{u}) A(\mathbf{u}) \left( \frac{\partial}{\partial x_j} \mathbf{u} \right) \, dx \\ &+ \int_{\Omega} \nabla p(\mathbf{u}) \cdot F(\mathbf{u}) \, dx + \int_{\partial\Omega} \nabla p(\mathbf{u}) \cdot \psi(\mathbf{u}) \, dS \end{aligned}$$

almost everywhere in  $[0, \tau]$ . Here  $\psi$  relates suitably to the boundary conditions.

If for all  $z \in \mathcal{U} \setminus \mathcal{M}$  either  $\nabla p \cdot \psi < 0$  or  $\nabla p \cdot F < 0$  holds, then  $E$  is a Lyapunov functional for  $\mathcal{M}$ , i.e.  $\frac{d}{dt} E(t) < 0$  as long as  $E(t) > 0$ .

If for all  $z \in \mathcal{U} \setminus \mathcal{M}$  either  $\nabla p \cdot \psi < 0$  or  $\nabla p \cdot F < 0$  or  $\nabla^2 p \cdot A < 0$  holds, then  $E$  is a Lyapunov functional for  $\mathcal{M} \cup \mathcal{N}_0$ , where  $\mathcal{N}_0$  contains all constants  $z_0 \in \mathbb{R}^M$ , that are zeros of  $\nabla p \cdot \psi$  and  $\nabla p \cdot F$ .  $\diamond$

These results can be applied e.g. to the following chemotaxis system (see [1, Beispiel 1.41, page 38]):

Consider the weak solution of the taxis-system

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla \left( k_1(u) (\nabla u - k_2(u, v) \nabla v) \right) + f(u, v) && \text{in } \Omega \times \{t \geq 0\} \\ v_t &= k_c \Delta v + g(u, v), && \text{in } \Omega \times \{t \geq 0\} \\ 0 &= k_1(u) \frac{\partial u}{\partial n} - h(u, v), && \text{on } \partial\Omega \times \{t \geq 0\} \\ 0 &= \frac{\partial v}{\partial n}, && \text{on } \partial\Omega \times \{t \geq 0\}, \end{aligned} \quad (8)$$

where all coefficient functions are continuous and  $k_1(u), k_c \geq 0$ ,  $k_1(u) = 0$  for  $u \geq \bar{u}$ . Furthermore let  $f(u, v), h(u, v) \leq 0$  for  $u \geq \bar{u}$  and all  $v \in \mathbb{R}$  and on every compact subset of  $\mathbb{R}^2$  the inequalities

$$|h(u, \cdot)|^2, \left| \frac{\partial}{\partial u} h(u, \cdot) \right|^2, \left| \frac{\partial}{\partial v} h(u, \cdot) \right|^2 \leq k_1(u)$$

hold and assume that the initial data  $(u_0, v_0)$  satisfy  $u_0 \leq \bar{u}$ .

This system satisfies the conditions of the above summarized Theorem.

Thus, if the initial data  $(u_0, v_0)$  satisfy  $u_0 \leq \bar{u}$ , then the solution of system (8) satisfies  $u(\cdot, t) \leq \bar{u}$  for all  $t \geq 0$ .  $\diamond$

Next, Wolfgang Alt proved a strong (local) comparison principle, [1, Satz 2.40], for classical solutions of very general cross diffusion systems. This theorem, together with a reformulation of Hopf's maximum principle for systems (see [1, Lemma 3.2, page 63]) allows to find additional hypotheses under which the solution of certain boundary value problems remain in the interior of so-called sets of comparison. Furthermore this allowed him to prove a general invariance theorem for parabolic systems, which was applied to deal with the time asymptotics of the following chemotaxis model (c.f. [1, Beispiel 5.18, pages 109 - 111]):

$$\begin{aligned} u_t &= \nabla \left( \frac{k_1}{1+u} (\nabla u - \chi u) \nabla v \right) + (\beta - \alpha u) \\ &\quad \text{in } \Omega \times \{t \geq 0\} \\ v_t &= \Delta v - \delta v + \gamma u, \quad \text{in } \Omega \times \{t \geq 0\} \\ \frac{\partial u}{\partial n} &= 0 = \frac{\partial v}{\partial n}, \quad \text{on } \partial\Omega \times \{t \geq 0\}, \end{aligned} \quad (9)$$

where  $k_1 > 1$  and  $\chi, \beta, \alpha, \delta, \gamma$  are positive constants. It was shown, that there exists a global attracting set for all positive solutions of (9).

### Chemotaxis of Gametes

Coming back to concrete applications, Wolfgang Alt et. al. [4] used a diffusion approximation of a stochastic model for chemotactic attraction of male brown algae gametes (i.e. the species *Ectocarpus siliculosus*) towards female algae by diffusible pheromones. The females are immobile. In the natural mating process of brown algae male gametes first swim in sea-water, while the females are settled on surfaces, say a rock. The male gametes eventually hit the surface and start their 2-dimensional (thigmotactic) random walk. Because of the random 'landing' at  $t = 0$ , the probability distribution of a gamete is homogeneously distributed, for instance on a circle  $B_R = \Omega$ , i.e.  $u_0(x) = 1/(\pi R^2)$ . Let a small circle  $B_*$  denote the region which, after a male gamete enters it, will certainly lead to contact with the female, this result in successful mating. The corresponding random walk model then has absorption in  $B_*$  and reflection at  $\{x : |x| = R\}$ . Very close

to the location of the female the approximations described in the following will no longer be valid. The work in [4] is based on experimental results, [7], and a series of movies, [14].

First a stochastic model for the motion of gametes is set up. Let  $p(x)$  represent the stationary profile of the pheromone concentration in a 2-dimensional region  $\Omega$  produced by a female at the origin  $0 \in \Omega$ . Suppose that all male gametes swim with a mean speed  $c_0(p)$ . Let the direction of motion be given by  $\exp(i\phi)$  with an angle  $\phi = \phi_t$ , which depends on time. Then the angular turning rate  $b_t := d\phi_t/dt$  fluctuates around a mean angular turning rate  $b_0$ . We have  $db_t = -\lambda(b_t - b_0) + \sqrt{\beta}dW_t$ , where  $\lambda$  is the back-driving force and  $W_t$  denotes the standard 1-dimensional Wiener process. The mean curvature of a nonperturbed path  $x_t$  then is  $1/R_0 = c_0/|b_0|$ . The male gametes changes its direction by means of a beating hind flagellum, whose sudden beat forms a Poisson point process  $m_t$  with intensity  $\gamma(p(x), \exp(i\phi_t) \cdot \nabla_x p(x))$ , where the dot means the scalar product. Then we obtain the following system of stochastic differential equations

$$\begin{aligned} dx_t &= c_0(p(x_t)) \exp(i\phi_t) dt, \\ d\phi_t &= b_t dt - \theta dm_t, \\ db_t &= \lambda(b_t - b_0) dt + \sqrt{\beta}dW_t. \end{aligned}$$

One can also describe this process by looking at the probability density  $\sigma = \sigma(t, x, \phi, b)$  to find a gamete at time  $t$ , at location  $x$ , with moving angle  $\phi$  and angular turning rate  $b$ . This density function satisfies a so-called Kolomogorov forward equation, namely

$$\begin{aligned} \partial_t \sigma + \exp(i\phi) \cdot \nabla_x (c_0 \sigma) + b \partial_\phi \sigma \\ + \tilde{T}(\gamma \sigma) + \partial_b \left( \gamma (b_0 - b) \sigma - \frac{1}{2} \beta \partial_b \sigma \right) = 0. \end{aligned}$$

Here the turning operator  $\tilde{T}$ , which acts on an angle distribution  $\sigma = \sigma(\phi)$ , describes the switch from the angle  $\phi + \theta$  to the new angle  $\phi$ , namely  $(\tilde{\sigma})(\phi) = \sigma(\phi) - \sigma(\phi + \theta)$ . Since the direct qualitative analysis of this stochastic model for the microscopic behavior of gametes is rather difficult, also in this paper an approximation by a rescaled macroscopic model is considered, to describe the phenomenon of aggregation around a pheromone source.

Without going here into the details of the relation between the microscopic parameters and the

macroscopic parameters, which are nicely related and set into context in [4], again a chemotaxis model could be derived. In this case, just the formal asymptotics were given. From this the authors could derive the mean mating time, the rotational flux component, and a so-called aggregation factor, which measures the efficiency of the mating process. The calculated optimal turn angle turned out to be approximately  $90^\circ$  degrees, which maximizes the aggregation factor. In experiments turn angles in the range of  $90^\circ$  are most frequently observed. So the analysis of the simplified macroscopic model reflects quite well the experimental findings.

We hope, that this summary convinces the reader that modeling biology in mathematical terms is able to produce new biological hypotheses and thus gives rise to new experimental findings. Such mathematical approaches can be developed for a wide range of biological phenomena. So theoretical biology is a key part of biology as a whole.

#### References:

- [1] W. Alt. *Vergleichsätze für quasilineare elliptisch-parabolische Systeme partieller Differentialgleichungen*. Habilitation, Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg, 1980.
- [2] W. Alt. Biased Random Walk models for chemotaxis and related diffusion approximations. *Journal of Mathematical Biology* 9:147–177, 1980.
- [3] W. Alt. Singular perturbation of differential integral equations describing biased random walks. *Journal für Reine und Angewandte Mathematik* 322:15–41, 1981.
- [4] W. Alt, W. Eisele, & R. Schaaf. Chemotaxis of gametes: a diffusion approximation. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology* 2:109–129, 1985.
- [5] A. Bensoussan, J.L. Lions, & G.C. Papanicolaou. Boundary layers and homogenization of transport processes. *Publications of the Research Institute for Mathematical Sciences, Kyoto University* 15(1):53–157, 1979.
- [6] H.C. Berg & D.A. Brown. Chemotaxis in *Escherichia coli* analyzed by three-dimensional tracking. *Antibiotics and Chemotherapy* 19:55–78, 1974.
- [7] A. Geller & D.G. Müller. Analysis of the flagellar beat pattern of male *Ectocarpus siliculosus* gametes in relation to chemotactic stimulation by female cells. *Journal of Experimental Biology* 92:53–66, 1981.
- [8] D. Horstmann. From 1970 until present: The Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences II. *Jahresberichte der Deutschen Mathematiker-Vereinigung*. 106(2):51–69, 2004.
- [9] E.F. Keller. Mathematical aspects of bacterial chemotaxis. *Antibiotics and Chemotherapy* 19:79–93, 1974.
- [10] Th.G. Kurtz. A limit theorem for perturbed operator semigroups with applications to random evolutions. *Journal of Functional Analysis* 12:55–67, 1973.
- [11] E.W. Larsen & J.B. Keller. Asymptotic solution of neutron transport problems for small mean free paths. *Journal of Mathematical Physics* 15:75–81, 1973.
- [12] E.W. Larsen & J. d’Arruda. Asymptotic theory of the linear transport equation for small mean free path I. *Physical Review A* 13:1933–1939, 1976.
- [13] E.W. Larsen. Asymptotic theory of the linear transport equation for small mean free path II. *SIAM Journal of Applied Mathematics* 33:427–445, 1977.
- [14] D.G. Müller. *Ectocarpus-Geißelbewegungen*. Institut für den Wissenschaftlichen. Film, Göttingen. V2029, (1980).
- [15] R. Nossal & S.H. Zigmond. Chemotropism indices for polymorphonuclear leukocytes. *Biophysical Journal* 16:1171–1182, 1976.
- [16] G.C. Papanicolaou. Some probabilistic problems and methods in singular perturbations. *Rocky Mountain Journal of Mathematics* 6:653–674, 1976.
- [17] G.C. Papanicolaou. Introduction to the asymptotic analysis of stochastic equations. In: *Modern modeling of continuum phenomena. AMS Lectures in Applied Mathematics* 16:109–147, 1977.
- [18] C.S. Patlak. Random walk with persistence and external bias. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 15:311–338, 1953.



- [19] L.A. Segel. A theoretical study of receptor mechanisms in bacterial chemotaxis. *SIAM Journal of Applied Mathematics* 32:653–665, 1977.
- [20] L.A. Segel. Mathematical models for cellular behavior. In: *A study in mathematical biology*. MAA Studies in Mathematics 15:156–190, 1978.
- [21] D.W. Stroock. Some stochastic processes which arise from a model of the motion of a bacterium. *Zeitschrift für Wahrscheinlichkeitstheorie* 28:305–315, 1974.

\*\*\*\*\*

**Volker Jentsch<sup>1</sup>**

**Interdisziplinäre Zentrum für Komplexe Systeme in Bonn – Rückblick und Ausblick**

Wolfgang Alt ist, wenn unsere Protokolle das richtig ausweisen, 2006 zum Interdisziplinären Zentrum für Komplexe Systeme (IZKS) gestoßen. Da war schon alles in trockenen Tüchern: die erfolgreiche Bewerbung bei der uni-internen Ausschreibung, die Konstituierung der Gründungsmitglieder und des Vorstandes und die Anerkennung als Zentrum seitens des Rektorats. Sergio Albeverio, damals erster Sprecher, hatte Wolfgang von unserem Unternehmen erzählt und war, wie bei Wolfgang nicht anders zu vermuten, auf großes Interesse gestoßen. Aber Sergio hat bestimmt nicht alles erzählt, und deshalb will ich die Gelegenheit nutzen und Wolfgang erzählen, wie das IZKS entstanden ist und welche Vorstellungen uns dabei geleitet haben.

Wie der Name sagt, sind zwei Aspekte wichtig, das Komplexe und das Interdisziplinäre. Beide Begriffe sind seit etwa 25 Jahren in Büchern, Artikeln, Forschungsprojekten, Tagungen und wissenschaftlichen Instituten genannt, variiert und bearbeitet worden. Das herausragende Merkmal aller komplexen Systeme ist das Phänomen der Emergenz: die Verknüpfung vieler unstrukturierter „Elementarbausteine“ (z.B. Individuen, Neuronen, Fahrzeuge, Atome etc.) unter Anwendung einfacher Regeln erzeugt neue, überraschende Strukturen. Dabei kann das System, bei empfindlicher Abhängigkeit von Parametern, verschiedene Pfade einschlagen. Und es kann sich sozusagen selbst organisieren. Die psychologische Wirkung dieser Erscheinungen war insbesondere bei Physikern enorm - endlich gab es auch etwas anderes als die Standardprogramme wie kondensierte Materie, Laser, Nano, Festkörper, Elementarteilchen, Quantenmechanik etc. Mathematiker und Informatiker schlossen sich an und brachten ihre Formalismen über dynamische Systeme und ihre Modelle zu adaptiven Automaten ein. Auch andere Fachrichtungen, wie z.B. Linguistik, Soziologie, Biologie und Ökonomie blieben von dem Neuen, dem Komplexen, nicht unbeeinflusst.

Komplexe Systeme machen eben vor den tradi-

---

<sup>1</sup>Adresse: Interdisziplinäres Zentrum für komplexe Systeme in der Universität Bonn, Brühlerstr. 7, D-53117 Bonn, Germany, [jentsch@uni-bonn.de](mailto:jentsch@uni-bonn.de), <http://www.izks.uni-bonn.de>

tionellen Grenzen der Wissenschaft nicht Halt. Da eigentlich alle Wissensbereiche irgendwo etwas Komplexes aufweisen, ist es eben nur sachgerecht, daß sich „Komplex“ mit „Interdisziplinär“ verbindet.

Bevor ich nach Bonn kam, hatte ich bei meiner Arbeit im Wissenschaftsministerium in Düsseldorf die Gelegenheit, im Lande NRW verschiedene Anstrengungen zum Thema Komplexe Systeme und Interdisziplinarität kennen zu lernen. Insbesondere beeindruckend fand ich, was in dieser Hinsicht in der Uni Bielefeld geleistet wurde. In der Uni Bonn habe ich mich dann, in Zusammenarbeit mit Sergio Albeverio, an den Aufbau einer interdisziplinären Gruppe gewagt, die das Komplexe zum Ziel hatte. Die Resonanz war nicht überwältigend, aber doch immerhin so groß, dass wir eine Gruppe aus etwa acht Wissenschaftlern zusammen bekamen. Mit dieser Gruppe haben wir uns bei den Uni-internen Ausschreibungen erfolgreich beworben. Das war 2004. Der Erfolg ermutigte uns, der Angelegenheit einen formellen Rahmen zu geben und uns als Zentrum an der Uni Bonn zu arrangieren. Dazu gab es dann, nach einigen Hin und Her, zu unserer Freude auch den Segen der Universitätsleitung. Das geschah 2006.

In der universitätsinternen Ausschreibung hatten wir das Thema „Extreme Ereignisse in Natur und Gesellschaft“ gewählt. Es handelt sich um eher seltene, in Raum und Zeit umschriebene Ereignissen mit großer Wirkung, über die es, bis zum heutigen Tag, nur geringe wissenschaftliche Erkenntnisse gibt. Es geht darum, sowohl Abgrenzungen als auch Zusammenhänge zwischen „normalen“ und „extremen“ Ereignissen zu finden, oder anders ausgedrückt, herauszufinden, ob es sich um ähnliche oder völlig verschiedene dynamische Strukturen in ein- und denselben Systemen handelt. Es geht, wie immer in der Wissenschaft, einerseits zu unterscheiden und andererseits zusammenzuführen. Aber es geht um mehr: extreme Ereignisse vorherzusagen, deren Folgen zu antizipieren sowie die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung zu evaluieren. Wenn extreme Ereignisse zu Katastrophen werden, sei es wegen des Zusammenbruchs großer technischer Systeme (Tschernobyl, Fukushima) oder des Ausbruchs unserer natürlichen Umgebung (Tsunamis, Vulkane, Überschwemmungen, Erdbeben etc.), so entwickeln sich diese in der Folge immer zu sozia-

len Katastrophen, deren Ausmaß umso dramatischer ist, je bedürftiger und ärmer die betroffenen Menschen und Gesellschaften sind. Die Forschung im IZKS (und im übrigen jedweder Forschung) muß deshalb notwendigerweise auch eine ethische Komponente enthalten, die sich in der Frage nach dem Sinn (oder Unsinn) unserer Forschung ausdrückt. Wir haben uns zu fragen, warum beschäftigen wir uns mit diesem Problem und nicht mit jenem, was sind die Inhalte und die Folgen unserer Forschung, wie werden sie wahrgenommen, schließlich: können wir konkrete Lösungen für konkrete Situationen anbieten, wollen wir das überhaupt? Ich habe den Eindruck, dass unsere Mitglieder für Fragen dieser Art durchaus sensibel sind.

Wir lernen voneinander. Es geht um die Verfahren, die wir, eingebettet in eine bestimmte Thematik, in unserem IZKS Kolloquium vorstellen. Das Kolloquium ist wohl im wesentlichen Wolfgang's Erfindung. In diesem werden wöchentlich (oder vierzehntägig) Modelle vorgestellt, die irgendwie mit unserer IZKS Thematik zu tun haben. Wichtiger als das Inhaltliche ist hier das Methodische. Die Verfahren können nichtlinear sein, deterministische und stochastische Komponenten enthalten, ein- oder mehrdimensional sein, diskret oder kontinuierlich, in Form von Differential- oder Differenzgleichungen, mikroskopisch oder makroskopisch, kurzum: sie repräsentieren den Pluralismus an Formulierungen, der heute in der Modellierung und Simulation komplexer Systeme üblich ist. Wir legen großen Wert auf reale Daten (experimentell oder empirisch), anhand deren die Modelle kalibriert und validiert werden. Das ist die Arbeitsweise des IZKS.

Natürlich ist nicht alles, was wir uns in den vergangenen Jahren vorgenommen haben, realisiert worden. Immer herrschte ein Überschuss an Ideen über deren Realisierungen. In unseren Bewerbungen um Forschungsmittel waren wir zugegebenermaßen nur mäßig erfolgreich - einem starken Team wurde bei einer EU-Bewerbung letztlich kein Erfolg beschieden; ähnlich ging es bei der Bewerbung um eine DFG-Forschergruppe, wo wir mit einer interessanten thematischen und personellen Konstellation die Gutachter, wie es so schön heißt, nicht im gewünschten Maße überzeugen konnten. In jüngster Vergangenheit gab es dann aber doch einige Erfolge, als sich die VW-Stiftung der Extreme annahm und drei Gruppen

aus dem IZKS Forschungsgelder für die beantragten Projekte genehmigte. Die VW-Stiftung konnte uns, denn zu den Extremen hatten wir schon vor Jahren ein großes Projekt vorgeschlagen, das ein internationales Forscherteam mit einer beeindruckenden Qualität von Vorarbeiten zum Erfolg machen sollte. Doch damals wollte VW nicht. Was schließe ich daraus? Alles braucht seine Zeit, irgendwann ist das Bewusstsein reif, und dann erscheint die Thematik auf der Internetseite auch der Förderinstitutionen.

Ein kleiner Höhepunkt, der deshalb nicht unerwähnt bleiben darf, ist unserer Buch über Extreme Ereignisse, das 2007 im Springer Verlag erschienen ist und in dem wir Beiträge veröffentlicht haben, die in unserer Ringvorlesung zum gleichen Thema angeboten worden sind. Eine Ringvorlesung ist ein Zyklus von Vorträgen, die in gewisser thematischer Beziehung zueinander stehen und so gestaltet sein sollen, dass sie zu einem großen Teil auch von Nicht-Spezialisten verstanden werden. Unsere hat zahlreiche Bonner Bürger und Studenten angezogen, und es wurde noch bis Mitternacht und darüber hinaus über die jeweilige Thematik diskutiert. Sie hat ihren Niederschlag in einem Blog gefunden, der noch heute, vier Jahre danach, auf der Webseite des IZKS besucht wird.

Wie kann es weitergehen?

Thematisch sind wir mit den extremen Ereignissen nach meiner Einschätzung weiterhin gut beraten. Vieles ist ja nicht einmal angegangen worden, was wir uns seinerzeit vorgenommen hatten. Das gilt vor allem für die Theorie. Was das Interdisziplinäre betrifft, haben wir Nachholbedarf. Es

geht darum, auch andere, den Naturwissenschaften fernere Disziplinen, wie z.B. die Sozialwissenschaften, einzubinden. Die vernetzten Gesellschaften bieten eine Fülle von höchst aktuellen Beispielen, in denen Simulationstechniken zum Einsatz kommen können und Hilfe bieten, um Pfade der Entwicklung zu charakterisieren und deren Folgen, in Zusammenarbeit mit Soziologen und Psychologen, zu bewerten. Die Verbreitung der Resultate außerhalb der Fachwelt war mit den Ringvorlesungen auf einem guten Weg. Sie sollte reaktiviert werden. Die Vermittlung über Zeitung, Fernsehen und Rundfunk ist unumgänglich, muß aber mit Bedacht verfolgt werden, denn allzu schnell entsteht in den Medien ein schiefes Bild, was Inhalt und Möglichkeiten der Ergebnisse betrifft. Personell wird sich das IZKS verjüngen. Potential ist ja vorhanden, die jungen Leute lieben die übergreifenden Fragestellungen, auch wenn sie nicht karriereförderlich zu sein scheinen. Die medizin-physikalischen Arbeitsgruppen im IZKS sind ein markantes Beispiel dafür, daß Physikerinnen und Physiker eben gerne auch andere Bereiche erobern, wo ihre physikalischen und mathematischen Kenntnisse mit Gewinn eingesetzt werden können. Und Wolfgang Alt hat es vorge macht, wie zwei Fachrichtungen, Biologie und Mathematik, nachhaltig zueinander gebracht werden können.

Alles in allem sind wir, die jungen Alten, zu denen ja inzwischen auch Wolfgang zählt, zuversichtlich, daß die Idee, die sich mit dem IZKS verbindet, und die Inhalte, die seinen Charakter ausmachen, stark genug sein werden, um auf viele Jahre die Wissenschaft in der Uni Bonn und darüber hinaus um ein wichtiges Element zu bereichern.

## On some stochastic differential equation models with applications to biological problems

Starting from recent mathematical models using ordinary differential equations for describing the dynamics of some biological processes, we propose new models based on nonlinear stochastic differential equations which allow to use a priori biochemical knowledge and at the same time to describe the noise in the systems under investigation and in the data. This approach can become an attractive tool for modeling many biomedical problems, since it is able to give a more realistic description of the phenomena of interest without excessively complicating the settings. We illustrate its use on the example of two concrete problems: assessing the effects of radiation therapy for cancer patients and signal transduction dynamics, respectively.

### 1. Introduction.

The use of differential equations in modeling continuous biological processes has become ubiquitous during the last decades. Typically, they take the following form:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{a}), \quad (1)$$

where  $\mathbf{x}$  denotes some vectorial state variable and  $\mathbf{a}$  is some vector of parameters. However, the deterministic settings with ordinary differential equations (ODEs) cannot accommodate the random effects which are often encountered in biological systems. The sources of stochasticity are manifold, depending on the concrete problem under consideration. For instance, stochastic variation is an inherent property of molecular or particle interactions, since not every biochemical species involved in the reaction kinetics is present in such abundant quantities that the corresponding temporal variations are continuous and deterministic. Moreover, the environmental conditions and the phenotype of an organism can also lead to randomness. These considerations lead for a

more realistic model to the following form:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{a}) + \text{'noise'}, \quad (2)$$

where 'noise' denotes the stochastic part capturing the previously mentioned random effects in the system. Hence, the noise is a kind of 'black box', however it needs to have a certain mathematical structure. This is no trivial issue and this is one of the reasons which have prevented the more widespread use of such modeling approaches.

