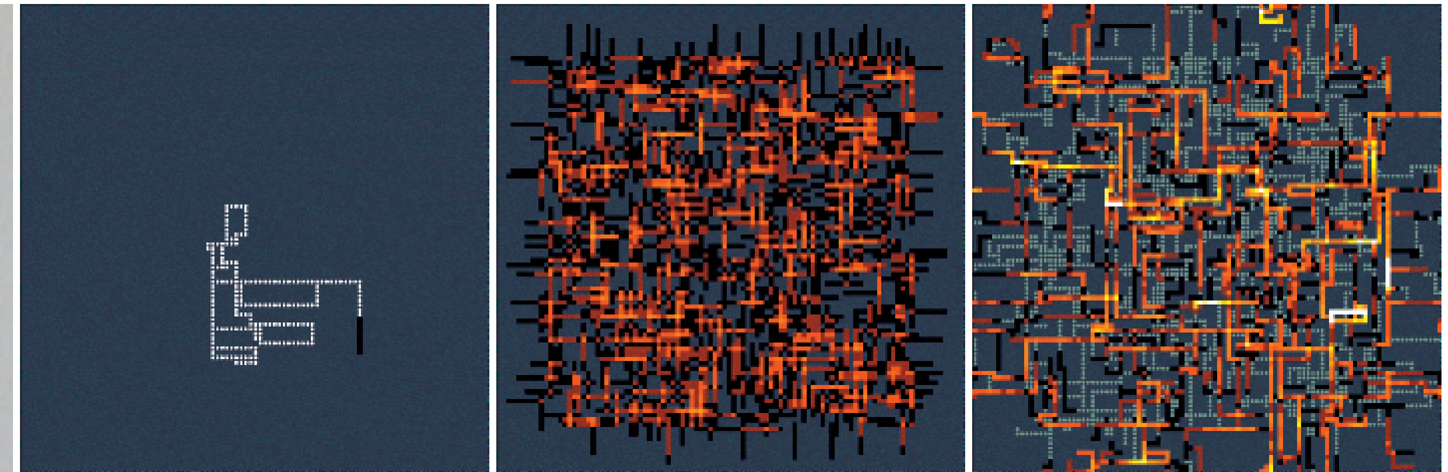
Angela Stevens leitet die Forschungsgruppe „Mathematische Biologie" am Leipziger Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften.



Computersimulationen sind ein wichtiger Bestandteil des Vokabulars, mit dem Biologen und Mathematiker sich austauschen. Die Bildfolge zeigt die Simulation der Bewegung von *Myxococcus xanthus*-Individuen in einer virtuellen Kolonie. Zwischen dem dritten und dem vierten Bild wurden die simulierten Bakterien angewiesen, einen chemischen Botenstoff zu produzieren, der auf Artgenossen anziehend wirkt. Sofort beginnen die Bakterien, sich an einem Ort zu konzentrieren.

