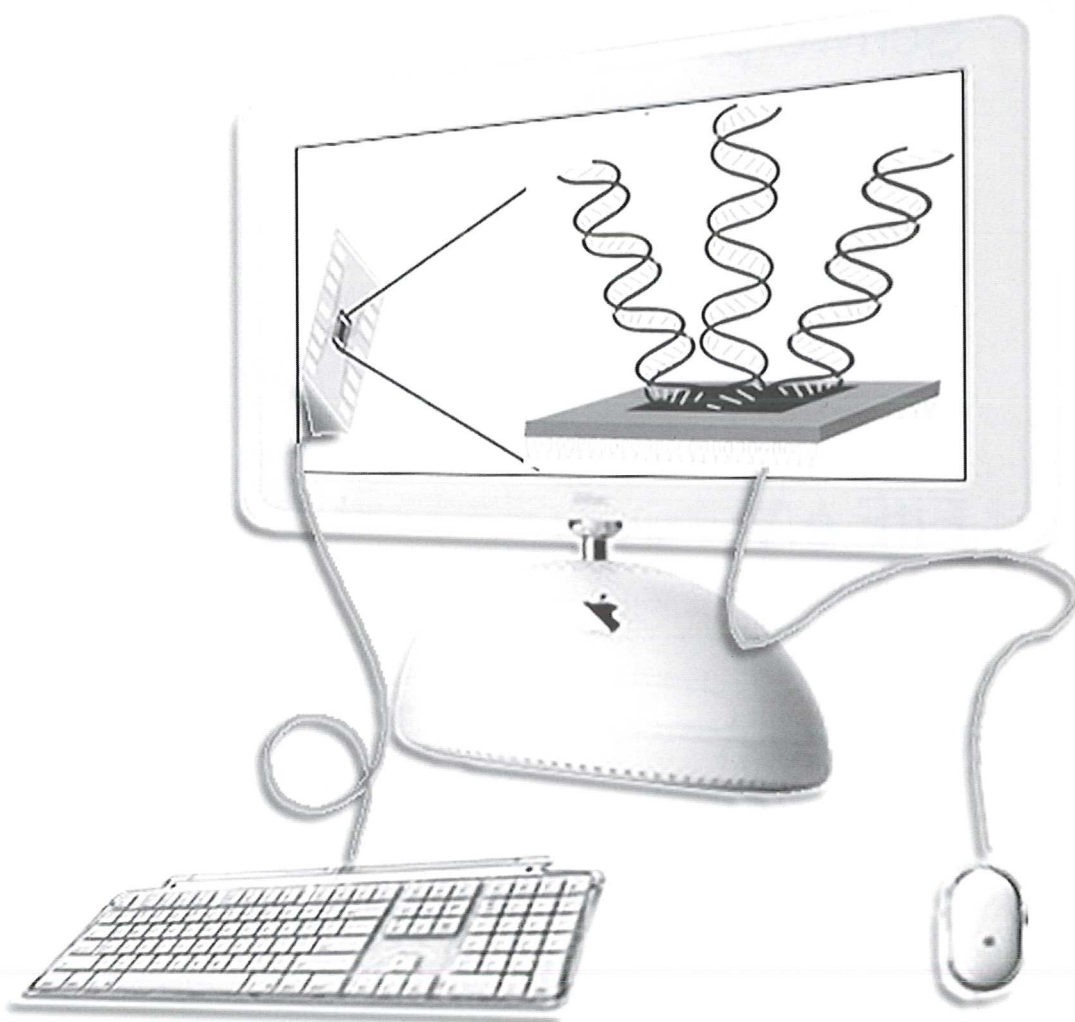


1/2003

März 2003

H 7625

BIOINFORMATIK



ISSN 0938-3476

Inhalt

Editorial

- *Sigrid Schmitz – Editorial Bioinformatik – zwischen Heilsvision und Apokalypse*3

Aktuell

- *Presseerklärung des FIfF zum geplanten Krieg gegen den Irak*5
 ■ *›information‹ is a verb, not a noun – Bericht von einer »Alternativen Anhörung« zum Gesetzesentwurf »Urheberrecht in der Informationsgesellschaft« – Dietmar Kammerer*7
 ■ *Vorankündigung FIfF-Jahrestagung 2003 in Bad Hersfeld*12

Schwerpunkt

»Bioinformatik«

- *Schmökern im Buch des Lebens – Sigrid Schmitz*13
 ■ *Sequenzvergleiche in der Bioinformatik – Uta Bohnbeck*19
 ■ *Biosensoren – Isabella Moser*25
 ■ *Informatik in den Neurowissenschaften – Jutta Kretzberg*30
 ■ *Bio-Informatik einmal anders – Reinhard Keil-Slawik*37
 ■ *Artificial Life-Forschung und neuere Robotik – Jutta Weber*41
 ■ *Bioinformatik: eine interdisziplinäre Wissenschaft – Klaus Fuchs-Kittowski*46
 ■ *Über die Autorinnen und Autoren*51

FIfF e.V.

- *FIfF e.V., Vorstand*52
 ■ *FIfF Adressen*53
 ■ *FIfF Bibliothek*54

Rubriken

- *Kolumne FIfF-Beirat: Marie-Theres Tinnefeld*6
 ■ *Lesen – Neues für den Bücherwurm*10
 ■ *Impressum*55

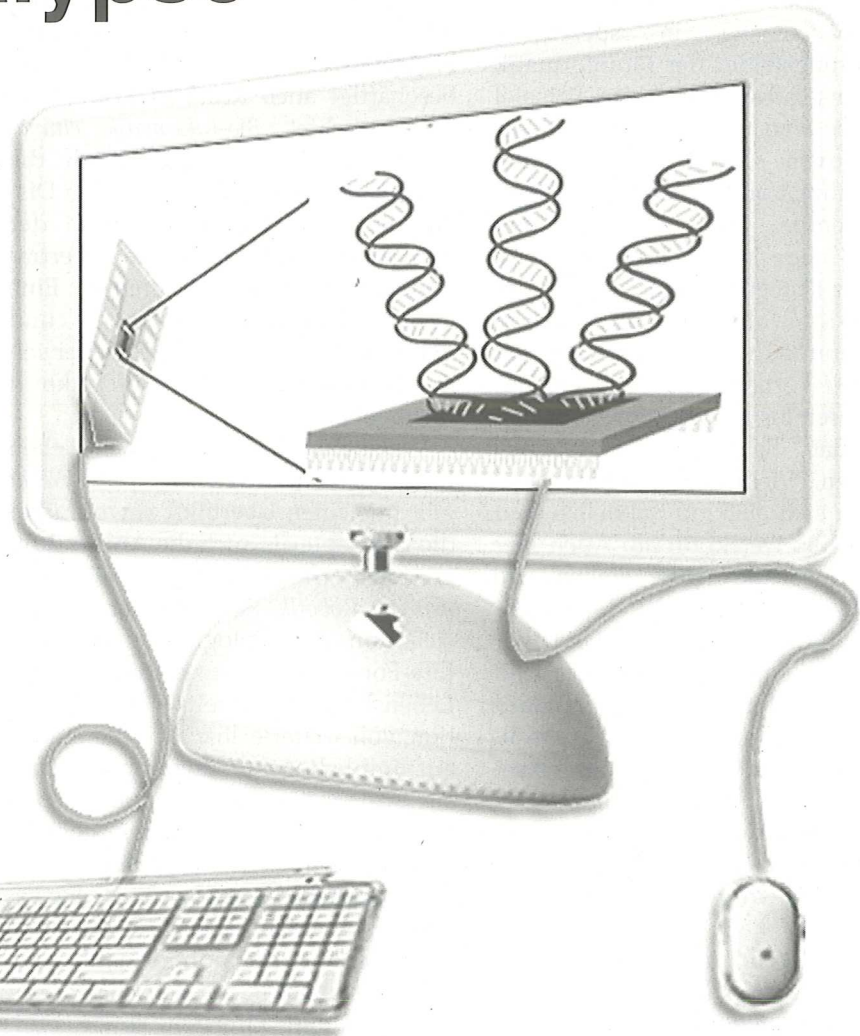
Sigrid Schmitz

Bioinformatik – zwischen Heilsvision und Apokalypse

Mit mehreren Workshops hat die FIFF in den letzten Jahren versucht, etwas Licht in die geheimnisvolle Bruderschaft zwischen Biologie und Informatik zu bringen. Das Gebiet ist weitläufig, reicht es doch von der Analyse der Gene in den Tiefen unserer Zellkerne bis hin zum Einsatz autonomer Roboter-Drohnen in den unendlichen Weiten des Weltalls.

Dieser Schwerpunkt ist der Versuch, für interessierte InformatikerInnen einige Bereiche der Bioinformatik etwas detaillierter zu beleuchten und den Diskussionen zwischen Heilsvision und Apokalypse ein etwas wissenschaftlich fundierteres Futter zu verleihen. Für eine wirkliche interdisziplinäre Auseinandersetzung mit den beiden Disziplinen Biologie und Informatik und mit ihrer besonderen Schnittstellen, der Bioinformatik, ist es notwendig, sich genauer mit den Konzepten und Ansätzen der beiden Partner auseinander zu setzen. Die AutorInnen haben sich daher bemüht, ihr Fachwissen verständlich aufzubereiten, ohne es – wie häufig üblich – zu simplifizieren und damit zu verfälschen. Die Beiträge sollen dabei helfen, um zu verstehen, was möglich ist, was noch nicht möglich ist, was vielleicht möglich sein wird und was wohl (glücklicherweise) nie möglich sein wird.

Die ersten drei Beiträge dieses Heftes behandeln die genetisch-molekularbiologische Ebene der Bioinformatik: Was geschieht eigentlich in der



Zelle und wie werden diese Grundlagen in der Bioinformatik analysiert bzw. angewendet.

Sigrid Schmitz versucht in ihrem Beitrag *Schmökern im Buch des Lebens* etwas tiefer in die biologischen Grundlagen der Zelle einzusteigen und zeigt auf, wie komplex die Zusammenhänge zwischen der DNA, den Genen, den Proteinen und dem Stoffwechsel des Organismus tatsächlich sind. Das klassische Dogma der

Genetik – vom Gen zum Protein – stellt sich heute als eingeschränktes und deterministisches Erklärungskonzept heraus. Zu komplex sind die zellinternen Regulationsmechanismen und zu eng ihre Verbundenheit mit Umwelteinflüssen (bis hinunter zum Gen), um mit einfachen, linearen Übertragungen verstanden zu werden.

Uta Bohnbeck zeigt uns an einigen prägnanten Beispielen auf, wie in der

molekularen Bioinformatik versucht wird, die Gene zu lesen und zu verstehen. Ihr Beitrag über *Sequenzvergleiche in der Bioinformatik* macht die Analyse-Pipeline in Genomprojekten Schritt für Schritt nachvollziehbar. Sequenzierung und Alignment von DNA-Abschnitten mit dem Ziel, Gene zwischen Individuen und Arten zu bestimmen und zu vergleichen, erfordert ganze Sets von informatischen Modellen und Berechnungsverfahren. Hier wird das Zusammenwirken der beiden Disziplinen deutlich.

Einen Einstieg in spezifische Anwendungsfelder der Bioinformatik liefert uns *Isabella Moser* am Beispiel der *Biosensoren*, die heute vielfach zur quantitativen und qualitativen Bestimmung von Körperstoffen eingesetzt werden. Diese Biorekognition soll also neue Messtechniken liefern, sei es für DiabetikerInnen oder in der Alkohol-Kontrolle, sei es aber auch in der Erkennung von Gen-Defekten zur Krankheitsvorhersage. Von Enzymbiosensoren bis hin zu DNA-Sensoren reicht das Feld der eingesetzten Methoden. Vielfältige Möglichkeiten zeichnen sich also zur schnellen und genauen Bio-Detektion ab. Auch hier müssen wir die Frage stellen, wo bleibt die Sicherheit und der Datenschutz dieser Methoden? Und wir müssen im Auge behalten, wie und wann diese Methoden zum Standard der Bio-Vorsorge werden, wo gesellschaftliche Einschlüsse oder Ausschlüsse über deren Finanzierung ansetzen und wann sie drohen, verpflichtend und zur Bio-Kontrolle zu werden (Stichwort genetischer Fingerprintdruck).

Der zweite Teil unserer Reise in die Bioinformatik beschäftigt sich genauer mit den Schnittstellen zwischen Informatik und Gehirn. Welche Möglichkeiten und welche Gefahren liegen in den Bereichen der Neuroinformatik oder der Computational Neuroscience.

Zunächst gibt *Jutta Kretzberg* für die *Informatik in den Neurowissenschaften* einen detaillierten Einstieg, wie die Prozesse der Informationsverarbeitung im Gehirn überhaupt funktionieren. Sie stellt uns für das Anwendungsfeld der Simulationen solcher Prozesse Beispiele vor, für kleine und

größere neuronale Netze bis hin zu Hardwaresimulationen von der Nervenzelle zum Organismus. Sie liefert aber auch die Grundlagen, um die Begrenzungen dieser Ansätze zu sehen und zu erkennen, was simulierbar ist und was nicht beziehungsweise was nicht simulierbar sein wird. Sie ermöglicht einen Einblick in die heutigen Anwendungen des Zusammenschlusses von Informatik und Neurowissenschaften, in positiven ebenso wie in negativen Szenarien.

Die Frage der Übertragung von Informationskonzepten zwischen Neurowissenschaft und Informatik beschäftigt auch *Reinhard Keil-Slawik*. Er betrachtet *Bio-Informatik einmal anders* und hinterfragt kritisch die Informationskonzepte der beiden Disziplinen. Vor dem Hintergrund der Evolutionstheorie sind die Übertragungsmöglichkeiten begrenzt. Eine selbst-evolvierende, intelligente und autonome Maschine wird es daher seiner Meinung nach auch in Zukunft nicht geben.

Versucht wird es aber doch, Leben in Maschinen zu kreieren. *Jutta Weber* gibt uns einen Überblick sowohl über die Konzepte als auch die Anwendungen der *Artificial Life-Forschung und neueren Robotik*. Sie stellt heraus, wie sich von der Biologie zur Artificial Life-Forschung unausgesprochen der Lebensbegriff wandelt, sich Information von Materie löst und Emergenz auf simple Regeln reduziert wird. Und sie ordnet die Szenarien der neuen Robotik in diese Versuche, Schöpfer künstlichen Lebens zu spielen, ein.

Abschließend gibt *Klaus Fuchs-Kittowski* einen Überblick über die Besonderheit der Bioinformatik: eine interdisziplinäre Wissenschaft mit Chancen und Grenzen sowie ethischen Aspekten. Er macht noch einmal deutlich, welche besonderen Anforderungen die Interdisziplinarität der Bioinformatik an die beteiligten WissenschaftlerInnen stellt, welche Chancen in diesen Ansätzen liegen, aber auch welche ethischen Forderungen für die weitere Entwicklung der Bioinformatik aufzustellen sind, um Menschenrechte und Menschenwürde zu wahren.

Forum InformatikerInnen für Frieden und gesellschaftliche Verantwortung (FIFF e.V.)

Presseerklärung

zum geplanten Krieg gegen den Irak

»... but he's our sonofabitch«

Ein Hundesohn, aber der eigene: Das war der Präsident des Irak noch im Krieg gegen den Iran, trotz des Einsatzes von C-Waffen gegen die kurdische Bevölkerung. Diese und andere Waffen oder die Technik zu ihrer Herstellung hatten ihm europäische Staaten und die USA geliefert. Erst nach der gewaltsamen, siebenmonatigen Annexion Kuwaits änderte sich die Einstellung gegenüber Saddam Hussein, und jetzt – 12 Jahre später – wollen die früheren Freunde ganz uneigennützig den Irak entwaffnen und u.a. die Resolution 1441 und ihre Vorläuferin 687 mit Gewalt durchsetzen.