Some modeling solutions to this issue are provided by the frameworks of stochastic differential equations (SDEs) [37, 24] or random differential equations (RODEs) [44]. In the present paper we focus on the potential of SDEs in modeling biomedical problems.

In the framework of Ito calculus the noise can be modeled with the aid of Brownian motions, leading to mathematical expressions of the form

$$d\mathbf{x}(t) = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{a}) dt + \mathbf{\Sigma}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{a}) d\mathbf{W}_t, \quad (3)$$

where  $\mathbf{W}_t$  is a (multivariate) Brownian motion and  $\mathbf{\Sigma}$  denotes the diffusion matrix. This description is however formal, since the trajectories of the Brownian motion are nowhere differentiable in the usual sense, but a rigorous characterization can be given with the concept of stochastic integration. For a general theory of systems of the type (3) including existence and uniqueness results we refer e.g., to [37, 24].

SDE models provide an adequate framework for biomedical applications. In this paper we will present two such applications, related to radiooncological treatments and to an intracellular signaling pathway, respectively. The former will allow to describe the evolution of the number of cancer cells affected by irradiations, individually for each patient, which is a modeling novelty. A particular class of SDEs in this context will be specified in the following and relies on generalizations of the classical *geometric Brownian motion* given by

$$d\mathbf{x}(t) = \alpha\mathbf{x}(t)dt + \beta\mathbf{x}(t)dW_t, \quad (4)$$
$$t \geq 0, \quad \alpha, \beta > 0.$$

---

<sup>1</sup>Author address: Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Numerische und Angewandte Mathematik, Orleansring 10, 48149 Münster, Germany, [christina.surulescu@uni-muenster.de](mailto:christina.surulescu@uni-muenster.de)

<sup>2</sup>Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Mathematische Statistik, Einsteinstraße 62, 48149 Münster, Germany, [nicolae.surulescu@uni-muenster.de](mailto:nicolae.surulescu@uni-muenster.de)

This offers the possibility of a new modeling framework for *tumor control probability* (TCP) problems, that is able to account for much more effects which cannot be captured by the usual ODE models (e.g., the evolution of the illness is treatment and patient specific).

For some other biological problems the past dynamics are relevant for the evolution of a system, for instance in the maturation of one or several populations (see e.g. [36]), in pharmacokinetics and pharmacodynamics [2], immune responses [30], gene expression or feedback control in signal transduction networks. Delay differential equations (DDEs) are the classical framework to account for such phenomena explicitly and the mathematical instrumentary for their analysis and numerics is well developed [1, 12, 16, 17, 27].

In this context the special class of stochastic differential delay equation (SDDE) models can be used in order to accommodate randomness which cannot be described with deterministic delay equations. In the SDDE framework the drift and diffusion coefficients supplementary depend e.g., on  $\mathbf{x}(t - \tau)$  for the case where the delay  $\tau$  is assumed to be constant. In this paper we propose a more flexible model, where the drift of one or more state variables can be made to depend on the entire history of the dynamics up to the time  $t$ , unlikely the previous models where the dependence on past is only in a point  $t - \tau$ . In this way we obtain a class of new models, where the delay in the system implicitly becomes a stochastic process. Moreover, we provide a characterization of the projection of these models on the class of SDDEs with constant delay.

In the next section we consider as application paradigms two biomedical problems where stochastic models of the type mentioned above are very appropriate. Hence, in the subsequent sections 2 and 3 we introduce some new stochastic modeling frameworks for assessing tumor control probability in radiation therapy and for the dynamics of the JAK-STAT signaling pathway, respectively. The new models are illustrated with the aid of numerical simulations. Finally, in section 4 we comment on the potential of the new settings.

## 2. Application: tumor control probability

Radiation therapy is one of the most common methods for cancer treatment. It consists in using ionizing radiation to affect viability of neoplastic cells, while trying to spare the surrounding healthy tissue. A quantity of interest for assessing the success of a treatment schedule is the tumor control probability (TCP), which gives the probability that no clonogenic cells survive the radiation treatment and is determined by complex interactions between tumor biology, tumor microenvironment, radiation dosimetry, and patient-related variables. The complexity of these joint factors constitutes a challenge for building predictive models for routine clinical practice.

Most TCP models rely on simple statistics in connection to cell survival. A model class very popular for its straightforwardness is the one considering a discrete distribution (Poisson or binomial) for the number of cells surviving radiation treatment [28, 5, 49, 6]. However, these settings are not able to capture in satisfactory detail the effect of the treatment schedules on cancer cell dynamics like cell repair, proliferation, sensitivity to radiation etc. Instead, cell population models have been proposed, which describe the evolution of the number of cancer cells via differential equations. Thereby, the proliferation is usually modeled via exponential, logistic or Gompertzian growth (see e.g., [25, 26]), possibly also accounting for the effects of the cell cycle upon dividing the cell population into several compartments. However, such standard proliferation functions prescribe monotonically increasing growth and can fail to model unexpected changes in growth rates, while an approach involving stochastic differential equations (SDEs) as in [13] can handle these variations.

Furthermore, deterministic models involving differential equations are adequate for large cell populations. By radiation treatment such a population is supposed to drastically shrink, so that only a small number of cells remains. This renders the use of a deterministic model problematic, thus calling for the accommodation of stochasticity in the modeling process. To this purpose previous models consider stochastic birth and death processes (see e.g. Zaider & Minerbo [51]), however they again lead eventually to a system of ODEs,

which are the mean field equations for the expected cell number and where the effect of the birth and death processes is captured via a hazard function. Subsequent models involving cell cycle dynamics [8, 20] are extensions of Zaider & Minerbo's model. In this paper we propose a new class of models relying on stochastic jump processes and which is more flexible than previous approaches, since it allows to account for interesting features like the probability distribution of the time it takes for a patient to get rid of his/her cancer cells under a certain treatment schedule.

One of the classical models describing cancer population growth has the form

$$\frac{dC}{dt} = (b - d - h(t))C, \quad (5)$$

where  $C(t)$  denotes the number of clonogenic cells at time  $t$ , the constants  $b$  and  $d$  are per capita rates representing birth and death, respectively, and  $h(t)$  denotes the hazard function characterizing the radiation induced cell death depending on the cumulative dose (see e.g., [20]). However, such a description with an explicit hazard function is rather artificial; below we propose instead a model where the role of the hazard function is implicitly accounted for.

Furthermore, the previous setting has to be adapted to some patient dependent model for tumor evolution and able to include random effects like e.g., patient positioning errors or organ motion. This could be realized by an appropriate stochastic perturbation of the above ODE, but the resulting SDE is still not flexible enough to capture the usual succession of irradiation treatments. Therefore it would be more realistic to describe the evolution of clonogens with the aid of some stochastic process  $C_\gamma(t)$ <sup>3</sup> such that each of its trajectories describes the tumor growth dynamics for a specific patient. Thereby, one appropriate choice can be given by:

$$C_\gamma(t) = (n_0 + \gamma)N_B(t) - \gamma, \quad t \geq 0, \quad \gamma \geq 0 \quad (6)$$

with  $N_B(t)$  a geometric Brownian motion defined

by

$$dN_B(t) = R_{bd}N_B(t) dt + N_B(t)\sigma_B dW_t, \\ t \geq 0, \quad \sigma_B > 0, \quad N_B(0) = 1, \quad (7)$$

where  $n_0$  is a random variable independent of the standard Brownian motion  $W_t$  representing the fraction of tumor cells at the moment where the illness has been detected.  $R_{bd}$  is some positive constant denoting the analogon of the net population growth (difference between birth and death rates) in the classical models. The positive parameter  $\gamma$  characterizes how curable the cancer is (if  $\gamma = 0$ , then  $C_\gamma(t) > 0$  with probability 1, meaning that the tumor cannot be exhaustively eliminated). Here we considered  $\gamma$  to be a constant, however it could also be a random variable like  $n_0$ . Note that (6) corresponds to the case without treatment. The current setting will be extended below to a model accounting for treatment effects.

From a mathematical point of view the above process  $C_\gamma(t)$  is defined on a random field  $(\Omega, \mathcal{K}, P)$ , where  $\Omega$  denotes e.g., the set of cancer patients being considered, under the assumption of each patient having only one tumor. However, this setting can also be extended to more complex situations where a patient can have several tumors or for an arbitrary cardinality of  $\Omega$ .

If we denote by  $\tau_c$  the random time indicating the moment where  $C_\gamma(t)$  first becomes zero, then the tumor control probability is given by

$$TCP(t) = P(\tau_c \leq t), \quad t \geq 0, \quad (8)$$

i.e. the TCP is the cumulative distribution function (cdf) of the random variable  $\tau_c$ .

In order to render the distribution of  $\tau_c$  more realistic we allow the diffusion coefficient  $\sigma_B$  of  $N_B(t)$  to be a stochastic process, e.g., of the form  $\sigma_B = f(Y_t)$ , with  $f$  some positive, smooth function and  $Y_t$  an Ornstein-Uhlenbeck (OU) process given by

$$dY_t = \alpha_Y(m_Y - Y_t)dt + \beta_Y d\hat{Z}_t, \quad t \geq 0, \quad (9)$$

where  $\hat{Z}(t)$  denotes another Brownian motion, possibly correlated with  $W_t$ . The positive constants  $\alpha_Y$  and  $\beta_Y$  denote the rate of mean reversion of the process  $Y_t$ , respectively the diffusion

---

<sup>3</sup>characterizing the evolution of the number of clonogens w.r.t. the standard reference population of  $N_{ref}$  individuals (usually in literature  $N_{ref} = 10^6$ ) after the moment of the illness detection. Hence  $t$  represents the time passed since the diagnosis of cancer has been set. A patient is considered to be cured at the first time  $\tau_c$  when  $C_\gamma(\tau_c) = 0$ .

coefficient, and  $m_Y$  is the long run mean value of  $Y_t$ .

In the following we assume for the sake of simplicity that all patients follow the same treatment schedule (for instance, daily irradiations with breaks on weekends), however the models can be easily adapted to more general (e.g., Poissonian) schedules.

Let us denote a time sequence  $\{t_i\}_{i=1,\dots,N}$  with  $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_N$  modeling the times when the patients are treated. Let further  $(\xi_k)_{k=1,\dots,N}$  be a sequence of i.i.d. positive random variables describing the radiation effect on tumor cells ( $\xi_k$  corresponds to the treatment at the moment  $t_k$ ). The mean value of these r.v. is positive and can be chosen e.g., to be a nondecreasing function of the radiation dose  $D$ .

The process  $L_t$  describing the effect of treatment

can now be given by

$$L_t = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < t_1, \\ \sum_{\{k: t_k \leq t\}} \xi_k, & t \geq t_1. \end{cases} \quad (10)$$

Thus, in order to account for the treatment effects the previously introduced process  $C_\gamma(t)$  has to be correspondingly modified. The resulting model incorporating all these features can be now summarized as follows:

$$C_\gamma(t) = (n_0 + \gamma)N_B(t) \exp(-L_t) - \gamma, \quad (11)$$

$$dN_B(t) = R_{bd}N_B(t) dt + N_B(t)f(Y_t) dW_t, \quad (12)$$

$$dY_t = \alpha_Y(m_Y - Y_t)dt + \beta_Y d\hat{Z}_t, \quad t \geq 0. \quad (13)$$

This model is illustrated in figure 1 with a simulation result. Where applicable, we chose the parameters according to [4, 41]. We simulated two

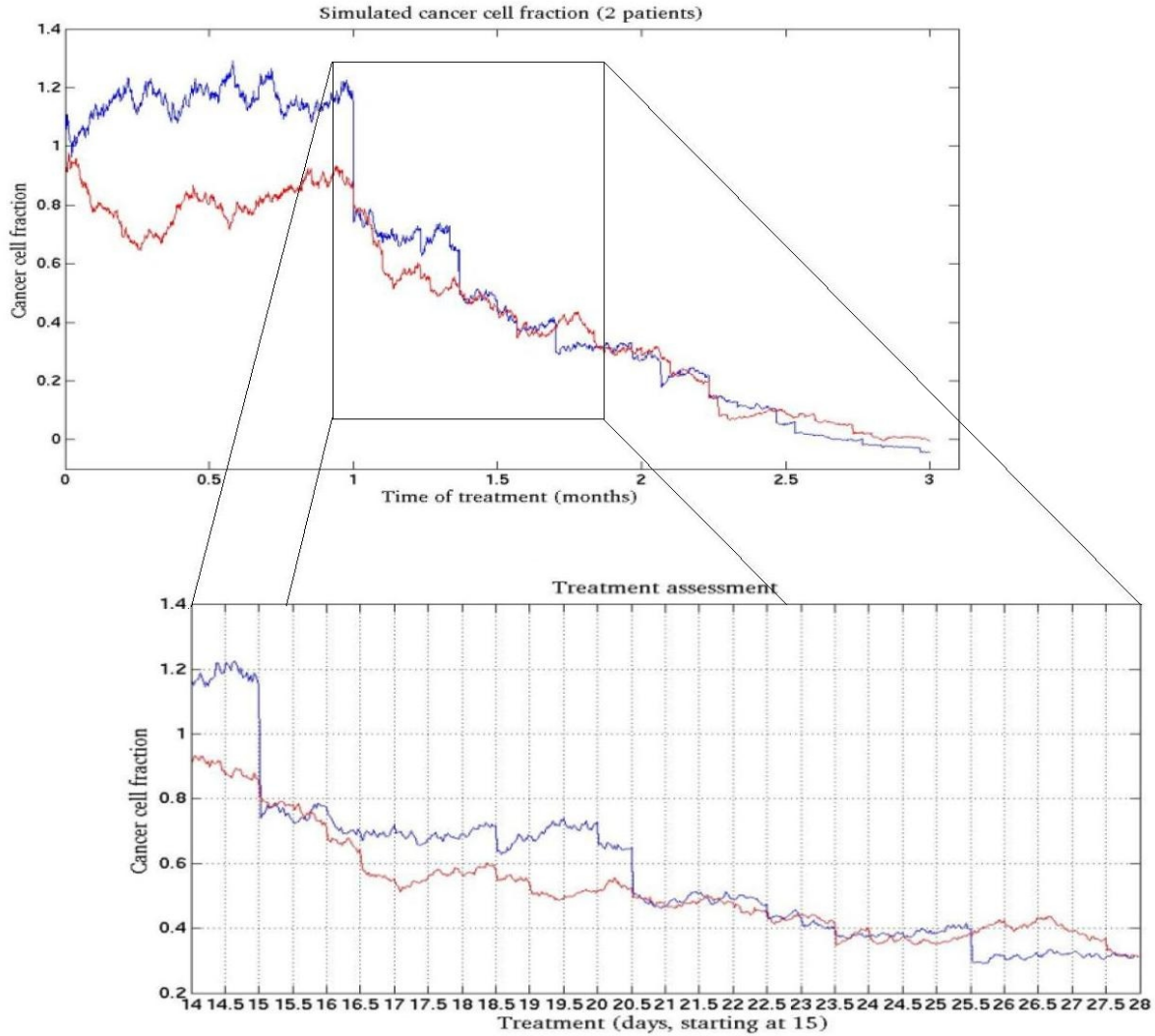


Figure 1: Simulated cancer cell fraction for two patients.

patients receiving a daily treatment (except on weekends), starting with  $t_1 = 2$ . The fraction of initially available clonogens was chosen to be 0.01 and for the rest of the parameters we took the values  $\gamma = 0.8$ ,  $R_{bd} = 0.0491$ ,  $m_Y = 0.15$ ,  $\beta_Y = 2.2361$ ,  $\alpha_Y = 60$ . The simulation of the process  $N_B(t)$  has been carried out with the classical Euler-Maruyama scheme (see e.g., [24]). The treatment effect was modeled by choosing for  $\xi_k$  a rescaled noncentered  $\chi^2$  distribution, i.e.  $\xi_k \sim \sigma_D^2 \chi^2(1, (aD + \beta D^2)/\sigma_D^2)$ , where  $\sigma_D = 0.1$ ,  $D = 2 \text{ Gy}$ ,  $a = 0.145 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta = 0.0353 \text{ Gy}^{-2}$ . The choice of the noncentral parameter is motivated by studying the connection between the mean value of  $\xi_k$  and the dose  $D$ : clearly, they are proportional, which means that this dependence is analogous to the one on the survival probability.

Observe a certain periodicity in the decay of the clonogens, which is in accordance to the treatment schedules and captures the effects of no irradiation on weekends (the cancer cells start to recover during these breaks and are hit again on Mondays etc.).

Since our setting is more complicated than the classical ones, we cannot explicitly compute the formula of the TCP for the general model (11)-(13), however it can be assessed numerically for any time moment of interest with the aid of simulations of the kind described above.

Starting from (8) we can compute the TCP upon using a large enough number  $S$  of simulations for the process  $C_\gamma(t)$ . For instance, denoting by  $n_{\tau_c}(t)$  the number of simulations for which  $\tau_c \leq t$ , then the estimated TCP will be given by

$$\widehat{TCP}_S(t) = \frac{n_{\tau_c}(t)}{S}, \quad t \geq 0$$

and converges in probability to  $TCP(t)$  for  $S \rightarrow \infty$ .

Upon using this estimator and the same parameters as above we illustrate in figure 2 the evolution of the TCP for a sample size of  $S = 1000$  patients.

Supplementary information on the TCP can of course be obtained by estimating the density of the random time  $\tau_c$ , but this is a nontrivial issue. We illustrate this in figure 3, where we plotted

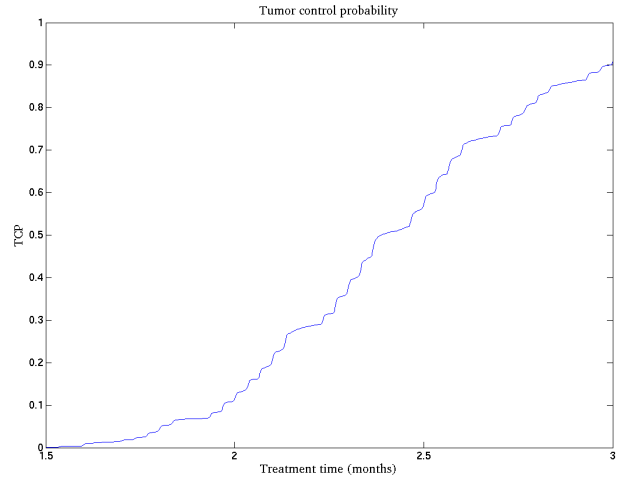


Figure 2: Evolution of TCP (Results for 1000 simulated patients).

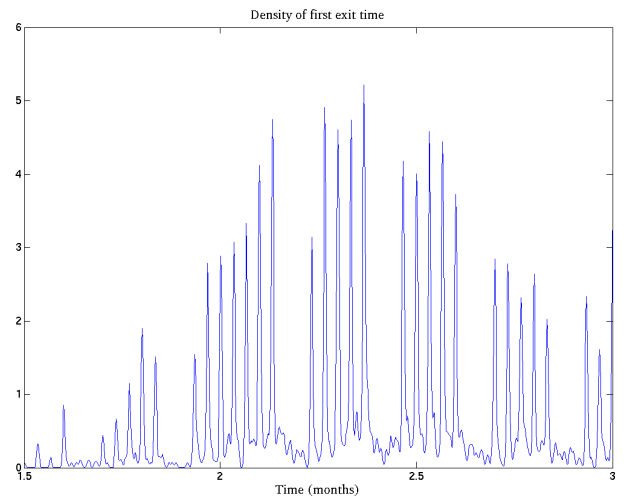


Figure 3: Density of  $\tau_c$  until  $T_{max}$  (Results for 1000 simulated patients).

the relevant part of the nonparametric estimation of this density on the time interval of interest  $t \in [0, 3]$ . Hence,  $TCP(t)$  can be alternatively characterized as being the area under the curve up to  $t$ .

More details on the nonparametric method used for the density estimation are given in the appendix.

Observe in particular the effects of the weekend breaks during the treatments: they make up the periodic larger gaps in the density of the random time  $T$ , while the spikes represent the effects of the irradiations. A noticeable effect of the radiation treatment can thus be seen after more than one month of treatment for a daily schedule (excepting weekends) and with a prescribed doses as given above.



### 3. Another application: the JAK-STAT intracellular signaling pathway.

Cells continuously communicate with each other and with their environment through signals and messages. Signal transduction is concerned with the study of the biochemical information used by the cells to interact, with the methods for its detection, and with the investigation of the cellular mechanisms for transferring this information, as well as decoding and responding to signals. The understanding of these complex mechanisms is motivated by the role they play in the functioning of a biological system; defective signaling is at the origin of many diseases, like cancer, diabetes, achondroplasia a.o. [15].

Until a few decades ago the main research efforts have been directed towards establishing diagrams describing the qualitative behavior of the interacting components of a signaling pathway. However, these static graphical schemes cannot provide informations about the dynamics of such a system. The latter is essential in the quest for characterizing life: the aim is to comprehend the way this dynamics emerges and how it can be controlled. Since nature is too complex to be accurately described, one needs to make drastical simplifications and the result are more or less realistic mathematical models. Most of them involve ordinary differential equations (ODEs) along with the relationship between input and output data. However, life is highly erratic and one cannot expect an assembly of deterministic equations to give a faithful

characterization of processes happening in living organisms. These random effects are inherent in each biological system [34] and a current way to modeling them is the use of stochastic differential equations (SDEs) instead of ODEs. As already mentioned in section 1, these equations are obtained upon allowing randomness in the coefficients of ODEs, which clearly provides a more realistic modeling of the actual phenomenon.

The modeling ideas presented in the Introduction are now applied in the concrete context of signaling pathways, in order to extend the classical settings in this area. In order to exemplify we will consider the JAK-STAT signaling pathway.

The family of STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription) comprises cytoplasmic transcription factors, which are responsible for cellular functions like growth, development, division, metabolism and apoptosis. Stimulation by extracellular signals (like cytokines and hormones) leads to transient activation of the STATs by phosphorylation through receptor-bound Janus kinases (JAKs); the activated STATs are released, the phosphorylated monomeric STATs form dimers and migrate to the nucleus to activate transcription. Figure 3 shows a cartoon of the JAK-STAT5 signalling pathway where the stimulus is the Erythropoietin (Epo) hormone binding to the Epo receptor. For more details about the JAK-STAT signalling pathways we refer to [7], [39] and the references therein.

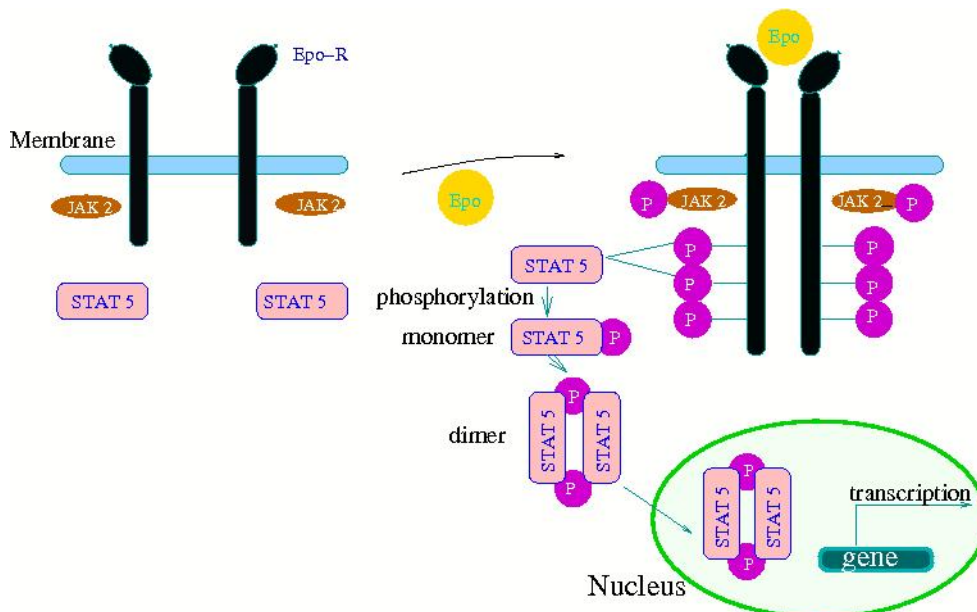


Figure 3: The JAK-STAT signaling pathway (after [48]).