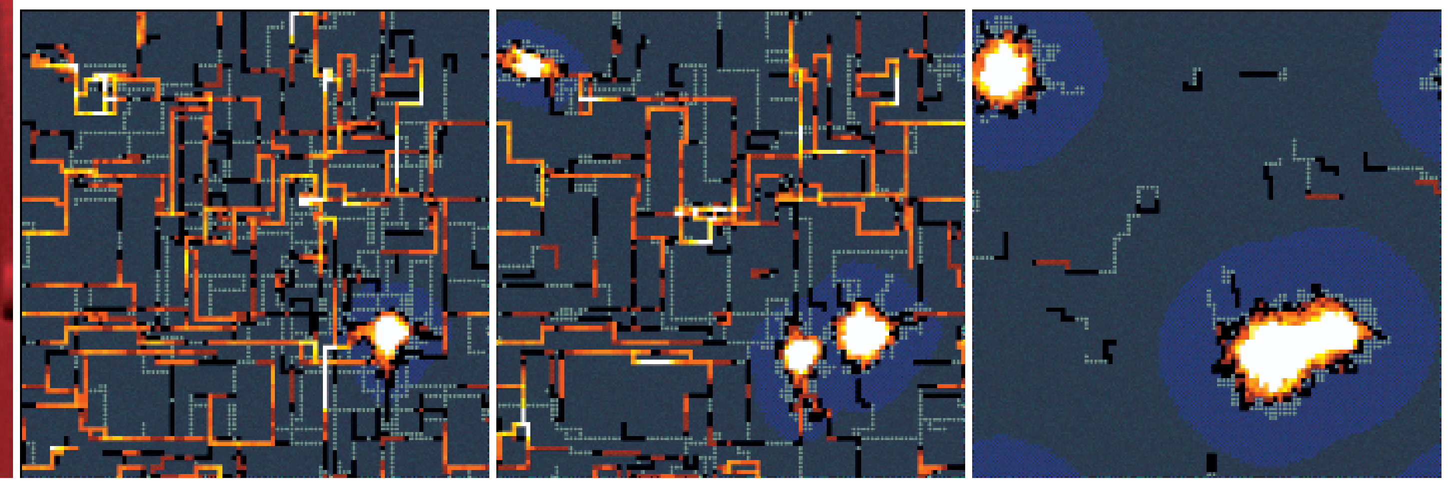


Foto: Albus

Grafiken: Angela Stevens

Zahlen statt Zellen

Die Mathematik als „Mutter der Naturwissenschaften" zu bezeichnen ist angesichts ihrer Bedeutung etwa für die Astronomie und Physik durchaus angebracht. Die Biologie hingegen, um beim Bild zu bleiben, war lange Zeit nur ein Stiefkind der Mathematik – denn viele Phänomene im Bereich des Lebendigen schienen in ihrer Komplexität mathematisch nicht fassbar. So gesehen, leistet **Dr. Angela Stevens** *am Leipziger* **Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften** *echte Pionierarbeit: Als Leiterin der Forschungsgruppe „Mathematische Biologie" entwickelt sie mathematische Werkzeuge für biologische Fragen.*

Nein, wie die Arbeiten einer Biologin sehen die Artikel, die Angela Stevens ihrem Besucher in die Hand drückt, nicht aus. Obwohl sie Begriffe wie Myxobakterien und Chemotaxis im Titel tragen und sich offenbar mit dem Verhalten von Amöben und anderen Einzellern auseinander setzen. Aber wer in diesen Publikationen blättert, stößt schnell auf gehaltvolle mathematische Formeln, die sich über ganze Seiten erstrecken; mancher würde sie eher in einer Abhandlung über Elementarteilchenphysik vermuten denn in einem Beitrag über Bakterien. „Wir müssen mit den Biologen in der Tat erst noch eine gemeinsame Sprache finden", sagt Stevens. „Im Prinzip steht unsere Zusammenarbeit noch ganz am Anfang." Der scheinbare Widerspruch zwischen Zahlen und Zellen löst sich schnell auf, wenn man sich an Stevens' Arbeitsplatz am Leipziger Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften umsieht: keine Petrischalen im Regal, dafür aber Fotos von einzelligen Algen an der Wand; kein Kittel am Haken, dafür aber eine Unix-Workstation auf dem Schreibtisch, der sich ansonsten unter Bergen handgeschriebener Notizzettel biegt. Angela Stevens ist keine Biologin: Sie geht einer Profession nach, die man als „Mathematische Biologie" bezeichnet. Im Gespräch entpuppt sich die junge Forschungsgruppenleiterin dagegen als waschechte Mathematikerin – mit einem Faible für ungewöhnliche Fragestellungen.

Was macht eine „Mathematische Biologin"? „Abstrahieren und mathematische Theoreme beweisen – wie meine Kollegen aus der angewandten Mathematik, die im Rahmen einer engen historischen Verflechtung ‚traditionell' eher mit Physikern zusammenarbeiten. Nur mit dem Unterschied, dass wir uns die Fragestellungen, die wir bearbeiten, aus der Biologie holen", sagt Stevens. Dieser Fokus auf die mathematische Methodenentwicklung unterscheidet sie auch von ihren Kollegen in der theoretischen Biologie und der Bioinformatik.

Bleiben wir bei den Artikeln, die die junge Forscherin zuerst auf den

Schreibtisch gelegt hat – und lassen uns ihren Inhalt erklären. Es geht offenbar um die Kommunikation zwischen Zellen im weitesten Sinne. „Zellen bewegen sich und bilden komplexe Strukturen – zum Beispiel bei der Embryonalentwicklung, dem Tumorwachstum oder der Wundheilung. Bei der Koordination dieser Bewegungen spielen chemische Signale eine wichtige Rolle“, sagt Stevens.