Wann wären die UN und mit ihnen die USA je so energisch bemüht gewesen, UN-Resolutionen im Sinne der Menschenrechte umzusetzen?

Dass es den USA um die Verteidigung humaner Werte wie Demokratie, Rechtsstaatlichkeit, Sicherheit ginge, ist heuchlerisch. Dazu unterstützen sie zu viele undemokratische Regime in aller Welt, ohne auf die Durchsetzung der Menschenrechte zu achten, solange sich die Machthaber als willfährig erweisen. Wie gut die USA ihre Sonsofbitches kontrollie-

ren, haben zahlreiche Diktaturen beispielsweise in Lateinamerika gezeigt. Die Folgen eines Kriegs gegen den Irak aber werden sie nicht kontrollieren können.

Das ist nicht die neue Weltordnung, die wir wollen!

Die Welt hat sich lange nicht dafür interessiert, wie in Entwicklungsländern das Elend und in islamischen Staaten der religiöse Fanatismus um sich griffen. Warum sollten jetzt die Mitglieder der UN Bushs Führungsanspruch und seine Ignoranz, die internationale Politik betreffend, mit tragen? Wie viel Kompetenz kann man einem Präsidenten zutrauen, der seine politischen Entscheidungen zunehmend von religiösen Wertvorstellungen leiten lässt, der ankündigte, das Attentat auf das World Trade Center mit einem Kreuzzug zu beantworten und sich nach Belieben von den UN distanziert? Und wo ist die nachweisbare Verbindung zwischen Saddam Hussein und El Quaida? Wo sind die Beweise für eine akute Bedrohung?

Saddam Hussein und die gefangenen Mitglieder der El Quaida gehören vor den internationalen Strafgerichtshof. Genau das aber können die USA kaum fordern, weil sie selbst ihn radikal ablehnen.

Das völkerrechtliche Gewaltverbot verbietet nicht nur die Anwendung, sondern auch die Androhung militärischer Gewalt gegen Staaten. Krieg ist die untaugliche Alternative zu schwierigen Verhandlungen, die allen Beteiligten Gelegenheit geben, ihre eigenen Interessen zu vertreten und in Kompromissen gegen die der anderen abzuwägen, eigene Zugeständnisse gegen die anderer einzutauschen. Es sind langwierige Prozesse, die Vertrauen schaffen, in Abkommen münden und durchsetzbar sein können, weil alle daran mitgewirkt haben. Die Europäische Union müht sich beharrlich, wenn auch nicht immer erfolgreich, diesen Weg zu gehen. Es ist zu wünschen, dass sie eine gemeinsame Position zum Irak-Krieg finden wird, auch wenn kaum zu erwarten ist, dass ein Präsident Bush darin eine Alternative zu seinem rücksichtslosen Hege-monialanspruch erkennt.

Wir lehnen diesen Krieg ab! Technische und wirtschaftliche Überlegenheit darf nicht dazu führen, dass die diplomatischen Mittel vorzeitig aufgegeben werden. Waffenüberlegenheit legitimiert auch keinen Präventivkrieg.

Bremen, den 5. Februar 2003

**Der Vorstand des Forum InformatikerInnen für
Frieden und gesellschaftliche Verantwortung e.V.**

F...I...f...F... Beirat

Marie-Theres Tinnefeld

Fragen der Zivilcourage und der Menschenrechte

Zivilcourage als »Mut zum eigenen Entschluss und zur eigenen Verantwortung« ist eine rare Tugend. In seinen Aufzeichnungen »Geschichte eines Deutschen« erinnert sich der spätere Journalist und Historiker Sebastian Haffner daran, wie Berlin in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts aus Mangel an Zivilcourage in der Bevölkerung von einer weltoffenen Metropole zum Machtzentrum des Rassismus und der Gewalt mutierte. Und er sieht einen wesentlichen Grund für diese Entwicklung darin, dass vielen deutschen Bürgerinnen und Bürgern die Fähigkeit fehlte, zu Persönlichkeiten zu werden. Aus diesem Grund hätten sie ohne großen Widerstand jegliche Initiative an die Machthabenden abgegeben, viele hätten sich im Namen der faschistische Ideologie nahezu aller menschlichen Eigenschaften entledigen können.

Haffner zeigt das Politische im Privaten wie ich es in sehr früher Kindheit und später in den Berichten von Verwandten und Freunden gesehen habe, die ihren schweren Weg durch die Konzentrationslager überlebt hatten. Es handelte sich dabei um Menschen, die aufgrund von »Rassengesetzen« gedemütigt und rechtlos gestellt worden waren, weil ihnen ein bestimmtes Merkmal wie das der arischen Herkunft fehlte. Ähnliches hatten diejenigen erfahren, die sich mit Zivilcourage für die Entrechteten eingesetzt haben. Ihnen allen wurden »menschliche Bedingungen« verweigert. Heute sind sie unsere besonderen Wegweiser. Diejenigen, die Widerstand geleistet haben, haben gezeigt, wie wir uns in

schlimmen Notfällen zu verhalten haben, in denen die Achtung der Menschenwürde auf dem Spiel steht.

Dieser Gedanke findet sich in der Europäischen Menschenrechtskonvention von 1950 wieder. Es ist sicher nicht zufällig, dass in der Konvention der Begriff Menschenwürde nur in »negativer« Form vorkommt: im Verbot der Folter, der unmenschlichen erniedrigenden Strafe und Behandlung. Ein ähnlicher Gedanke findet sich bei Avishai Margalit. Dass sich die Menschenwürde nicht positiv abstrakt, sondern nur negativ in der Form der Demütigung umschreiben lässt, ist eine Grundthese seiner »Politik der Würde – Über Achtung und Verachtung« (1991). Angeführt sei hier der entsprechende Grundgedanke im europäischen Datenschutzrecht, wonach Menschenwürde und Freiheit das Leben aller prägen sollen, ohne Rücksicht auf bestimmte Eigenschaften wie etwa rassische oder ethnische Merkmale, politische Meinungen, religiöse oder philosophische Überzeugungen, individuelle gesundheitliche oder sexuelle Eigenheiten, also Merkmale, um deretwillen Menschen immer wieder willkürlich behandelt bzw. diskriminiert worden sind und werden. Mit dem grundsätzlichen Verbot einer Verarbeitung dieser sensiblen Daten (Art. 8 Abs. 1 EG-Datenschutzrichtlinie) ist nicht ein Absehen von den besonderen Merkmalen gemeint, aus denen Menschen als Europäer, Deutsche, Katholiken, Protestanten, Juden oder Muslime usw.

ihre Identität beziehen. Es ist die Aufforderung, den Anspruch auf Verschiedenheit und Anderssein des Einzelnen anzuerkennen und zu gewährleisten. Dabei ist die Frage aufzuwerfen, inwieweit die Achtung Anderer private Räume und die Wahrnehmung eigener Lebensinhalte voraussetzt.

Faschistische, kommunistische Staaten oder fanatisierte Gläubige stehen für gewaltbereite Kollektive und für ein Leben ohne Privatheit. Haffner betont in seinen Erinnerungen die Begabung der Franzosen und Engländer zum »persönlichen Leben und persönlichen Glück«, die ungleich stärker ausgeprägt sei als die vieler Deutscher. Gemeint sind u.a. unerschöpfliche Quellen von »Hobbys«, die Raum für die Entfaltung der eigenen Persönlichkeit bieten. Er weist etwa auf die Engländer, die aus dem Umgang mit ihren Gärten ein großes Maß an Freiheit gezogen hätten. Es ist deshalb eben nicht zufällig, dass Hitler solche privaten Orte für seine Ideologien zu instrumentalisieren versuchte. Von der persönlichkeitsbildenden Kraft solcher privaten Inseln berichtet die Geschichte der Kleingärten mitten in Warschau. Die Nutzgärten entwickelten sich zu Schlupfwinkeln des Privatlebens, die die Eigentümer von innen heraus ermutigten, sie gegen »militärische Durchmarschpläne« des Generals Jaruzelski zu verteidigen. Diese Geschichte ist einmalig. An dem Punkt, an dem den Betroffenen die Aushöhlung ihrer Person bewusst wurde schlossen sie sich zusammen und entwickelten unter Lebensgefahr Zivilcourage.

Ich wünsche allen FIFFerlingen, dass sie weiter furchtlos auf ihrem Posten Menschen- und Bürgerrechte verteidigen, die noch immer die besten Garanten der inneren Sicherheit sind. Das Leben in sozialen Kontexten ist zwar immer und besonders unter terroristischer Bedrohung mit sozialer Beobachtung und Kontrolle verbunden. Wenn es aber zur Regel wird, private Räume heimlich zu überwachen, dann entsteht eine panoptische Gesellschaft, in der sich weder Freiheit noch Zivilcourage entwickeln können.

Zu diesem Thema siehe auch den Veranstaltungshinweis *Privatheit und Garten*.

Dietmar Kammerer

›information‹ is a verb, not a noun

Bericht von einer »Alternativen Anhörung«¹ zum Gesetzesentwurf »Urheberrecht in der Informationsgesellschaft«

Der vorliegende Gesetzesentwurf – ebenso die zugrundeliegende EU-Richtlinie 2001/29/EG – entspricht den gesellschaftlichen Bedürfnissen an ein modernes Urheberrecht nicht. Trotz gegenteiliger Beteuerungen von Seiten der EU-Kommission und der Bundesregierung wird der Interessenausgleich verfehlt, den man von einem Gesetzgeber erwarten muß. In der jetzigen Form des Entwurfes wird die digitale Privatkopie abgeschafft. Im Internet sollen die heutigen Nutzungsfreiheiten für Bildung, Bibliotheken und die Allgemeinheit überhaupt nicht mehr gelten. Medienkonzerne erhalten stattdessen einen Freibrief ausgestellt: sie können mit Kopierschutz und anderen technischen Maßnahmen kontrollieren, wie Information genutzt wird. Um die Stimme gegen die mächtige Gerätehersteller- und Rechteverwerterlobby zu erheben, hat die Initiative privatkopie.net² eine »alternative Anhörung« ausgerichtet – ein Beitrag, um die vom Gesetzgeber (noch) nicht gewollte kontroverse Diskussion voranzubringen. Hier also ein Bericht von der Veranstaltung...

In ihrer Einleitung erinnerte Jeanette Hoffmann vom Wissenschaftszentrum Berlin daran, dass die Bundesregierung eine kontroverse Debatte über den Gesetzesentwurf mit allen Mitteln vermeiden wollte, um möglichst rasch und ungehindert zu einem Abschluss zu kommen. Aber genau diese Diskussion über die »dramatisch mislungene« Gesetzesnovelle zum Urheberrecht

berreicht solle diese alternative Anhörung voranbringen.

Dirk Günnewig, Mathematiker der Universität Dortmund, gab zuerst einen Überblick über »Digital Rights Management« (DRM), seine Ziele sowie seine technischen und rechtlichen Bestandteile. Ziel aller DRM-Systeme ist »die vollautomatische Bestellung und Auslieferung digitaler Güter von Medienkonzernen an ihre Kunden«. Das System soll dabei illegale bzw. unerwünschte Handlungen unterbinden. Die Nutzungsmöglichkeiten eines Musikstückes, Bildes, Textes usw. werden für den Kunden so eingeschränkt; auch das Nutzungsrecht selbst kann zeitlich eingegrenzt werden, so dass sich die digitalen Güter nach Ablauf einer gewissen Frist selbst vernichten. DRM ist dabei typischerweise so angelegt, dass es im Hintergrund wirkt: der Nutzer selbst soll möglichst wenig davon mitbekommen.

DRM ist ein Sammelbegriff für verschiedene technische und rechtliche Maßnahmen, die Kopierschutz, Wasserzeichen, Rechte- und Regelverwaltung, Steuerungsdateien usw. umfassen können. DRM kann etwa durch Steuerungsdateien dafür sorgen, dass ein digitales Werkstück an sein Abspielgerät gebunden bleibt: dann kann es nicht ausgeliehen werden, bzw. müsste zuvor auf dem eigenen Rechner (oder anderer Hardware) gelöscht werden. Technisch ist DRM wie ein Container mit einer mehrschichtigen Hülle aufgebaut. Verschiedene Verschlüsselungsmechanismen schützen den eigentlichen Inhalt vor unbefugtem Zugriff, digitale Wasser- oder andere Kennzeichen identifizieren und authentifizieren das Werk auch über mehrere Transformationen. So sollen digitale Wasserzeichen in Bildern sich auch erhalten, wenn das

Bild ausgedruckt und wieder eingescannt wird.

Jedoch sind trotz aller technischen Schutzmaßnahmen Allzweckcomputer für DRM immer noch gefährlich, denn eine technische Umgehung der Schutzmaßnahmen wird auf ihnen immer möglich bleiben. Deshalb setzt die Rechteindustrie neben dem technischen auch auf rechtlichen Schutz. In Nutzungsverträgen werden die Endnutzer nicht nur verpflichtet, bestimmte unerwünschte Handlungen zu unterlassen. Beim Windows Media Player ging Microsoft sogar so weit, dass die Nutzer sich verpflichten mussten, automatischen Updates des Players auch ohne ihr Wissen oder ihre spezifische Einwilligung zustimmen zu müssen.

Dirk Günnewig bezeichnet DRM deshalb lieber als »Digital Restrictions Management«, da es hauptsächlich den Medienkonzernen dazu dient, einseitig die Nutzungsbedingungen festzulegen. Nur ein reguliertes DRM kann ein »RechteManagement« sein: wenn beide Seiten, Rechteinhaber und Nutzer, zu ihrem Recht kommen.

Andreas Bogk vom Chaos Computer Club erläuterte, wie DRM die Möglichkeiten des Programmierens und Forschens einschränkt. Der »Digital Millennium Copyright Act« (DMCA) ahndet technische Umgehungen von DRM genauso wie Urheberrechtsverletzungen. Ein einfaches Beispiel für DRM ist der Regionalcode einer DVD, der mit dem Gerätecode übereinstimmen muss: so können DVDs nur in den Ländern abgespielt werden, in denen sie auch gekauft wurden. Auch der Inhalt einer jeden DVD ist verschlüsselt, nur gegen Lizenzgebühren gibt das DVD-Industriekonsortium einem Geräte- oder Softwarehersteller die passenden Schlüssel zur Decodierung. Das bedeutet, wie Bogk weiter

1. Die Veranstaltung fand am 23.01.2003 im Kinosaal der Humboldt-Universität zu Berlin statt. Die »Alternative Anhörung« wurde veranstaltet von Initiative privatkopie.net, Chaos Computer Club, Arbeitsgruppe »Informatik und Gesellschaft« der Humboldt-Universität, Netzwerk Neue Medien und mikro/Wizards of OS. Ermöglicht wurde sie durch die Unterstützung von Deutscher Bibliotheksverband, ver.di, FIFF und Grüne Jugend.
2. Umfängliche Informationen (vers. Gutachten, Petition, Chronologie, Quellen, ...) sind auf der Website <http://www.privatkopie.net> versammelt.

ausführte, dass man legal erworbene DVDs nicht auf einem Gerät seiner Wahl abspielen kann – etwa auf einem Rechner mit einem Linux-System. Dazu benötigt man ein DeCSS (De-»Content Scrambling System«), das nichts weiter tut, als die gekaufte DVD zu entschlüsseln, also abspielbar zu machen, aber als Umgehung einer »wirksamen technischen Maßnahme« auch in Deutschland demnächst unter Strafandrohung fallen wird.