In the nonlinear deterministic models developed for the JAK-STAT signal transduction pathway in [48] the dynamics were established upon using some empirical facts and prior biochemical knowledge only, which makes the description quite uncertain; this explains the variety of existing deterministic models. More realistic settings are those where some of the equation coefficients are random. Assuming mass-action kinetics, Timmer and al. [48] gave a mathematical transcription of the feed-forward cascade in the figure above:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 x_4 \\
\dot{x}_2 &= k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 + \frac{1}{2} x_2 \sigma_2^2 \\
\dot{x}_3 &= -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \\
\dot{x}_4 &= k_3 x_3 - k_4 x_4
\end{aligned} \tag{14}$$

with the corresponding initial conditions and with  $t \in [0, T_{max}]$ , where  $T_{max}$  represents the maximum duration of the experiment. Here  $\text{Epo}R$  is the amount of activated Epo-receptors,  $x_1$  is the unphosphorylated monomeric STAT5,  $x_2$  is the phosphorylated monomeric STAT5,  $x_3$  stands for the phosphorylated dimeric STAT5 in the cytoplasm, while  $x_4$  means phosphorylated dimeric STAT5 in the nucleus.  $k_1$  to  $k_7$  are parameters.

This description was then improved [48] upon allowing for nucleocytoplasmic cycling and taking into account the sojourn time  $\tau$  of STAT5 in the nucleus, modeled by a fixed time delay. They came up with the following system of ODEs: corresponding observations  $y_1$ ,  $y_2$  and the input  $y_3$ :

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 x_3(t - \tau) \\
\dot{x}_2 &= k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 \\
\dot{x}_3 &= -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \\
\dot{x}_4 &= k_3 x_3 - k_4 x_3(t - \tau).
\end{aligned} \tag{15}$$

again with adequate initial conditions. Applying the modeling ideas from Section 1 we deduce from the previous DDE system an SDDE system for the

JAK-STAT pathway:

$$\begin{aligned}
dx_1 &= \left[ -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 x_3(t - \tau) \right] dt \\
&\quad + \sigma_1(t) dW_1(t) \\
dx_2 &= \left[ k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 \right] dt + \sigma_2(t) dW_2(t) \\
dx_3 &= \left[ -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \right] dt + \sigma_3(t) dW_3(t) \\
dx_4 &= \left[ k_3 x_3 - k_4 x_3(t - \tau) \right] dt + \sigma_4(t) dW_4(t),
\end{aligned} \tag{16}$$

where  $\sigma_i(t)$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) are some stochastic processes. Their precise form has to account for the specific biological problem to be modeled. An adequate choice would be to take these diffusion coefficients proportionally to the corresponding states, i.e.  $\sigma_i(t) = \sigma_i x_i(t)$  for some nonnegative constants  $\sigma_i$ . A simpler option would have been to take them constants, however this is an unrealistic choice, since it would mean that the states have no influence on the biochemical processes which have been ignored in the deterministic description. Actually, it is reasonable to assume that the amplitude of the random fluctuations is proportional to the level of the concrete state variables, which motivates our choice.

Moreover, for simplicity we ignore this kind of random effects for the state variables  $x_2, x_3$  (the last equation can be simply decoupled) and focus instead on the random effects for  $x_1$ , since this state seems to infer more stochasticity than the rest.<sup>4</sup> Hence starting from the DDE system (15) we arrive in a first step at the following stochastic model:

$$\begin{aligned}
dx_1 &= \left[ -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 x_3(t - \tau) \right] dt \\
&\quad + \sigma_1 x_1 dW_1(t) \\
dx_2 &= \left[ k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 \right] dt \\
dx_3 &= \left[ -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \right] dt \\
dx_4 &= \left[ k_3 x_3 - k_4 x_3(t - \tau) \right] dt,
\end{aligned} \tag{17}$$

where  $\sigma_1$  is a positive constant. A considerable drawback of this model (and of (15), too) is the constant structure of its delay, which is rather unrealistic for a concrete biological system. It would be more appropriate to consider a time varying

<sup>4</sup>In the modeling process the reactions immediately following binding of Epo and up to the activation of STAT5 via influence of subsequent biochemical components on its unphosphorylated form have been shortcut.

<sup>5</sup>i.e. not the states themselves, but only combinations of them can be observed

delay, possibly even a stochastic process, and it is in this direction that we try to improve the setting.

Yet a further drawback is the fact that the statistical parameter inference for such a model in the context of partial observations<sup>5</sup> is still prohibitive. To elude both these drawbacks is a nontrivial task; a way of handling this problem will be given in the following.

We start from the classical delay chain approach providing an equivalence between a DDE system and an ODE system (see e.g., [33] and the references therein). Accordingly, (15) becomes equivalent with the ODE system:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 z_m \\
\dot{x}_2 &= k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 \\
\dot{x}_3 &= -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \\
\dot{x}_4 &= k_3 x_3 - k_4 z_m \\
\dot{z}_j &= \frac{m}{\tau} (z_{j-1} - z_j), \quad j = 1, \dots, m, m \in \mathbb{N}^*,
\end{aligned} \tag{18}$$

where  $z_j(t) := x_3(t - j \frac{\tau}{m})$ . Thereby, the time lag is decomposed into a chain of intermediate states  $z_1, \dots, z_m$ . The same idea can be used for the system (17), but this would result in a system with a quite large number of states, which is not desirable. This can be avoided upon using a classical idea in continuous time series analysis (see e.g., [47] and the references therein), which proposes to use deterministic time varying instead of constant coefficients. This idea leads us to the system

$$\begin{aligned}
dx_1 &= \left[ -k_1 x_1 \text{Epo}R + 2k_4 z_1 \right] dt \\
&\quad + \sigma_1 x_1 dW_1(t) \\
dx_2 &= \left[ k_1 x_1 \text{Epo}R - k_2 x_2^2 \right] dt \\
dx_3 &= \left[ -k_3 x_3 + \frac{1}{2} k_2 x_2^2 \right] dt \\
dx_4 &= \left[ k_3 x_3 - k_4 z_1 \right] dt \\
dz_1 &= \theta(t) [x_3 - z_1] dt,
\end{aligned} \tag{19}$$

with  $\theta(\cdot)$  an appropriate positive continuous deterministic function playing a similar role as  $\frac{m}{\tau}$  in the previous system (18). A concrete parametric form for  $\theta$  can be for instance  $\theta(t) = \alpha / (1 - A^\alpha e^{-\alpha t})$  for  $t \in [0, T_{max}]$ , with  $A \in [0, 1)$  a constant and  $\alpha > 0$ . Clearly,  $z_1$  is a functional of the past trajectory of the state  $x_3$ , which renders

the dependence on the past more flexible than in the case of the system (17). Hence the drift of  $x_1$  depends on the entire history of  $x_3$ . However, it is possible to find for each trajectory of  $x_3$  an appropriate constant delay  $\tau$ , which can be obtained upon minimizing the  $L^2[0, T_{max}]$  norm of the difference between the trajectories of  $z_1(\cdot)$  and  $x_3(\cdot - \tau)$ . From a numerical point of view this can be done upon minimizing w.r.t.  $\tau$  the following sum of squares:

$$\sum_{k=0}^n (x_3(t_k - \tau) - z_1(t_k))^2,$$

where  $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = T_{max}$  is a fine division of  $[0, T_{max}]$  and  $n \in \mathbb{N}^*$ .

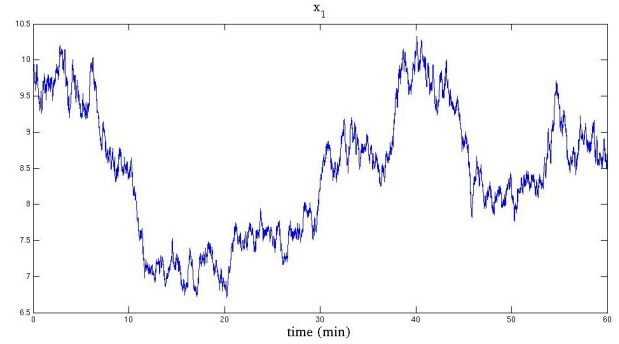


Figure 4: Concentration of  $x_1$ .

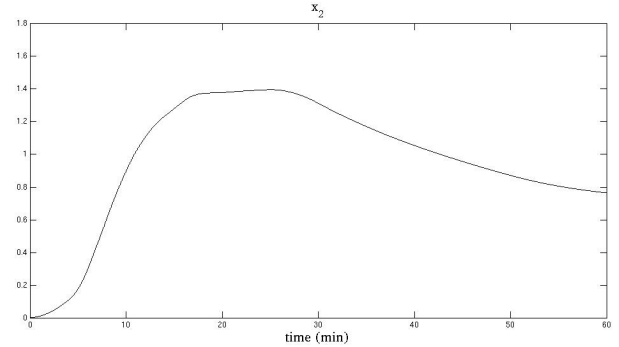


Figure 5: Concentration of  $x_2$ .

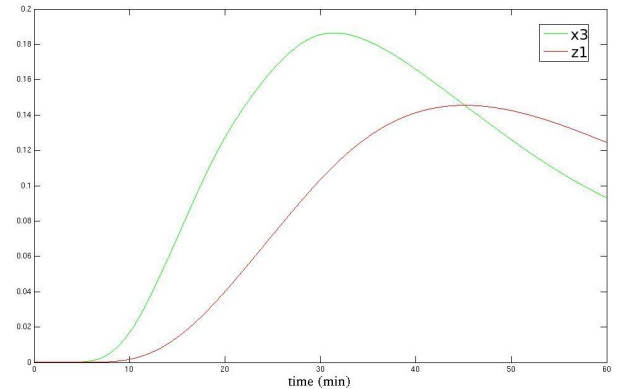


Figure 6: Concentration of  $x_3$  and of  $z_1$ .

Some simulation results for the system (19) are presented in figures 4–6. Where applicable, the parameters have been chosen according to [48]:  $k_1 = 0.021$ ,  $k_2 = 0.024$ ,  $k_3 = 0.1013$ ,  $k_4 = 0.1013$ ,  $\sigma_1 = 0.05$ ,  $\sigma_i \equiv 0$  ( $i = 2, 3, 4$ ),  $A = 9.1 \cdot 10^{-4}$ ,  $\alpha = 0.07$ ,  $x_1(0) = 2.3$ ,  $x_k(0) = z_1(0) = 0$ , ( $k = 2, 3$ )  $T_{max} = 60$  minutes. The simulations have been performed with the Euler-Maruyama scheme with time step 0.001. The constant delay assessed with the method mentioned above and corresponding to the performed numerical simulation is  $\tau = 10.36$  minutes.

It can be observed that the model is appropriate, the trends of the states being similar to those obtained with the deterministic setting (see [48]).

#### 4. Conclusions.

The aim of this paper was to propose a stochastic modeling framework based on SDEs for biological problems like assessing the TCP and the evolution of the JAK-STAT signaling pathway. The necessity of realistic and performant models for biological problems has become evident, however so far most of the models are purely deterministic. Hence, they are not able to capture interesting and relevant features encountered when dealing with biomedical problems and stemming mainly from the fact that every living organism possesses its own individuality, often leading to large fluctuations and deviations from the behavior predicted by a deterministic model. However, the quest for more realistic models should not prevent from keeping the balance between the descriptive power of the new settings and their mathematical tractability: a good model has to be as realistic and flexible as possible, but also as simple as it is necessary for handling it.

In section 2 we have shown how a simple stochastic model can elude some important drawbacks of the previous (deterministic) approaches. It not only accounts for patient individuality and memory of treatment, but also allows to assess the random time needed by a specific treatment schedule in order to eradicate a tumor. Thereby, the nonparametric method proved to be an efficient tool for estimating the density of the corresponding stochastic process. For further interesting applications of the nonparametric estimation method to biological problems we refer to [45, 46].

In spite of both empirical and theoretical evidence (see e.g., [23] or [18] and the references therein) of providing a rather deficient approximation for the true survival probability as a function of the dose, the linear quadratic expression [5] is still the most popular tool for treatment planning in radiation oncology:  $S(D) = e^{-(aD+\beta D^2)}$ , where  $a$  and  $\beta$  are the cellular radiosensitivities that may vary with the type of tissue being irradiated. While previous models can only deal with a specific type of survival function (mostly relying on the linear quadratic expression), our modeling approach is much more flexible. Moreover, a stochastic setting also opens the possibility to model treatment uncertainties which are caused by patient positioning errors or organ motion, an issue currently receiving special attention in radiooncology. Future models will be concerned with accommodating cell cycle effects for TCP, as this is a crucial issue w.r.t. radiation sensitivity of cancer cells.

In section 3 we introduced another class of stochastic models allowing to capture the random effects in the JAK-STAT signaling pathway and proposed a way to describe the time delay in the system in a more realistic fashion, upon making the drift depend on the entire history of the dynamics up to the time moment of interest  $t$  instead of letting it depend merely on some point  $t - \tau$  with a constant time lag  $\tau$ . Moreover, this approach eludes the severe difficulty of parameter estimation mentioned in section 3. The development of an appropriate statistical procedure for estimating the parameters for the SDE JAK-STAT signaling pathway model with the type of delay presented in this paper is ongoing work.

The SDE approach was illustrated here on the TCP and the intracellular signaling problems, however the modeling ideas have more general purposes and can be extended to further (biological, financial, sociological etc.) issues.

---

*Acknowledgement.* C.S. gratefully acknowledges the support of the Baden-Württemberg Foundation in the framework of the Eliteprogramme for Postdocs. Both authors would like to thank Professors Thomas Hillen and Tahir Choulli as well as the Centre for Mathematical Biology of the University of Alberta for their kind hospitality during our research stay in Edmonton.

*Appendix: Nonparametric estimation.* The kernel density estimation technique is the most widely used method when estimating complex density functions, owing to its flexibility and the plethora of theoretical results establishing its consistency for various rates of convergence [42, 43]. This method uses computing power to allow a very effective handling of complicated structures. When the assumption of Gaussianity for the densities of interest is not appropriate, then a certain type of parametric density might be more suitable for describing the data. But other times it is more desirable to simply *let the data speak for themselves*, i.e. to look for an estimator of the population density, unconstrained (or as loosely as possible) by an a priori form. This is in fact the aim of nonparametric density estimators. In the following we apply this method for independent simulations, however it also works under fairly general conditions for dependent data, see e.g., [38, 50].

Let  $X$  be a real valued random variable with density function  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$  and let  $\{x_j\}_{j=1,\dots,S}$  a sequence of independent realizations of  $X$ . The nonparametric estimator for the density  $f$  at some point  $x$  is defined by (see [42]):

$$\hat{f}_h(x) = \frac{1}{Sh} \sum_{j=1}^S K\left(\frac{x-x_j}{h}\right), \quad x \in \mathbb{R}, \quad (20)$$

where  $K$  denotes a general kernel function,  $h > 0$  is the corresponding bandwidth parameter, and  $S$  represents the number of performed simulations.

One of the most frequently used kernels in the univariate case is the Gaussian kernel defined by  $K(u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp(-\frac{1}{2}u^2)$ ,  $u \in \mathbb{R}$ . Other classical choices are: Epanechnikov and its variants, triangular, rectangular etc [42].

Thereby, the choice of the bandwidth is important, whereas the choice of the kernel function is not crucial, since it is possible to rescale the kernel function such that the difference between two given density estimators using two different kernel functions is negligible [32].

The bandwidth choice is one of the most difficult practical problems in connection with the above method. The bandwidths are selected according to the available information about the density to be estimated. For example, if it is known that the density to be estimated is very close to a normal

one, then the bandwidths can be optimally chosen with the so-called *rule of thumb* [42] giving an explicit expression. However, this is rarely the case, therefore a more adequate choice is to compute the bandwidth according to one of the data driven bandwidth selection criteria. One of the most popular ones is the *least squares cross validation* (LSCV), which has the goal to estimate the integral squared error (ISE), defined by

$$ISE(h) = \int [\hat{f}_h(x) - f(x)]^2 dx, \quad (21)$$

where  $\hat{f}_h(x)$  is the estimated density and  $f(x)$  is the true density being estimated. The usual method for estimating ISE is the *leave-one-out* cross validation. The minimization of the estimated ISE leads to an optimal choice of the bandwidth for a given kernel density function  $K$ . It is this bandwidth selection criterion which we used here. Alternatively, there are plenty of other bandwidth selectors in literature (see e.g., [11] and the references therein).

Several results on consistency of the kernel density estimators settling the theoretical foundations of the nonparametric method have been derived e.g. by Cacoullos [3], Deheuvels [9], and Devroye [10]. The issue of convergence speed has been addressed a.o. by Devroye [10] and we refer for further, more specific convergence results and error estimates to Holmström and Klemelä [21] and the references therein. Similar results for the case with dependent data can be found e.g., in [50].

---

## References:

- [1] A. Bellen and M. Zenaro. *Numerical methods for delay differential equations*. Oxford University Press, Oxford, 2003.
- [2] M.E. Burton, L.M. Shaw, J.J. Schentag and W.E. Evans. *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006.
- [3] T. Cacoullos. Estimation of a multivariate density. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 18:179–189, 1966.
- [4] D. Carlson, R. Stuart, X. Lin et al. Comparison of in vitro and in vivo  $\alpha/\beta$  ratios

- for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology* 49:4477–4491, 2004.
- [5] K.H. Chadwick, H.P. Leenhouts. *The molecular theory of radiation biology*. Springer, Berlin, 1981.
- [6] S.B. Curtis. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation – a unified repair model. *Radiation Research* 106:252–271, 1986.
- [7] J.E. Darnell Jr. STATs and Gene Regulation. *Science* 277:1630–1635, 1997.
- [8] A. Dawson and T. Hillen. Derivation of the tumour control probability (TCP) from a cell cycle model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 7:121–142, 2006.
- [9] P. Deheuvels. Estimation non paramétrique de la densité par histogrammes généralisés (II). *Publications de l’Institut Statistique de l’Université de Paris* 22:1–23, 1977.
- [10] L. Devroye and L. Györfi. *Nonparametric Density Estimation: The  $L_1$  View*. John Wiley, New York, 1985.
- [11] L. Devroye. Universal smoothing factor selection in density estimation: theory and practice. *Test* 6:223–320, 1997.
- [12] O. Diekmann, S. van Gils, S. Verduyn Lunel, and H.O. Walter. *Delay Equations, Functional-, Complex-, and Nonlinear Analysis*. Springer, New York, 1995.
- [13] S. Donnet, J.-L. Foulley, and A. Samson. Bayesian analysis of growth curves using mixed models defined by stochastic differential equations. *Biometrics* 66:733–741, 2010.
- [14] A. Doucet and V.B. Tadić. Parameter Estimation in General State-Space Models using Particle Methods. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 55:409–422, 2003.
- [15] J. Downward. The ins and outs of signalling. *Nature* 411:759–762, 2001.
- [16] L.E. Elsgol’s, and S.B. Norkin. *Introduction to the Theory and Application of Differential Equations With Deviating Arguments*. Academic Press, New York, 1973.
- [17] J.K. Hale and S. Verduyn Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer, New York, 1993.
- [18] L. Hanin and M. Zaider. Cell-survival probability at large doses: an alternative to the linear quadratic model. *Physics in Medicine and Biology* 55:4687–4702, 2010.
- [19] D.J. Higham. An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations. *SIAM Review* 43:525–546, 2001.
- [20] T. Hillen, G. De Vries, J. Gong, and Finlay C. From cell population models to tumor control probability: including cell cycle effects. *Acta Oncologica*, 2010 (in press).
- [21] L. Holmström and J. Klemelä. Asymptotic Bounds for the Expected  $L^1$  Error of a Multivariate Kernel Density Estimator. *Journal of Multivariate Analysis* 42:245–266, 1992.
- [22] S. Julier and J. Uhlmann. Unscented filtering and nonlinear estimation. *Proceedings of the IEEE* 92:401–422, 2004.
- [23] J.P. Kirkpatrick, J.J. Meyer, and L.B. Marks. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology* 18:240–243, 2008.
- [24] P.E. Kloeden and E. Platen. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*. Springer, 1992.
- [25] F. Kozusko, Z. Bajzer. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics. *Mathematical Biosciences* 185:153–167, 2003.
- [26] F. Kozusko and M. Bourdeau. A unified model for sigmoid tumor growth based on cell proliferation and quiescence. *Cell Proliferation* 40:824–834, 2007.
- [27] Y. Kuang. *Delay Differential Equations With Applications in Population Dynamics*. Academic Press, Boston, 1993.
- [28] D.F. Lea. *Actions of radiations on living cells*. Cambridge University Press, New York, 1955.
- [29] X. Mao. *Stochastic Differential Equations and Applications*. Harwood Publishing, Chichester, 1997.
- [30] G.I. Marchuk. *Mathematical Modeling of immune Response in Infectious diseases*. Kluwer, Dordrecht, 1997.

- [31] K.V. Mardia and P.E. Jupp. *Directional statistics*. Wiley, 2000.
- [32] J.S. Marron and D. Nolan. Canonical kernels for density estimation. *Statistics and Probability Letters* 7:195–199, 1988.
- [33] O.V. Matvii and I.M. Cherevko. Approximation of Systems with delay and their stability. *Nonlinear Oscillations* 7:207–215, 2004.
- [34] T.C. Meng, S. Somani, and P. Dhar. Modelling and Simulation of Biological Systems with Stochasticity. *In Silico Biology* 4:293–309, 2004.
- [35] S.E.A. Mohammed. *Stochastic Functional Differential Equations*. Longman Scientific and Technical, 1984.
- [36] R.M. Nisbet and W.S.C. Gurney. *Modeling Fluctuating Populations*. John Wiley & Sons, Chichester, 1982.
- [37] B. Øksendal. *Stochastic differential equations. An introduction with applications*. Springer, Berlin, 2003.
- [38] A.R. Pagan and A. Ullah. *Nonparametric econometrics*. Cambridge University Press, New York, 1999.
- [39] S. Pellegrini and I. Dusanter-Fourt. The structure, regulation and function of the Janus kinase (JAK) and the signal transducers and activators of transcription (STATs). *European Journal for Biochemistry* 248:615–633, 1997.
- [40] Yu.M. Repin. On the approximation of systems with delay by ordinary differential equations. *Prikl. Mat. Mekh.* 29(2):226–245, 1965.
- [41] A.M. Reuther, T.R. Willoughby, and P. Kupelian. Toxicity after hypofractionated external beam radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) versus standard fractionation radiotherapy (78 Gy at 2 Gy per fraction) for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* 54(suppl.1):187–188, 2002.
- [42] D.W. Scott. *Multivariate Density Estimation: Theory, Practice and Visualization*. John Wiley & Sons, 1992.
- [43] B.W. Silverman. *Density estimation for statistics and data analysis*. Chapman & Hall, 1986.
- [44] S.K. Srinivasan and R. Vasudevan. *Introduction to Random Differential Equations and Their Applications*. Elsevier, 1971.
- [45] C. Surulescu and N. Surulescu. A Nonparametric Approach to Cell Dispersal. *International Journal of Biomathematics and Biostatistics* 1:109–128, 2010.
- [46] C. Surulescu, N. Surulescu. Modeling and Simulation of Some Cell Dispersion Problems by a Nonparametric Method. *Mathematical Biosciences and Engineering* 8:263–277, 2011.
- [47] N. Surulescu. *On Some Continuous Time Series Models and Their Use in Financial Economics*. PhD thesis, University of Heidelberg, 2010.
- [48] I. Swameye, T.G. Müller, J. Timmer, O. Sandra, U. Klingmüller. Identification of nucleocytoplasmic cycling as a remote sensor in cellular signaling by databased modeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(3):1028–1033. 2003.
- [49] C.A. Tobias, E.A. Blakeley, F.Q.H. Ngo, and T.C.H. Yang. The repair-misrepair model of cell survival. In: R.E. Meyn and H.R. Withers, editors, *Radiation Biology and Cancer Research*. New York: Raven Press, 1980.
- [50] P. Vieu. Quadratic errors for nonparametric estimates under dependence. *Journal of Multivariate Analysis* 39:324–347, 1991.
- [51] M. Zaider and G.N. Minerbo. Tumour control probability: A formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Physics in Medicine and Biology* 45:279–293, 2000.

“Die heutige Biologie erhebt den Anspruch, nicht bloß ein bestimmtes Wissensgebiet zu umfassen, sondern auch eine ihr eigentümliche theoretische Grundlage zu besitzen, die keineswegs aus den physikalischen oder chemischen Grundbegriffen abgeleitet werden kann.”<sup>6</sup> — Today’s biology makes the claim, not to include merely a particular field of knowledge, but to have a peculiar theoretical basis, that can not be derived from basic physical or basic chemical concepts.<sup>7</sup>

The field of biology differs significantly from the fields of other natural sciences. There are, for instance, no “laws” like in physics - instead, concepts and notions are crucial. Without a thorough philosophical and historical investigation of the used terms and concepts any explanation given by Theoretical Biology would be incomplete and encompass significant shortcomings.

Thus, the consideration of philosophical problems in biology as well as historical reflection have always been an integral part of the Theoretical Biology group in Bonn. Wolfgang Alt was involved in many interdisciplinary activities such as seminars and working groups, together with philosophers and participants from the other humanities. In this section we collected several essays concerned with philosophical and historical questions in biology, covering a variety of different topics and problems.