Um diese Sprache richtig zu verstehen, ist noch viel Forschungsarbeit nötig. Da ist es gut, dass nicht nur Zellen in hochausdifferenzierten mehrzelligen Organismen chemischen Kommandos folgen, sondern auch einzellige Lebewesen, die ihre Bewegungen im Schwarm koordinieren müssen. Denn Bakterien schwimmen bei weitem nicht nur ziellos durch die Gegend: Tatsächlich sind sie zu einem erstaunlich facettenreichen „Sozialleben“ fähig. Und nur wer versteht, wie die einfachsten Lebewesen sich untereinander „verständigen“, hat die Chance, die ungleich komplexeren Kommunikationsprozesse zwischen den Zellen höherer Organismen zu begreifen.

Ein einfaches Beispiel für Bakterien, aus deren Verhalten man vielleicht etwas über die chemische Signalsprache lernen kann, findet man in jedem Garten in Form des grampositiven Bakteriums *Myxococcus xanthus*: In guten Zeiten bilden jeweils etliche Millionen dieser stäbchenförmigen Keime Kolonien im Boden, die sie zu gelegentlichen Streifzügen entweder alleine oder in Grüppchen verlassen, um die Umgebung mit Verdauungsenzymen anzureichern; dabei bilden sie regelrechte Straßen, auf denen sie bevorzugt verkehren. Wenn allerdings eine Hungersnot droht, ändert *M. xanthus* sein Verhalten drastisch: Dann beginnen sich jeweils etwa 100000 Individuen zu sammeln; innerhalb von einigen Stunden entsteht aus der wuselnden Masse ein Fruchtkörper, der sich wie eine Art Pilz über den Untergrund erhebt und in seinem Innern zu Sporen umdifferenzierte Bakterien beherbergt, die die Phase niedrigen Nahrungsangebots überdauern können.

Die Bildung dieses Fruchtkörpers ist ein durchaus komplexer Prozess, dem eine irgendwie geartete Kommunikation zwischen den Bakterienzellen zugrunde liegen muss. Bisher versteht man allerdings noch nicht alle Details der chemischen Kommandos, die die Myxokokken zu ihrem Turmbau antreiben: Viele Einzelschritte des Prozesses harren noch der Erklärung. So lässt sich in Myxokokken-Kolonien unter dem Mikroskop kurz vor der Ausbildung des Fruchtkörpers ein sich wellenartig bewegendes Muster beobachten, in dessen so genannten „Ripples“ sich Bereiche hoher Bakteriendichte mit solchen geringer Dichte abwechseln. „Die Biologie versucht seit langem, die Mechanismen, die hinter diesem Phänomen stehen, besser zu begreifen“, sagt Stevens. „Hier können wir den Biologen mit mathematischen Modellen Entscheidungshilfen geben und dazu beitragen, bereits bestehende Theorien auf ihre Plausibilität zu prüfen.“

Hungrige Bakterien unter der Lupe

Im Prinzip gibt es mehrere Möglichkeiten, Schwärme einzelner Zellen unter dem Diktat der Chemie nach einem größeren Plan handeln zu lassen: Wandern Zellen etwa in Richtung eines Signalmolekül-Gradienten wie Schnäppchenjäger in Richtung einer höheren Dichte von Sonderangebotsschildern, spricht man von chemotaktischer Bewegung. Gerichtete Bewegung kann aber auch ausgelöst werden, wenn Oberflächenmoleküle eines Bakteriums mit gleichfalls oberflächengebundenen Sensoren einer benachbarten Zelle in Kontakt treten. Ob eines dieser Modelle – und wenn ja, welches? – das Auftreten des Myxokokken-Ripplings erklären kann? Bei der Beantwortung genau dieser Frage kann die Mathematik helfen – indem sie dieses Phänomen soweit abstrahiert und vereinfacht, dass es letztlich als rein mathematischer Formalismus betrachtet werden kann, der dann von Mathematikern wie Angela Stevens auf mögliche Ursachen für die Musterbildung durchgecheckt wird.