Auch das Programmieren und die Fortbildung werde eingeschränkt, z.B. dürfe die Checksumme eines Personalausweises nicht mehr erklärt werden, da die Eingabe einer gültigen Personalausweisnummer in vielen Internetseiten, die nicht für Jugendliche gedacht sind, eine Eingangshürde darstelle. Genauso dürften bestimmte Bugfixes für Linuxsysteme aus urheberrechtlichen Gründen dann nicht mehr dokumentiert werden.

An dieser Stelle warf Volker Grassmuck ein, dass die Definition von »Wirksamkeit« im Gesetzestext tautologisch sei. Auch das von der Medienindustrie viel beklagte angebliche »mangelnde Unrechtsbewußtsein« der Nutzer sah Grassmuck nicht, vielmehr ein »mangelndes Rechtsbewußtsein«. Viele Nutzer wüssten gar nicht um ihre Rechte.

Till Kreutzer vom Institut für Rechtsfragen der Open Source Software (ifrOSS) stellte die Frage: Was bedeutet und wem soll das Urheberrecht dienen? – Das Urheberrecht ist für Kreutzer die »Magna Charta« der Informationsgesellschaft. Es kann sich in zwei Richtungen entwickeln: (1) als Investitionsschutz: wenn es einzig zum Schutz von Investitionen eingesetzt wird, bedeutet dies einen Paradigmenwechsel, denn ursprünglich hatte das Urheberrecht eine Vermittlungsfunktion zwischen den Rechten und Interessen der Urheber und der Nutzer. Ein solch einseitig verzerrtes Urheberrecht wird das Wissen kanalisieren, anstatt es zu verbreiten. Mit der zunehmenden Kontrolle der Inhalte wird weniger Freiheit der Nutzer einhergehen. Dabei ist es ein Fehler, dass die grossen Medienkonzerne »mehr Rechte« mit »mehr Gewinn«

gleichsetzen: Kreutzer führte als Gegenbeispiele Napster und Linux an, die ohne Rechtekontrolle auch ökonomische Erfolgsmodelle seien (bzw. sein könnten). (2) als Vermittler: Durch Schrankenbestimmungen werden die Rechte beider Seiten, Urheber und Nutzer, ausbalanciert. Nicht nur Verbraucherschützer, Lehrende, Forschende, Bibliotheken usw., sondern auch das Bundesverfassungsgericht haben die Wichtigkeit dieser Schrankenbestimmungen erkannt. Auch im vorliegenden Gesetzesentwurf sind weiterhin solche Schranken vorgesehen. Kreutzer findet das so erwähnens- wie lobenswert: andere EU-Staaten sind da wesentlich restriktiver. Zwei Kritikpunkte wollte der Redner jedoch besonders hervorheben. Zum einen sieht er das Verhältnis von DRM und der so genannten »Privatkopierschranke« als unausgeglichen an. Die Klagen der Musik- oder Filmindustrie (»Copy kills Music«) seien seit 50 Jahren (Einführung der Tonbänder) bzw. 20 Jahren (Einführung von VHS) dieselben. Trotz der Kopiermöglichkeiten seien weder die Film- noch die Musikindustrie ausgestorben. Die faktische Abschaffung der Privatkopie bedeute, dass man weder eine CD fürs Autoradio, noch (bei digitalem Fernsehen, das sich als Standard durchsetzen wird) eine TV-Aufzeichnung in Zukunft machen könne. Solange der Vorrang des Kopierschutzes für alle Online-Angebote gelte, überlasse man alles faktisch der Willkür der Rechtsindustrie (die dann ihren Namen zu Recht trägt: sie verwaltet ihre Rechte am Inhalt und unsere, die der Nutzer). Und das ausgerechnet in der »Informationsgesellschaft«. Zum anderen werden durch das Gesetz die Konsumenten als Rechtsbrecher und »Piraten« gebrandmarkt. Dabei seien sie es, die auf der Verliererseite stehen: Verbraucher, Bibliotheken und Wissenschaftler werden künftig weniger für mehr Geld kriegen. Kreutzer schloss mit einem Appell: »Das Grundnahrungsmittel der Informationsgesellschaft darf nicht verknappt und verteuert werden!«

Volker Grassmuck stellte im Anschluss die Frage, ob das Gesetz überhaupt verträglich sei mit der in

der Verfassung garantierten Informationsfreiheit (Art. 5 GG) bzw. der Sozialbindung allen Eigentums (Art. 14 Abs.2 GG). War im alten Urheberrecht die Erlaubnis der Privatkopie nichts weiter als ein »Mangel«? (Weil man das private Kopieren im analogen Bereich sowieso nicht verhindern konnte...). Till Kreutzer erwiderte, dass es genau diese Fragen seien, die unter Rechtssxperten sehr umstritten sind. Er gab zu bedenken, dass der Status der »Informationsfreiheit« unsicher sei. Sie sei jedenfalls nicht so gesichert wie etwa die Garantie der »Meinungsfreiheit«. Generell muss das Urheberrecht eine Balance herstellen zwischen den Nutzern und den Rechteinhabern. Es gebe jedoch auch weitere Schranken, zum Beispiel in der Verbindung mit der Kunstfreiheit. Immer erlaubt seien Inhaltsauszüge, abgewandelte Fassungen, Parodien, etc.

Aus dem Publikum kam der Einwurf eines Vertreters der VG Wort, der daran erinnerte, dass die Kampagne gegen die Vervielfältigung nicht von den Urhebern geführt werde, sondern erstens von den Geräteherstellern³, und zweitens von der Rechteinindustrie, die sich beide gegen das pauschale System der Vergütung wehren. Die eigentlichen Urheber, die Autoren, Texter und Komponisten, werden durch ein »buy out« meistens von der Verwertung ihrer eigenen Werke ausgeschlossen. Die Kreativen hätten ihre Rechte längst zwangsweise an die Industrie abzutreten.

Till Kreutzer bestätigte diese wichtige Unterscheidung zwischen »Urhebern« und »Rechteinhabern«. Anders als die VG Wort habe jedoch die GEMA ihr Einverständnis mit dem vorliegenden Gesetz bekannt gegeben. Die Verwertungsgesellschaften selbst seien immerhin Mischgebilde, aus Vertretern der Urheber und der Rechteinindustrie.

Jeanette Hoffmann stellte die Frage, wie realistisch die technische Umsetzung von DRM sei. Dirk Günnewig war der Auffassung, dass es technisch immer möglich sein werde, DRM auf Softwarebasis zu umgehen, außer Kraft setzen zu können – nur

3. die neben anderen im Branchenverband BITKOM organisiert sind

werde es illegal. Allerdings sei eine Hardwarelösung wie TCPA eine viel weitreichenderer Schutz. Till Kreutzer bestätigte diese Ansicht und ergänzte, dass die Tatsache, dass ein Gesetz und ein rechtlicher Schutz von DRM nötig sei, schon beweise, dass die Industrie der Technik allein nicht vertraue. Die Strafandrohung sei der letzte Schutzwall, Technik und Recht schützen einander. Er gab zu bedenken, dass laut Entwurfstext nur »technisch wirksame Maßnahmen« geschützt seien – wenn das System jedoch geknackt wird, ist seine »Unwirksamkeit« dann nicht bewiesen?

Bernd Lutterbeck, Professor für Informatik und Gesellschaft der Technischen Universität Berlin, machte an einem praktischen Beispiel deutlich, dass der vorliegende Entwurf auch ökonomisch in die völlig falsche Richtung gehe. Er zitierte ein besonders anschaulichen Fall, den er in der London Times gefunden habe. Zum Geburtstag der Queen Mom habe ihr die Londoner Bevölkerung das berühmte Ständchen »Happy Birthday to You« gesungen. Die Rechte für dieses Lied, das vor mehr als hundertfünfzig Jahren komponiert wurde, liegen bei Time Warner, die für diese Aufführung prompt Lizenzgebühren verlangten. Anhand dieses Beispiels, und des Aufwandes, den er betreiben musste, um wiederum von der London Times die Rechte, den Artikel kopieren und zitieren zu dürfen, zu bekommen, machte Bernd Lutterbeck seine Schlussfolgerung sehr deutlich: »Wir müssen nicht juristisch, sondern ökonomisch an das Urheberrecht herangehen. Wir können uns das System nicht mehr leisten.«

Er schlug vor, gleich auf die EU-Ebene zurückzugehen. Die Richtlinie sei keinesfalls »in Stein gemeißelt«. Manche Stimmen behaupteten sogar, die EU-Richtlinie selbst verstoße gegen geltendes europäisches Recht. Er kündigte an, zusammen mit anderen Experten (z.B. Rainer Kuhlen) eine Charta der Informationsgesellschaft zu erarbeiten.

Annette Mühlberg, Leiterin des Referats Neue Medien und eGovernment beim ver.di-Bundesvorstand, sprach in

ihrem Beitrag von den gesellschaftlichen Auswirkungen der Umsetzung des Gesetzentwurfs, und davon, wie die Bundesregierung mit diesem Vorhaben ihre eigenen politischen Leitlinien konterkariere. »Bei DRM handelt es sich nicht um Rechte der Bürgerinnen und Bürger in der von uns neu zu gestaltenden Online Welt, sondern um Hürden und Hindernisse, die den Bürgern bei der Nutzung des von ihnen erworbenen Eigentums eingebaut werden sollen.« Sie erinnerte daran, dass Gesellschaft schon immer Wissensgesellschaft war. »Technischer Fortschritt hing davon ab, dass allgemeine und spezielle Kenntnisse in der Ausbildung, in Schulen und Hochschulen erworben und in der Gesellschaft verbreitet wurden. Regionen, die über eine hohe Wissensdichte verfügten, führten auch in der technischen und wirtschaftlichen Entwicklung.

Gesellschaft war auch schon immer Kultargesellschaft: Nationale Identität, kulturelle Eigenarten beruhen auf geteilten Beständen an Literatur, Musik und Tradition. Und die demokratische Gesellschaft beruhe überdies darauf, dass Wissenserwerb und kulturelle Ausbildung tendenziell allen zur Verfügung stehen.« Gerade die neuen Kommunikationstechnologien eröffneten die große Chance, unserer gemeinsamen Tradition einen zukunftsweisenden Impuls zu geben, so Mühlberg weiter. »Demokratie, Allgemeinwohl und das Internet passen doch wunderbar zusammen.«

Statt eines zukunftsweisenden Entwurfs sah Mühlberg jedoch nur Rückschritte und Einschnitte im Gesetzesentwurf angelegt: »Was also passiert durch das neue Urheberrecht mit unserer Online-Welt? Es bedeutet die Kastrierung ihrer Potentiale. Statt den Grundstein für eine moderne Infrastruktur einer demokratischen Wissensgesellschaft (von lokaler und globaler Reichweite) zu legen, torpediert dieses neue Recht sogar die Grundideen der alten Infrastruktur. Öffentlichen Bibliotheken wird möglicherweise der Todesstoß versetzt, indem man sie gesetzlich zur Immobilität verdonnert. Während mit e-Government sogar für die Verwaltung der Slogan gilt »Nicht der Bürger kommt

zur Verwaltung, sondern die Verwaltung kommt zum Bürger« (auf Basis des Netzes), sollen ausgerechnet Bibliotheken ihren Mitgliedern keinen digitalen Service anbieten dürfen – außer: sie würden Einzelverträge mit den Anbietern abschließen.«

Mühlberg beschrieb die unerwünschten Konsequenzen, sollte der Entwurf in Gesetzesform gegossen werden: »Weg von der Pauschalvergütung, hin zu einem System, das jede kleine – und große – Stadtbibliothek in die Knie zwingen würde, weil diese eine solche Flut von Einzelverträgen weder organisatorisch, personell noch finanziell leisten könnten. Und dass angesichts der Lage kommunaler Haushalte eher mit weiteren Kürzungen als mit Aufstockungen der Finanzmittel für Bibliotheken zu rechnen ist, ist wohl sonnenklar.« Mühlberg schloss mit einem Appell an die Gesetzgeber und der Forderung nach einem Moratorium.⁴

Abschlussredner der Veranstaltung war der Mitbegründer der »Electronic Frontier Foundation« und Verfasser der »Declaration of Independence of Cyberspace«, John Perry Barlow.

Er bedankte sich für die Einladung und erinnert sich an seinen ersten Besuch 1968 in Berlin. Damals schien es ihm, als sei der Ostblock das Äußerste an Kontrolle der Gedanken und der wirtschaftlichen Vorgänge. Jetzt sieht er einen ähnlichen, wenn nicht schlimmeren »privaten Totalitarismus« in den USA am Werk, deren Wahrnehmung unter einer »Realitätsverzerrung« leide. Tatsächlich fühle er sich in Deutschland freier als in den USA, was ihm selbst zu denken gebe.

DRM nennt Barlow »Political Rights Management«, ein System zur Kontrolle der Gedanken, das »in der Geschichte der Menschheit ohne Vorbild« sei. Er bleibe zwar weiterhin »vorsichtig optimistisch«, was die

4. Diese Moratoriumsforderung, die auch den zuständigen Ausschüssen des Bundestages zugeleitet wurde, findet sich unter http://www.privatkopie.net/files/Stellungnahme_privatkopie.pdf und ist eine gemeinsame Stellungnahme von privatkopie.net, Chaos Computer Club, Grüne Jugend, Netzwerk Neue Medien, LinuxTag e.V., ODEM.org, mikro e.V., FoeBuD e.V., I.D.I. Verband e.V., FITUG e.V., FIFF e.V.

Möglichkeit angehe, den menschlichen Geist zu kontrollieren. Das Internet und der PC allerdings werden, so fürchtet er, so in ihrer technischen Struktur grundlegend verändert werden, dass die Konsequenzen nicht mehr rückgängig gemacht werden könnten. Sie würden dann zu »Gefängnissen des menschlichen Geistes«. Eine Gesellschaft, die all ihr Wissen, ihre Kultur, und ihre Kreativität verschlüsselt in Krypto-Basen ablege, vergehe sich an zukünftigen Generationen, denen es dadurch unmöglich gemacht wird, sich über

ihre kulturelle Vergangenheit kundig machen zu können. Dabei hätten wir die Mittel, Wissen für alle zugänglich zu machen. Nur verzichteten wir darauf, aus kurzfristigen Profitgründen für einige wenige.

Es hätte seiner eigenen Band, den »Grateful Dead« keineswegs geschadet, dass sie es ihren Fans erlaubten, die Live-Konzerte mitzuschneiden. Im Gegenteil wären die Band und ihre Songs dadurch viel bekannter geworden, und der Absatz von regulären LPs wäre stark gesteigert worden. Musiker wollten zu allererst ihre

Songs verbreiten, bekannter machen, nur die Rechteindustrie wolle zuerst und einzig Gewinne machen.

Er sei nicht generell gegen »Closed Source«, nur gegen ein »Closed Source Universe«, wo die Alternativen, einen Inhalt (Software, Musik, Text, Film) frei oder nur eingeschränkt zur Verfügung zu stellen, nicht mehr gegeben sei:

»Information is a verb, not a noun. It cannot be turned into 'content'.«

Lesen *Neues für den Bücherwurm – kurz belichtet*

Frieder Otto Wolf

Radikale Philosophie. Aufklärung und Befreiung in der neuen Zeit.