In the first article, Andreas Bartels raises the question “Do Animals Posses Concepts?”, and discusses whether animals possess knowledge concerning their natural environment, and whether they possess any higher forms of knowledge including concepts and beliefs. In the next inspiring contribution, “Innen-Außen-Welten – Zum Konzept der neuronalen Ästhetik”, Olaf Breidbach sheds some light as to how the undeveloped brain can actually learn without external or internal fixed points of reference.

In “Vito Volterra und die Didaktik der Theoretischen Ökologie”, Andrea Kamphuis carries us back to the early days of theoretical ecology. In the eventful time between the two wars, Volterra tried to develop and promote one of the first quantitative mathematical theories in biology. Next, Markus Knappitsch and Andreas Wessel offer in “Zum Informationsbegriff in der Biologie. Grundlagen, Probleme, Anwendungen” a brief introduction to an alternative philosophy of bioinformatics. “Parsimony for Systems Biology: shaving Occam’s Razor away.”, written by Alexey Kolodkin and Hans Westerhoff, is a readable treatise concerned with the law of parsimony and its influence on biology. Last but not least, the contribution by Wolfgang Wiechert leads us to considerations “About theories and models in biology”.

We wish you a pleasurable read.

---

<sup>6</sup>Jakob von Uexküll in “Theoretische Biologie”, around 1920.

<sup>7</sup>Translation by the editors.



*Andreas Bartels*<sup>1</sup>

Do animals possess concepts?<sup>2</sup>

Article exclusively in print version. See also  
<http://dx.doi.org/10.1080/09515080701358096>.

---

<sup>1</sup>Universität Bonn, Institut für Philosophie, Am Hof 1, 53113 Bonn, Germany, [andreas.bartels@uni-bonn.de](mailto:andreas.bartels@uni-bonn.de)

<sup>2</sup>This contribution uses material from the comprehensive article by Albert Newen & Andreas Bartels: “Animal Minds and the Possession of Concepts”, *Philosophical Psychology* 20 (2007), 283-308, and the book by Andreas Bartels “Strukturelle Repräsentation”, Paderborn: mentis 2005, Chapter 7.

*Olaf Breidbach*<sup>1</sup>

## **Innen-Außen-Welten – zum Konzept der Neuronalen Ästhetik**<sup>2</sup>

*Innenwelten.* Dieser kurze Essay reiht Thesen aneinander, er verbindet dabei Momente der Neurowissenschaften, der Philosophie und der Ästhetik. Zentrale Aussage ist, dass Wahrnehmung kein passiver, sondern ein aktiver Prozess ist, dass Anschauungen der Welt nicht einen Außenraum in ein Innen bannen, sondern ein Außen nach Maßgabe dieses Innen strukturieren.

Die alte Darstellung einer Camera obscura durch Kircher zeigt ein klassisches Innen-Außenbild. Die Welt ist das was sich auf einem Schirm darstellt, es gibt ein Bild, das wir dann in unserem Inneren Sinn betrachten. Diese Idee einer Objektivierung, einer sich in den Sinnen versichernden Objektivität, diese Ideologie einer Wissenschaft, die meint in der Entäußerung des Subjektes zu den Dingen selbst zur Welt gefunden zu haben, zeigt sich für uns heute aber gebrochen.

Welt ist das, was uns als Subjekten zu eigen ist. Nicht die Objektivierung des Subjektes sondern umgekehrt die Sicherung des Objektes in Subjektiven gilt es zum Ansatz einer Sicht auf die Welt und einer Sicherung der Welt zu nehmen. Kronzeuge dieses Unterfanges ist dabei für mich nicht eine Geschichte, nicht eine Psychologie, sondern die Hirnforschung selbst, die uns zeigt, dass Wahrnehmung, das Einbinden des Außen in das Gefüge der Physiologie des Hirnes alles andere als eine einfache Versicherung der Impression darstellt.

Die Neurowissenschaften sagen uns, wie wir sehen, sie beschreiben die Mechanismen in denen sich etwas, das Außen ist, in unserer Hirninnenwelt darstellt. Dabei zeigt sich, dass das, was von Außen an uns herangebracht wird, sich nicht einfach in dem Reize aufnehmenden Organ, dem Hirn, abdrückt, sondern sich vielmehr nach Maßgabe der inneren Organisation dieses Hirngewebes in dessen Binnenraum abbildet.

*Weltsichten.* Die Welt denken wir von Innen nach Außen nicht von Außen nach Innen. Das Subjekt, dessen Erfahrungswelt, ist das Korrektiv, über

das sich uns die Realität versichert. Was heißt es dann also, wahrzunehmen? Ausgehend von einer Skizze der Neurobiologie des Sehens ist ein Modell darzustellen, das zumindest Momente der Verrechnungseigenheiten eines neuronalen Systems darzustellen erlaubt. Dabei beschreibt sich solch ein System als eines, das sich Welt in den Formen seiner systemeigenen Reaktionsschemata in Geltung setzt: Die Gesetzmäßigkeiten dieser Strukturierung des Erfahrungsraumes lassen sich darstellen.

Hieraus ergeben sich Konsequenzen, die im Kontext der neuronalen Ästhetik in einem umfassenderen Rahmen gestellt werden. In der Anschauung der Welt fassen sich Gestalten. Die Gestalt definiert sich als ein Relationengefüge. Relationen konstituieren eine Syntax. Diese Syntax gebiert – unter bestimmten Voraussetzungen – schon so etwas wie eine Semantik. Es lässt dabei demonstrieren, dass auch der Bildraum seine Semantik hat. Text und Bild, Anschauung und Sprache, greifen auf der Ebene der Gestalterkennung ineinander – die alte Topik, die Idee einer Kunst der Kombination, die aus der sogenannten Lullischen Kunst und damit aus einer letztlich kabalistischen Tradition erwuchs, wusste hierum. Die moderne Analyse, die die Grundstrukturen einer Neurosemantik des Bild- und Sprachraums zu detektieren erbaut, knüpft damit explizit an die Traditionslinien an, aus der interessanterweise auch unser modernes Konzept von den Organisationen des Kognitiven erwachsen ist.

*Hirnbilder.* Warum ist das Hirn nicht ein einfacher Reproduktionsapparat, warum stimmt das Bild von Descartes, in dem ein Nagelbrett, das sich in ein Gewebe abdrückt, nicht als Schema unserer Wahrnehmung von Welt? Wahrnehmung ist nicht der Abdruck des Außen auf ein Innen. Erkennen ist nicht einfach ein Wiederauffinden vorgegebener Reizimplementationen. Die Konturen einer Reizeingabe sind vielmehr dynamisch, an die Binnencharakteristik des Systems gebunden, das wir Gehirn nennen. Die Ordnungsstrukturen des Systems bestimmen dessen Verrechnungseigenheiten und erlauben damit die Bewertungsfunktionen des Systems zu beschreiben. So ge-

<sup>1</sup> Adresse: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik, Ernst-Haeckel-Haus, Berggasse 7, 07745 Jena, Germany, [Olaf.Breidbach@uni-jena.de](mailto:Olaf.Breidbach@uni-jena.de)

<sup>2</sup> Gedacht als eine kleine Referenz an Wolfgang Alt, eingedenk unserer ersten gemeinsamen Versuche, dem Innenleben einzelner Nervenzellen auf die Spur zu kommen.

winnt sich eine Analysis, über die sich eine subjektive Information als Bewertungsmaß für die Generierungsfunktionen eines solchen System einführen lässt. Es gewinnen sich Algorithmen, die dynamische Systemzustände zu beschreiben und demnach auch Zuordnungsmuster in einem sich dynamisch verändernden System nachzuzeichnen erlauben. Kurz, es gewinnt sich eine Theorie der Internen Repräsentation mit der sich die Verrechnungseigenheiten eines dynamischen, parallel verarbeitenden Systems mit – das ist für die Programmierung entscheidend – lokaler Kennung beschreiben lassen. Was heißt lokale Kennung: Ein Etwas wird in das Hirn eingelesen und trifft hier, auf einen Internen Erregungszustand, dem überlagert sich dieses neue und ist damit gebunden an das was sich 'lokal' an dem jeweiligen Ort des Verarbeitens gerade ereignet.

Dies sei an einem Bild demonstriert, das dieses Abbilden selbst ins Bild setzt: Man sieht. Dass man sieht, ist im Hirn mittels der nicht-invasiven Verfahren der kognitiven Neurowissenschaften sichtbar zu machen. Zu zeigen ist so, dass dort etwas passiert. Bei genauerem Hinsehen zeigen sich dabei nun aber viele Orte in diesem Hirn, an denen etwas geschieht. Nun kann dabei an diesen Orten jeweils parallel zueinander Unterschiedliches passieren. Dieses Unterschiedliche trifft dann aber wieder an neuen Lokalitäten aufeinander, überlagert sich und übersetzt sich so in ein Auf und Ab lokaler Erregungsfolgen. Das ist die Sprache des Hirns. Dies sind die Buchstaben, in denen wir unsere Vorstellungen von Welt zusammenlesen.

*Modellbilder.* Was bedeutet dies für unsere Betrachtung der Neurobiologie des Wahrnehmens? Die uns über die Sinnesorgane erreichende Information wird im Hirn in Nervenbahnen kanalisiert. Das klassische Konzept einer Informationstheorie, wie es von Shannon und Weaver formuliert wurde, geht von bekannten Nachrichten aus, die übertragen werden. Die Bewertung der Güte einer derartigen Übertragung erfolgt durch Vergleich der Strukturen vor und nach einer Signalübertragung. Dabei kann zweierlei erreicht werden. 1) Die notwendige Information über die Datenstruktur, die zu übertragen ist, um ein Wiedererkennen zu ermöglichen, kann für ein bestimmtes Übertragungssystem und bestimmte zu übertragende Informationen optimiert werden. 2) können Fehlfunktionen im Übertragungsme-

chanismus durch den Vergleich real gewonnener Übertragungsergebnisse und möglicher Informationswerte korrigiert werden. Damit gewinnt sich ein Bewertungs- und Vorstellungsinstrumentarium, in dem das Konzept einer Zuordnung von Innen und Außen, und gegebenenfalls auch einer Strukturierung des Innen nach Maßgabe des Außen plausibel erscheint. Notwendig ist allerdings ein Korrektor, eine Art Zensor, der bewertet, inwieweit die Wiedergabe des Außen im Innen korrekt ist. Dieser Zensor muss nun aber schon um das wissen, was er da bewertet. Solch ein Zensor bewertet demnach aber nur ihm Bekanntes. Er tritt denn auch auf der Stelle. Wurde ihm nichts offenbart, verbleibt er in seinem Wissen.

*Es gibt im Hirn aber nicht den allwissenden Zensor, der in der Impulsfolge der Neuronen das erkennt, was sich in ihr kodiert. Dieses Organ hat seine Bewertungsfunktionen nicht in Bezug auf ein à priori etabliertes Wissen, ein schon vor jeder Erfahrung verfügbares Lexikon, sondern in Bezug auf seine interne, in der jeweiligen Lebensgeschichte entwickelte funktionelle Organisation gefunden.*

Es sitzt auch niemand im Hirn, der die durch die Sinne vermittelten Signalfolgen abhorcht und interpretiert. Dies unterscheidet unsere Vorstellungen von dem alten Bild eines Geistes, der wie eine Camera obscura funktioniert. Das Gehirn überwacht sich allein durch die Rückmeldung, dass es funktioniert. Wie es funktioniert, kann es nur aus den Qualitäten seiner Binnenzustände erschließen: Die Erregungsfolgen der verschiedenen Nervenzellen – der optischen Bahnen – sind das Bild der Welt, das das Hirn hat. Es ist nicht etwa so, dass diese in einer 'stillen Kammer' im Hirn aus den Nervensignalen zu einem mit dem Primärreiz stimmigen Abbild wieder zusammengesetzt werden. Die Idee einer derartigen Bildleitstelle führt in die Irre.

Schon die anatomische Realität in der Organisation der neuronalen Kontakte entspricht nicht einem derart hierarchischen Bild. Die Erregungseingänge divergieren in das Hirn divergieren. Es bildet sich ein Nebeneinander von Erregungsverarbeitungsarealen: Im Hirnbereich A wird die eine Art von Erregungskopplungen, im Hirnbereich B eine andere Art von Erregungskopplungen verarbeitet. Diese Erregungsfolgen werden dann aber

ihrerseits einander zumindest in Teilen überlagert, wobei sich die verschiedenen Erregungsteilbereiche vermischen. Entsprechend konstituiert sich ein kompliziertes Erregungsgefüge im Gehirn, das alles andere als eine bloße Reproduktion eines Bildes der Außenwelt ist.

Die insoweit konturierte Vorstellung von einer Verrechnungsfunktion des Hirns läßt sich direkt umsetzen: Das System bedarf keiner Außenbewertung, sondern strukturiert sich in einer Binnenbestimmung seiner eigenen Verrechnungsdynamik vor. Damit ist eine interne Kenngröße benannt, die für jeweils lokal eingeleseene Erregungsänderungen eine komplexe, da ihrerseits lokal strukturierte Bezugsbasis darstellt. Das System bewertet sich in einem lokalen Abgleich seiner Auflösungs-möglichkeiten.

Was heißt in diesem sehr physikalischen Gefüge dann noch „Repräsentation“? Das System ist durch seine Binnenreaktionen bestimmt. Es ist nun zu berechnen, wie diese Binnenreaktion durch die Einzelelemente, die das System aufspannen, d.h. durch die Systemtopologie, bestimmt wird.

Nun lassen sich Maschinen konstruieren, die derart funktionieren wie wir uns diese Hirne vorstellen müssen. Solch ein Computer orientiert sich in dem ihm zugänglichen Datenraum dann so wie ein Sprachkundiger gegenüber einer ihm auch in ihrer Struktur unbekanntem Sprache, wie etwa den zunächst nur in wenigen archäologischen Funden bekannten minoischen Schrifttafeln. Diese Schrifttafeln erschienen als Reihung von Zeichen, über die noch nicht einmal zu erschließen war, welcher Sprachfamilie die in ihnen formulierten Sätze zuzuordnen sind. Es kann versucht werden, eine vorliegende Textur eines Textes mit bekannten Arten von Textstrukturen in Deckung zu bringen. Damit kann eine Datenstruktur in eine geläufige Struktur von Sprache übersetzt werden; dann kann, ohne dass klar ist, was die Zeichen im einzelnen bedeuten, nach der besten Übereinstimmung der erschlossenen Strukturen des Textes mit Texturen anderer Sprachen gesucht werden. Ist hier ein Optimum zu definieren, kann versucht werden, einzelne Elemente der verschiedenen Sprachtexturen zu korrelieren. So erschließt sich sukzessive die Struktur des zunächst Fremden. Und in der Tat zeigt sich, dass solch ein System mit der oben skizzierten Programmierung in der Lage ist, Wortfelder zu identifizieren und damit die Semantizität

eines Textes – wie hier die eines Textes aus dem Alten Reiches – zu erkennen und demnach in der Interpretation solcher Textsequenzen weiterzuhelfen. Analoges gilt für Texte wie die Schriften Hegels oder Schellings. Hier lassen sich Profile erstellen, in denen einzelne Wortfelder oder auch aus diesen Wortfeldern ermittelte semantische Konturen der Texte definieren lassen, die dann insgesamt zu einer Bewertung von Ähnlichkeiten in den Textstrukturen und von dort her zu einer Analyse von Autorenbeziehungen führt.

Über Abstufungen von Ähnlichkeitsbeziehungen ergeben sich Substrukturen in der Textur des Textes. Aus dem Vergleich dieser Substrukturen mit der Ordnung bekannter Sprachtexte kann dann – gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Zusatzangaben über die Herkunft der Texte – eine erste Bedeutungszuweisung zu Teilen des unbekanntem Textes erfolgen. So können Einheiten, die in einer bestimmten Zuordnung zu anderen Texteinheiten vorliegen, im Verweis auf analoge Texturen bekannter Texte als Namen oder Titel gedeutet werden, und so fort. Über die ermittelte Korrelation erschließt sich so eine Bedeutung einzelner Elemente der fremden Sprache, ohne dass die direkte Referenz der Elemente der analysierten Schrift bekannt ist. Die Zeichen erschließen sich über eine Analyse der internen Ordnungsmuster, die Bedeutungszuweisung gewinnt sich erst sekundär, aus einem Vergleich der erschlossenen Ordnungsmuster mit denen anderer, in ihrer Bedeutung bestimmten Sprachen.

*Bilder.* Warum sind nun aber solche Textstrukturen hier interessant, wo wir doch im letzten über Bilder zu reden hätten? Ein derartiges Verfahren wie das Vorgestellte arbeitet nur bedingt mit Worten; Texte sind für dieses einfach nur Datenstrukturen. Die Struktur der bearbeiteten Wortfelder erarbeitet sich nun nicht aus dem Abgleich lexikalischer Substrukturen. Es interessiert das Gefüge, in dem bestimmte Zeichen stehen. Diese Zeichen werden dabei nicht als einfache Bezeichnungen, sondern als Elemente eines Bezugsraumes betrachtet. Der Text ist somit ein Gefüge von Zeichen. Im technischen Verfahren werden diese Zeichen digitalisiert. Für das Verfahren ist es nun belanglos, welche Qualitäten diese Zeichen darstellen, ob es Pixel eines Bildes, digitalisierte Teilbereiche einer Messkurve oder numerisch kodierte Buchstaben eines Textes sind. Die Unterschiede zwischen Text und Bild verwischen sich hier. In

allen diesen Bereichen rekonstruiert das Verfahren die Syntax des Datenraumes und erschließt von daher eine Semantik des Datenfeldes. Die Semantizität eines solchen Datenfeldes erschließt sich dabei aus der Relationscharakteristik der gesamten für die Analyse zur Verfügung stehenden Datenbank. Die in der komplexen, lokale Verknüpfungscharakteristika und globale Verknüpfungsschichtungen rekonstruierenden Analyse erschlossene Semantik kennt von daher keine Bedeutungs-zuweisung. Die Elemente selbst bleiben dabei an sich undefiniert, ihre Bedeutung erhalten sie erst durch die Zuordnungen, in denen wir sie finden. Semantizität bindet sich derart nicht an Begriffe.

So ist ein in die Maschine eingelesener Text für diese nichts als eine Reihe von Daten, die derart abgebildet werden, dass jeder Baustein dieses Textes in seiner möglichen Relation zu jedem anderen Baustein dieses Textes gesetzt werden kann. Soll die Maschine in diesem eingelesenen Text nun ein Wort suchen, so wird nicht nur dieses in der Suchfunktion vorgegebene Element (oder eine Kombination aus mehreren Suchvorgaben) aufgerufen. In einem ersten Schritt sucht die Maschine diese Elemente – ganz nach Art der klassischen Suchmaschine. In einem zweiten Schritt aber nimmt die Suchmaschine – wie schon erläutert – die Relationen auf, in denen dieses Wort zu allen es umgebenden Wörtern steht. Ausgehend von der Texteinheit, in der es gefunden wird, wird so eine Relationsstruktur benannt, über die das Element in seiner lokalen Vernetzung charakterisiert ist. Diese Relationsstruktur umfasst ein ganzes Gewebe von Textelementen, das jeweils aus Einzelkomponenten besteht, die entweder in dichter Vernetzung mit dem primär detektierten Element stehen oder nicht. Jedes dieser sekundären Elemente steht nun wieder in einer Beziehung zu einem Umfeld. Entsprechend lässt sich der ganze Text in derartige Beziehungsgefüge auflösen. Verschiedene Texte sind im Vergleich ihrer Struktureigenheiten zu klassifizieren.

Text und Bild sind in dieser Behandlung nicht mehr allzu verschieden. Der Unterschied schwindet weiter in der Automatisierung des Verfahrens. Sowohl in der Bearbeitung eines Textes wie auch

in der Bearbeitung eines Bildes arbeitet die Maschine in einem numerischen Code, indem sie die sie erreichenden Daten digitalisiert. Die Maschine selbst kennt weder Phoneme noch Buchstaben noch Silben, sie strukturiert ein internes Datengefüge, in das diese Sprachelemente – durch periphere Eingabegeräte – transponiert wurden. Die Kennung, die die Maschine erarbeitet, ist die interne Struktur des ihr verfügbaren Datenraumes. Dass dies zureicht, um Momente der Semantizität einer Sprache abzubilden, mag überraschen. Das Verfahren funktioniert allerdings auch, wenn es darum geht, die Struktur eines Datenraumes abzubilden<sup>3</sup>, den wir als Gestalt, als Morphem, das heißt im weitesten Sinne als Bild erleben.

Auch medizinische Datenräume, wie ein EEG Spektrum, sind für die Maschine derart wie Texte zu lesen. So ist es möglich, Parameterkonstellationen zu beschreiben und von daher zu bewerten, was in diesem Phänomenraum realisiert wurde. In den in unserem Labor verwandten Verfahren zur Automatisierung der medizinischen Diagnostik wird dieser Ansatz bezogen auf EEG-Daten (Elektroencephalographie) realisiert. Ausgangspunkt der Analyse ist das EEG neu- und frühgeborener Kinder. In dieser Entwicklungsphase ist das EEG noch nicht fest ausgeprägt. Es unterliegt in der Entwicklung des Individuums und im Vergleich der Individuen zueinander großen Schwankungen, die eine Skalierung des EEG nach vorgegebenen Kategorien verbietet. Der unbekannte Datenraum kann nur auf Grund der ihm eigenen Syntax strukturiert werden. Diese Syntax bildet eine Relationsstruktur ab, in der Schwankungen bewertet und klassifiziert werden können.

*Gestalten.* Vorgestellt wurde damit die Idee einer bei uns realisierten Maschine, die nicht nur in der Lage ist, Datenmuster zu erkennen, sondern die es vermag, ein vorgegebenes Datenset auf Grund ihm eigener Strukturmerkmale zu klassifizieren. Dabei hat die Maschine keinerlei Vorwissen über diesen, sie erreichenden Set von Daten. Diese Maschine, so wird behauptet, ist ein Gestalt erkennendes System.

In der Gestalterkennung deuten wir ein Gefüge von Strukturdaten aus deren Vernetzung mit den

---

<sup>3</sup>Holthausen, K., Breidbach, O. (1999) Verfahren zur Anomalieerkennung bei der elektronischen Datenanalyse. Offenlegungsschrift. Deutsches Patent- und Markenamt DE 19754713A1: G06K09/10; vgl.: Ruge, G. (1995) Wortbedeutung und Termassoziation. Modelle zur automatischen semantischen Klassifikation. Sprache und Computer. Bd. 14. Hildesheim

Bestimmungen des uns Bekannten. Die Grundidee des vorgestellten, einen Computer zur Gestalterkennung befähigenden Programms ist dabei einfach. Ihm werden keine komplexen Kategoriegefüge vorgegeben, nach denen dann die eingelesenen Datenreihen klassifiziert werden können (was im Übrigen bei der sehr variablen Struktur der betrachteten Datensätze auch gar nicht funktionieren kann). Eingelesen werden vielmehr die Verhältnisse der einzelnen Elemente dieser Datenreihe jeweils zueinander. Im Resultat entsteht damit eine numerisch hochkomplexe Matrix, in der die Relationen aller Messpunkte zueinander als die numerische Kennung eines Datensatzes eingetragen werden. Das System klassifiziert die verschiedenen ihm eingelesenen Datenreihen an Hand der so erarbeiteten relationalen Profile.

Damit findet sich im Modell ein Ansatz die Eigenheiten unserer Anschauung von Welt zu bestimmen: *Die Regeln der innerneuronalen Verrechnung bestimmen die Regeln der Wahrnehmung. Über diese Regeln wird damit auch die Anschauung strukturiert. Wahrnehmungen sind der hier geäußerten Vorstellung zufolge also keine einfachen Abbildungen der Außenwelt, sie sind nach Maßgabe der Binnencharakteristika des Systems, d. h. in Bezug auf dessen innere Zustandsfolgen, definiert. Das ist eine der Kernaussagen der Neuronalen Ästhetik.*

---

So also bauen wir uns das Haus der Wahrnehmung, unsere Befindlichkeit in uns. Dieses Innen, dieses Zelt unseres Sich In Uns Finden ist die

Welt, der wir uns sicher sein können. Erst wenn wir die Unsicherheit dieser Konstruktion wirklich wissen, sind wir in der Wirklichkeit unserer Welt: Bei uns selbst.

*Weiterführende Literatur:*

- [1] Breidbach, O. (1997). Einleitung: Neuronale Ästhetik – Skizze eines Programms. In: *Breidbach, O. (Hrsg.): Natur der Ästhetik – Ästhetik der Natur*, pp. 1–18. Springer.
- [2] Breidbach, O. (2000). *Das Anschauliche oder über die Anschauung von Welt. Ein Beitrag zur Neuronalen Ästhetik*. Springer.
- [3] Breidbach, O. & Orsi, G. (Hrsg.) (2004). *Ästhetik – Hermeneutik – Neurowissenschaften*. Heidelberger Gadamer-Symposium des Istituto Italiano per gli Studi Filosofici.
- [4] Breidbach, O. & Vercellone, F. (2010). *Pensare per immagini. Tra scienza e arte*. Mondadori Bruno.
- [5] Breidbach, O. & Vercellone, F. (2011). Gestalt denken oder in Gestalten denken? Zum Ansatz einer neuen Morphologie. In: *Bild als Prozess. Neue Perspektiven einer Phänomenologie des Sehens*, pp. 105–119. Königshausen & Neumann.
- [6] Voland, E. & Grammer, K. (Hrsg.) (2003). *Evolutionary Esthetics*. Springer.
- [7] Gutwald, C. & Zoons, R. (Hrsg.) (2007). *Die Macht der Schönheit*. Wilhelm Fink.