„So wissen wir, dass beim Rippling ein sogenannter C-Faktor eine Rolle spielt, ein Eiweiß, das bei geringem Nahrungsangebot exprimiert wird und an der Oberfläche der *Myxococcus xanthus*-Zellen sitzt. Wir überprüfen nun, ob es sein kann, dass eine periodische Dichteänderung wie die bei den Myxokokken beobachtete durch einen einfachen Mechanismus hervorgerufen werden kann, der durch einen direkten Zell-Zell-Kontakt zwischen zwei Bakterien in Gang gesetzt wird“, sagt Stevens.

Das Modell, das Stevens untersucht, erscheint einfach: Es geht davon aus, dass die Zellen sich vor dem Rippling praktisch in alle Richtungen bewegen – bevorzugt auf Wegen, die sie schon einmal zurückgelegt haben. In der Ripplingphase tritt jedoch eine Verhaltensänderung ein: Dann kehren zwei Individuen stante pede um, sobald sie frontal zusammenstoßen. Diese Beschreibung wird nun in mathematische Beziehungen übersetzt und damit aus der biologischen in die mathematische Sphäre gehoben – so, wie ein Foto erst durch das Einscannen der digitalen Datenverarbeitung zugänglich wird. Im Reich der Zahlen werden die Bakterien-Bewegungsgleichungen dann mit Hilfe mathematischer Techniken auf Herz und Nieren geprüft: Kann ein abstraktes System aus bewegten Punkten, die zudem über eine Art Erinnerung über die bislang zurückgelegten Wege verfügen, in einen Zustand geraten, der durch die Bildung von Dichte-Inhomogenitäten ausgezeichnet ist? Und wenn ja, unter welchen Bedingungen? Und wie sehen diese Inhomogenitäten aus? Konzentrische Kreise? Spiralen? Aggregate? Oder tatsächlich Wellen?

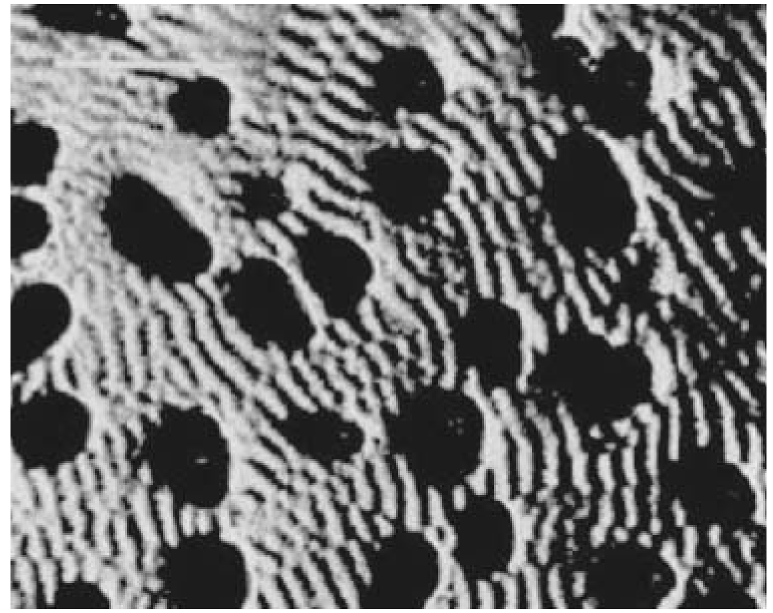


Abbildung mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Shimkets, L. and Kaiser, D., 1982, Journal of Bacteriology, 152: 451-61

Kurz vor Fertigstellung der Fruchtkörper zeigt die *Myxococcus xanthus*-Kolonie ein charakteristisches Wellenmuster. Diese komplexe Struktur entsteht, wie ein einfaches mathematisches Modell nahe legt, weil Myxokokken ihre Bewegungsrichtung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit umkehren, wenn sie kollidieren. Die dunklen Flächen auf der Abbildung sind im Entstehen begriffene Fruchtkörper.