Münster: Westfälisches Dampfboot, 2002 – 286 Seiten,
Paperback, 24,80 Euro

»Radikale Philosophie stellt sich der Frage, was es denn angesichts der unerhörten weltweiten Polarisierung von Macht, wie sie sich seit dem Ende der 1970er Jahre vollzogen hat, überhaupt noch bedeuten kann, dass 'alle Menschen Philosophinnen und Philosophen sind'.« (S. 25) ... »eine vorläufig abschließende Definition des Selbstverständnisses radikaler Philosophie ...: Radikale Philosophie ist eine intellektuelle Tätigkeit, die vom Selberdenken jedes Menschen ausgeht und dessen Stärkung zum Ziel hat. Sie ist eine inkonklusive Gestalt der Wahrheitspolitik, die sich nicht mit relativistischer Gleichgültigkeit zufrieden gibt, die aber auch nicht beansprucht, die eigenen Wahrheitsziele selber einlösen zu können.« (S. 193f.)

Eine sperrige Lektüre für jemanden, der wie ich die Herrschaft von Menschen über Menschen für ein notwendiges Übel hält, und nur über ihre Gestaltung und Legitimität nach-

denkt, – vor allem dann, wenn ich angesprochen werde als eine von denen, »die sich in ihrer Subalternität gefallen«. (S. 15 und 25) Immerhin verspricht Wolf, die »Zustimmung der ... Angesprochenen mit rein argumentativen Mitteln erreichen zu wollen«, und dieses Versprechen hält er auch. Seiner Ansicht nach ist es Aufgabe der radikalen Philosophie, Hilfe zu leisten beim Denken für Befreiung und Aufklärung, zur Herrschaftskritik und –überwindung, zur Selbstbestimmung und gegen eine Philosophie-Tradition, die er als Instrument der prinzipiellen Selbstunterwerfung von Menschen unter Herrschaft sieht. In einer solchen kritischen und radikalen Denkpraxis fällt das Verändern der Verhältnisse mit der »Selbstveränderung der sie Verändernden« zusammen, aber auch mit Übergangslösungen, die sich darauf beschränken, Defizite in Diskurs und Praxis der

Wissenschaft, der Kunst oder der politischen Bewegungen als ungelöste Probleme zu markieren, ohne dass sie bereits eine Lösung dieser Probleme bieten können.

Radikale Philosophie muss sich in einer Zeit bewähren, in der vor allem die Wissenschaft ausgefeilte Mechanismen des Argumentierens nutzt: professionelle Elaboration. Ein rationales Urteil verlangt aber mehr als professionelle Elaboration: »Es kann so ein äußerliches Kriterium nicht geben, das ein rationales Urteil ohne ein näheres Sich-Einlassen auf die verhandelten Sachen oder ohne zumindest ein empathisches 'Eintauchen' in die Erlebnis- und Interessenperspektive der Beteiligten und Betroffenen möglich machen würde« (S. 20). Das stellt aber hohe Anforderungen an diejenigen, die da philosophieren: »Das beginnt damit, dass sie bereit sind für die eigenen Vorschläge, Interventionen und Handlungsbeiträge die Verantwortung zu übernehmen und zugleich die anderen als grundsätzlich gleichberechtigte HandlungsteilnehmerInnen anzuerkennen.« (S. 30) Diese Denkrichtung ist nachvollziehbar, vielleicht sogar der richtige Wegweiser für FIFFerlinge.

Es gibt hübsche Bilder in diesem Buch, wie das vom subversiven Rhizom gegenüber dem Konzept des Netzwerks, das im Netzwerkmanagement zum Kontroll- und Herrschafts-

konzept wird (S. 35). Oder den Potlatsch, bei dem gemeinsam Denkende zur Feier ihre geistigen Geschenke mitbringen, die dann gemeinsam verzehrt oder ausgetauscht werden, und sonst wie das gesammelte Wissen bereichern und fruchtbar machen, statt es als »gelehrtes Imponiergehabe« zu paradien (S. 192). Die radikale Philosophie stammt ursprünglich aus den USA, vielleicht ist dort die Veränderung von einzelnen Begriffen, Tatsachen und Aussagen in

der *morphing zone* (S. 194) zu unentzerrbaren Ergebnissen noch ausgeprägt, mit der Technokraten und deren Jünger vorgeben, zwangsläufige Prognosen machen zu können. Auch bei uns aber fällt auf, dass häufig das freie Urteil nachdenklicher Einzelner eher als Störgröße denn als Bereicherung und Anstoß zur Debatte betrachtet wird, und dass das »Abenteuer der Solidarität und Autonomie« (S. 196) unterdrückt wird. Warum sonst sind wohl alle Versuche mit direkter Parti-

zipation in sozialen Prozessen so kläglich im Sande verlaufen, dass heute niemand mehr davon spricht – gleichgültig ob bei Reformen der Sozialversicherung oder bei *Schulen ans Netz*?

Bequem ist diese Lektüre nicht, aber das ist es wohl überhaupt nicht, wenn mensch dem aufmüpfigen Denken der radikalen Philosophie folgen will, für FIFerlinge sicher ein erstrebenswertes Ziel.

Christiane Floyd et al (Ed.)

Feminist Challenges in the Information Age

Schriftenreihe der internationalen Frauenuniversität
»Technik und Kultur«, Band 5, Leske + Budrich,
Opladen 2002

Die ifu (Internationale Frauen-Universität) ist schon lang vorbei, jetzt ist ein Berichtsband dazu herausgekommen. In englischer Sprache, so international wie die Projekte, berichtet er vom Projektbereich Information, der während dreier Monate 160 Frauen aus aller Welt an der Uni Hamburg zusammenbrachte. Sie hatten sich vorgenommen, Information als eine soziale Ressource zu analysieren und zu gestalten, zu untersuchen, wie moderne Informations- und Kommunikationstechnik den traditionellen Umgang mit Information beeinflusst und Technik als Instrument des Empowerment (Befähigung) und zur Stärkung der Demokratie zu nutzen

Das Buch enthält etwa dreißig Beiträge von Frauen aus Australien, den beiden Amerikas, Afrika, Europa und Asien, die mit großer Aufmerksamkeit auch den Prozess des gemeinsamen Lernens und Arbeitens beobachtet haben und darüber berichten. Für mich liegt ein besonderer Reiz dieses Buchs darin, wie die Beteiligten ihre Kommunikation miteinander thematisieren, wie sie kritisch und konstruktiv Barrieren dieses interkulturellen Austauschs und deren Überwindung beschreiben, wie sie dabei auch die Themen Herrschaft, Sprache und Elite behandeln und die Technik als eine

Manifestation dieser teils bewussten, teils unbewussten Selbst- und Fremdsichten ansprechen.

Die sechs Abschnitte des Buchs behandeln internationale Lerngemeinschaften, die Geschlechterperspektive in der Informationstechnik, verbesserte und bereicherte Kommunikation, die Möglichkeiten, kooperatives und interaktives Lernen zu unterstützen, Vernetzung für die Entwicklung von *Communities* und die Demokratieförderung; und es ist faszinierend, wie die Vielfalt der Perspektiven die unterschiedlichen Lebensumstände der Frauen aus verschiedenen Kontinenten, städtischen oder ländlichen Regionen und die Schwerpunkte ihrer inhaltlichen Arbeit wiedergibt. Ein sehr informatives und auch kurzweiliges Buch, nicht nur für Frauen und feministisch Orientierte.

Auch wenn der Band vorwiegend die Bemühungen um *internationale* Lerngemeinschaften und den Einsatz der WWW-Technik dafür beschreibt, gibt es doch Verweise darauf, wie stark Information im lokalen oder regionalen Umfeld verwurzelt ist, und dass dafür häufig eine Technik geeignet ist, die einen geringeren Aufwand für die Infrastruktur voraussetzt – beispielsweise das Radio: Ein kleiner Empfänger in jedem Haushalt, eine

Sendeanlage und eine Handvoll Frauen, die lernen, diese Technik zu beherrschen, und ihre Arbeitskraft einbringen, kann ihnen und allen, die zuhören, unmittelbar nützen, Expertenwissen und Selbstvertrauen vermitteln, den Frauen eine Stimme geben. Aleida Calleja beschreibt ein werbefreies Radioprojekt in Nordmexiko, mit dem die lokale indigene Gemeinschaft ihre Kommunikation über weite Entfernungen unter schwierigen Rahmenbedingungen verbessert. Einen demokratischen Dialog zwischen der herrschenden Schicht der *mestizos* und den indianischen Gruppen oder wirkliche Verhandlungen über einen Ausgleich der deprimierenden Benachteiligung kann das Radioprojekt freilich nicht bewirken, dazu hat sich der Konflikt in Jahrhunderten zu sehr verhärtet. Obwohl Calleja auch nach ihren Erfahrungen mit der *ifu* noch keinen Weg sieht, indigenen Frauen aus ihrer Region einen Zugang zu weltweiten Kommunikationsnetzen zu verschaffen, bejaht sie das *ifu*-Projekt doch sehr als einen Weg, die Aufgabe zu klären und zu umreißen.

Andere Beiträge – wie der von Mona El Tobgui und Judith Gregory – gehen konkret auf das Design von Information ein, darauf, wie es in einem Kultur-übergreifenden Projekt vor sich geht. Die Teilnehmerinnen in diesem Projekt arbeiten im Gesundheitsbereich und als Gesundheitsinformatikerinnen, es sind zwölf Frauen aus elf Ländern (!). Sie nutzen eine Vielzahl von Methoden, auch des *participatory design*, und bringen künstlerische Aspekte, eine explizite Wertorientierung und Respekt für das jeweils Fremde ein.

Stolpersteine

Unkompliziert und reibungslos war die Zusammenarbeit offensichtlich nicht, das hatte auch Christiane Floyd auf der FIF-Jahrestagung 2002 berichtet. So kommt Dorcas Mofoluwake Akande zu dem Schluss, dass die Frauen aus den dominierenden Kulturen die Unterschiede zwischen Kulturen und ihre Andersartigkeit von der eigenen nur schlecht wahrnehmen können, und dass diese Frauen mit ihrer westlich intellektuellen Prägung die Unterschiede als weniger bedeutend einschätzen als sie tatsächlich sind. Sie gehen davon aus, dass alle Frauen unter mehr oder weniger den selben Bedingungen leben und unter dieser Annahme streben sie eine internationale Schwesterngemeinschaft an und wollen den Sexismus mit der Wurzel ausreißen. Dabei ist schon die Annahme vergleichbarer Lebensumstände umstritten, die Vision weit hergeholt. Mofoluwake Akande untersucht die Sprache, die zu einer solchen Annahme beigetragen hat, u.a. am Beispiel der Begriffe *information rich/information poor*, Begriffe, die zumindest für mich bisher keinen Keim der Diskriminierung in sich trugen. Nachdem ich ihren Beitrag gelesen habe, sehe ich das anders. Ihre Forderung, sprachliche Wertungen (auch unbewusste) zu unterlassen und neue Bewertungen durch indigene Forscherinnen einzuführen, könnte ein Mittel sein, mit dem wir Frauen aus den Industriestaaten unsere eigenen Vorurteile erst erkennen und überwinden können.

Überhaupt scheint mir der wichtigste Aspekt dieses Buches zu sein, wie es Positionen in Frage stellt, zum Nachdenken anregt und auf spannende Art meinen Horizont erweitert hat. Eine sehr empfehlenswerte Lektüre!

F...I...F...

– Vorankündigung –

Jahrestagung 2003

21. bis 23. November
Bad Hersfeld

Liebe FIF-Mitglieder, Freunde und Interessierte!

Die Jahrestagung des FIF wird diesmal wieder in einem Tagungshaus stattfinden. Wir haben hierfür das »Bildungszentrum des Bundesverbands der Unfallkassen« in Bad Hersfeld reserviert. Das Tagungshaus bietet Tagungsräume, Unterkunft und Verpflegung unter einem Dach und entlastet so bei einer Vielzahl organisatorischer Vorbereitungen. Die angenehme Atmosphäre lernten einige FIF-Mitglieder wir schon mehrfach bei Vorstands- und Beiratsklausuren sowie auch anderen Informatik-Tagungen kennen und schätzen. Insbesondere erschien uns auch die zentrale Lage gut und sinnvoll:

Für AutofahrerInnen: Bad Hersfeld liegt an der A4, nicht weit von der A7 und der A3 entfernt.

Für ZugfahrerInnen: Mit dem ICE bis Fulda oder Kassel, dann umsteigen und bis Bahnhof Bad Hersfeld weiter. Der Zug Kassel bzw. Fulda - Bad Hersfeld verkehrt im Stundentakt.

Das Motto der Tagung sowie das Programm sind derzeit noch in Arbeit. Wir werden in den nächsten Wochen auf der Homepage des FIF, über die FIF-Mailingliste und natürlich auch in der FIF-Kommunikation 2/2003 weitere Details bekannt geben.

Angebote für Beiträge werden im FIF-Büro gerne entgegengenommen.

Im Rahmen der Jahrestagung findet wie immer die jährliche Mitgliederversammlung statt, diesmal turnusgemäß auch wieder mit Wahlen zum Vorstand. Meldungen und Vorschläge hierzu bitte ebenfalls ans FIF-Büro oder den amtierenden Vorstand.



Wie gesagt, demnächst folgen nähere Informationen zu der Tagung – aber der Termin sollte schon mal in den Kalender eingetragen werden!

CU in Bad Hersfeld
Der FIF-Vorstand

Schwerpunkt

Sigrid Schmitz

Schmökern im Buch des Lebens

Zum Verständnis biologischer Grundlagen und bioinformatischer Lösungsversuche

Das wichtigste an einer guten Bioinformatik ist die Biologie. Denn es kann nicht darum gehen, für einen informatischen Algorithmus ein Problem zu definieren, sondern es geht darum, für ein biologisches Problem einen Algorithmus zu finden. Diese Sätze hörte ich unlängst bei einem Vortrag zur Bioinformatik. Wir müssen also für die Bioinformatik genau schauen, welches die biologischen Fragestellungen oder Probleme sind, die es zu bearbeiten gilt? Nun wird jeder halbwegs gebildete Mensch sagen, natürlich weiß ich, worum es geht. Es geht um die Entschlüsselung der Gene. Wenn wir die Gene bestimmt haben und ihre Wirkungsweise kennen, dann können wir auch sagen, wie der menschliche Organismus funktioniert, wie Krankheiten entstehen, wie wir sie mit medizinischen Mitteln behandeln können, usw. Aber so einfach ist es nicht. Die klassische Vorstellung von den Genen als dem Buch des Lebens, das es nur zu lesen gelte, um das Leben zu verstehen, ist falsch. Die Vorstellung eines Gens als Informationseinheit mit definiertem Anfang und Ende, die 1:1 umgesetzt wird in eine Proteinstruktur, ist genauso falsch. Mit diesem Beitrag möchte ich einen etwas tieferen Blick in die Biologie der Gene und ihrer Wirkungsweise werfen, um ein besseres Verständnis der Möglichkeiten und Grenzen der Bioinformatik zu fundieren.

Die Bioinformatik soll bei der Lösung biologischer Fragestellungen Hilfestellung liefern: Welche Sequenzen des genetischen Codes entsprechen einem Gen? Wie funktionieren die Proteine im zellulären Stoffwechsel? Und wie interpretiert der Organismus die genetische Information in

den komplexen Stoffwechselprozessen der Zellen und des ganzen Körpergeschehens?