*Andrea Kamphuis*<sup>1</sup>

## Vito Volterra und die Didaktik der Theoretischen Ökologie

Vor 70 Jahren starb Vito Volterra (1860–1940), einer der Begründer der Theoretischen Ökologie – als Jude und liberaler Senator im faschistischen Italien politisch und gesellschaftlich isoliert, seiner Ämter und wissenschaftlichen Verbindungen im Lande beraubt. Dank internationaler Kontakte, die er systematisch aufgebaut und gepflegt hatte, entkam er der völligen intellektuellen Vereinsamung, und bis zuletzt nahm er Anteil an der Entwicklung seiner letzten großen wissenschaftlichen Leidenschaft, der Theoretischen Ökologie.

Die „goldenen Jahre“ der Theoretischen Ökologie begannen etwa 1925, als Vito Volterra und Alfred Lotka nahezu zeitgleich und unabhängig voneinander das heute nach ihnen benannte Differenzialgleichungssystem für einfache Räuber-Beute-Beziehungen vorlegten, und endeten etwa 1940. Alfred Lotka (1880–1949) war weniger gut vernetzt als Volterra, und sein hoch originelles Werk „Elements of Physical Biology“ (1925) wurde zu seinen Lebzeiten von der Fachwelt weitgehend ignoriert. Volterra als geborener Netzwerker und Vorkämpfer für den interdisziplinären Dialog und die Popularisierung der Wissenschaften brachte erheblich bessere Voraussetzungen mit, die Analysis der Ökosysteme im wissenschaftlichen Mainstream zu verankern. Doch auch ihm und seinen wenigen Schülern gelang dies nicht recht – weshalb?

Lotka und Volterra machten eine endogene Rhythmik für Räuber-Beute-Zyklen verantwortlich, während ihre Kritiker exogene Faktoren wie den Wechsel der Jahreszeiten in den Vordergrund stellten. Analog stehen sich in der Wissenschaftsgeschichte, vereinfacht gesagt, „Endogenisten“ und „Exogenisten“ gegenüber. So postuliert Wolfgang Alt in seinem Essay über die „Entwicklung der Theoretischen Biologie und ihre Auswirkungen auf die Disziplingenese im 20. Jahrhundert“ (2010) eine „Jahrhundert-Hypothese“, der zufolge „sich ungefähr im Rhythmus von hundert Jahren jeweils eine Phase starker Differenzierung und Spezialisierung biologischer Teil-Disziplinen beobachten lässt, welche mit der Implementierung neuer experimenteller Methoden einhergeht

und danach einen deutlichen und längeranhaltenden Trend zur Vereinheitlichung und Generalisierung biologischer Grundlagenforschung auslöst, verbunden mit einer Stärkung von Theorie- und Modellbildung“ ([1], S. 104). Dieser 100-Jahres-Rhythmus scheint bei Alt primär durch Vorgänge innerhalb der Disziplin zustande zu kommen. Man könnte ihn beispielsweise mit Thomas Kuhns Paradigmenwechseln in Verbindung bringen; 100 Jahre sind ungefähr drei Forschergenerationen. Allerdings leugnet Alt exogene Einflüsse keineswegs; so weist er auf den „für die europäische Entwicklung der Theoretischen Biologie einschneidenden Zweiten Weltkrieg“ hin ([1], S. 126).

### *Fünfzehn Jahre reichten nicht aus*

Die Gegenposition lenkt den Blick auf die Verbindungen zwischen Disziplingenese und allgemeiner politischer und kultureller Entwicklung, gewissermaßen auf die Einbettung der Disziplin in ihre Umwelt. So wäre zum Beispiel zu fragen, ob nicht bereits der Erste Weltkrieg und seine verheerenden Folgen für den intellektuellen Austausch zwischen den Wissenschaftsnationen sowie die faschistische Wissenschafts- und Bildungspolitik Italiens und Deutschlands vor dem Zweiten Weltkrieg die Entwicklung der Theoretischen Ökologie gehemmt haben. Außerdem gilt es den Dialog zwischen der neuen Disziplin und benachbarten Fächern zu untersuchen.

Im Folgenden möchte ich die These, dass die Etablierung einer neuen Disziplin maßgeblich von der Akzeptanz durch bestehende Disziplinen und diese wiederum von den Popularisierungsbemühungen und dem didaktischen Geschick ihrer Protagonisten abhängt, exemplarisch an Vito Volterras Versuchen ausführen, Nichtmathematikern das Wesen mathematischer Modelle zu vermitteln. Dabei stütze ich mich hauptsächlich auf eine 2002 veröffentlichte Edition von Volterras Korrespondenz [2], eine 2011 in deutscher Übersetzung erschienene Volterra-Biografie [3] sowie einen 1993 publizierten Aufsatz über die Entstehung des Dokumentarfilms „Images mathématiques de la lutte pour la vie“ [4]. In der Beurteilung dieses Films über den Kampf ums Dasein, dessen Drehbuch Wladimir Kostitzin (1883–1963) in enger Anbindung an Volterra entwickelt hatte, fand ein Dissens zwischen Volterra und Kostitzin auf

<sup>1</sup>Adresse: Weißenburgstraße 43, 50670 Köln, [www.ak-text.de](http://www.ak-text.de), [kontakt@ak-text.de](mailto:kontakt@ak-text.de)

der einen und Volterras Schwiegersohn Umberto D'Ancona auf der anderen Seite seinen Höhepunkt – ein Dissens, in dem es um die Darwin'sche Evolutionstheorie und um die Frage ging, ob und wie die Kernaussagen von Volterras populationsdynamischen Arbeiten auch Nichtmathematikern zugänglich gemacht werden könnten.

Zugespitzt lautet meine These: Der Mangel an einprägsamen Bildern hat eine zügige Etablierung der Theoretischen Ökologie behindert. Die Theoretische Ökologie hatte zwischen 1925 und 1940 zu wenig Zeit, um jene gelungenen Popularisierungen hervorzubringen, die einen Stoff erst für Wissenschaftler in anderen Disziplinen verständlich machen. Dass die Wirkung der Volterra'schen Populationsdynamik räumlich und zeitlich eng begrenzt blieb, hatte vor allem politische Gründe: Seit dem verheerenden Aufruf deutscher Gelehrter „An die Kulturwelt!“ (1914) und den Kriegsverbrechen der Deutschen im Ersten Weltkrieg hat Vito Volterra sich bis an sein Lebensende geweigert, mit deutschen Wissenschaftlern oder Verlegern zu kooperieren oder deutsche Übersetzungen seiner Arbeiten zu autorisieren, und der Zweite Weltkrieg bereitete den Bemühungen seiner Schüler und Kooperationspartner ein jähes Ende.

#### *Volterras Programm der mathematischen Modellierung*

Wie Henri Poincaré, den er 1888 kennen lernte, sah Volterra reine und angewandte Mathematik als Einheit: Seine analytischen Arbeiten enthalten oftmals physikalische Beispiele, seine Arbeiten zur mathematischen Physik anspruchsvolle Analysis.

Im Jahr der Weltausstellung, 1900, legte er beim zweiten internationalen Mathematikerkongress seine Vorstellungen von der idealtypischen Entwicklung einer mathematischen Theorie dar, deren drei Phasen für ihn von den italienischen Mathematikern Betti, Brioschi und Casorati verkörpert wurden: Zunächst entstehen spezielle Theorien; da es noch kein einheitliches Verfahren gibt, muss umständlich gerechnet werden. Dann werden gemeinsame Prinzipien erkannt, die eine methodische Vereinfachung und Standardisierung sowie die philosophische Durchdringung ermöglichen; in der letzte Phase wird die Theorie kritisch diskutiert und ggf. revidiert, man findet

fruchtbare Anwendungen und die didaktisch ideale Form.

In einer Eröffnungsvorlesung an der Universität Rom wandte er sich 1901 Anwendungen außerhalb der Physik zu, darunter in der Biologie – mit dem erklärten Ziel, andere Wissenschaftler für Mathematik zu interessieren. Bei der mathematischen Modellierung und Theorieentwicklung gehe es darum, „Konzepte so zu prägen, daß man Maße einführen kann; danach messen; dann Gesetze ableiten; von diesen zu den Hypothesen zurückgehen; aus ihnen mit Hilfe der Analysis eine Wissenschaft idealer Entitäten streng logisch ableiten; danach mit der Realität vergleichen; Verwerfen oder Umformen der verwendeten Grundhypothesen, wenn Widersprüche zwischen den Rechenergebnissen und der realen Welt auftreten; und auf diese Weise Fakten und neue Analogien vorhersagen, oder vom gegenwärtigen Zustand ausgehend Argumente vorbringen, wie die Vergangenheit war und was in Zukunft sein wird“ ([3], S. 71). Im Unterschied zu den meisten anderen Mathematikern seiner Zeit interessierte sich Volterra aufrichtig für die physikalische, biologische, soziale und ökonomische Wirklichkeit und vertrat den aus der Mode gekommenen Anspruch, diese Wirklichkeit mit den Mitteln der Analysis abzubilden.

#### *Demokratisierung und Entdemokratisierung*

Im Jahr 1905 wurde Volterra aufgrund seiner wissenschaftspolitischen Verdienste zum Senator ernannt. Im selben Jahr gründete er mit Gleichgesinnten nach dem Vorbild der British Association for the Advancement of Science die „Società italiana per il progresso delle scienze“. Für Volterra war sie eine Gesellschaft, die „alle diejenigen einbezieht, die sich von der Liebe zur Wissenschaft leiten lassen – und zwar sowohl diejenigen, die einen direkten Beitrag zur Wissenschaft geleistet haben, als auch diejenigen, die sich nur aneignen möchten, was andere entdeckt haben. Mit einem Wort: Die neue Vereinigung muß wissenschaftlich-demokratisch sein.“ Die zwangsläufig starke Spezialisierung in den modernen Naturwissenschaften müsse überwunden werden, da „die verschiedenen Disziplinen einander derart durchdringen, daß man heute nicht weiß, wie man in einem Fach vorwärts kommt, ohne viele andere Fächer zu kennen“. Überwinden lasse sich diese Überspezialisierung aber nicht durch Rückkehr zum Dilettantis-



mus, sondern nur durch neue Kommunikationskanäle zwischen den Disziplinen ([3], S. 87).

Der Faschismus, der Italien ab 1922 im Würgegriff hielt, wirkte sich zunächst ambivalent auf Volterras Projekte aus. Während der Philosoph Giovanni Gentile als Erziehungsminister eine Hochschulreform durchsetzte, die Frauen aus „männlichen“ Fächern ausschloss, dem größten Teil der Bevölkerung den Zugang zur höheren Bildung verwehrte und die Naturwissenschaften zugunsten einer „humanistischen“ Bildung benachteiligte, trieb die faschistische Regierung zugleich die Gründung eines nationalen Forschungsrates (CNR) voran. 1924 wurde Volterra, mittlerweile Präsident der Accademia dei Lincei, auch zum Präsidenten des CNR gewählt.

Etwa zur selben Zeit erkannte Volterra, dass er sich mit dem Faschismus nicht arrangieren konnte. Als Gentile ein „Manifest der intellektuellen Faschisten“ veröffentlichte, unterstützte Volterra ein Gegenmanifest, das im Mai 1925 erschien. Um die Accademia nicht zu belasten, verzichtete er auf eine erneute Präsidentschaftskandidatur. Als 1931 ein Dekret alle Professoren und Lehrbeauftragten zwang, einen Eid auf das faschistische Regime abzulegen und zu schwören, dass sie diesem Regime ergebene Bürger ausbilden würden, gehörte Volterra zu den wenigen Gelehrten, die sich weigerten und ihre Lehrstühle einbüßten. 1934 mussten auch die Mitglieder aller Akademien den Treueid auf den Faschismus leisten. Volterra weigerte sich erneut und wurde folglich aus der Accademia dei Lincei ausgeschlossen.

#### *Entstehung und Bekanntmachung der Populationsdynamik*

Inmitten wachsender Isolation wandte sich Volterra der Biomathematik zu. Der Biologe Umberto D’Ancona (1896–1964), der 1926 Volterras Tochter Luisa heiratete, bat Volterra 1925 um eine Interpretation der Fischfangstatistiken aus der nördlichen Adria: Nach dem Ersten Weltkrieg, in dem der Fischfang zum Erliegen gekommen war, wurden viel mehr Haie und Rochen gefangen, während die wertvollere Beute dieser Raubfische seltener geworden war. In Unkenntnis der Arbeiten Lotkas entwickelte Volterra dasselbe deterministische Differenzialgleichungssystem für eine Räuber- und eine Beutearart, dessen Lösung eine

zeitversetzte zyklische Schwankung beider Populationen ist.

Ähnliche Zyklen vermutete er auch bei Nutzpflanzen und ihren Schädlingen oder in der Epidemiologie, in der Krankheitserreger die Rolle der Räuber und Menschen die Rolle der Beute übernehmen. Daher bemühte er sich sofort um allgemeinverständliche Darstellungen, die das Interesse der Agrarwissenschaftler, Biologen und Mediziner in aller Welt wecken sollten. Durch Vermittlung des britischen Biomathematikers D’Arcy Wentworth Thompson (1860–1948) erschien 1926 ein Artikel in *Nature*. Unter dem Titel „Fluctuations in the Abundance of a Species considered Mathematically“ stellte Volterra drei Gesetze vor, die sich aus der Lösung seines Gleichungssystems ergaben – darunter die Regel, dass eine gleichzeitige Dezimierung beider Arten proportional zu ihrer Populationsgröße die Beutepopulation wachsen und die Räuberpopulation schrumpfen lässt: die Erklärung für die umgekehrte Verschiebung der Fischpopulationen während des Ersten Weltkriegs.

Um Akzeptanz bemüht, zitierte Volterra eine Überlegung Darwins zur Jagd aus „Die Entstehung der Arten“, die sich als Frühform dieser Regel deuten lässt: „Wenn in England in den nächsten zwanzig Jahren kein Stück Wildpret geschossen, aber auch keines dieser [vom Wild lebenden] Raubtiere zerstört würde, so würde, aller Wahrscheinlichkeit nach, der Wildstand nachher geringer sein als jetzt, obwohl das Wild jetzt zu Hunderttausenden jährlich erlegt wird“ [5].

Außerdem stellte er Verallgemeinerungen in Aussicht: Mit seinem Gleichungssystem könne man auch andere Interaktionen zweier Arten analysieren, beispielsweise zwischen Symbiosepartnern oder Wirten und Parasiten. Zudem lasse sich die Analyse auf Systeme mit mehr als zwei Arten ausweiten, wobei man allerdings nur dann realitätsnahe Ergebnisse erziele, wenn man einen Dämpfungsterm einbaue, analog zur Reibung in mechanischen Systemen: Da die Individuen nicht nur mit Vertretern der anderen Arten, sondern auch mit Artgenossen in Wechselwirkung träten, sinke die Wachstumsrate mit steigender Populationsdichte.

In einem weiteren Aufsatz, der 1927 in der italienischen Zeitschrift *Scientia* erschien, versuchte

Volterra den Einwand zu entkräften, seine reduktionistische Methode eigne sich nicht zur Analyse von Ökosystemen. Einige Kritiker störten sich daran, dass eine Art in seinem Gleichungssystem nur in unendlicher Zeit wirklich aussterben kann, und schlugen Zusatzbedingungen vor, die Populationsgrößen unter eins verhindern sollten. Dem verweigerte sich Volterra, der in einem Briefentwurf schrieb, solche Postulate würden einem „zumeist von Satan eingeflüstert, um einen bequem zu machen“ ([2], S. 21). „Man muß zwei Phasen unterscheiden“, erklärte er in *Scientia*. „In der ersten Phase wird das Problem gelöst, indem man sich sozusagen den Verfahren der Analysis überantwortet und die gemachten Voraussetzungen als absolut verifiziert betrachtet. Nachdem man die Lösung erhalten hat, muß man sie in einer zweiten Phase diskutieren, und wenn es so aussieht, daß in der Lösung bestimmte Grenzen überschritten werden, für die sich die gemachten Voraussetzungen zu weit von der Realität entfernen, dann ist es erforderlich, die Lösung zu verwerfen oder zu modifizieren. [...] Die erste Phase, von der wir oben gesprochen haben, ist das, was man als *rationale Phase* bezeichnen kann, die zweite ist die *angewandte Phase* [...]. Die durchgeführten und hier kurz zusammengefaßten Untersuchungen zur Biomathematik würden entsprechend dieser Klassifikation zur *rationalen Phase* gehören“ ([3], S. 189).

Die rationale Phase untergliederte Volterra weiter in drei Schritte: die Identifikation elementarer Eigenschaften des zu untersuchenden Naturphänomens, die Übersetzung der so erhaltenen Beschreibung in ein System von Differenzialgleichungen und die (wenigstens qualitative) Lösung dieses Systems. Daran schließt sich als vierter Schritt die Anwendung, der Vergleich mit den biologischen Gegebenheiten an. Für die Schritte 1, 2 und 4 war Volterra auf die Mitarbeit von Biologen angewiesen.

### *Labor-Ökosysteme*

Bald meldeten sich geeignete Kooperationspartner. Vor allem der amerikanische Entomologe Royal Norton Chapman (1889–1939), der die Populationsbiologie des Amerikanischen Reismehlkäfers erforschte und eine Mathematisierung der Biologie anstrebte, ließ sich begeistern und schlug Laborversuche vor, um unter kontrollierten Bedingungen Populationszyklen hervorzurufen.

Die Vortragsreihe „Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie“, die Volterra am Institut Poincaré in Paris hielt, und das daraus hervorgegangene Buch gleichen Namens, das 1931 erschien, sprachen aufgrund des hohen mathematischen Niveaus dagegen fast ausschließlich Mathematiker an – obwohl D’Ancona dafür plädiert hatte, „die Abhandlung in eine Form zu bringen, die für Biologen leichter verständlich ist“. Nicht nur deswegen, sondern wohl auch wegen der Aufnahme evolutionsbiologischer Überlegungen war D’Ancona mit dem Ergebnis unzufrieden: Anders als Volterra war er ein Gegner der Darwin’schen Evolutionstheorie. Volterra hoffte auf eine englische Ausgabe des Buches, aber vergeblich: In den USA hatte man sich inzwischen von der analytischen Biomathematik ab- und der leichter anwendbaren Biometrie zugewandt. Deutsche Forscher schieden aus den bereits genannten politischen Gründen ebenfalls als Kooperationspartner aus.

In Frankreich gab es jedoch mit dem Zoologen Georges Teissier, dem Genetiker Philippe L’Héritier und dem 1926 aus Moskau nach Paris übergesiedelten Biomathematiker Wladimir Kostitzin (1883–1963) eine kleine Gruppe von Anhängern der Evolutionstheorie, die Volterras populations- und „erbdynamischen“ Ideen aufgeschlossen gegenüberstanden. Kostitzin, der in der ökosystemischen Denktradition des russischen Geowissenschaftlers Wladimir Iwanowitsch Wernadski (1893–1945) stand, veröffentlichte 1934 ein Werk über Symbiose, Parasitismus und Evolution. Im selben Jahr erschien die französische Übersetzung von Alfred Lotkas „Elements“, ein Buch, das Kostitzin sehr beeindruckte. Seit er sich gründlich mit Volterras Arbeiten zur Populationsdynamik auseinandergesetzt hatte, bezeichnete er sich als Volterras Schüler.

Kostitzin war neben Gause (s.u.) wohl der einzige Korrespondenzpartner Volterras, der wirklich in beiden Welten – Biologie und Mathematik – zu Hause war und alle Schritte des Volterra’schen Erkenntniszyklus vollziehen konnte. Rasch wurde er zu Volterras Hauptansprechpartner für biomathematische Probleme. Sein großes Ziel war eine mathematische Analyse der natürlichen Selektion in Kombination mit den Mendel’schen Erbgeln. Während aber die Populationsgenetiker dieses Problem statistisch angingen, bevorzugte er die analytische Methode. Der französische Phar-

makologe Jean Régnier (1892–1946) und seine Assistentin Suzanne Lambin untersuchten, wie das Wachstum der Bakterienarten *Bacillus coli* (heute *Escherichia coli*) und *Staphylococcus aureus* in Kulturgefäßen durch die jeweils andere Art beeinflusst wird. Die beobachtete Hemmung der Staphylococcus-Vermehrung passte weder zum logistischen Wachstumsmodell für eine Art noch zu Volterras Modellen für die Interaktion zweier Arten. Auf Volterras Rat hin kontaktierte Régnier Kostitzin, der 1937 die Wachstumsgleichung für eine Art verallgemeinerte, indem er die konstanten Reproduktionsraten durch Zeitfunktionen ersetzte. Durch die Erweiterung der logistischen Gleichung um einen Integralterm, der den Vergiftungseffekt aus den Bakterienversuchen abbildet, wurde die Gleichung allerdings schwer handhabbar, sodass er sich mit einer Näherungslösung begnügen musste.

Ab 1932 stand Volterra auch mit dem russischen Biologen Georgii F. Gause (1910–1968) in Verbindung, der in seinem Labor einfache Räuber-Beute-Systeme aus zwei Milbenarten, zwei Wimpertierchenarten oder einer Wimpertierchen- und einer Hefeart untersuchte und deren Populationsdynamik mit mathematischen Modellen verglich. Volterra war an solchen Experimenten sehr interessiert, obwohl in ihnen nur selten die für sein System typischen Oszillationen auftraten. Im erstgenannten Räuber-Beute-System vertilgten die Raubmilben alle Beuteorganismen und starben dann selbst aus. Im zweiten System geschah dasselbe, wenn das Kulturgefäß der Beute keine Rückzugsmöglichkeiten bot; andernfalls starben die Räuber aus, und die Beute überlebte.

Lediglich im dritten System konnten die Populationsdichten über längere Zeit oszillieren: Bei geringer Hefedichte bildeten die Hefezellen einen Bodenbelag, den die Wimpertierchen nicht verzehren konnten. Erst wenn die Hefedichte stieg, waren wieder genug Hefezellen suspendiert, um die Dichte der Wimpertierchen ansteigen zu lassen. Diese dezimierten die Hefezellen dann so weit, dass der Zyklus erneut begann. Aus solchen Beobachtungen und weiteren Experimenten mit konkurrierenden Arten leitete Gause das Konzept der ökologischen Nische ab. 1934 veröffentlichte er das englischsprachige Buch „The struggle for

existence“, 1935 gab Teissier in Frankreich ein weiteres Gause-Buch heraus. Volterra war von Gauses Arbeit begeistert, mehr aber noch vom Vorwort zu Gauses erstem Buch, in dem Raymond Pearl (1879–1940) biomathematische Studien über den Daseinskampf in einen evolutionsbiologischen Zusammenhang stellte – ganz nach Volterras und Kostitzin Geschmack.

### *Dissens*

Ebenfalls 1935 erschien in Teissiers Buchreihe ein weiteres Buch von Volterra und D’Ancona, das eigentlich D’Anconas Wunsch nach einer für Biologen verständlichen Kurzfassung der „Leçons“ Rechnung tragen sollte, aber letztlich eher Volterras Handschrift trug. Aus ihrem Briefwechsel geht hervor, dass der Nichtmathematiker D’Ancona paradoxerweise den Wert von Volterras Theorie als solcher betonte und von einer ausführlichen Behandlung der Versuche Gauses und Régniers abriet, da deren Ergebnisse sich nicht mit der Lösung der Lotka-Volterra-Gleichungen deckten. In gewisser Weise wurde D’Ancona „päpstlicher als der Papst“ und verteidigte die Reinheit der Lehre sogar gegen deren Schöpfer.

Während Volterra – wohl unter dem Einfluss Kostitzins und des Pearl’schen Vorworts – allmählich seine Herablassung gegenüber der Wahrscheinlichkeitsrechnung relativierte und sie als rationale Methode zur Erforschung der Evolution akzeptierte, wollte D’Ancona die Populationsdynamik weiterhin strikt von der Evolutionsfrage getrennt halten. „Dass der Kampf ums Dasein für die Evolution wichtig gewesen wäre, ist etwas, das niemand mehr glaubt“, behauptete er. Als Ludwig von Bertalanffy (1901–1972) Volterra und D’Ancona 1937 um ein Buch für seine Reihe „Abhandlungen zur exakten Biologie (Neue Folge der Abhandlungen zur theoretischen Biologie)“ bat, weigerte sich Volterra strikt, daran mitzuwirken, da das Buch in Berlin erscheinen sollte. So schrieb D’Ancona „Der Kampf ums Dasein“ (1939) allein. Obwohl er nun seine eigenen Vorstellungen von einer für Biologen geeigneten Darstellung der Volterra’schen Theorie umsetzen konnte, blieb die Wirkung dieser Veröffentlichung begrenzt, da er bei weitem nicht so bekannt war wie Volterra und das Buch trotz aller Bemühungen für „normale“ Biologen schwer verständlich blieb.