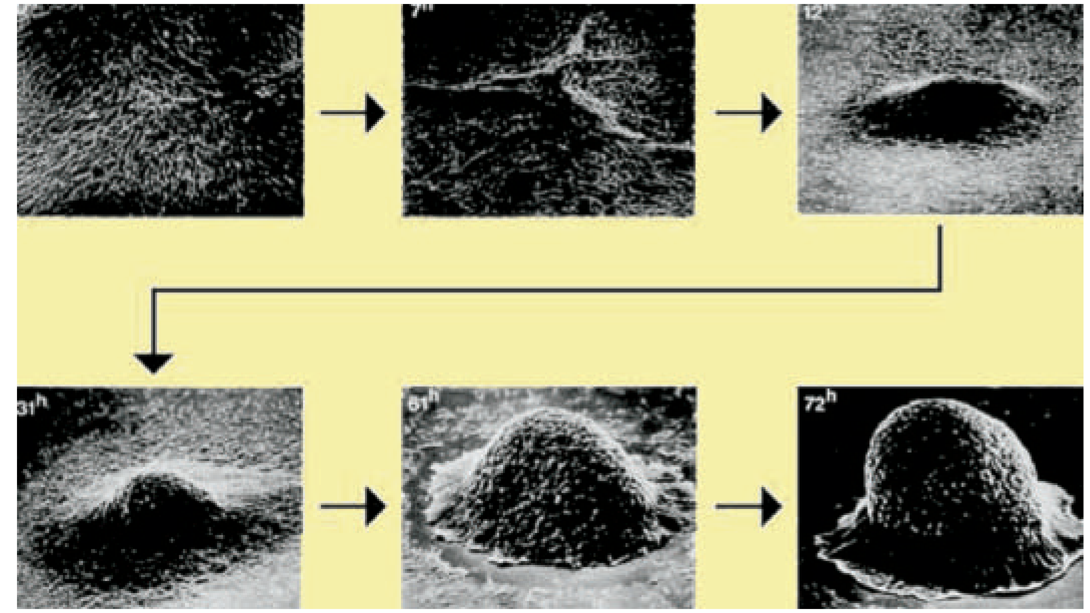


Abbildung mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Kuner, J.M. and Kaiser, D., 1982, Journal of Bacteriology, 151: 458-61

In Zeiten geringen Nährstoffangebots bilden einige hunderttausend Bakterien der Gattung *Myxococcus xanthus* Fruchtkörper, die zu Sporen umdifferenzierte Bakterien beherbergen. Diese Umwandlung setzt eine vergleichsweise komplexe Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen voraus, deren Verständnis einmal zum tieferen Verständnis des Tumorwachstums oder der Embryonalentwicklung beitragen könnte.

„Bakterienpsychologie“ mit Papier und Bleistift

Mit Hilfe lückenloser mathematischer Beweisketten konnten Stevens und ein in Kanada arbeitender Kollege nachweisen, dass die oben genannten Grundannahmen tatsächlich zur Bildung von Strukturen führen können, die den vorgefundenen „Rippeln“ ähneln – unter der Voraussetzung, dass die „mathematisierten“ Bakterien bei ihren Kehrtwendungen mit einer charakteristischen dichteabhängigen Umkehrrate agieren. Übertragen in die Petrischale bedeutet dies: Wenn die Myxokokken über ein wie auch immer geartetes biologisches Programm verfügen, das ihnen vorschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie sich bei einer Kollision im Gedränge zum Umkehren veranlasst zu sehen haben, bilden sich in der Petrischale mit der Zeit Staus wie im Berufsverkehr auf der A 40: Ähnlich, wie es hier nach langem, zähflüssigem Verkehr scheinbar ohne Grund plötzlich weitergeht, bis man das nächste Stauende erreicht, bilden sich dann im Gewusel der Bakterienkolonie plötzlich periodische Dichteschwankungen, die dem Beobachter als Wellenstruktur erscheinen – auch wenn der Vergleich natürlich hinkt, da man auf Autobahnen nicht wenden kann und sich die „Staus“ in der Petrischale durch die Population bewegen.

Bemerkenswert in Zeiten, in denen das vom Computer simulierte Bild immer häufiger den Blick durch ein Mikroskop zu ersetzen droht: Im Prinzip findet die ganze Mathematik in Stevens’ virtueller Petrischale, angefangen von der „Anamnese“ bis zur Beurteilung der gefundenen Beziehungen, auf Zetteln statt. Der Computer kommt lediglich zum Einsatz, wenn es gilt, konkrete Umkehrraten zu simulieren und die Biologen von der Arbeit zu überzeugen – die gemeinsame Sprache besteht eben noch aus Diagrammen, Kurven und Simulationen, aber nicht aus Integralzeichen und Grenzübergängen.