Im Grunde genommen ist es ja doch ganz einfach, so verrät uns das zentrale Dogma der Genetik und der Molekularbiologie. Der Bauplan des Lebens liegt in der DNA (Desoxyribonukleinsäure).¹ Sie enthält die Information, den Code, der überschieden wird in die RNA (Ribonukleinsäure), den Boten, und von der RNA übersetzt wird in ein Protein, den eigentlichen Organisator, der dann bestimmte Vorgänge in der Zellregulation steuert. Nicht von ungefähr erinnert diese Beschreibung an eine Unternehmensstruktur, mit Cheffinnen in der Zentrale (den Genen), die gezielt Information an ihre SubunternehmerInnen (die Proteine) hinausschicken, die dann die Masse der ArbeiterInnen auf der Baustelle der Zelle (die Stoffwechselprodukte) nach diesen Vorgaben koordinieren.² Hier wird also ein hierarchisches Modell zu Grunde gelegt, dass immer von der Zentrale nach außen funktionieren soll. Entstanden in den 50er Jahren, spiegelt es die gesellschaftliche Denkweise in den damaligen Modellen der Biologie wieder. Doch wie in einem Unternehmen, zeigt sich auch das zelluläre Geschehen eigensinnig und birgt Wege, Rückkopplungen und Schleifen, die

umgekehrt auch wieder auf die Zentrale einwirken. Das klassische Konzept der Genetik und Molekularbiologie, vom Genotyp zum Phänotyp, weicht heute einem modernen Konzept dynamischer Komplexität, dem sogenannten *genetisch-metabolischen Netzwerk*, in dem sich Prozesse auf allen Ebenen (der Gen-Ebene, der Protein-Ebene und der Stoffwechsel-Ebene) gegenseitig beeinflussen. Auch in den modernen Konzepten werden allerdings immer noch nicht alle der von außen auf dieses Netzwerk einwirkenden Faktoren eingezogen. Der Ausbruch einer Krankheit ist eben nicht allein auf das Wirken der Gene und Proteine zurückzuführen. Umwelteinflüsse, Lebensstile, vielfältige Stressoren und andere Faktoren spielen mit in diesem dynamischen *Spiel des Lebens*, das ein Individuum schreibt. Die Metapher des festgeschriebenen Lebensbuches ist also mit Vorsicht zu genießen.

Der hohe Grad an Dynamik und Komplexität macht die Analyse so schwierig, und gerade deshalb werden bioinformatische Hilfestellungen bei der Beschreibung und Modellierung dieser Netzwerke benötigt. Nicht zuletzt aus diesen Gründen ist es zwingend notwendig, dass alle Beteiligten, BiologInnen ebenso wie InformatikerInnen, zumindest eine Vorstellung davon haben, womit sie sich beschäftigen. Und es genügt hierzu nicht, auf das alte biologische Wissen aus der Schulzeit zurückzugreifen, denn auch wenn es damals als Wahrheit verkauft wurde, entpuppt es sich

1. Nicht alle genetische Information der Zelle liegt in der DNA des Zellkerns. Ein Teil liegt in der extrachromosomalen DNA der Mitochondrien, den Zellorganellen, die für die Energiebereitstellung der Zelle verantwortlich sind.
2. So ist die Metapher in einem Übersichtsartikel des Spektrum der Wissenschaft (Ezzell, 2000).

heute als falsch, weil es zu stark vereinfacht gesehen wurde.

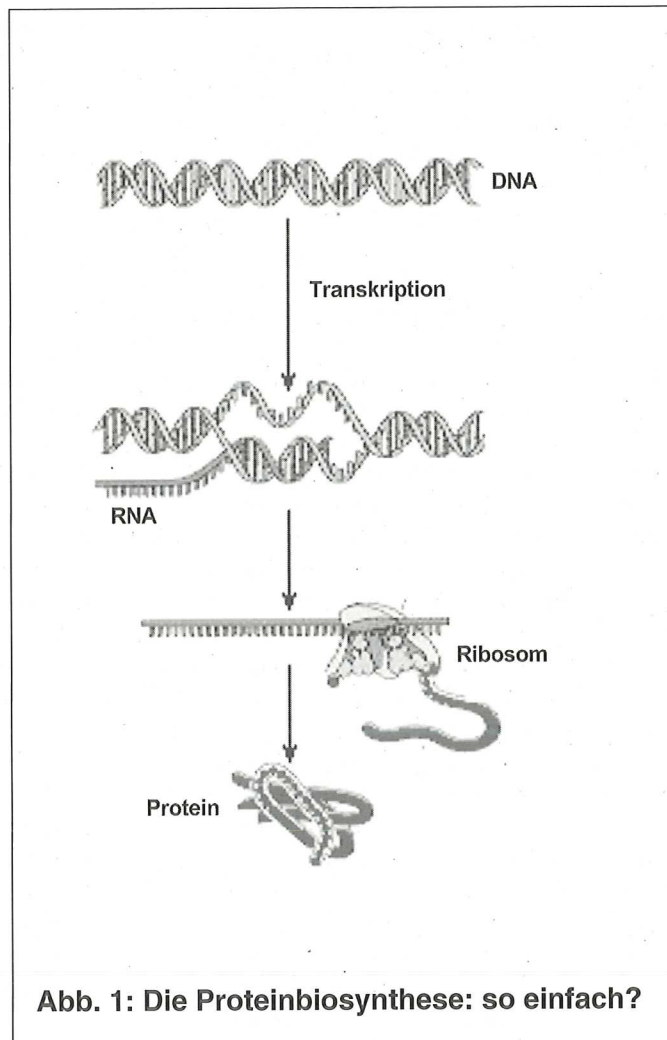
Ich möchte im Folgenden versuchen, sowohl die genetischen und molekularbiologischen Grundlagen als auch die äußeren Einflüsse auf dieses Netzwerk etwas verständlicher zu machen, und dann schauen, wo die Potenziale, aber auch die Grenzen und Gefahren der bioinformatischen Forschung liegen.

Wege zum Protein – so einfach...

Beginnen wir auf der Organisationsebene der zellulären Prozesse in unserem Organismus. Die Proteine sind die eigentlichen Akteure, die Zahnräder des biologischen Geschehens im Körper. Sie regulieren als Enzyme die Funktionen des Stoffwechsels, wirken als Botenstoffe zwischen Zellen und zwischen Körperteilen, erkennen Signale und sind integrale Bestandteile der Zellgerüste und Zellmembranen. Ungefähr 35.000 verschiedene Proteine wirken so im menschlichen Organismus. Ihre Struktur und die Art und Weise, wie sie andere Moleküle binden, bestimmen die molekularbiologischen Stoffwechselprozesse. Das Charakteristikum der Proteine ist ihre je spezifische dreidimensionale Gestalt, denn in dieser Struktur liegt die Grundlage für ihre Funktion. Einstülpungen und Ausstülpungen in den Proteinmolekülen bilden spezifische Andockstellen für andere Substanzen. Diese sogenannten Domänen wirken als Katalysator um Substrate zu transportieren, zusammen zu führen, zu trennen oder umzuwandeln. Die Stoffwechselarbeit mit Hilfe der Domänen, also der aktiven Zentren der Proteine, verringert damit den Energieaufwand für Stoffumwandlungen und erhöht deren Umsatzgeschwindigkeit (Kinetik).

Alle Proteine bestehen aus Aminosäureketten. In der Länge können Pro-

teine stark variieren, von mehreren Dutzend bis mehreren hundert Einzelbausteinen, doch für alle bilden 20 verschiedene Aminosäuren die Grundlage. Letztere besitzen unterschiedliche funktionelle Gruppen und Ladungen, aufgrund derer sie Wechselwirkungen eingehen. Die Aminosäuresequenz der Proteinkette ist die Voraussetzung für ihre Faltung, da die verschiedenen Aminosäuren sich je nach Molekülgruppen untereinander verbinden. Die Kette faltet sich, windet sich auf, verdreht sich, und bedingt so die komplexe dreidimensionale Proteinstruktur, ihre Domäneninformation und damit auch ihre Funktion.



Dieses, noch recht klassische Konzept ist die Grundlage für viele molekularbiologische und auch bioinformatische Ansätze. Die Proteine sind festgelegt, Abweichung in ihrer Struktur und Funktion sind die Grundlage für Krankheiten, denn damit ist der

Stoffwechsel gestört. Die Beeinflussung ihrer Funktion, etwa durch Öffnen oder Blockieren des aktiven Zentrums mit einem spezifisch dafür geformten Wirkstoffmolekül ist die zentrale Absicht beim Medikamentenentwurf. Wir werden später noch sehen, dass es nicht ganz so einfach ist.

Zunächst möchte ich jedoch die Herstellung der Aminosäureketten am Bauplan der Gene genauer betrachten, d.h. kurz die Prozesse der *Proteinbiosynthese* in Erinnerung rufen. Jede Zelle des Organismus enthält im Zellkern die vollständige genetische Information in Form der DNA. Dieses Makromolekül, die Desoxyribonukleinsäure, besteht ebenfalls aus einer Kette von Einzelbausteinen, den Nukleotiden. Allerdings gibt es in der DNA im Gegensatz zu den Proteinen nur 4 verschiedene Bausteine. Jedes Nukleotid enthält ein Zuckermolekül (Desoxyribose) und ein Phosphatmolekül (diese bilden die eigentliche Kette) sowie eine der vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin (A, C, G, T). Gewöhnlich lagern sich je zwei DNA-Stränge zu einem Doppelstrang zusammen, weil jeweils zwei komplementäre Basen der beiden Stränge durch Wasserstoffbrückenbindungen assoziiert (gepaart) sind. Aufgrund der molekularen Eigenheiten tritt normalerweise Adenin mit Thymin (A-T) und Cytosin mit Guanin (C-G) zusammen.

Diese Komplementärstruktur ist das zentrale Merkmal der DNA. Sie erlaubt die Verdopplung der DNA, indem ein Strang als Muster für die Synthese eines zweiten Strangs genutzt wird. Und sie erlaubt das *Ablesen* der Information, indem an einem Muster-Strang DNA (dem Negativ) ein komplementärer Strang RNA, die Ribonukleinsäure, gebildet wird. Dieser Prozess der Informations-Überschreibung zwischen zwei vergleichbaren Molekülen wird mit der Sprachmetapher der *Transkription* bezeichnet.

Statt Desoxyribose enthält sie in der Kette den Zucker Ribose und statt der Base Thymin die Base Uracil (U), die jedoch die gleichen komplementären Eigenschaften aufweist wie Thymin.

Die transkribierte RNA verlässt den Zellkern und im Zellplasma wird mit Hilfe eines komplexen enzymatischen Apparates (den Ribosomen) und der t-RNA eine Sequenz von Aminosäuren hergestellt. Da es sich hierbei um die Übersetzung in eine andere Molekülform handelt, wird sie als *Translation* bezeichnet.

Die Aminosäuresequenz des späteren Proteins wird bestimmt anhand der Basensequenz auf der RNA. Jeder kennt das folgende Rechenbeispiel. Ein Code aus 4 verschiedenen Basen soll Sequenzmuster von 20 verschiedenen Aminosäuren definieren. Daher benötigen wir zumindest ein Triplet von 3 Basen pro Aminosäure. Die 64 möglichen Triplets werden Codone genannt und mehrere Codone können eine Aminosäure codieren. Nicht jeder weiß aber, dass verschiedene Codone unterschiedlich oft eingesetzt sind, die *codon usage* entspricht keiner Zufallsverteilung. Diese Erkenntnis ist wichtig für bioinformatische Modellierungsansätze zum Sequenzvergleich zwischen verschiedenen DNA-Molekülen (*Genomics*).³

Ein Problem bei der Translation ist die genaue Ablesung der Basentriplets. Prinzipiell gibt es auf der ununterbrochenen RNA-Kette 3 Leseraster. Je nachdem, mit welcher Base begonnen wird (der ersten, der zweiten oder der dritten Base), werden unterschiedliche Triplets umkodiert in Aminosäuren. Je nachdem also, mit welcher Base die Translation beginnt, entsteht eine funktionsfähige Aminosäurekette oder nicht. Die Ribosomen, komplexe Apparate aus mehr als 50 Proteinen, welche die Translation regulieren, besitzen daher einen speziellen Erkennungsapparat für das erste Triplet AUG in der Kette, das dann als Start-Codon fungiert.⁴ Damit die RNA-Kette nicht von der falschen Seite abgelesen wird, hängt an der Startseite auch noch eine bestimmte Molekülgruppe, die sogenannte

Kappe (cap), die von den Ribosomen erkannt wird. Drei andere Triplets (UAA, UAG, UGA) definieren Stopp-Codone, an denen die Herstellung der Aminosäurekette endet.

...oder doch komplizierter?

An dieser Stelle wird wohl der eine oder die andere stocken und sich fragen, warum soll ich diesen Beitrag eigentlich weiterlesen, denn das weiß ich doch alles schon: Die Nukleotidsequenz auf der DNA bestimmt das Gen, es wird übersetzt in die Aminosäuresequenz und diese bestimmt das Protein, das dann die zellulären Prozesse reguliert. Doch so einfach ist die Sache nicht.⁵ Der klassische Grundsatz ist falsch, dass jedes Gen eine Boten-RNA und ein Protein bestimmt. Ein DNA-Abschnitt, der zu einem Gen gehört, ist häufig mehr als 3000 Nukleotide lang, d.h. er enthält mehr als 1000 Triplets. Die Proteinketten besitzen jedoch wesentlich weniger Aminosäuren. Es muss also etwas zwischen DNA und Protein passieren, damit die genetische Information auf das relevante Maß der Proteininformation gekürzt wird. Diese Erstverarbeitung und Veränderung des Primärtranskripts RNA in die eigentliche Boten-RNA findet schon im Zellkern statt und wird RNA-processing genannt. Aus dem Primärtranskript werden Stücke herausgeschnitten (splicing). Diese Stücke, die Introns, enthalten Sequenzen, die für das Protein nicht relevant, ja sogar schädlich sind. Wieder ist es ein hochkomplexer Apparat (die small nukleare ribonucleoproteins, snRNP's), der in der ersten RNA-Kette die Anfangs- und Endpositionen erkennt, an denen die Schere ansetzen muss, denn es darf kein Nukleotid zu viel oder zu wenig abgeschnitten werden.

Warum der Aufwand? Eukaryontische (zellkernhaltige) Lebewesen, zu denen wir gehören, haben den Vorteil, dass sie die Transkription im Zellkern von der Translation im Zellplasma trennen können. Damit kann im Kern ein und derselbe DNA-Abschnitt für

mehrere Gene verwendet werden. Die Besonderheit liegt darin, dass ein DNA-Abschnitt in einem Fall ein Intron sein kann und herausgeschnitten wird, in einem anderen Fall oder zu einem anderen Zeitpunkt der Entwicklung als codierende Sequenz erhalten bleibt. Je nachdem, wie viel herausgeschnitten wird, entstehen also unterschiedliche Formen der Boten-RNA, die wiederum für unterschiedliche Proteine die Informationsgrundlage bilden. Damit konnten wir mit relativ wenig DNA vergleichsweise groß und schlau werden (im Vergleich zu Bakterien).

Es wird jedoch noch komplizierter. Auch die RNA wird noch einmal umgebaut bevor bzw. während sie den Zellkern verlässt (*RNA-processing*). Nukleotidsequenzen werden in ihr umgeordnet und neu zusammengesetzt. Und schließlich erhalten auch die Proteine durch spätere Veränderung eine veränderte Form.