„*Images mathématiques de la lutte pour la vie*“

Wie unzufrieden D’Ancona mit dem Darwinismus und den didaktischen Vorstellungen Volterras war, geht aus einem Brief an Volterra aus dem Jahr 1937 hervor. Darin schreibt D’Ancona über das Drehbuch zu einem Dokumentarfilm über den Daseinskampf, das Kostitzin unter Beteiligung Volterras geschrieben hatte: „Ich habe es gelesen und bin entsetzt. Wenn es die Absicht gewesen wäre, eine Parodie zu produzieren, wäre es akzeptabel, aber gewiss nicht als etwas Ernstes. Von Fluktuationen springt man zu den Mendel’schen Gesetzen und Mutationen und dann zur Evolution der Pferde. Das reicht, um einem die Haare zu Berge stehen zu lassen. [...] Ihre Forschungen über biologische Vergesellschaftung sind kein geeigneter Gegenstand für Popularisierungen. Die Feststellung, dass ein großer Fisch den kleineren frisst, ist so offenkundig, dass jedermann seit langem damit vertraut ist. Ihnen gebührt das Verdienst, zwischenartige Beziehungen in eine konkrete Form gebracht zu haben, aber diese Beziehungen können nicht in elementare Ausdrücke übersetzt werden, und noch schwieriger ist es, sie in die banale Form eines Zeichentrickfilms zu bringen. Dieser Versuch führt zu grotesken Ergebnissen, wie es Herrn Kostitzin geschehen ist“ ([2], S. 47f).

Kostitzin selbst war sich des Problems bewusst. „Das Skript ist zweifellos unzulänglich, denn es ist extrem schwierig, eine Reihe komplizierter Probleme in nur 10–12 Minuten zu veranschaulichen“, schrieb er an Volterra. Ihm zufolge wurde das Skript mehrfach umgeschrieben: „mal moralisiert, mal demoralisiert, erst entmündelt, dann wieder vermündelt“ usw. [4].

Der Film „*Images mathématiques de la lutte pour la vie*“ (Mathematische Bilder vom Kampf ums Dasein) wurde 1937 im damals ganz neuen Palais de la Découverte (Haus der Entdeckungen) in Paris uraufgeführt und anschließend nochmals überarbeitet. Erhalten ist die Fassung von 1939. Auftraggeber war die Sektion Mathematik des Wissenschaftsmuseums unter Leitung der Mathematiker Emile Borel und Paul Montel, die Kostitzin gut kannte. Der Regisseur Jean Painlevé (1902–1989) war Direktor des französischen Instituts für wissenschaftlichen Film und gilt als

Pionier des wissenschaftlichen Dokumentarfilms. Sein Vater war der bekannte Mathematiker und Politiker Paul Painlevé, ein Bekannter Volterras. Er hatte sein Medizinstudium abgebrochen, um in biologischen Labors zu arbeiten und Filme zu drehen, in denen er die Schönheit biologischer Strukturen und Vorgänge einfangen wollte. Zwischen 1925 und 1982 schuf er über 200 Filme. Um „das Unsichtbare zeigen“ zu können, entwickelte er ständig neue Techniken. Avantgardistische Regisseure und Künstler ließen sich von seiner nüchternen und zugleich poetischen Bildsprache beeinflussen. Er wollte ein breites Publikum ansprechen und wurde dafür von vielen Kollegen kritisiert, die in seinen Filmen „Unterhaltung für ein unwissendes Publikum“ sahen.<sup>2</sup>

In den „*Images mathématiques*“ wechseln sich Diagramme, Erläuterungen von Painlevé, dekorative oder symbolische Aufnahmen (wie eine Schlange und ein dunkler Wald, die den erbitterten Kampf ums Dasein darstellen sollten) und Mikroskopaufnahmen von Laborversuchen ab. Zunächst werden zwei einfache Wachstumsmodelle für eine einzelne Art vorgestellt: exponentielles Wachstum im Falle unbegrenzter Ressourcen und fehlender Fressfeinde sowie logistisches Wachstum bei begrenzenden Faktoren wie innerartlicher Konkurrenz – versinnbildlicht durch Menschenmengen, die zeigen sollen, wie Begegnungen zwischen Individuen zu „Reibungsverlusten“ führen. Als Beispiele werden Tauflieden gezeigt, die im Laborversuch bei Pearl nach 45 Tagen ihre Sättigungsdichte erreichten, und Kulturen von *Bacillus coli*, in denen kein Gleichgewicht erreicht wird, sondern die Population allmählich abstirbt.



Abbildung 1: Zwei Milbenarten.

<sup>2</sup><http://www.arte.tv/de/suche/342516.html>

Anschließend geht es um die Populationsdynamik in Laborsystemen mit mehreren Arten, wie von Gause untersucht: Der Kampf ums Dasein endet mit dem Erlöschen einiger oder aller beteiligter Arten. Die Getreideraubmilbe *Cheyletus eruditus* lebt von der Milbe *Aleuroglyphus agilis*, die wiederum Mehl frisst (Abbildung 1). Sobald die Räuber die gesamte Beute vernichtet haben, sterben auch sie.

Aus Mischkulturen der konkurrierenden Wimpertierchen *Paramecium aurelia* und *Glaucocystis* (Abbildung 2) verschwinden die Erstgenannten; die andere Art überlebt. In einer Mischkultur von *Paramecium aurelia* und *Paramecium bursaria* kann sich ein Gleichgewicht einstellen. Populationszyklen und Volterras Differenzialgleichungssystem werden erwähnt, sogar die drei Volterra-Regeln angeführt.

Dann wird ein System aus drei Arten (Seepocken, Schnecken und Muscheln) gezeigt (Abbildung 3). Den mathematischen Modellen zufolge werden stabile Gleichgewichte umso unwahrscheinlicher, je mehr Arten am System beteiligt sind – die biologische Wirklichkeit zeigt jedoch das Gegenteil. In den letzten Filmminuten wird eine Verbindung zwischen der Populationsdynamik und der Populationsgenetik hergestellt, die Darwins Theorie der natürlichen Auslese ergänzt. Illustriert wird das etwas forcierte Finale mit Mendel'schen Kreuzungsdiagrammen (Abbildung 4) und Bildern zur Evolution der Pferde.<sup>3</sup>

#### Das Ende der kurzen Blüte

Über die Rezeption des Films wissen wir nur das wenige, das Kostitzin berichtet: Im Dezember 1939 schrieb er an Volterra, der Streifen sei im Palais de la Découverte zu sehen. Das Publikum werde die mathematischen Aspekte wohl schlucken, sich von den Bildern beeindrucken lassen, die Painlevé für den Kampf ums Dasein gefunden habe, und die Diagramme als mystisch-mathematischen „Beweis“ für die Evolution akzeptieren. Der Film sei alles in allem nicht schlecht; das Einzige, was fehle, sei ein Bild Volterras. Die vorgestellten Laborversuche gaben dem Publikum das Gefühl, Einblick in ein sehr dynamisches Forschungsfeld zu erhalten.

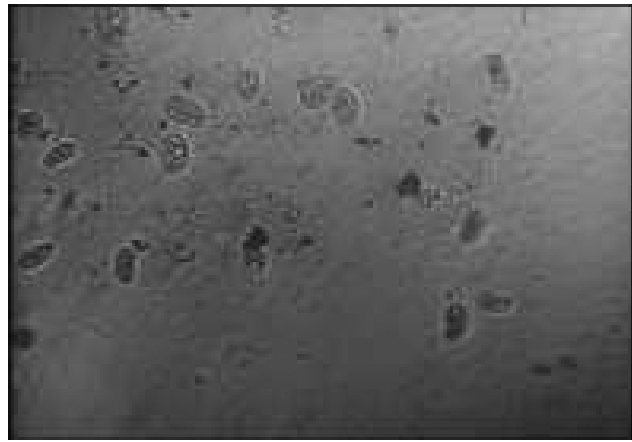


Abbildung 2: Mischkultur zweier Arten von Wimpertierchen.



Abbildung 3: Marines Ökosystem mit mehreren Arten.

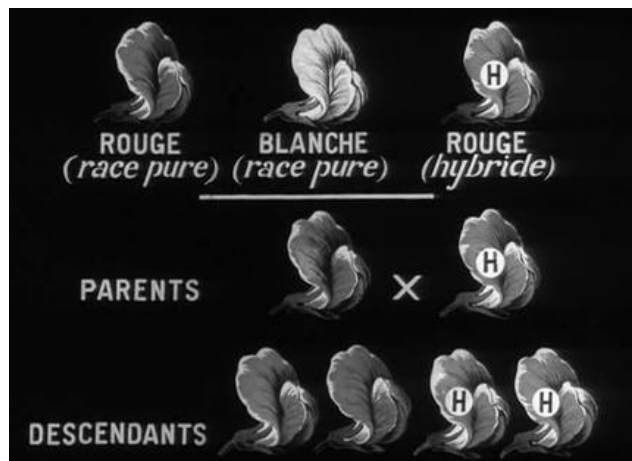


Abbildung 4: Mendel'sches Kreuzungsdiagramm.

Im Internet finden sich kaum Bilder aus den „Images mathématiques de la lutte pour la vie“ – vermutlich, weil das Thema doch ein wenig sper-

<sup>3</sup>Die Inhaltsangabe folgt Gasca, a.a.O., und einer Beschreibung von Painlevé selbst: [http://www.lesdocs.com/fiches/dossier%20de%20presse/JPCompilation3.dossier%20de%20presse\\_version%20anglaise.htm](http://www.lesdocs.com/fiches/dossier%20de%20presse/JPCompilation3.dossier%20de%20presse_version%20anglaise.htm)

rig ist und Standbilder aus den Versuchen weder ästhetisch besonders ansprechend noch selbst-erklärend sind. Selbst dieser heroische Versuch, die Früchte der goldenen Jahre der Theoretischen Ökologie in stark popularisierter, vielleicht auch „banaler“ und „grotesker“, zugleich künstlerischer Form auszustreuen, hat kaum bleibende Wirkung gezeitigt. Offenbar reichten 15 Jahre nicht aus, um die letzte Phase in Volterras Konzept der Theorieentwicklung zu erreichen und die ideale didaktische Form der neuen Theorie zu finden. Und dies lag – um auf die Eingangsthese zurückzukommen – m.E. weniger an der Theorie selbst als vielmehr am Lauf der europäischen Geschichte: Gause geriet in Russland aufgrund seiner „unpatriotischen“ Auslandskontakte politisch unter Verdacht und musste seine biomathematische Forschung aufgeben. Volterra starb politisch isoliert; nicht einmal Nachrufe erschienen in den italienischen Wissenschaftszeitschriften. Régniers Labor und Aufzeichnungen wurden im Krieg vernichtet, sodass eine geplante Monografie nie erschien. Kostitzin geriet im Lauf des Krieges zweimal in Gefangenschaft, schloss sich dem französischen Widerstand an und führte seine Arbeit nie fort.

Gegen so starke „begrenzende Faktoren“ kam die Theoretische Ökologie einfach nicht an.

*Literatur:*

- [1] Alt, W. (2010). Entwicklung der Theoretischen Biologie und ihre Auswirkungen auf die Disziplingenese im 20. Jahrhundert. *Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie*, 15, pp. 103–135.
- [2] Israel, G. & Gasca, A.M. (2002). *The Biology of Numbers. The Correspondence of Vito Volterra on Mathematical Biology*. Birkhäuser.
- [3] Guerraggio, A. & Paolini, G. (2011). *Vito Volterra*. Birkhäuser.
- [4] Gasca, A.M. (1993). Immagini matematiche della vita. *Prometeo, rivista di scienze e storia*, 10(43), pp. 88-96.
- [5] Darwin, C. (2008). *Die Entstehung der Arten*, 3. Kapitel („Der Kampf ums Dasein“). Übersetzung von Heinrich Schmidt. Nikol Verlags-GmbH.

**Markus Knappitsch<sup>1</sup> und  
Andreas Wessel<sup>2</sup>**

## **Zum Informationsbegriff in der Biologie – Grundlagen, Probleme und Lösungsansätze**

Die große Komplexität des Phänomens *Information* in der Biologie ist unbestreitbar. Wir sprechen von der Information von Gensequenzen, von der Strukturinformation von Gewebe, vom Informationsgehalt biologischer Signale. Nur das Zusammenspiel zahlreicher Konzepte aus so verschiedenen erscheinenden natur- und geisteswissenschaftlichen Disziplinen wie der Mathematik, Biologie, Philosophie und Semiotik ermöglicht einen breiten Zugang zu dieser Erscheinung. Zahlreiche Arbeiten setzen sich mit der Anwendung des *Shannon'schen* Kommunikations- und Informationsbegriffes auf biologische Problemstellungen auseinander [4, 10, 11, 14, 15, 19, 29]. Ein grundlegendes Problem bei derartigen Ansätzen besteht in der statistisch-syntaktischen Natur des Shannon'schen Begriffsapparates [13]. Das Shannon'sche Kommunikationsmodell lässt sowohl die *Bedeutung* einer übermittelten Nachricht als auch deren *Wirkung auf den Empfänger* außen vor, was eine Anwendung dieser Konzepte auf die Biologie stark erschwert. Wir möchten diesen Gedanken im Folgenden weiter ausführen und grundsätzliche Probleme des Begriffes Information in den Lebenswissenschaften aufzeigen.

### *1. Kommunikation und Information*

#### *1.1 Historisches*

Der Prozess der Kommunikation (von lat. *communicare*: teilen, mitteilen, teilnehmen lassen; gemeinsam machen, vereinigen) umgibt jedes Lebewesen permanent und ist essentiell für seine Existenz und sein Fortbestehen. Was allerdings bezeichnet dieser Begriff genau? 1974 schreibt der bedeutende Konstruktivist Ernst von Glaserfeld in *Signs, Communication and Language* [2]:

In everyday usage we are not often bothered by doubts as to what is meant by „communication“. We take it to mean that one conveys to

another what he feels, thinks, knows, or does—and often also what he would like the other to do. Yet, when the life sciences investigate the phenomenon, the everyday concept quickly disintegrates.

Von Glaserfeld weist in seiner Arbeit auf die Bedeutung sowohl des Zeichenbegriffes als auch des Rückkopplungs-Konzeptes für den Kommunikationsbegriff hin.

Einen sehr allgemeinen Rahmen zur Beantwortung der Frage *Was ist Kommunikation?* stellt sicherlich Norbert Wiens Werk *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine* dar [27]. Kybernetik (von altgr. *κυβερνήτης*, *kybernetes* = Steuermann) wird von Norbert Wiener definiert als die Wissenschaft der Kommunikation und Kontrolle (Regelung) von lebenden Organismen und Maschinen. Sie erforscht die grundlegenden Konzepte zur Steuerung und Regulation von Systemen jeglicher Art und ist damit eine *Strukturwissenschaft*. Wiener erkannte die Bedeutung des Kommunikationsbegriffes für das Verständnis von Mensch und Tier. So schreibt er in [27]:

... it is completely impossible to understand social communities, [...] without a thorough investigation of their means of communication ...

Der umfassende Begriff „Biokommunikation“ wurde 1971 von Günter Tembrock eingeführt, „to cover the flow of semiosis in the world of the living“ ([18], S. 444). Tembrock charakterisiert den „Informationswechsel“ als grundlegenden Lebensvorgang. Dieser Informationswechsel ist ein „Prozess an räumlichen Ordnungsgefügen, die als ‚Substrat‘ dieser Prozesse durch diese einem ständigen Wechsel über Fließgleichgewichte unterworfen sind“ ([23], S. 12). Informationelle Prozesse treten demnach nur in individualisierten offenen Systemen auf.

Eine moderne Charakterisierung von *Biokommunikation* gibt Günther Witzany [28]:

<sup>1</sup>Universität Münster, Institut für Numerische und Angewandte Mathematik, Orleansring 10, 48149 Münster, Germany, [markus.knappitsch@wwu.de](mailto:markus.knappitsch@wwu.de)

<sup>2</sup>Museum für Naturkunde, Leibniz-Institut für Evolutions- und Biodiversitätsforschung an der Humboldt-Universität zu Berlin, Invalidenstraße 43, 10115 Berlin, Germany, [andreas.wessel@mf-n-berlin.de](mailto:andreas.wessel@mf-n-berlin.de); Universität Münster, Institut für Evolution und Biodiversität, Hüfferstraße 1, 48149 Münster, Germany, [andreas.wessel@uni-muenster.de](mailto:andreas.wessel@uni-muenster.de)

Der Kommunikationsbegriff in der Biologie kann sich zum einen auf die (zeichenvermittelten) Interaktionen zwischen Zellen, Geweben, Organen und Organismen zum Zwecke der Verhaltenskoordination aber auch auf die Informationsübertragung innerhalb eines Organismus beziehen, und auch auf die Übermittlung von Signalen und Nutzinformation zwischen zwei oder mehreren Einzelorganismen.

Der Kommunikationsbegriff ist offenbar sehr vielfältig und vereinigt viele Konzepte aus Natur-, Geistes- und Strukturwissenschaften in sich, und kann nur interdisziplinär erschöpfend diskutiert werden.

### 1.2 Biosemiotik:

*Was ist ein biologisches Zeichen?*

Eine populäre Definition des Begriffes *Biosemiotik* gibt Ib Ravn [12]:

*(Biosemiotik ist) das Studium der lebenden Natur, betrachtet als Zeichensystem (Semiotik = Zeichentheorie, von altgriechisch σημεῖον, semeion: Zeichen). Im weiteren Sinne bezeichnet Biosemiotik das Studium der Kommunikationssysteme verschiedener Organismen.*

Beispiele sind die Schreie, Gesten und Grimassen, die die soziale Hierarchie innerhalb einer Pavianherde signalisieren, aber auch die Tanzsprache der Bienen, die Duftsignale der Ameisen, die hormonellen Wechselwirkungen zwischen Zellen in Tieren und Pflanzen und biochemische Signale innerhalb der Zelle [12].

Diese Darstellung enthält bereits wesentliche Aspekte. Die interdisziplinäre Arbeitsweise der Biosemiotik abstrahiert von der konkreten Art des übermittelten Zeichens bei biologischen Kommunikationsprozessen und macht sie so den Methoden der Semiotik, der Zeichenlehre, zugänglich [22]. Damit kann Biosemiotik als allgemeine, qualitative Theorie biologischer Kommunikation verstanden werden. In dieser Rolle war sie sicherlich auch mitverantwortlich für den *pragmatic turn* in der Biologie, der sich durch eine Abwendung vom bisherigen Semantikbegriff der Semiotik hin zu pragmatischen Konzepten auszeichnet. Als Subdisziplin der Biosemiotik beschäftigt sich die *Tiersemiotik* (auch *Zoosemiotik*) konkret mit der zeichentheoretischen Analyse von Tierkommunikation. Die Art und Weise, in der Lebewesen Zeichen austauschen, ist mannigfaltig und nutzt je-

de nur mögliche Modalität. Signifikanten können über chemische, taktile, bioelektrische, thermische, optische und akustisch/vibratorische Kanäle übertragen werden.

- Pflanzen nutzen Photo-, Thermo- und Mechanorezeptoren, die physikalische Umgebungsreize aufnehmen können, um Informationen über ihre Umwelt zu sammeln.
- Die Chemotaxis des Modellorganismus *Dictyostelium discoideum* ist nur möglich aufgrund von Chemorezeptoren, welche die cAMP Konzentration außerhalb des Organismus messen [3, 9].
- Ameisen nutzen sowohl chemische Botenstoffe (*Pheromone*) als auch direkten Antennenkontakt zur Kommunikation [5].
- Fledermäuse nutzen eine auf Ultraschall basierende Form der propriozeptiven Autokommunikation: Sie sind zugleich Sender und Empfänger einer Nachricht, um sich so über ihre Umgebung zu informieren.
- Makaken nutzen Schreie als akustische Signale zur Organisation von Dominanzhierarchien.
- Fische und Vögel in Schwärmen orientieren sich bei der Bewegungskoordination visuell an ihren Nachbarn [1].

Zahlreiche weitere Beispiele lassen sich leicht finden. Offenbar kann ein biologisches Zeichen durch verschiedene Signale übermittelt werden, und meist wird die Nachrichtenübertragung multimodal abgesichert. Kappeler [6] gibt eine interessante Zusammenstellung der Vor- und Nachteile verschiedener Signalmodalitäten an (siehe Tabelle I).

Ferner ist die Bedeutung eines Zeichens sowohl Kontext- als auch Empfänger-abhängig, und keine Eigenschaft des Zeichens an sich. Tembrock weist außerdem darauf hin, dass es eine „evolutiv bedingte Kanal-Hierarchie“ gibt [24]. Er beschreibt bei tierischen Organismen, soweit sie über die entsprechenden Rezeptoren verfügen, eine „Bedarfs-hierarchie“ für semiotische Strukturen:

Wer etwas hört, versucht dies auch optisch wahrzunehmen (nicht aber umgekehrt), optische Semiosen aktivieren, falls Informationsbedarf besteht, chemischen und/oder taktilen Objekt-Kontakt; die bioelektrischen Semiosen vollziehen sich auf den metabolischen Ebenen, sie unterliegen daher keiner Kontrolle durch die Verhaltensebene ([24], S. 584).



Signalart	olfaktorisch	akustisch	optisch	vibratorisch	elektrisch
Kosten	gering	hoch	gering	hoch	hoch
Reichweite	weit	weit	gering	gering	gering
Hindernisüberwindung	gut	gut	schlecht	schlecht	gut
Flexibilität	gering	hoch	variabel	hoch	hoch
Persistenz	hoch	gering	variabel	gering	gering

Tabelle I: Modalitäten biologischer Signale (nach [6]).

### 1.3 Einsichten aus der linguistischen Pragmatik

Der Kommunikationswissenschaftler T.C. Scott-Phillips schreibt in *Defining biological communication* [16]:

The article concludes that signals and hence communication are best defined with reference to adaption, and that if it is to be discussed at all information should be seen only as an emergent property of communication and certainly not as a defining quality.

Zentral in der aktuellen Debatte um die Natur biologischer Kommunikation ist die Wirkung einer Nachricht auf den Empfänger. Die Bedeutung einer Nachricht, übermittelt durch ein wie auch immer geartetes Signal oder Zeichen oder Kette von Zeichen ist keine Eigenschaft der Nachricht an sich, sondern determiniert durch ihren *funktionalen* oder auch *adaptiven* Effekt. Neben einer *syntaktischen* Ebene beinhaltet eine Botschaft also auch stets eine *semantische* und *pragmatische*; man spricht in diesem Zusammenhang auch von der *semiotischen Dreidimensionalität* einer Botschaft. Scott-Phillips betont die besondere Bedeutung der linguistischen Pragmatik bei der Konzeption von Biokommunikation [17]:

The first point, then, is that while much linguistics (e.g. formal semantics; ...) typically defines meaning in a denotative way, as a relationship between an utterance and the phenomenon it refers to in the world, pragmatics offers an alternative approach that can form the basis for a more consilient approach to meaning.

Die Interpretation einer erhaltenen Nachricht hängt stets stark von dem raumzeitlichen Kontext ab, in dem sie eintrifft. So reagieren bestimmte Ameisen auf ein Alarmsignal in der Nähe ihrer Kolonie etwa mit aggressivem Verhalten, in weiterer Entfernung allerdings mit Flucht [5].

Die Myrmekologen B. Hölldobler und Edward O. Wilson bemerken in *Der Superorganismus* [5]:

Insgesamt gesehen ist es bei der Erforschung der Kommunikation von Tieren ganz wesentlich, die Botschaft von der Bedeutung zu unterscheiden, insbesondere im Bezug auf den Kontext, den Verhaltensstatus von Sender und Empfänger sowie den Ort, an dem das kommunikative Verhalten stattfindet.

Das Verhalten der Ameisengattung *Pogonomyrmex* illustriert diesen Gedanken. Im Territorium jeder Kolonie existiert eine Kernzone, die für Mitglieder anderer Kolonien derselben Art absolut tabu ist. Die Aktionsräume großer Kolonien überlappen sich zwar häufig, jedoch finden in den Randzonen Kämpfe zwischen Arbeiterinnen nur statt, wenn sie direkt aufeinander treffen. Die Kämpfe werden ferner in der Kernzone mit wesentlich höherer Intensität ausgeführt als in den überlappenden Randbereichen. Setzt man zwei kämpfende Ameisen aus einer Kernzone jedoch in der Peripherie des Aktionsraumes ab, so lassen die Kontrahenten nach wenigen Sekunden voneinander ab [5].

Es scheint, als wären sich die Vertreter von Biologie und linguistischer Pragmatik darin einig, dass es sowohl sinnvoll ist, Botschaft und Bedeutung zu trennen, als auch die Bedeutung einer Botschaft über ihre semantopragmatische Wirkung auf den Empfänger zu charakterisieren.