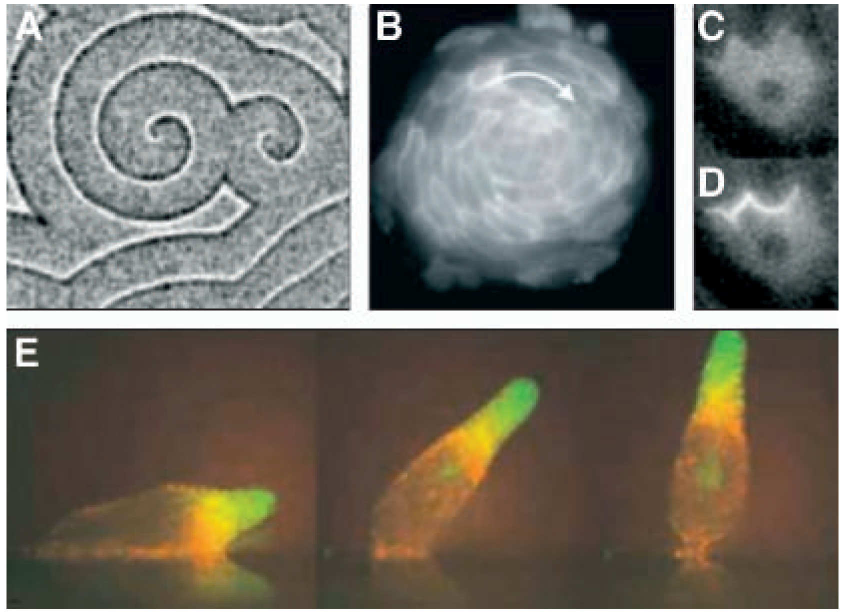
Zwar ließen sich die Grundannahmen des oben geschilderten Modells im Prinzip im konkreten Fall durchaus auch komplett durch Computersimulationen bestätigen, aber wenn man ein Modell nach Art der Mathematiker mit Papier und Bleistift beweisen könne, so Stevens, gebe es keinen Grund, dies nicht zu tun: „Viele höchst komplexe naturwissenschaftliche Probleme lassen sich sicherlich nur mit Hilfe von Simulationen untersuchen. Das Problem:

Manchmal kann man noch nicht einmal die Stabilität des hierzu verwendeten numerischen Codes theoretisch beweisen. Dann muss dieser ausführlich getestet werden.“ Dieser Weg scheint also, wenn man ihn ernst nimmt, nicht weniger aufwändig als der mit Bleistift und Radiergummi.

Balance zwischen zwei Welten halten

Welche biologischen Programme und Mechanismen sich hinter den nun theoretisch postulierten Umkehrraten verstecken, kann Stevens natürlich nicht sagen: Die Biologie ist eine äußerst komplexe Wissenschaft. Schon die korrekte Übersetzung zum Beispiel der Bewegungsvorlieben der Myxokokken in mathematische Formeln führt unter Umständen schnell zu komplexen Systemen aus gekoppelten Differentialgleichungen, die mathematisch schwer in den Griff zu bekommen sind. Daher muss der Gegenstand so weit wie möglich vereinfacht werden. Das allerdings ist alles andere als simpel. Was muss noch in das Myxokokken-Modell, was nicht mehr? Ist zum Beispiel die Modellierung von intimen Details der zellinternen Signalkaskade zur Beschreibung der Zellbewegung nötig – man denke nur an Reaktionen, die die Antwort einer Zelle auf einen äußeren Reiz in Abhängigkeit von einem weiteren verzögern –, oder nicht? Modelle, die so etwas im Falle des Falles nicht berücksichtigen, hätten gegebenenfalls von Anfang an unter einem Geburtsfehler zu leiden.