Damit sind wir wieder bei der primären Struktur der Proteine angelangt, ihrer Aminosäuresequenz. Abhängig von der spezifischen Aminosäuresequenz falten sich die Proteine nun in ihrer eindeutigen Art und Weise (*self assembly*) und bilden die dreidimensionale Struktur als Grundlage für ihre Funktion aus. Mit dem Begriff des *self assembly* entsteht der Eindruck, dass der genetische Bauplan zur Aminosäuresequenz ausreicht, damit sich diese dreidimensionalen Faltungen von selbst bilden.⁶ So einfach ist es aber nicht, wie viele BiochemikerInnen und BioinformatikerInnen zu ihrem Leidwesen feststellen, wenn sie versuchen, im Labor Proteine nachzubilden oder im Modell aus den Aminosäuresequenzen die dreidimensionale Struktur voraus zu sagen. Das Problem liegt darin, dass eine einzige Aminosäurekette Tausende von Faltungsmöglichkeiten in sich birgt und stabile Strukturen entstehen (bzw. modelliert werden) können, die weit von der nativen Proteinstruktur entfernt sind. Warum kommt es zu diesen Sackgassen? Jede Faltung verändert

3. Genauer werden diese Ansätze in dem Beitrag von Uta Bohnbeck in diesem Heft vorgestellt.
4. AUG codiert für die Aminosäure Methionin.

5. Ein Übersicht über klassische und aktuelle DNA-Forschung ist in Nature 421, 2003 erschienen.

6. Die Faltung der Ketten erfolgt in mehreren Schritten über Sekundär- zu Tertiärstrukturen. Wichtig ist auch, dass die meisten Proteine aus mehreren Ketten (Untereinheiten) in zweier- oder mehrfachen Kopien zusammengesetzt sind, was als Quartärstruktur bezeichnet wird.

das Energieniveau der Struktur und so kann der Faltungsprozess in lokalen Minima hängen bleiben. In der Zelle stabilisieren Hilfsproteine, sogenannte molekulare *Chaperone*, verschiedene Faltungszustände oder heben quasi-stabile Zwischenformen energetisch über lokale Schwellen hinweg. *Assisted self assembly* nennen wir das Wirken dieser Chaperone, die den Aminosäureketten beim Finden des letztendlich wirksamen Faltungsweges helfen. Bioinformatische Modellierung der dreidimensionalen Proteinstruktur ist damit aber vor enorme Probleme gestellt, wenn sie den Weg von der Aminosäurekette zur komplexen Proteinstruktur voraussagen will.

Fassen wir an dieser Stelle einmal zusammen und werfen wir einen Blick auf die bioinformatischen Ansätze. Die Größe von Genomen reicht von wenigen tausend Basenpaaren bei Viren über bei einige Millionen bei Bakterien bis zu 3 Milliarden Basenpaaren beim Menschen.⁷ Die Bioinformatik arbeitet in drei Bereichen, wie in den Eingangsfragen zusammengefasst. In der Gen-Sequenzierung bzw. dem genetischen Alignment (Genomics, s. Bohnbeck in diesem Heft) soll der zunächst unverständliche genomische Text interpretiert, sollen also die Abschnitte der Gene bestimmt werden. Durch die Erforschung und Modellierung der dreidimensionalen Proteinstruktur soll ihre Funktion vorausgesagt werden (Proteomics). Die Analyse der Wirkungsweise von Proteinen mit den ihnen zugeordneten Molekülen im Stoffwechsel (metabolische Netzwerke, s. Moser in diesem Heft) bildet schließlich die Grundlage, um Krankheiten zu diagnostizieren und Medikamentenwirkungen zu bestimmen.

Die in Science und Nature so euphorisch abgebildeten Buchstabenfolgen des kompletten menschlichen Genoms sagen nicht genug aus, um diese Fragestellungen zu beantworten.

Wo liegt der Anfang, wo das Ende eines Gens? Welche Gene haben überlappende Funktionen (s.o. Introns), was wird überhaupt in die Proteinstruktur umgesetzt? Wir finden also schon in den biologischen Prozessen eine hohe Variabilität. Hinzu kommen nun von informatischer Seite eine Fülle unterschiedlicher Modellierungsansätze und Algorithmen, die laborspezifisch unterschiedlich eingesetzt werden. Die Unübersichtlichkeit und Fülle der entstandenen Datenbanken zur Gen-Sequenzierung und zum Gen-Alignment weisen darauf hin, dass sich die Analysen wegen unterschiedlicher Algorithmen häufig gar nicht vergleichen lassen.

Des weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich die Genome zweier Menschen unterscheiden, wenngleich sehr wenig, so doch an entscheidenden Stellen. Erschwerend kommt hinzu, dass unsere DNA auch große nicht-codierende Regionen, also Nicht-Gene, enthält, deren Bedeutung nur teilweise verstanden ist. Sie spielen wahrscheinlich u.a. eine Rolle in der Steuerung der Transkription (s.u. Genexpression).

Auch der Ansatz von den Proteinen oder RNA-Sequenzen rückschließend auf die Genstruktur ist nicht ohne Probleme, denn wie oben ausgeführt ist weder das fertige Protein noch die im Zellplasma gefundene

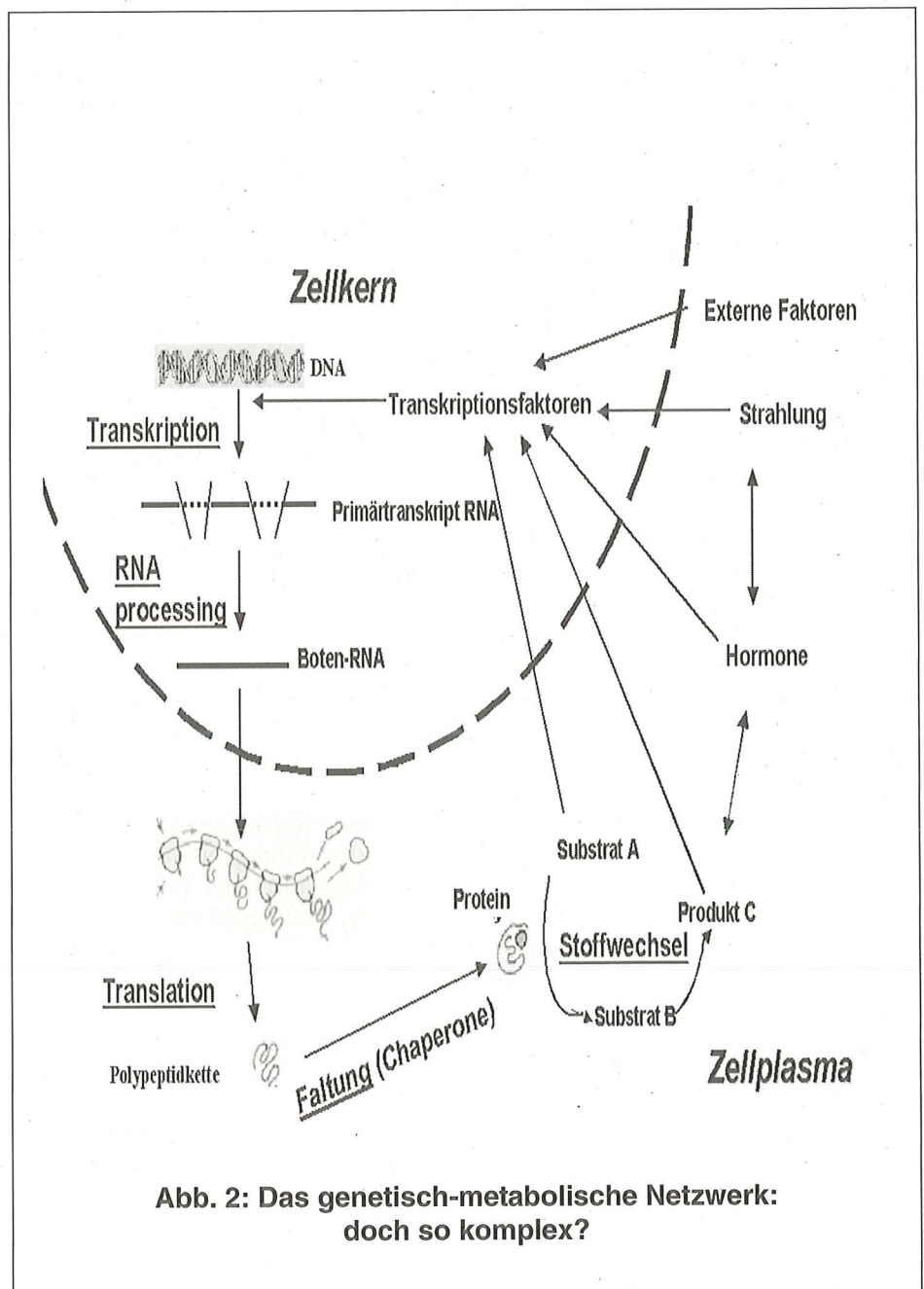


Abb. 2: Das genetisch-metabolische Netzwerk: doch so komplex?

7. Insgesamt würde das gesamte menschliche Genom in Form der DNA-Helix eine Kette von 1 m Länge bilden, die, in einem Zellkern von 5 µm Durchmesser aufgeknäult, enorme Probleme beim Ablesen mit sich brächte. Statt dessen ist die DNA aufgeteilt in 46 Einzelstücke, die Chromosomen, die an der Kernmembran angeheftet sind, um die Transkription zu regulieren.

RNA eine direkte Abfolge der DNA-Sequenz.

Und schließlich sind die Modellierungsansätze der Proteomics noch vielfach in der Diskussionsphase, denn zu entscheiden ist, welche energetischen Modelle die Faltungsdynamik der Proteine wirklich so voraussagen können, dass nicht irgendein – zwar stabiles – aber in der Zelle eben nicht vorkommendes Endprodukt entsteht.

Genexpression

Eine der Heilserwartungen der Bioinformatik ist die Voraussage von Krankheiten und die Unterstützung in der Medikamentenentwicklung. Um zu verstehen, wie Stoffwechselprozesse gestört sein können, also Krankheiten entstehen, müssen wir allerdings erst einmal verstehen, wie die Zelle die vielfältigen Prozesse ihres alltäglichen Lebens im Zusammenhang reguliert. Diese metabolischen Netzwerke benötigen ganze Sets von aufeinander abgestimmten Enzym- (also Protein-) Wirkketten. Damit stellt sich die zentrale Frage, wie eine Zelle zu unterschiedlichen Zeiten und unter unterschiedlichen Anforderungen jeweils die nötigen Proteine in der entsprechenden Menge bereitstellt. Dies wird deutlich, wenn wir in Betracht ziehen, dass jede Körperzelle zwar die gesamte Erbinformation, also das gesamte Genom besitzt, aber im Laufe ihrer Entwicklung viele Gene stilllegt. Die entsprechenden DNA-Abschnitte werden durch andere Stoffe vor der Transkription geschützt. Denn eine Nervenzelle im Gehirn benötigt zum Denken andere Proteine, als eine Magenzonele zum Verdauen. Hinzu kommt, dass auch jede Zelle zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Protein-Sets benötigt, je nachdem, welche Stoffwechselaktivitäten gerade reguliert werden sollen. Die Genexpressionsmuster einer Zelle sind Augenblicksaufnahmen, welche Gene zum entsprechenden Zeitpunkt in der Proteinbiosynthese aktiv sind.

Schon in den 70er Jahren wurden an Bakterien die ersten Modelle zur Regulation der Genexpression entwickelt. Zentrale Erkenntnis war, dass Stoffwechselsubstrate selbst ihre weitere Verarbeitung zu Produkten regu-

lieren. Das Beispiel der Umwandlung des Zuckers Laktose in Glukose zeigt das Grundprinzip: Erhält ein Bakterium *E. coli* viel Laktose, so aktiviert dieses Molekül die Transkription der Gene für die entsprechenden Proteine, die zur Umsetzung benötigt werden. In *feed-forward*-Schleifen setzt sich die Laktose mit Zusatzmolekülen an bestimmte Stellen der DNA, die sogenannten *regulatorischen Sequenzen*, und nur dann kann die Transkription der zugeordneten Gene für die, in der Stoffumwandlung benötigten, Proteine beginnen. Umgekehrt können auch Stoffwechselendprodukte ihre eigene Synthese hemmen, wenn sie in zu großen Mengen vorliegen (*feedback*-Regulation). Verschiedene Kombinationen sind hier wirksam. Allen Prozessen ist gemeinsam, dass die Konzentration der Stoffwechselsubstrate oder -produkte ausschlaggebend ist, um die Produktion, den Abbau bzw. die Umwandlung ihre eigene Menge zu regulieren. Diese Modelle, für die Jakob und Monod den Nobelpreis bekamen, sind nicht ganz so einfach auf den Menschen übertragbar.

Zunächst einmal gibt es verschiedene regulatorische Sequenzen auf dem Genom (sogenannte *Enhancer* und *Promotoren*) die untereinander in Wechselwirkung treten müssen, damit die Transkription ablaufen kann. Eine Vorstellung hierzu ist, dass der im Zellkern verknäuelte DNA-Strang durch die Anlagerung von Substanzen etwas entknäuelte wird. Erst dann können die Enzyme zur Transkription ansetzen. Die regulatorischen Sequenzen können in der Nähe oder weiter entfernt von den eigentlichen Genen, ja sogar innerhalb eines Gens liegen (was die Modellierung des genetischen Alignments wiederum erschwert). Und wieder sind es komplexe Wirkketten, die diese Genexpression regulieren. Sogenannte *Transkriptionsfaktoren* aktivieren oder deaktivieren bestimmte regulatorischen Sequenzen. Erst dann werden Gene aktiviert, die zunächst weitere Regulationsproteine codieren. Diese aktivieren dann wiederum regulatorische Sequenzen an anderen Stellen des Genoms, um die eigentlichen Gene für

die Proteine des Stoffwechsels zu bilden.

Transkriptionsfaktoren sind in höheren Organismen häufig nicht direkt die Stoffwechselsubstrate bzw. -produkte, die ihre eigenen Bearbeitungsproteine regulieren. Transkriptionsfaktoren werden erst durch das Zusammenwirken der Zellkörperstoffe, von Substanzen außerhalb der Zelle (beispielsweise Hormonen) oder aber auch von Umweltsignalen angeregt. Dies können Nahrungsbestandteile sein (auch schädliche, die z. B. als Gifte die Krebsentwicklung bedingen). Strahlung oder chemische Substanzen können die Bindungsvorgänge der Transkriptionsfaktoren an die DNA beeinflussen. Stresshormone treten in Wechselwirkung mit zellulären Molekülen und aktivieren oder deaktivieren die Genexpression. Insbesondere im Gehirn sind heute eine Vielzahl von Prozessen bekannt, in denen äußere Einflüsse, Erfahrungen, Stimmungen, positive oder negative Emotionen und Stress bis auf die Ebene der genetischen Regulation wirken. Über komplexe Kaskaden von Wirkketten werden Gene aktiviert, welche beispielsweise die Bildung von Nervenwachstumsfaktoren induzieren und damit das gesamte Netzwerk des Gehirns verändern.⁸

Damit öffnet sich die Regulation der Genexpression nach außen. Keine Zelle, kein Körper ist autonom. Er steht immer in direktem Kontakt zur Umwelt. Er verarbeitet Umweltsignale, Erfahrungen und damit wirkt das Außen bis in die Zentrale des *Unternehmens Genom* hinein. Wir können also keinesfalls die alten hierarchischen Modelle der Molekulargenetik als zentralistische Unternehmen der Zelle aufrecht erhalten.