## 2. Bioinformation

### 2.1 Information in der Biologie

1948 legte Claude Elwood Shannon mit seiner Arbeit *A Mathematical Theory of Communication* den Grundstein für die heutige Informationstheorie [5]. Teile dieses mathematischen Apparates werden unten dargestellt. Ein zentrales Problem bei der Anwendung dieser Ideen

auf biologische Systeme wurde bereits erwähnt: Der Shannon'sche Informationsbegriff erweist sich als schwierig im Umgang mit Semantik, Pragmatik und Dynamik. Der Informationsgehalt einer Nachricht hängt nur von der Auftretenswahrscheinlichkeit der Zeichen der übermittelten Nachricht ab, nicht jedoch von deren *Bedeutung* (Semantik) oder kontextabhängiger *Wirkung auf den Empfänger* (Pragmatik). In der Biologie erweist sich diese Tatsache als großes Defizit; Sie wirft somit die Frage nach einer angemessenen Modifikation des Shannon'schen Informationsbegriffes auf, welche in der Lage ist, die Ebenen der Semantik und Pragmatik mit einzubeziehen.

Shannon selbst vermied den Gebrauch des Begriffes *Information* und sprach stattdessen von *Kommunikation*. Ein möglicher Grund für diese Entscheidung kann in der unglaublichen Komplexität und Vielfalt des Informationsbegriffes an sich gesehen werden, da eine einheitliche Formulierung und Konzeption aussichtslos erscheint. Evident ist aber auch, dass eine enge Kopplung zwischen (wie auch immer gearteter) Information einerseits und Kommunikation andererseits besteht, sodass biologische Kommunikationsprozesse nur im Verbund diskutierbar werden.

Wagner und Danchin [25] geben durch ihre Ta-

xonomie biologischer Information (siehe Abbildung 1) einen interessanten Überblick über das Phänomen Information in der Biologie.

Trotz aller taxonomischen und definitorischen Bemühungen existiert jedoch bisher keine zufriedenstellende Charakterisierung des Phänomens *Information*. In Anlehnung an Carl Friedrich von Weizsäcker [26] mag man sich auf die Formulierung *Information ist, was Information erzeugt* berufen; vielleicht ist dies sogar ein wesentliches Charakteristikum biologischer Information. Der Informationsbegriff spielt in der Biologie und allgemein in der Theorie komplexer Systeme eine so herausragende Rolle, weil Information hier stets in irgendeiner Form *interpretiert* wird, und ihr so eine bestimmte kausale Rolle zukommt. Sie bewirkt etwas, und ermöglicht so erst die Instantiierung bestimmter funktionaler Potentiale. So entscheidet der Informationsfluss in einer Ameisenkolonie über deren Fortbestehen: würden etwa Informationen über die Lage einer Futterquelle nicht korrekt weitergeleitet (kommuniziert), würde die Nahrungsversorgung der Kolonie kollabieren, und der ganze Insektenstaat wäre in Gefahr. Biologische Information und Kommunikation scheinen also insbesondere auch zentrale Begriffe für das Verständnis von Schwarmverhalten zu sein. Man kann sogar noch weitergehen, und behaupten:

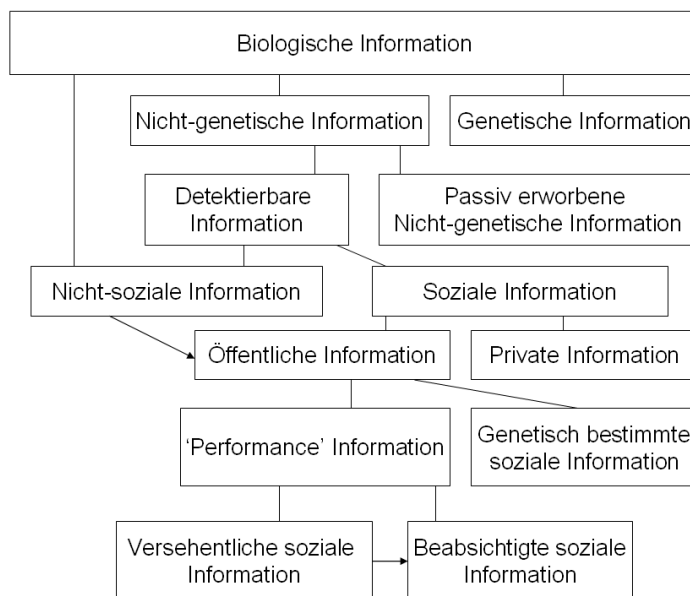


Abbildung 1: *Taxonomie biologischer Information*. Die Kategorien biologischer Information sind hierarchisch organisiert. Eine Theorie der Kommunikation in Schwärmen sollte auf die Konzepte der „Soziale Information“, „Öffentliche Information“ und „Private Information“ Bezug nehmen (Abb. in Anlehnung an [25], S. 205).

Steuerung ist ohne Information nicht möglich. Diese lapidare und völlig logische Erkenntnis hat man erst in den letzten Jahrzehnten so recht begriffen. Und da die Existenz alles Lebenden auf dieser Erde (und vieler lebender Dinge dazu - denken Sie an den Kompaß und das elektrische Licht!) von Steuerungsvorgängen abhängig ist, sind Information und Informationsübermittlung eine Grundvoraussetzung für jedwedes Leben.<sup>3</sup>

Später werden wir eine alternative Charakterisierung von Information angeben: die sog. *dynamische Information*. Dynamische Information bezieht den inneren Zustand eines Agenten in den Prozess der Nachrichteninterpretation mit ein. Damit ist Information nicht die Eigenschaft einer Nachricht an sich, sondern eine Eigenschaft des Gesamtsystems „Nachricht-Empfänger“. Auch das Konzept der semiotischen Dreidimensionalität einer Botschaft findet sich in dieser Konstruktion wieder. *Soziale biologische Information* ergibt sich als dynamisches Element eines Tierkollektivs bzw. eines Schwarms und wird damit zu einer dynamischen und lokalen Größe.

## 2.2 Kritik am Shannon'schen Informationsbegriff

An den obigen Diskussionen wird ein grundlegendes Problem bei der Anwendung der Shannon'schen Informationstheorie auf biologische Systeme bereits deutlich: die Wirkung einer Nachricht auf den Empfänger bleibt außen vor. Die semantische und pragmatische Ebene einer Botschaft werden nicht berücksichtigt, es handelt sich bei der Shannon-Information um eine rein statistische Größe. Shannon selbst bemerkt hierzu [21]:

The fundamental problem of communication is that of reproducing at one point either exactly or approximately a message selected at another point. Frequently the messages have meaning; that is they refer to or are correlated according to some system with certain physical or conceptual entities. These semantic aspects of communication are irrelevant to the engineering problem. The significant aspect is that the actual message is one selected from a set of possible messages.

In der statistischen Informationstheorie ist der Informationsgehalt einer Nachricht eine global definierte, zeitlich unveränderliche Größe. Genaue Betrachtungen zeigen jedoch, dass in der Biologie eine lokale, zeitlich veränderliche Größe viel geeigneter wäre. Zum einen gewichten verschiedene Organismen dieselbe Nachricht in Abhängigkeit vom internen Zustand völlig anders, zum anderen ist es auch möglich, dass derselbe Organismus auf dieselbe Nachricht zu einer anderen Zeit völlig anders reagiert. Zur Illustration denke man etwa an eine Primatenherde mit einer gruppen eigenen Dominanzhierarchie. So wird etwa das Alphatier der Gruppe auf das einschüchternde Geschrei eines Gruppenmitgliedes gelassener reagieren als der Gruppenunterste, da das Alphatier i.A. nicht viel zu befürchten hat. Ist das Alphatier hingegen verletzt, so wird es ebenfalls der akustischen Attacke eine andere Gewichtung geben. Somit sollte der Informationsgehalt einer Nachricht kontextabhängig sein, zeitlich veränderlich und lokal, d.h. vom inneren Zustand des Rezipienten abhängig. Wir fassen einige Kritikpunkte zusammen:

- Die Shannon-Information bezieht sich nur auf die Syntaktische Ebene der Zeichen bzw. Botschaften.
- Der Shannon'sche Informationsgehalt einer Nachricht ist eine globale Größe.
- In der Biologie wäre eine lokale, zeitlich veränderliche Größe viel geeigneter.
- Verschiedene Organismen bewerten dieselbe Nachricht völlig anders.
- Derselbe Organismus kann auf eine Nachricht zu einer anderen Zeit anders reagieren.
- Die Shannon'sche Informationstheorie lässt die Ebenen Semantik, Pragmatik und Dynamik außen vor.

Unser Fazit lautet daher an dieser Stelle: Die Biologie braucht einen dynamisch-semantopragsmatischen Informationsbegriff!

## 3. Konzeption eines alternativen Informationsbegriffes

Ein neuer oder erweiterter Informationsbegriff sollte aufbauend auf obiger Kritik eine Em-

<sup>3</sup><http://www.kybernetik.lauftext.de/jetzt-gehts-in-die-kurve/von-masse-energie-und-information/index.html>

pfänger-zentrierte Konzeption verfolgen. Insbesondere ist es wünschenswert, den adaptiven Effekt eines Signals auf einen Organismus zu erschließen. Wir werden im Folgenden einige Überlegungen zusammenfassen, welche Modifikationen bzw. Erweiterungen des Shannon'schen Informationsbegriffes nötig sind, um die Probleme zu beheben.

### 3.1 Empfängerzentriertheit

Ein Problem der Anwendung der Shannon-Information in den Lebenswissenschaften ist deren *Senderzentriertheit*. Der Informationsgehalt einer Nachricht hängt von deren (senderspezifischer) Auftrittswahrscheinlichkeit ab. Dem gegenüber steht das Bedürfnis eines empfängerzentrierten Konzeptes von Information in der Biologie. Wir sind der Ansicht, dass einer der Hauptunterschiede zwischen biologischen und rein physikalischen Systemen darin besteht, dass im ersten Fall Botschaften stets in irgendeiner Form interpretiert werden, und dass sie einen adaptiven Effekt auf den Empfänger haben. Ähnliche Beobachtungen finden sich in der Physik nicht. Ein erster Schritt hin zu einem biologischen Informationskonzept ist daher eine Art Kopernikanische Wende in der Informationstheorie im Sinne einer Abkehr vom passiven, senderzentrierten Informationskonzept, hin zu einem aktiven, empfängerzentrierten. Der *Informationsgehalt* einer Botschaft darf nicht länger nur eine senderabhängige Eigenschaft der Nachricht an sich sein, sondern muss als Eigenschaft des Gesamtsystems (Sender-) Nachricht-Empfänger gedacht werden.

### 3.2 Lokalität der Information

Im Shannon'schen Rahmen ist der Informationsgehalt einer Nachricht eine global definierte Größe. Beobachtungen in der Biologie zeigen jedoch, dass dieselbe Botschaft für verschiedene Organismen zu einem unterschiedlichen adaptiven Verhalten führt. Der Informationsgehalt einer Botschaft ist also in einem Organismus verortet, und damit eine lokale Größe. Außerhalb eines Organismus ist die Botschaft quasi bedeutungslos (da uninterpretiert) und besitzt keinen Informationsgehalt. Ein neuer Informationsbegriff sollte daher in der Lage sein, den Informationsgehalt einer Botschaft als lokale Größe zu beschreiben. So wäre es etwa möglich, die Auftrittswahrscheinlichkeiten durch zeitabhängige Größen zu erset-

zen, die an die interne Dynamik des Organismus gekoppelt sind. Ein solcher Ansatz wird z.B. in [7, 8] verfolgt.

### 3.3 Semantopragmatik und Dynamik

Sowohl die Bedeutung einer Botschaft als auch deren Wirkung auf den Empfänger bleiben in der Informationstheorie der Nachrichtentechnik außen vor. Es ist aus Sicht der Biologie allerdings wünschenswert, den Bedeutungsgehalt einer Botschaft im Sinne ihres adaptiven Effektes auf den Rezipienten quantitativ bemessen zu können. Eine weiterführende Konzeption sollte daher die Ebenen der Semantik (Bedeutung), der Pragmatik (Wirkung) und auch der Dynamik (im Sinne zeitlicher Veränderlichkeit) einer Botschaft mit einbeziehen. Botschaften, die starke Veränderungen im Verhalten des Rezipienten verursachen, sollten in diesem Sinne einen hohen semantopragmatischen Informationsgehalt haben. Es ist klar, dass dieser nicht mit der reinen Auftretenswahrscheinlichkeit korreliert zu sein braucht, denn es ist möglich, dass eine häufig gesendete Botschaft einen geringen bis gar keinen adaptiven Effekt auf einen Organismus haben kann, und damit auch ihr Informationsgehalt gering sein sollte.

### 4. Schlusswort

Wir haben dargestellt, welche Probleme sich aus dem Umgang mit dem bisherigen Informationskonzept in der Biologie ergeben. Wir haben stark für eine Abwendung vom bisherigen Informationsbegriff in den Lebenswissenschaften plädiert und wünschenswerte Merkmale einer alternativen Konzeption dargestellt. Einen Versuch, die dargestellten Probleme zu beheben, findet der interessierte Leser in [7, 8]. Wir sind der Meinung, dass der Informationsbegriff in den nächsten Jahren zu einem zentralen Konzept beim Verständnis biologischer Systeme werden wird und hoffen, durch diesen Artikel genug Stoff für ausgedehnte Diskussionen bereit gestellt zu haben.

---

### Anhang

A. *Die Grundideen von Shannons Informationstheorie*. Als Mitarbeiter der AT&T Bell Labs (American Telephone & Telegraph Corporation Laboratories) veröffentlichte Shannon seine vielbeachtete Arbeit *A Mathematical Theory of Communication* [20], in der er sich der Frage zuwandte,

wie eine verlustfreie Übertragung von Daten über elektronische Kanäle möglich sei. Einige grundlegende Ideen wollen wir im Folgenden darstellen.

*A.1 Die Definition von Informationsgehalt.* Jedes Zeichen  $x$  einer (gedächtnislosen) Informationsquelle  $X$  trete mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit  $p(x)$  auf. Hierdurch ist es möglich, den Informationsgehalt  $I(x) = -\log_2(p(x))$  zu bestimmen. Besitzt ein Zeichen die Auftrittswahrscheinlichkeit 0.5, so ist demnach sein Informationsgehalt gleich 1 Bit. Zeichen mit großer Auftrittswahrscheinlichkeit haben in Folge einen geringen Informationsgehalt, Zeichen, die selten auftreten, einen sehr hohen.

Shannons Definition des *Informationsgehaltes* eines Zeichens lautet: Sei  $X$  eine diskrete Zufallsvariable über einem endlichen Alphabet  $\{x_1, \dots, x_n\}$  (auch Zeichenvorrat genannt). Der Informationsgehalt eines Zeichens  $x_i$  ist definiert als

$$I(x_i) = \log_2 \left( \frac{1}{p_i} \right).$$

Dabei bezeichnet  $\log_2$  den Logarithmus dualis, und  $p_i$  die Auftrittswahrscheinlichkeit des Zeichens  $x_i$ . Der Informationsgehalt gibt die Anzahl der benötigten Bits an, die mindestens nötig ist, um ein einzelnes Zeichen  $x_i$  mit der Auftrittswahrscheinlichkeit  $p_i = p(x_i)$  zu kodieren bzw. zu übertragen. Einige Beispiele verdeutlichen den Nutzen dieses Konzeptes:

- Ein Münzwurf liefere als Ergebnis „Kopf“  $K$ . Teilt man dies jemandem mit, so ist der so übermittelte Informationsgehalt  $\log_2(1/p_K) = \log_2(0.5) = 1$  Bit.
- Wirft man einen idealen Würfel, ist die Wahrscheinlichkeit, eine „1“ zu würfeln, gleich  $\frac{1}{6}$ . Der Informationsgehalt bei der Nachricht, dass eine 1 gewürfelt wurde, beträgt also  $\log_2(1/\frac{1}{6}) = 2.585$  Bit.

*A.2 Die Informationstheoretische Entropie.* Die *Entropie* eines zufälligen Ereignisses wird formal definiert als der Erwartungswert seines Informationsgehaltes. Anschaulich ist sie ein Maß für den mittleren Informationsgehalt einer Zeichenquelle. Wir definieren nun die *Informationstheoretische Entropie*:

Sei  $X$  wie oben gegeben. Die Entropie von  $X$  ist

definiert als der Erwartungswert von  $I(X)$ :

$$\begin{aligned} H(X) &= \mathbb{E}(I(X)) = \sum_{i=1}^n p(x_i) I(x_i) \\ &= \sum_{i=1}^n p(x_i) \log_2 \left( \frac{1}{p_i} \right) \\ &= - \sum_{i=1}^n p(x_i) \log_2(p_i). \end{aligned}$$

Falls  $p_i = 0$  für ein  $i$  gilt, trägt dieser Summand wegen  $\lim_{p_i \rightarrow 0} p_i \log_2(p_i) = 0$  nicht zur Summe bei. Es lässt sich nun zeigen, dass die Informationstheoretische Entropie beschränkt ist. Einer Anekdote zufolge wandte sich Shannon an das Universalgenie John von Neumann, um ihn um eine Empfehlung für die Bezeichnung dieser neu entdeckten Größe zu bitten. Von Neumann antwortete ihm sinngemäß:

Sie sollten diese Größe „Entropie“ nennen, aus zwei Gründen: Erstens ist diese Größe der physikalischen Entropie sehr ähnlich. Zweitens weiß niemand so recht was Entropie eigentlich ist, und so gewinnen sie jede Diskussion.

In Shannons Theorie wird also Entropie (Unordnung) ein Maß für die Information.

*Literatur:*

- [1] Camazine, S. & Deneubourg, J.-L. & Franks, N.R. & Sneyd, J. & Theraulaz, G. & Bonabeau, E. (2003). *Self-Organisation in Biological Systems*. Princeton Studies in Complexity, Princeton University Press.
- [2] Glaserfeld, E.v. (1974) Signs, Communication and Language. *Journal of Human Evolution*, 27, pp. 465–474.
- [3] Haken, H. (2006). *Information and Self-Organisation*. Springer, Berlin.
- [4] Haken, H. & Haken-Krell, M. (1989). *Entstehung von biologischer Information und Ordnung*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt.
- [5] Hölldobler, B. & Wilson, E.O. (2010). *Der Superorganismus*. Springer, Berlin.
- [6] Kappeler, P. (2009). *Verhaltensbiologie*. Springer, Berlin.

- [7] Knappitsch, M.P. (2011). Konstruktion und Simulation eines mathematischen Rahmenmodells biologischer Kommunikation mittels dynamischer Systeme. *Bonner Mathematische Schriften*, 402, pp. 1–126.
- [8] Knappitsch, M.P. & Wessel, A. & Alt, W. (2011). Dynamic Information and the Meaning of Biological Signs. In Vorbereitung.
- [9] Loomis, W.F. (1975). *Dictyostelium Discoideum: A developmental system*. Academic Press, New York.
- [10] Lyre, H. (2002). *Informationstheorie. Eine philosophisch-naturwissenschaftliche Einführung*. UTB Verlag, Stuttgart.
- [11] Quastler, H. (Hrsg.) (1953). *Information Theory in Biology*. University of Illinois Press.
- [12] Ravn, I. (1995). *Chaos, Quarks und schwarze Löcher: Das ABC der neuen Wissenschaften*. Verlag Antje Kunstmann GmbH, München.
- [13] Rechenberg, I. (2003). Zum Informationsbegriff der Informationstheorie. *Informatik Spektrum*, 26(5), pp. 317–326.
- [14] Rendall, D. & Owren, M.J. & Ryan, M.J. (2009). What do animal signs mean? *Animal Behaviour*, 78(2), pp. 233–240.
- [15] Scarantino, A. (2010). Animal communication between information and influence. *Animal Behaviour*, 79(6), pp. 1–5.
- [16] Scott-Phillips, T.C. (2008). Defining biological communication. *Journal of Evolutionary Biology*, 21, pp. 387–395.
- [17] Scott-Phillips, T.C. (2010). Animal communication: Insights from linguistic pragmatics. *Animal Behaviour*, 79(1), pp. 1–4.
- [18] Sebeok, T.A. (1996). The evolution of semiosis. In: Posner, R. & Robering, K. & Sebeok, T.A. (Hrsg.). *A Handbook on the Sign-Theoretic Foundations of Nature and Culture; Ein Handbuch zu den zeichentheoretischen Grundlagen von Natur und Kultur*, pp. 436–446. Walter de Gruyter, Berlin.
- [19] Seyfarth, R.M. & Cheney, D.L. & Bergman, T. & Fischer, J. & Zuberbühler, K. & Hammerschmidt, K. (2010). The central importance of information in studies of animal communication. *Animal Behaviour*, 80(1), pp. 3–8.
- [20] Shannon, C.E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27, pp. 379–423.
- [21] Shannon, C.E. & Weaver, W. (1949). *The mathematical Theory of communication*. The University of Illinois Press.
- [22] Sharov, A. (1991). *Biosemiotics: A Functional-Evolutionary Approach to the Analysis of the sense of Information*. In: Biosemiotics. The Semantic Web. De Gruyter Mouton.
- [23] Tembrock, G. (1971). *Biokommunikation. Informationsübertragung im biologischen Bereich*. Akademie Verlag, Berlin.
- [24] Tembrock, G. (1996). Ökosemiose. In: Posner, R. & Robering, K. & Sebeok, T.A. (Eds). *A Handbook on the Sign-Theoretic Foundations of Nature and Culture; Ein Handbuch zu den zeichentheoretischen Grundlagen von Natur und Kultur*. Walter de Gruyter, Berlin.
- [25] Wagner, R.H. & Danchin, É. (2010). A taxonomy of biological Information. *Oikos*, 119(2), pp. 203–209.
- [26] Weizäcker, C.F. v. (2003). *Die Einheit der Natur*. Carl Hanser Verlag.
- [27] Wiener, N. (1948). *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine*. MIT Press, New York.
- [28] Witzany, G. (2009). *Biocommunication and Natural Genome Editing*. Springer, New York.
- [29] Yockey, H.P. (2005). *Information theory, evolution, and the origin of life*. Cambridge University Press.

## Parsimony for Systems Biology: shaving Occam's Razor away

The law of parsimony suggests that “the simplest explanation is most likely the correct one”. Today this definition of parsimony is generally accepted. First, let us discuss what this definition means, however. Consider a phenomenon which can be explained in two different ways, the first explanation requiring entities (terms, factors, transformations etc.) A, B and C, and the second explanation requiring entities A, B, C and D. Assume that both explanations give the same result. Then, according to the law of parsimony, the entity D is unnecessary and the first (the simpler) explanation is most likely the correct one.

The law of parsimony is based on “Occam's Razor” – an heuristic method consisting of “shaving away” unnecessary assumptions or cutting apart two similar theories. William of Occam (1285-1349) formulated his principle as follows: “One should not postulate (pose) more things without necessity” (*Pluralitas non est ponenda sine necessitate*, Latin). Later, after Occam had died, the statement has been modified to “Entities should not be increased (multiplied) without necessity” (*Entia non sunt multiplicanda sine necessitate*, Latin) [2]. Being a Franciscan friar, Occam intended his razor, first of all, to be a tool for demythologization of the antique cosmology. Yet, this tool thereby produced a major legitimation for modern science. First he considered it necessary to kill the “soul” and the “will” of cosmic elements and to fill the space between the “Creator” and Men with a universe based on a simple mechanics. For instance, he held it for important to shave the sacral status of stars away, in accordance with what had been postulated by St. John of Damascus in the 8th century: “It must not be supposed that the heavens or the luminaries are endowed with life, for they are inanimate and in-

sensible” [1]. Indeed, viewing stars as inanimate stones without expecting the risk of being killed by their devotees enabled astronomy and led to the discoveries of Nikolaus Kopernikus.

Secondly, the teleology of ancient science was completely incompatible with Christianity, for example with the doctrine of the “Original Sin” of the latter. According to Christianity, the sin is a derailment from the true trajectory and the whole World is already corrupted by the presumed “Original Sin”. As a result, all trajectories are derailed. Consequently, the motion and development of an object cannot be explained entirely by its final destiny. There should be other reasons why at a certain point of a space and time, an object behaves in the way it does. On the one hand, inanimate objects (e.g. stars, molecules, atoms) are literally inanimate therefore, whilst on the other hand their behavior cannot be explained by their destiny. Consequently, their behavior should be determined by universal physical laws. Perhaps surprisingly, this view of Christianity favored the development of Science more than ancient science was doing, at a time when the first Universities emerged on the European continent.

The application of Occam's Razor provided the much needed motivation to view the behavior of physical objects as being determined by simple physical laws. And this is an essential precondition for modern science. William of Occam was a founding father of modern science.