Hier die richtige Balance zu finden, ist die Aufgabe einer Mathematischen Biologin wie Stevens. Aber sie und ihre Mitarbeiter haben immerhin bewiesen, dass das eingangs angenommene, sehr einfache Modell in der Tat richtig sein kann. „Das muss natürlich nicht bedeuten, dass es zutrifft,“ sagt die Mathematikerin. Aber der positive Befund engt den Kreis der Hypothesen, denen die Biologen nachgehen müssen, doch ein. Dass ihr Modell tatsächlich nah an der Wirklichkeit liegen könnte, zeigen auch Experimente mit *Myxococcus xanthus*-Mutanten, die Wissenschaftler einer Entwicklungsbiologischen Arbeitsgruppe erzeugt haben: In Populationen, die aus „gewöhnlichen“ Bakterien und solchen bestehen, die die Aufforderung zur Umkehr teilweise ignorieren, ändern sich die Wellenlängen der beobachteten Rippenstrukturen – exakt wie prognostiziert. Mehr noch: Die Längen der Wege, die die hungrigen Myxokokken Messungen zufolge im Gewühl zurücklegen, decken sich mit denen, die das mathematische Modell vorhersagt.



Bestimmte Amöbenarten beginnen bei eingeschränktem Nahrungsangebot, einen Botenstoff zu produzieren und sich an Orten dessen höchster Konzentration zu sammeln. Dort bilden sie so genannte „Slugs“, schneckenähnliche Fruchtkörper. Die strenge Herleitung der lange bekannten Chemotaxisgleichung, die der Aggregation der Amöben zugrunde liegt, gab auch der Mathematik neue Impulse.

Abbildung mit freundlicher Genehmigung übernommen von Weijer, C. J. - Vgl. Dorman, D., Vasiev, B. and Weijer, C. J. (2000). Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences 355, 983-991

Die Mathematik entdeckt die Biologie

Erstaunlich: Während Physik und Mathematik gemeinhin als verwandte Disziplinen gelten, die sich seit Jahrhunderten gegenseitig befruchten, scheinen Biologen und Mathematiker in der Vergangenheit – von Ausnahmen abgesehen – eher einen Bogen umeinander gemacht zu haben. Das mag verständlich erscheinen, ist das Phänomen „Leben“ doch derart schillernd, dass es sich der Annäherung durch die „Mutter der Naturwissenschaften“ bislang weitgehend entziehen konnte. Bislang. Denn offenbar haben beide Wissenschaften inzwischen einen Reifegrad erreicht, der das gemeinsame Arbeiten an biologischen Problemen nunmehr ermöglicht. Und davon profitieren beide Seiten. „In der Biologie haben wir es mit Fragestellungen zu tun, die für uns Mathematiker ungewöhnlich sind. Daraus können auch wir ganz neue Impulse für unsere Arbeit schöpfen.“

So trägt die junge Beziehung bereits beeindruckende Früchte: Stevens’ Kollegen in anderen Arbeitsgruppen beschäftigen sich zum Beispiel mit Populationsdynamik – beinahe eine Art „Keimzelle“ der Mathematischen Biologie –, mit der Entwicklung statistischer Verfahren, die bei der Entzifferung großer Genome zur Anwendung kommen, mit der Ausbreitung von Schädlingen und Epidemien und mit dem Wachstum von Bakterienkulturen in Bioreaktoren. Einen großen Stellenwert nimmt auch der rasante Siegeszug der Echtzeitbildverarbeitung in der Biomedizin ein – obwohl hier die äußerst komplexe Mathematik für den Anwender „eher versteckt ist“, so Stevens.

„In der Biologie haben wir es mit Problemen zu tun, die für uns Mathematiker ungewöhnlich sind. Daraus können auch wir ganz neue Impulse für unsere Arbeit schöpfen.“

Foto: Albus

Aber es ist bei weitem nicht immer so, dass nur die Biologie von der Mathematik profitiert. Im Gegenteil: Die rechnerische Modellierung etwa von Erregungsmustern am Herzen, deren mathematische Behandlung mit der Berechnung der Geschwindigkeit von Wellenfronten in inhomogenen Medien zu tun hat, oder etwa die Modellierung des Wachstums von Tumoren in der Nähe von Blutgefäßen kann ihrerseits auch das Methodenarsenal der Mathematik erweitern und zu neuen mathematischen Erkenntnissen beitragen.