Ein Resümee: Chancen und Grenzen der Bioinformatik

Der Zusammenschluss von Informatik und Biologie hat zu einer Vermischung und Unklarheit des Informationsbegriffes geführt. In den molekularbiologischen Konzepten ging es

8. Joachim Bauer hat hierzu ein wunderbares und verständliches Buch geschrieben (Bauer 2002).

(und geht es häufig immer noch) um eine dem Organismus innerwohnende Botschaft, mit dem Ziel der Informationsübertragung vom Gen zum Protein. In einer lebenden Zelle sichert aber nicht die reine Informationsübertragung von der DNA zum Protein die Lebensprozesse, sondern erst das komplexe Zusammenspiel vieler interner und externer Regulationsprozesse. Der Informationsbegriff der Informatik (wenn auch vielfach diskutiert) fußt auf dem Prinzip der reinen Koordinierung von Datenmengen. Aus der unreflektierten wechselseitigen Verwendung des Informationsbegriffes hat sich ein Reduktionismus entwickelt, der eine 1:1 Umsetzung der genetischen Information in die Proteine vorspiegelt (vgl. Schmitz 2003). Ich hoffe, die obigen Ausführungen haben gezeigt, dass eine solche simple Vorstellung der Komplexität des Lebens nicht gerecht wird.

Ginge es hier nur um eine rein theoretische oder konzeptionelle Debatte, so könnten wir sie getrost dem wissenschaftlichen Diskurs überlassen. Sie hat aber enorme Auswirkungen auf die gesamte Gesellschaft. Am Beispiel des Umgangs, der Diagnose und der Behandlung von Krankheiten möchte ich das noch einmal kurz ausführen. Das Konzept, das Gen sei die einzige Information, seine Entschlüsselung, bzw. die Entschlüsselung seiner Produkte, der Proteine liefere uns die Möglichkeiten der Krankheitsdiagnose und -therapie, ist eine extrem reduktionistische Vorstellung. Am deutlichsten wird diese Sichtweise in den Ansätzen zur Patentierung von möglichen Genen durch ihre *Entdecker*, um in Zukunft mit diesen Patenten möglichst viel Geld bei der molekularbiologischen Behandlung zugeordneter Krankheiten zu verdienen. Diese Patentierung ist möglich, obwohl die Vorhersage eines hypothetischen Proteins und seiner Funktion bzw. Fehlfunktion rein aus

der DNA-Sequenz eine *gröbliche Missachtung der Biologie* (Brown 2000, 35) darstellt. Denn die komplexen Prozesse der Proteinbiosynthese, der Regulation der Genexpression und der Stoffwechselkreisläufe sind ungleich offener nach außen, nicht so leicht durchschaubar und veränderbar. Nicht nur lassen sich *krankhafte* Proteine nicht unbedingt aus der Variationsbreite vorhandener Proteinformen definieren (wir sind nicht vollkommen identisch, auch nicht in unseren Proteinen), darüber hinaus ist nicht vorhersagbar, ob jede Proteinveränderung zwangsläufig zur Erkrankung führt. Zum Teil werden fehlerhafte Proteine sogar von der Zelle zur Virenabwehr genutzt (Schubert 2002). Nun könnten wir uns beruhigt zurücklehnen und voraussagen, dass die Patentierer also gar keinen Erfolg haben können. Aber das wäre natürlich blauäugig. Denn wenn sich diese Sichtweise durchsetzt, so falsch (weil eingeschränkt) sie auch immer sein mag, wird es in Zukunft nur noch pharmazeutische Behandlung geben, die zudem bei der derzeitigen Entwicklung im Gesundheitswesen, nur für bestimmte Menschen finanziell tragbar ist. Ungeachtet dessen, dass die medizinische und pharmakologische Therapie in vielen Fällen zumindest teilweise hilft, ist es doch gefährlich, wenn Umweltbezüge und äußeren Faktoren einfach vernachlässigt werden.

Die Bioinformatik kann also einerseits die Analyse des komplexen Netzwerkes des Lebens unterstützen, sie bringt aber auch andererseits die Gefahr des zunehmenden Reduktionismus mit sich, der genetische Determinationen und lineare Dogmatisierungen wiederbelebt. Eine Verbesserung – sicher nicht die einzige – kann die Vermittlung eines besseren und fundierteren Verständnisses der Biologie sein. Ich hoffe, einen Baustein hierzu geliefert zu haben.

Literatur

- Bauer, Joachim. Das Gedächtnis des Körpers. Wie Beziehungen und Lebensstile unsere Gene steuern. Eichborn, Frankfurt, 2002.
- Brown, Kathryn. Das Wettrennen um die Gene. Spektrum der Wissenschaft, Sept. 2000, 31-36.
- Ezzell, Carol. Was kommt nach den Genen? Spektrum der Wissenschaft, Sept. 2000, 37-41.
- Knippers, Rolf. Molekulare Genetik. 8. Aufl.. Thieme, Stuttgart, 2001.
- Schmitz, Sigrid. Is there anybody in there? Leben im Biocomputer. In: Streibl, Ralf E.; Hornecker, Eva; Robben, Bernd. Informatik prägt die Welt (in Vorb.).
- Schubert, Ulric. Zellen schleudern – zum Wohl des Organismus. Spektrum der Wissenschaft, Nov. 2002, 21-22.
- The Double Helix – 50 Years. Nature 421 (23). 2003 (<http://www.nature.com/natur/dna50/>)

Uta Bohnbeck

Sequenzvergleiche in der Bioinformatik

Die molekulare Bioinformatik beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung von Methoden und Softwarewerkzeugen zur Organisation, Analyse und Interpretation genomischer Daten mit dem Ziel, die Lebensprozesse einer Zelle bzw. ganzer Organismen auf molekularer Ebene verstehen zu lernen. Der Begriff genomische Daten umfasst dabei ein weites Spektrum verschiedenartiger Datentypen wie beispielsweise die Primärstruktur – die Sequenzinformation – von Biomolekülen wie der DNA oder den Proteinen, aber auch die 3D-Struktur dieser Moleküle bis hin zu komplexen Netzwerken, wie sie zur Beschreibung von Stoffwechselwegen verwendet werden.

Da sowohl die DNA als auch die Proteine biochemisch gesehen Polymere, das heißt, aus Grundbausteinen kettenartig zusammengesetzte Moleküle sind, wird die in den Molekülen enthaltene Information zum großen Teil durch ihre Sequenz repräsentiert. Dies gilt insbesondere, da eine zentrale Annahme der Molekularbiologie besagt, dass die Sequenz die Struktur und somit die Funktion des Moleküls bestimmt. Vor dem Hintergrund dieser Annahme ergibt sich das Vorgehen der Biologen, Wissen über bereits (experimentell) untersuchte Gensequenzen mittels Analogieschlüssen auf neu bestimmte Sequenzen zu übertragen. Damit wird deutlich, dass Sequenzvergleiche eine Schlüsselrolle bei der Analyse genomischer Daten spielen.

Analyse-Pipeline in Genomprojekten

Nachdem die biologischen Grundbegriffe im Beitrag von Schmitz (im gleichen Heft) erläutert wurden, soll nun zur Einführung das typische Vorgehen in Genomprojekten kurz vorgestellt werden. Dieses umfasst in der Regel folgende Analyseschritte:

- **Sequenzierung des Genoms:** Bei der Shotgun-Sequenzierungsstrategie

wird das DNA-Molekül in viele Bruchstücke zerkleinert, deren Basenabfolge dann mittels eines Sequenzier-Automaten bestimmt wird.

- **Assembly:** Die durch die Shotgun-Sequenzierung bestimmten Sequenzen der DNA-Bruchstücke müssen nun wieder zu einer Gesamtsequenz des Genoms zusammengesetzt werden. Dies erfolgt auf der Grundlage einer mehrfachen Sequenzierung nach dem obigen Prinzip, das heißt der Sequenzierung einer Menge redundanter, zufällig verteilter DNA-Bruchstücke. Diese Redundanz ist notwendig, da die Fortsetzung der Sequenz eines Bruchstückes durch die Sequenz eines anderen Bruchstückes nur aufgrund von Sequenzüberlappungen bestimmt werden kann.

ORF-Vorhersage: Ein ORF (*open reading frame*) ist ein potenzielles Gen im Genom, welches bei der Anwendung des Triplett-Codes¹ die Aminosäuresequenz des daraus resultierenden Proteins festlegt. Der ORF wird bestimmt anhand verschiedener typischer Merkmale einer Gensequenz, wie beispielsweise Start- und Stop-Codon, Mindestlänge, charakteristische Basenverteilung aufgrund der Organismen-spezifischen Codon-Nutzung und begleitende regulatorische Motive.

- **funktionelle Annotation:** In diesem Schritt wird versucht, jedem vorhergesagten ORF – also jedem potenziellen Gen – eine biologische Funktion zuzuordnen. Zu diesem Zweck wird nach signifikanten Ähnlichkeiten zwischen der ORF-Sequenz mit bereits bekannten

Gensequenzen bzw. mit charakteristischen Sequenzmotiven von funktionellen Proteindomänen gesucht.

Ergänzt werden diese Schritte durch die experimentelle Genomforschung, d.h. durch strukturelle Analysen und Daten, die sich beispielsweise aus Proteinkarten mittels Gel-Elektrophorese oder aus Genexpressions-Analysen mittels DNA-Microarrays gewinnen lassen. Die Erkenntnisse über die im Genom vorhandenen Gene, die daraus synthetisierbaren Proteine sowie deren Struktur und Funktion fließen dann in die nächste Ebene der Analyse – die Systembiologie – ein, die insbesondere das Zusammenspiel der Proteine hinsichtlich regulatorischer und metabolischer Netzwerke untersucht.

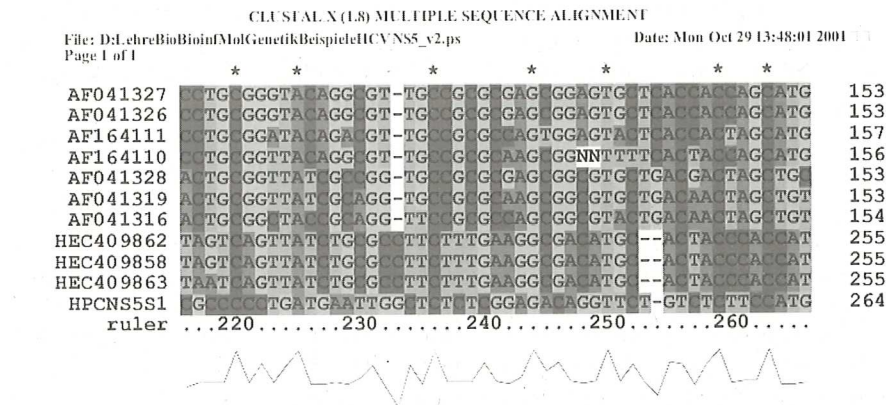
Kern der oben genannten Schritte zur funktionellen Analyse von Genomen sind Methoden des Sequenzvergleichs wie das *paarweise und multiple Sequenzalignment*, die Suche nach Sequenzmotiven sowie die Entdeckung von charakteristischen Mustern (*pattern discovery*). Eine gute Übersicht über aktuelle Methoden der Sequenzanalyse ist in Mount (2001) zu finden. In diesem Artikel wird exemplarisch an zwei Beispielen gezeigt, wo und wie klassische Informatikansätze – beispielsweise dynamische Programmierung und formale Sprachen – zur Lösung biologischer Fragestellungen eingesetzt werden.

Sequenz-Alignment mittels dynamischer Programmierung

Unter einem Sequenz-Alignment versteht man den Vergleich von zwei (paarweises Sequenz-Alignment) oder mehreren (multiples Sequenz-Alignment) Sequenzen mit dem Ziel, Ähnlichkeiten sichtbar zu machen, die sich in Form von übereinander positioni-

1. Codon: drei aufeinanderfolgende Basen kodieren entweder eine Aminosäure, den Beginn oder das Ende des Proteins.

erten gleichen oder ähnlichen Zeichen² in der Sequenz ausdrücken. Aufgrund dieser Ähnlichkeiten ist es dann möglich, Rückschlüsse über ihre verwandtschaftlichen Beziehungen zu ziehen oder funktionelle Domänen in den Proteinen zu erkennen. Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel eines multiplen Sequenz-Alignments.



Betrachten wir zunächst den Vergleich von zwei Sequenzen. Das zugrunde liegende Prinzip, die Ähnlichkeit zwischen zwei Sequenzen (im folgenden als Zeichenketten s und t bezeichnet) zu quantifizieren, beruht auf dem Konzept der Edit-Distanz. Ähnlichkeit und Distanz werden hierbei als duale Konzepte definiert. Im folgenden wird der Ansatz zur Berechnung der Edit-Distanz vorgestellt, der aber ganz analog zur Berechnung von Ähnlichkeiten verwendet werden kann. Dafür stehen drei Edit-Operationen zur Verfügung:

- $\text{substitute}(a \rightarrow b)$: ersetzt das Zeichen a (in s) durch b (in t)
- $\text{delete}(a \rightarrow -)$: löscht das Zeichen a (aus s)
- $\text{insert}(- \rightarrow b)$: fügt das Zeichen b (in t) ein.

Das Symbol »-« steht dabei für die leere Zeichenkette und wird in der Bioinformatik auch als *indel*-Symbol bezeichnet. Jede dieser drei Edit-Operationen ist mit einem Kostenwert δ assoziiert. Die Kosten eines Alignments berechnen sich aus der Summe der Kosten aller Edit-Operationen, die verwendet wurden, um die Zeichenkette s in die Zeichenkette t zu trans-

2. Basen bei Nukleinsäuren bzw. Aminosäuren bei Proteinen.

formieren. Gesucht wird das optimale Alignment, d.h. das Alignment mit den minimalen Kosten, die als Edit-Distanz bezeichnet werden.

$$D(s, t) = \min \sum_{i=1}^L \delta(s_i^*, t_i^*)$$

Die Berechnung der Edit-Distanz lässt sich mittels der dynamischen Programmierung effizient realisieren. Sei D_{ij} die Distanz zwischen den Prefix-Sequenzen $s_1s_2...s_i$ und $t_1t_2...t_j$, dann berechnet sich D_{ij} wie folgt:

Initialisierung: $D_{0,0} = 0 \quad D_{0,j} = \sum_{k=1}^j \delta(- \rightarrow t_k) \quad D_{i,0} = \sum_{k=1}^i \delta(s_k \rightarrow -)$

Rekursion:
$$D_{i,j} = \min \begin{cases} D_{i-1,j-1} + \sigma(s_i \rightarrow t_j), \\ D_{i-1,j} + \sigma(s_i \rightarrow -), \\ D_{i,j-1} + \sigma(- \rightarrow t_j) \end{cases}$$

Beispiel:
Gegeben seien die Sequenzen $s = \text{CAGTGCT}$ und $t = \text{CATGGT}$ und das Einheitskostenmodell:
 $\delta(a \rightarrow a) = 0$ und $\delta(a \rightarrow b) = \delta(a \rightarrow -) = \delta(- \rightarrow b) = 0$ für $a \neq b$,

dann beschreibt die Zelle D_{ij} der DP-Matrix die optimale Lösung, in diesem Fall die minimale Distanz, zwischen $s_1s_2...s_i$ und $t_1t_2...t_j$.