However, is the law of parsimony a law itself? When calling a generalization a law, one implies that the generalization may be validated, e.g. it may be empirically observable, and should always be true, at least in its defined, somewhat extensive regime of validity. The absence of repeatable contradicting observations does not guarantee that this generalization is a law rather than a particular consequence from other, more universal laws. The law of gravity constitutes an

---

<sup>1</sup>Netherlands Institute for Systems Biology, Molecular Cell Physiology, VU University Amsterdam, de Boelelaan 1085, NL-1081 HV Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Manchester Centre for Integrative Systems Biology, Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, 131 Princess Street, Manchester M1 7DN, United Kingdom

<sup>3</sup>Netherlands Institute for Systems Biology, Synthetic Systems Biology, University of Amsterdam, NL, EU

<sup>4</sup>Address details of corresponding author: Hans V. Westerhoff, Manchester Centre for Integrative Systems Biology, Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, 131 Princess Street, Manchester M1 7DN, United Kingdom, Email: [hans.westerhoff@manchester.ac.uk](mailto:hans.westerhoff@manchester.ac.uk)

example. The universality of the force of gravity is presently being questioned. Gravity is suggested to be described as a phenomenon emerging from more fundamental forces, such as the entropic force [3].

As we have shown above, it was the intention of Occam to get rid of undesirable “pluralitas”. Occam introduced his Razor to shave “pluralitatem” away. Since his early days, there have been various debates for and against the principle of Occam’s Razor [2]. However, the principle has never been proven to be valid. It may never be proven either that the simpler explanation is always the right one: it has been shown at least for multiple instances that the more complex explanation is true; we only need refer to the examples of chemiosmotic coupling [4] and general relativity [5].

On the other hand, there are several examples in physics where the simplest explanations turned out to be the more realistic. However, this does not imply that those explanations were more realistic because of any universal tendency towards simplicity. On the contrary, the second law of thermodynamics suggests that there is a tendency to complexity rather than to the simplicity [6]. And, the fact that the simplest explanation was correct for one system does not mean that this should be the case for all other systems. We should acknowledge the “modesty” of the law of parsimony which does not claim that the simplest explanation is always the correct one, but says that the simplest explanation is “most likely to be the correct one if all else is the same”. To what extent is this “most likely” likely? To 99.9% or to 50.1%? Is there the same likeliness for all systems? Occam’s Razor has been useful in physics, but should we expect it to be useful in biology, e.g. in systems biology?

Let us discuss this issue *vis-à-vis* a particular and not very traditional systems biological example. The traditional systems biology object is a living cell, with macromolecules considered to be the components of that cell as a system. From interaction between those macromolecules the complex properties of a living cell emerge. Systems biology is defined as an approach aiming to understand biological complexity as the consequence of interactions among macromolecules [7]. Considering entire organisms or even species as components of

a bigger system such as an ecosystem, perhaps a forest or a lake, then, the understanding of emergent properties of these ecosystems in terms of interactions between system’s components is likewise a subject for systems biology. Similar approaches e.g. the reconstruction of the emergence in a computer model or control analysis [8], may be applied to both the cell and the ecosystem.

Let us here consider an ecosystem in a forest. Let us assume that we relax at the edge of the forest and listen to the songs of the birds. The volume of their music results from the concentrations of the various species of birds; they would hardly sing if they were alone. The volume emerges from the interactions in the whole forest. Plants accumulate the Gibbs energy from the sun and produce green vegetation and berries. Larvae eat vegetation and grow to become flies. Birds eat flies and berries and sing their songs. The squirrels in this forest compete for berries with the birds. If there are many flies the birds may feast exclusively on flies. Then, the emergence of the birds’ singing will not depend on the number of squirrels and the squirrels will not control the population of birds to a significant extent; other components of the ecosystem (e.g. bird viruses) will then exercise more control. In other words, the concentration control coefficient of squirrel activity over the concentration of birds (e.g. number of birds per  $1\text{m}^3$  of forest) should be small. In modeling the birds’ singing, one may then neglect the effect of squirrel. A different model may be more complicated and may take extra entities (squirrels) into account. But since the effect of squirrels on birds singing is small, the explanatory power of the bigger model would be indistinguishable from the simpler one. Following Occam’s Razor, one should choose the simpler model and say that this is more likely the right model.

However, we know that the development of the system may cause the redistribution of control coefficients [7]. For example, if flies were to die due to cold weather, then the competition for berries between birds and squirrels would become higher. The number of squirrels would then affect the population of birds and should be taken into account. We will then have to build a new model with squirrels and without flies. Every new situation may a new, simple model. But this seems neither parsimonious nor explanatory. The more optimal strategy would be to start with a blueprint



model where all components are already included [9]. The extreme situations, when the population of birds is controlled exclusively either by the population of flies or by the population of squirrels (dominant solutions) will be covered as particular instantiations of this larger model. Besides, the larger model may allow understanding of the dynamics of the transition between the two (or maybe more) extreme cases.

An important issue here is that whereas physics may study the unlimited, biology studies large but limited systems. Genomics has shown the limitations in terms of the number of genes in the genome and functional genomics has enabled us to determine how many of those genes are essential [6]. Consequently, the law of parsimony for biology will sound differently. Instead of being based on the Occam's Razor it should perhaps be based on a new "Binocular principle". Instead of shaving "pluralitas" away, one should be interested in discovering, in seeing, in distinguishing those "pluralitates" and in taking them into account: "One should not remove things without necessity" (*pluralitas non est eliminanda sine necessitate*, Latin). Then the law of parsimony will become also the law of completeness: "If entities A, B, C and D (e.g. proteins) are discovered in a system S (e.g. cell, organism, ecosystem) for the fitness of which A, B, C, and D are all known to be essential, and if some properties of system S can be equally well explained either via A, B and C or via A, B, C and D, then the more complex explanation is most likely the correct one".

---

*Acknowledgement.* We dedicate this short paper to Wolfgang Alt, a great teacher in theoretical biology. HW thanks JohnJoe McFadden for insights and information. We thank the BBSRC, EPSRC (BBD0190791, BBC0082191, BBF0035281, BBF0035521, BBF0035521, BBF0035361, BBG5302251, SysMO), EU-FP7 (BioSim, NucSys, EC-MOAN), FEBS, ESF, ZON-MW (91206069) and other funders for systems biology support (<http://www.systembiology.net/support>). We acknowledge our many colleagues who, through discussions and presentations have inspired us to the above, unknowingly.

## References:

- [1] Kuraev, A. (1997). Hexameron as a polemical text, (in Russian) Кураев А.: диак. Полемичность Шестоднева. *Альфа и Омега М.*, 1(12), pp. 256–280.
- [2] Murta, A. Occam's razor - essentials and applications. Published on <http://albertomurta.wikispaces.com/file/view/Occam's+razor+review.pdf>
- [3] Verlinde, E. (2011). On the origin of gravity and the laws of Newton. *Journal of High Energy Physics*, 2011(4), pp. 1–27 doi:10.1007/JHEP04(2011)029
- [4] Mitchell, P. (1961). Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*, 191, pp. 144–148.
- [5] Einstein, A. (1961). *Relativity*. Crown Publishers.
- [6] Westerhoff, H.V. & Winder, C. & Messiha, H. & Simeonidis, E. & Adamczyk, M. & Verma, M. & Bruggeman, F.J. & Dunn, W. (2009). Systems Biology: The elements and principles of Life. *FEBS Letters*, 583(24), pp. 3882–3890.
- [7] Westerhoff, H.V. & Kolodkin, A. & Conradie, R. & Wilkinson, S.J. & Bruggeman, F.J. & Krab, K. & van Schuppen, J.H. & Hardin, H. & Bakker, B.M. & Mone, M.J. & Rybakova, K.N. & Eijken, M. & van Leeuwen, H.J. & Snoep, J.L. (2009). Systems biology towards life in silico: mathematics of the control of living cells. *Journal of Mathematical Biology*, 58, pp. 7–34.
- [8] Westerhoff, H.V. & Getz, W.M. & Bruggeman, F. & Hofmeyr, J.H.S. & Rohwer, J.M. & Snoep, J.L. (2002). ECA: Control in ecosystems. *Molecular Biology Reports*, 29, pp. 113–117.
- [9] Kolodkin, A.N. & Bruggeman, F.J. & Plant, N. & Mone, M.J. & Bakker, B.M. & Campbell, M.J. & van Leeuwen, J.P. & Carlberg, C. & Snoep, J.L. & Westerhoff, H.V. (2010). Design principles of nuclear receptor signaling: how complex networking improves signal transduction. *Molecular Systems Biology*, 6, p. 446.

## About Theory and Models in Biology<sup>2</sup>

*From mathematics, via biology, to engineering*

The department of Theoretical Biology at the University of Bonn was founded in 1986. This was also the kickoff of my own scientific career. Just finished with my diploma in pure mathematics I looked for a challenging but more applied scientific field where mathematical skills are needed. So I became one of the first PhD students in the Theoretical Biology department where I stayed until 1990. Since my PhD thesis already dealt with modeling and process data evaluation in biotechnology, it was consequent to continue as a post doc in the bioprocess engineering group at the Jülich Institute of Biotechnology. My habilitation thesis was, again, submitted in the Theoretical Biology department at Bonn.

The Jülich institute was also my first contact with engineering. Here I learned to use mathematics in the rather pragmatic way of an engineer and I'm still doing so. My metamorphosis from a mathematician to an engineer was complete when I began in 1996 as a professor of simulation at the department of mechanical engineering at the University of Siegen. I stayed there for 12 years and complemented my scientific portfolio with some new research topics in the fields of materials engineering, remote sensing and micro fluidics.

At that time I could not foresee how the life sciences would be revolutionized by the advent of systems biology in the new millennium. Within a few years, mathematical modeling changed from a marginal aspect to a central activity of a highly dynamic biological discipline in which modelers became urgently needed. Due to my expertise in <sup>13</sup>C metabolic flux analysis I suddenly found myself back in the heart of a new biological community. Surprisingly, in 2008, the director position at the biotechnology institute IBT-2 in Jülich was offered to me. Can a modeler lead an experimental institute? I did not hesitate to try it out and this new adventure is still going on. At the same time, I'm now a member of Aachen University and my colleagues are process engineers.

I have to admit that I'm still struggling with the general idea of theoretical biology. Clearly, biology needs theoretical support, and, being a modeler, I have an intimate relation to mathematics. However, in my personal opinion, the term "theory" is a bit "too big" for a scientific field in which every single system behaves different and reproducibility of quantitative experiments is still a big issue. Actually, I never felt as a theoretist because I experienced model building as something very practical.

Moreover, I always felt that the biological community – even after so many years – has a problem with theory (or better: with mathematics). Statements like "I cannot judge the value of these results because the involved mathematics is beyond my understanding" or "There are too many assumptions made to properly describe the real system" or even "A biological result can only be produced by experimental work" are still quite frequently heard. What might be the origin of these obviously cultural problems?

On the background of my personal journey through the scientific disciplines, I'd like to reflect on my experiences with models and theory in biology. I'm doing this from the pragmatic view point of an engineer and – meanwhile – also as an experimentalist.

Without discussing the historical roots of the term theoretical biology, the central idea behind it certainly was to underpin biology with a theoretical fundament similar to that of the other natural sciences. The blue print is doubtlessly given by theoretical physics. Like no other science modern physics is dominated by theoretical thinking and even experimental physicists strongly rely on theoretical concepts, models or simulations in their daily work. It even took me some time to realize that there is a difference between theoretical and experimental physics (sorry, I'm not a physicist).

Classical physics (mechanics, electromagnetism, thermodynamics etc.) is so well established today, that no one has fundamental doubts about the

---

<sup>1</sup>Author address: IBG-1: Biotechnology, Forschungszentrum Jülich, [w.wiechert@fz-juelich.de](mailto:w.wiechert@fz-juelich.de)

<sup>2</sup>A personal reflection after 25 years of Theoretical Biology at the University of Bonn

validity of its laws. Physics text books summarize the fundamental concepts in a well structured way and, moreover the laws are readily (and quite successfully) accessible for engineering tasks: A perfect world. Of course, I'm not talking here about modern physics because classical physics is sufficient for the most theoretical problems in biology.

Quite recently, I participated in a PhD exam where the candidate dared to state that "the dynamics of biological systems cannot be described by the laws of physics". Everyone in the committee opposed to this thesis! However, it perfectly reflects the relation between physics and biology: Essentially, there is nothing new to be discovered in biology because everything is just physics. The problem lies in the enormous complexity and heterogeneity of living systems that distinguishes both disciplines. This is what the student certainly meant: physical laws can "in practice" describe biological systems only when a lot of simplifications and assumptions are made.

#### *Theories and Models*

To characterize the difference between physics and biology, I remember a discussion with a theoretical physicist I had during my postdoc time. To provoke him a bit, I doubted that the law of gravitation holds on some planet in some distant galaxy because, so far, no one has been there. He was really upset that one could doubt on the iron laws of physics and the discussion ended rather abruptly ...

Even the idea that a similar state as in physics with its universally valid laws could be sometimes reached in biology is amusing! Every biologist knows that changing the parameters of a biological experiment only a little bit usually changes the outcome of an experiment completely. This narrow scope of model validity is one big difference between physics and biology: Predictions made from physical laws are believed to hold always and everywhere whereas biological systems are diverse by nature and, essentially, every single system needs its own theoretical description. Moreover, we just have one single example of life available which is the one on earth. Thus, biologists necessarily must think locally and specifically. They rather make specific models than general theories. I want to explain subsequently how I mean this.

Being one of the most basic scientific concepts, there is no precise definition of the term "theory" available. For the following I would define theory as "a set of concepts and rules that serve to explain certain aspects of reality". When I first read this in a book I wondered about the relation between the terms "theory" and "model". Remember that a model is "a simplified representation of some aspect of reality serving to explain its behavior". Aren't theories and models the same thing?

Things become even more confusing when the process of theory building versus modeling is considered. Theories need to be tested by attempting to falsify them experimentally. To this end, experiments must be designed that have the potential to test a theory. But isn't this exactly what we are doing with models when we design an experiment for model validation?

There is an important difference between a theory and a model. Theories do not just explain aspects of reality but they also supply rules and principles of how to apply these laws. This holds, for example for classical mechanics, electro magnetism or statistical physics. From this view point a theory is rather a general construction set for building concrete models than a description of some concrete real phenomenon. Interestingly, engineers rarely use the term "theory". They are just "modeling" their technical systems because they know that they base on a well established fundament.

#### *Theories and Models from an Engineer's Viewpoint*

This is also the reason why in recent years engineers made great progress in systematizing the process of model building based on physical laws. The toolbox for modeling is given by the laws of classical physics, geometry and, maybe, a bit of chemistry: mass and energy balances, constitutive laws, geometrical transformations etc. There is a great similarity of modeling principles over all scientific disciplines which is often surprising for a student educated in one single discipline. Multidisciplinary modeling of mixed mechanical, electrical, chemical, and also biological systems is well systematized and, nowadays, state of the art. The principles how to analyze a system and how to write down the corresponding equations are common to all fields and supported by software tools like the Modelica modeling language.

From this methodological understanding, engineers take a quite pragmatic approach to modeling. They are using models in the daily routine and they are very successful doing it. Modeling is considered as a kind of handcraft. From this viewpoint biological systems are just another application besides mechanical mechanisms, electrical circuits etc. There is nothing special in modeling biological systems, which means that there are no special biological properties hidden in the equations. From my personal experience biologists still have a problem with this understanding of models because they expect some genuine “biology” to reside in the equations.

An engineer never feels like a “slave of physics” because building up new theories is not his task. With respect to a concrete system not the underlying laws but the understanding of the complexity resulting from their combination makes up the engineering task. The quality of engineering work is not measured by the discovery and description of new phenomena but by the applied systematics and the methodology developed in order to solve technical problems. Thus, engineers are not looking for “their own” engineering theory. A term like “theoretical engineering” really sounds funny.

This is also my personal problem with “theoretical biology”. The notorious complexity of biological systems is the real concern of model building in biology and not the discovery of the underlying, “unfortunately” still physical, laws. There is an inherent problem to build up a biological discipline that can be compared with theoretical physics.

#### *Are there Theories in Biology?*

So why are biologists so interested in building up their own theories? And is there anything like that in biology? So far I can identify only one single mindset in biology that really deserves the denomination “theory” in the sense given above. I mean the Darwinian theory of evolution although it is not really codified as a fixed set of rules and principles. Of course, since the revolutionary discoveries of molecular genetics the theory is mechanistically well supported, but this does not change the character as a theory.

As a fact, evolutionary thinking is absolutely fundamental for modern biology and is the major dif-

ference to other natural sciences. An evolutionary history of every biological system is the implicit assumption of any working biologist. The way in which living organisms are classified is motivated by evolutionary thinking, every phenomenon observed must have an evolutionary explanation or every genome bioinformatics algorithm relies on the fundamental assumption of evolution. Thus, evolution and its mechanisms are treated like the fundamental laws of physics.

In my opinion other attempts to establish theories in biology are rather doubtful. In the 1970s the idea of a general theoretical fundament of biology was taken quite seriously and – in order to emphasize the demand for theory in biology – several developments were denoted as theories. These developments were accompanied by ideological debates and even controversies between different theoretical schools which are really strange and sometimes amusing from today’s perspective. As said before: Biologists seem to have a problem with theory.

One example is metabolic control theory (MCT) which was advocated as a true biological theory. Because it still in use today and even is further developed it doubtlessly proved to be very practical. MCT consists of two elements: enzyme kinetics and mass balancing. Since MCT deals with biochemical networks, all models can be put into a certain matrix structure which facilitates mathematical analysis. So far, it’s just physics, a bit of chemistry, matrix calculus and general modeling methodology. In other words: nothing spectacular.

An engineer would now have a look into his standard toolbox of mathematical instruments which help to analyze the behavior of complex models. He will find, for example, sensitivity analysis, apply it and draw his conclusions. Interestingly, the way this was actually done in the historical development of MCT has little to do with this pragmatism. Fundamental mathematical relations like the summation theorems for control coefficients were interpreted as the fundaments of a new biological theory. Interestingly, the same rules are known from the general theory of sensitivity analysis for models with some linear coefficients. I think that in this case the application of mathematical rules was confused with theory building in the sense discussed above. As an engineer I would

simply call the method MCA for “Metabolic Control Analysis” instead of MCT.

### *Theoretical Biology is rarely done by Biologists*

Unlike theory in physics, theoretical work in biology comes in quite different flavors. Apart from theoretical biology itself there is also biomathematics, biophysics, bioinformatics, biostatistics, cybernetics, theoretical systems biology, computational biology, bioengineering and so on. Although these are different theoretical facets of biology many published papers would fit well into the scope of almost all of the corresponding journals. This shows that the overlap in all these variants of theory in biology is significant but no common name is accepted. What is the reason for this diversification of theoretical work under different headers?

In my personal opinion the reason is that most of the theory in biology is actually not done by biologists but by physicists, mathematicians, computer scientists, engineers, and other foreigners. I don't want to say here that there are no trained biologists doing high quality theoretical work but they are certainly in a minority. On the other hand several “converted” physicists became famous biologists. Moreover, there are some topics like structural biology which heavily need physical skills. However, it looks as if theoretical work is not really the concern of biologists. This cannot be healthy for the biological community!

To give an example, about 10 years ago the foundation of systems biology was much inspired by ideas from the engineering sciences. In a series of kick-off papers biological systems were compared with technical systems and their complexity was found to be similar to that of large technical systems. Consequently, it was promised – mostly by engineers – that within 10 years and based on the now available high throughput data, computer models of living cells would be available that reliably predict the outcome of experiments or genetic manipulations. Although quite a bit

of progress has been made in this direction the effect of high throughput data availability rather was that even more biological phenomena were discovered which have no explanation so far. Today, we have a more realistic judgement about what can be achieved by a systems biological approach. In particular, clever experimental work has become more important than ever. Classical biologists are right if they are extremely sceptical against modelling efforts!

### *An educational Problem*

From my engineering viewpoint I think that biologist like engineers, should learn to use and understand modeling as a handcraft and as a tool that helps to understand complexity or to evaluate otherwise non interpretable experimental data. The term “theory” is, in my opinion, a bit oversized for biology. However, biologist should do the models themselves and not leave the job to people with no experimental background in biology. Clearly, working with highly complex models needs specialists but they should work side by side with their experimental colleagues and communicate daily. This is still not the common practice in biological research, but the situation becomes better in recent years.

An absolutely necessary condition to better integrate experimental work with modeling is to improve the basic mathematical education of biologists. It cannot be accepted that a natural science can be studied with just a freshup course in high school mathematics. Another question is how to teach mathematical contents to biologists. Clearly, this should not be done in the classical definition-theorem-proof scheme, but suitable concepts to teach mathematics to biologists have been developed in many universities in recent years. The Department of Theoretical Biology at the University of Bonn certainly was pioneering in this field. Maybe, 1986 was a bit too early to foresee how broadly modeling is applied nowadays in the life sciences.

---

## DANKESCHÖN – THANKS TO ...

---

Now that this festschrift comes to its end, we would like to express our gratitude. This project would not have been possible without the help of many different institutions and people.

First of all, we thank the ESMTB, for allowing us to publish this festschrift as a special issue in the society's official bulletin, the European Communications in Mathematical and Theoretical Biology. We also thank the IZMB and the SFB 611 at Universität Bonn for the financial support, which enabled us to produce these booklets.

Our thanks goes also to the Druckladen GbR in Bonn Endenich, who eventually brought our thoughts to fine paper.

During the initial phase of the festschrift project, we received a lot of support in finding out more about the former group structure. To this end, we thank Sergio Albeverio, Ellen Baake, Andreas Deutsch, Volker Herzog, Boris Hinz, Andrea

Kamphuis, Michael Kinder, and Beate Pfister, who all helped us in finding out former members of the Theoretical Biology group, and gave us many helpful comments concerning the general organization.

Annelene Wittenfeld and Carina Wollnik, two members of the Theoretical Biology group in Bonn, deserve our special thanks: they supported us with a lot of ideas and help, not only during the typesetting process.

Andreas Wessel gave us his kind assistance and helped us with formulation of the impressum.

We also thank the authors for their diverse and vivid contributions, which jointly make this festschrift an exceptional and unique composition.

Finally and most importantly, we thank Wolfgang Alt: over the decades he was always at familiar terms with his social environment and thus made it possible to bring us all together.

---

## BEITRÄGE NACH AUTOREN – CONTRIBUTIONS BY AUTHOR

---

S. Albeverio (Universität Bonn) .....	44	G. Kirfel (Universität Bonn) .....	30
E. Baake (Universität Bielefeld) .....	14	E. Kisdi (University of Helsinki) .....	8
A. Bartels (Universität Bonn) .....	119	M. P. Knappitsch .....	27, 33, 141 (Universität Münster)
M. Bock (Universität Bonn) .....	54	A. Kolodkin (VU University Amsterdam) ...	149
G. Bornemann (Universität Bonn) .....	10, 33	J.-U. Kreft (University of Birmingham) .....	8
C. Braumann (Universidade de Évora) .....	3	D. Kriesel (Universität Bonn) .....	29
O. Breidbach (Universität Jena) .....	128		
T. Bretschneider (University of Warwick) .....	3	H. Lischke .....	13 (Swiss Federal Institute for Forest, Snow and Landscape Research)
G. Chr. Bukow (Universität Magdeburg) .....	33		
		P. K. Maini (University of Oxford) .....	9
V. Capasso .....	4 (Universita' degli Studi di Milano)	D. Menzel (Universität Bonn) .....	9
A. Czirok (Eotvos University) .....	5	H. Metz (Leiden University) .....	5
		C. Möhl (EMBL Heidelberg) .....	31
J. Damaschek .....	27 (Fachhochschule Gelsenkirchen/Bocholt)		
M. Dembo (Boston University) .....	70	H. Othmer (University of Minnesota) .....	9
A. Deutsch (Universität Dresden) .....	16		
O. Diekmann (University of Utrecht) .....	5	O. Pohl (Universität Bonn) .....	9
L. Di Persio (University of Trento) .....	44		
		U. Schuldenzucker .....	10 (Hochschule Fresenius Köln)
H. Engler (Georgetown University) .....	5	A. Stevens (Universität Münster) .....	94
E. Geigant (Bayreuth) .....	73	C. Surulescu (Universität Münster) .....	106
M. Griebel (Universität Bonn) .....	6	N. Surulescu (Universität Münster) .....	106
T. Heimsath (Bonn) .....	7	M. Welter (Universität Bonn) .....	10
M. Herant (Boston University) .....	70	A. Wessel (Universität Münster) .....	141
V. Herzog (Universität Bonn) .....	30, 79	H. Westerhoff (University of Manchester) ...	149
D. Horstmann (Universität zu Köln) .....	94	W. Wiechert (Forschungszentrum Jülich) ...	152
		A. Wittenfeld (Universität Bonn) .....	27
V. Jentsch (Universität Bonn) .....	103	C. Wollnik (Universität Bonn) .....	54
A. Kamphuis (Köln) .....	41, 133		
M. Kinder (Fachhochschule Koblenz) .....	8		

---

## Inhalt – Contents

---

Editorial .....	1
Grußworte – Greetings .....	3
Aus unserer Abteilung – From our department .....	13
Aus der Forschung – Past and current research .....	43
Geschichte und Philosophie – History and Philosophy .....	118
Dankeschön – Thanks to ... ..	156