Auch hier ein Beispiel aus dem Zettelstapel auf Stevens’ Schreibtisch – das wieder etwas mit der Steuerung von Einzellerbewegungen zu tun hat. Diesmal von Amöben, die bei geringem Nahrungsangebot einen Signalstoff absondern und gleichzeitig beginnen, sich auf die höchste Konzentration dieses Stoffes zuzubewegen. „Eine mathematische Beziehung, die dieses Verhalten beschreibt, die sogenannte ‚Chemotaxisgleichung‘ von Keller und Segel, gibt es bereits seit langem. Sie ist phänomenologisch abgeleitet worden: Es wird ein Konzentrationsgradient eines Botenstoffs angenommen, entlang dessen sich die Einzeller bewegen – das ist eine typisch ‚physikalische‘ Sichtweise. Wir wollten herausfinden, ob man diese Gleichung auch rein mathematisch aus einfachen Grundannahmen ableiten kann“, sagt Stevens.

Im Prinzip klingt die Sache einfach. Der Teufel steckt jedoch auch hier im Detail – in so genannten Nichtlinearitäten, die ins Spiel kommen, weil im Prinzip jede Amöbe die Signalausschüttung aller anderen im Schwarm wahrnehmen könnte. Das bedeutet, dass sich in einem abstrakten Modell, das die realen Verhältnisse richtig nachbilden soll, letztlich alle Elemente des Systems ständig gegenseitig beeinflussen.

Schwarze Löcher in der Zahlenwelt

Mathematisch gesehen führt dies schnell zu miteinander vernetzten, sogenannten „interagierenden stochastischen Vielteilchensystemen“, die es gezielt aufzudröseln galt. Stevens: „Die Crux war die Attraktivität der chemischen Signalmoleküle, die auf Grund des verwendeten mathematischen Formalismus zu sogenannten Singularitäten führen kann“ – also „Schwarzen Löchern“ in der Zahlenwelt. Um die chemotaktische Drift mathematisch in den Griff zu kriegen, mussten also vorhandene mathematische Techniken erweitert werden: Stevens entwickelte dazu ein trickreiches Verfahren, mit dem sie die komplizierten nichtlinearen Interaktionen vereinfachen und dennoch praktisch durch die Hintertür wieder einführen konnte. Für Experten: Stevens’ Werkzeuge, die sie sich zu diesem Zweck aus der mathematischen Toolbox griff, nennen sich „Shadow-Systems“ und „Einfrieren von Nichtlinearitäten“. Mit diesen aus der analytischen Mathematik stammenden Methoden, die Stevens in den stochastischen Ansatz einbaute, konnte sie die nichtlinearen Terme des Modells Schritt für Schritt in einfacher zu handhabende überführen.

Lohn der etwa einjährigen Mühe war eine lückenlose Beweiskette, die nicht nur die Keller-Segel-Gleichung auf eine solide mathematische Grundlage stellt, sondern nicht ganz nebenbei auch das Methodenarsenal der angewandten Mathematik erweitert. „Natürlich suchen wir uns bei unserer Arbeit gern Fragestellungen heraus, von denen wir annehmen, dass sie auch die Mathematik weiterbringen. Das unterscheidet uns von den Kollegen in der Theoretischen Biologie. Ich würde mich selbst auch immer als Mathematikerin bezeichnen“, sagt Stevens. Für sie ist Mathematik mehr als eine Hilfswissenschaft – eher eine Art Kunst.

Dieser Anspruch ist für manchen Biologen oder Mediziner noch gewöhnungsbedürftig: Nicht selten ertönt der Vorwurf, die Beziehungen aus Stevens’ Bleistift gingen nicht detailliert genug auf die komplexen Verhältnisse in lebenden Zellen ein oder seien gar zu abgehoben: Nicht alle Mediziner lassen sich von Computersimulationen beeindrucken, die zeigen, dass sich Tumoren, die in benachbartes Gewebe hineinwuchern, teilweise zurückbilden können, wenn nur bestimmte mathematische Bedingungen erfüllt sind. „Wir wollen nicht mit empirisch arbeitenden Wissenschaftlern konkurrieren“, sagt Stevens, „Mathematik kann keinen Krebs heilen. Aber wir liefern Denkanstöße und geben Hinweise, wo Biologen nach bisher unbeachteten Ursachen für beobachtete Phänomene suchen können.“ Noch gelten Biologen in Mathekursen an den Universitäten als Exoten. Das könnte sich ändern.

Stefan Albus