Die Kosten des optimalen Alignments betragen 2 und sind im Feld unten rechts abzulesen. Das korrespondierende optimale Alignment entspricht dem Pfad durch die DP-Matrix entlang den angewendeten Edit-Operationen und wird wie folgt visualisiert:

Alignment:	CAGTGCT CA-TGGT
------------	-------------------------------

Während die Edit-Distanz eine quantitative Bewertung ermöglicht, beschreibt das Alignment dagegen den qualitativen Aspekt der Ähnlichkeit. Für eine phylogenetische (stammesgeschichtliche) Analyse könnte das Alignment des Beispiels wie folgt interpretiert werden: Sind die Sequenzen homolog, so wurde während der Evolution an der Position 3 die Base G in der Sequenz s gelöscht und an der Position 6 die Base C durch G substituiert³.

3. Da nicht bekannt ist, welche der beiden Sequenzen die Ursprungssequenz ist, kann man die Änderungen auch symmetrisch umgekehrt interpretieren, d.h. Einfügung von G in s und Substitution von G durch C.

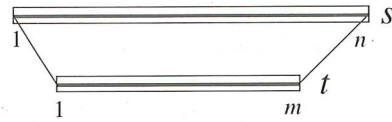
	-	C	A	G	T	G	C	T
-	0	←1	←2	←3	←4	←5	←6	←7
C	↑1	↖0	←1	←2	←3	←4	↖←5	←6
A	↑2	↑1	↖0	←1	←2	←3	←4	←5
T	↑3	↑2	↑1	↖1	↖1	←2	←3	↖←4
G	↑4	↑3	↑2	↖1	↖←↑2	↖1	←2	←3
G	↑5	↑4	↑3	↖↑2	↖2	↖↑2	↖2	↖←3
T	↑6	↑5	↑4	↑3	↖2	←3	↖↑3	↖2

Möchte man dagegen zwei Proteinsequenzen hinsichtlich ihrer biochemischen Eigenschaften vergleichen, so muss in diesem Modell ausgedrückt werden können, welche Aminosäuren einander ähnlicher sind als andere. Dieses biologische Wissen, welches das Kriterium der Ähnlichkeit definiert, wird durch die Kostenmatrix δ repräsentiert. Im Fall von DNA-Sequenzen mit $\Sigma=\{A,C,G,T\}$ ist δ eine 4x4-Matrix und beschreibt die Kosten $\delta(a \rightarrow b)$ für alle Kombinationen. In Abhängigkeit der biologischen Fragestellungen wurden für reale Anwendungen eine ganze Reihe spezifischer Matrizen definiert (z. B. PAM (Dayhoff et al. 1978) und BLOSUM (Henikoff & Henikoff 1992)).

Eine andere Modellerweiterung betrifft die Behandlung von Lücken im Alignment. Im obigen Modell wird jedes Einfügen und Löschen von Zeichen als separates Ereignis aufgefasst. In der Realität treten solche Mutationen jedoch in der Regel als Block auf. Um diese Idee in das Modell einzubringen, werden die Kosten für das Einfügen und Löschen in Anfangs- (g_a) und Erweiterungskosten (g_e) mit $g_a > g_e$ gesplittet und durch eine lineare Funktion in Abhängigkeit der Länge $g(n)=g_a+(n-1)*g_e$ beschrieben. Daraus ergibt sich folgende modifizierte Rekursionsformel:

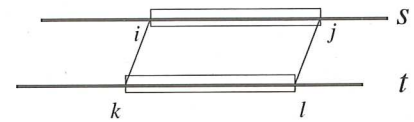
$$\text{Rekursion: } D_{i,j} = \min \begin{cases} D_{i-1,j-1} + \sigma(s_i \rightarrow t_j), \\ \min_{1 \leq k \leq j} \{D_{i-1,j} + g(k)\}, \\ \min_{1 \leq l \leq i} \{D_{i,j-1} + g(l)\} \end{cases}$$

Des weiteren unterscheidet man Alignments hinsichtlich des betrachteten Sequenzbereiches, d.h. man sucht entweder nach globalen oder lokalen Ähnlichkeiten zwischen den Sequenzen⁴, wie in der folgenden Abbildung schematisch veranschaulicht. Repräsentieren die Sequenzen einen klar definierten Bereich, wie beispielsweise ein Gen, analysiert man sie mittels eines globalen Sequenzvergleichs. Sind die Sequenzen dagegen nur entfernt verwandt bzw. haben sie sehr unterschiedliche Längen, wie das für Sammlungen in großen Datenbanken



gilt, verwendet man dagegen ein lokales Sequenz-Alignment, um Regionen mit hoher Ähnlichkeit zu identifizieren.

Zur Behandlung dieser unterschiedlichen Alignmenttypen ist eine dritte Modellerweiterung notwendig. Beim globalen Vergleich werden die Sequenzen auf ihrer gesamten Länge miteinander verglichen. Beim lokalen Alignment sucht man dagegen nach dem Teilstück mit der höchsten Ähnlichkeit, das heißt einer Region mit einem Score-Wert S , der an dieser Stelle maximal ist und bei einer Erweiterung nach links bzw. rechts wieder fällt.



Alignment:

CAGTG
CA-TG

Paarweise Sequenzvergleiche spielen bei der Suche nach ähnlichen Sequenzen in den internationalen Sequenzdatenbanken eine große Rolle. Obwohl die Zeit- und Platzkomplexität des DP-Ansatzes für die hier vorgestellten Varianten nur $O(n*m)$ beträgt, ist er für die riesigen Sequenzdatenbestände⁵ noch zu aufwendig. Für praktische Anwendungen wurden

$$S(s,t) = \max \{S(s_i s_{i+1} \dots s_{j-1} s_j, t_k t_{k+1} \dots t_{l-1} t_l) \text{ mit } 1 \leq i \leq j \leq n, 1 \leq k \leq l \leq m\}$$

Auch hier kann wieder das gleiche Prinzip der dynamischen Programmierung verwendet werden, mit dem Unterschied, dass die Vergleichskosten der Präfixe und Suffixe vor und nach der interessierenden Region nicht in den Score eingehen. Das erreicht man durch eine geschickte Initialisierung und durch eine zusätzliche »0« in der Maximumberechnung.

daher Heuristiken auf der Basis von Indexstrukturen entwickelt, z. B. BLAST (Altschul 1990) und FASTA (Pearson & Lipman 1998), die hier leider aus Platzgründen nicht dargestellt werden können.

Multiple Sequenz-Alignments, also der Vergleich von mehr als zwei Sequenzen, werden hauptsächlich für folgende zwei Fragestellungen durchgeführt. Einerseits bilden sie die Grundlage zur Berechnung von phylogenetischen Bäumen (das sind Stammbäume, die den Grad der Verwandtschaft zwischen den Sequenzen repräsentieren) und andererseits wer-

$$\text{Initialisierung: } S_{i,0} = S_{0,j} = 0 : 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq m$$

$$\text{Rekursion: } S_{i,j} = \max \begin{cases} 0, & \sigma(a \rightarrow a) > 0 \\ S_{i-1,j-1} + \sigma(s_i \rightarrow t_j), & \sigma(a \rightarrow b) < 0, a \neq b \\ S_{i-1,j} + \sigma(s_i \rightarrow -), & \sigma(a \rightarrow -) = \sigma(- \rightarrow b) < 0 \\ S_{i,j-1} + \sigma(- \rightarrow t_j) \end{cases}$$

Beispiel:

Gegeben seien die Sequenzen $s = \text{TCAGTGC}$ und $t = \text{ACATGG}$ und folgendes Kostenmodell:

$$\delta(a \rightarrow a) = 1 \text{ und } \delta(a \rightarrow b) = \delta(a \rightarrow -) = \delta(- \rightarrow b) = -1 \text{ für } a \neq b,$$

(Tabelle siehe nächste Seite)

den sie benutzt, um konservierte Regionen zu erkennen, d. h. Regionen

4. Mitunter unterscheidet man noch einen dritten Typ, das sogenannte Substring-Alignment.

5. Die EMBL-Datenbank umfaßt Stand Januar 2003 23.036.019 Nukleinsäuresequenzen mit einer Gesamtlänge von 35.536.213.026 Nukleotiden.

	-	A	C	A	G	T	G	C
-	0	0	0	0	0	0	0	0
T	0	0	0	0	0	1	←0	0
C	0	0	1	←0	0	↑0	↖0	1
A	0	1	0	↖2	←1	←0	0	↑0
T	0	↑0	0	↑1	↖1	↖2	←1	←0
G	0	0	0	↑0	↖2	←↑1	↖3	←2
G	0	0	0	0	↖↑1	↖1	↖↑2	↖2

mit sehr hoher Ähnlichkeit, die meist die eigentlich funktionellen Domänen innerhalb einer Proteinfamilie darstellen.

Der Ansatz der dynamischen Programmierung lässt sich auch auf das multiple Sequenz-Alignment erweitern. Bei k gegebenen Sequenzen entspricht die Berechnung des optimalen globalen multiplen Alignments der Suche nach dem kürzesten Pfad von der Zelle $(0, \dots, 0)$ nach $(n_1, \dots, n_k)$ in einer k -dimensionalen Matrix. Die Zeitkomplexität dieses Ansatzes beträgt jedoch

$$O\left(k^2 2^k \prod_{i=1, \dots, k} |s_i|\right)$$

wobei $2^k - 1$ Tests für die Maximumsberechnung pro Zelle der $|s_1| \times |s_2| \times \dots \times |s_k|$ großen Matrix und k^2 Operationen zur Berechnung des SP-Scores⁶ pro Test benötigt werden. Wang und Jiang (1994) haben gezeigt, dass das ein NP-vollständiges Problem ist. Die effiziente Berechnung der an das Optimum angenäherten multiplen Sequenz-Alignments stellt somit ein wichtiges Forschungsfeld der Bioinformatik dar. Hierzu wurden Lösungen mit verschiedenen Heuristiken wie beispielsweise Greedy-Suche (CLUSTAL W (Thompson et al. 1994)), Teile-und-Herrsche (DCA (Stoye et al. 1997)) und auch genetische Algorithmen (SAGA (Notredame & Higgins 1996)) entwickelt. Das Buch von Gusfield (1997) bietet einen hervorragenden

Überblick über viele Algorithmen zum Sequenzvergleich.

Das generelle Vorgehen für die Sequenzanalyse umfasst zwei wesentliche Arbeitsschritte. Erstens das Lernen von Beschreibungen zur Repräsentation charakteristischer Merkmale von Proteinfamilien und zweitens die Anwendung dieser Beschreibungen für die Annotation neuer Sequenzen. Im folgenden Abschnitt sollen daher einige Möglichkeiten zur Repräsentation von Sequenzmotiven und ihr Verwendungskontext vorgestellt werden.

Repräsentation und Suche von Sequenzmotiven mittels formaler Sprachen

Ein wichtiges Kriterium zur Unterteilung verschiedener Motivrepräsentationen ist ihre Ausdrucksmächtigkeit, um die, in der Biologie typische, Variabilität innerhalb einer Sequenzfamilie zu erfassen.

Consensus-Sequenz: Gegeben ein multiples Alignment A , dann ist das Consensus-Symbol der Spalte i von A das Symbol, für welches die Summe aller Distanzen zu allen Symbolen der Spalte i minimal ist. Die vom Alignment A abgeleitete **Consensus-Sequenz** S ist dann die Aneinanderreihung der Consensus-Symbole aller Spalten aus A . Durch diese Repräsentation wird im Kern eine **Mittelwertsequenz** oder ein **Prototyp** der gegebenen Sequenzmenge beschrieben. Die entstehende Consensus-Sequenz ist meist kein Element des gegebenen Datensatzes. Der Nachteil dieser Repräsentation besteht darin, dass nicht ausgedrückt werden kann, welche Positionen stark bzw. schwach konserviert sind.

Profil: Gegeben ein multiples Alignment A , dann spezifiziert das Profil (oder auch *weight matrix*) dieses Alignments für jede Spalte die relative Häufigkeit mit der jedes Zeichen in dieser Spalte auftritt. Häufig werden die Werte des Profils in *log-odd-ratios* konvertiert: $\log p(x, i) / p(x)$ mit $p(x, i)$: Häufigkeit des Zeichens x an Position i und $p(x)$: Häufigkeit des Zeichens x im Gesamtalignment.

regulärer Ausdruck: R ist ein regulärer Ausdruck, wenn R ein Symbol a vom Alphabet Σ , der leere String ϵ , die leere Sprache $\emptyset$, die Vereinigung ($R1 \cup R2$), die Verkettung ($R1 \otimes R2$) oder die Wiederholung ($R1^*$) ist, wobei $R1$ und $R2$ ebenfalls reguläre Ausdrücke sind. Der Wert eines regulären Ausdrucks ist eine reguläre Sprache. Eine Sprache wird regulär genannt, wenn es einen endlichen Automaten gibt, der sie erkennt.

Gegebenes Alignment:	ACGGTTC GTGGATC GCGTCTC GC-GTTG
----------------------	--

Consensus-Sequenz
GCGGTTC Mehrheitsregel
RYGKHTS strikt mittels IUB-IUPCA-Code

Profil-Beschreibung							
	1	2	3	4	5	6	7
A	0.25	0	0	0	0.25	0	0
C	0	0.75	0	0	0.25	0	0.75
T	0	0.25	0	0.25	0.5	1.0	0
G	0.75	0	0.75	0.75	0	0	0.25
-	0	0	0.25	0	0	0	0

6. SP steht für Summe aller Paare, d.h. die Kosten pro Alignmentposition ergeben sich aus der Summe der Kosten für alle paarweisen Vergleiche an dieser Stelle.

Im folgenden Bild sind typische reguläre Ausdrücke gezeigt, wie sie in der Prosite-Datenbank zur Beschreibung von Sequenzmotiven verwendet werden. Die Notation ist dabei wie folgt zu lesen: Σ beschreibt dabei das Basis-Alphabet, Π eine Menge alternativer Zeichen und x bzw. X beliebige Zeichen, wobei x für eine Region fester Länge und X für eine Region variabler Länge verwendet wird.

Im Gegensatz zur einer Consensus-Sequenz kann man durch reguläre Ausdrücke auch spezifische alternative Zeichen/Zeichengruppen gut beschreiben. Allerdings ist es auch hier, ebenso wie im Profil, nicht möglich, die Verteilung anzugeben. Biologische Sequenzen weisen aber immer eine gewisse Variabilität auf, d. h. im Prinzip können in jeder Sequenz einer Familie an beliebigen, aber ein-

Wahrscheinlichkeiten bewertet und jeder Zustand ist mit einer Menge von Symbolen assoziiert, die unterschiedliche Emissions-Wahrscheinlichkeiten aufweisen können. Im folgenden Beispiel ist eine wesentlich präzisere Beschreibung des Leucin-Zipper-Motivs gegeben, welches die allgemeine Form $L-x(6)-L-x(6)-\dots-L$ aufweist.

Für die hier vorgestellten Motivrepräsentationen Profil, reguläre Ausdrücke und Hidden-Markov-Modell gibt es spezielle Datenbanken (Profile, Prosite und Pfam), in denen die charakteristischen Motive von Proteinfamilien einschließlich des bekannten Wissens über Funktion, Prozess und Lokalisation der Proteine in der Zelle gespeichert werden. Will man nun in einem Genomprojekt für einen ORF seine Funktion voraussagen, führt man mit der ORF-Sequenz Suchanfragen sowohl an diese Motivatendatenbanken, als auch an die Sequenzdatenbanken aus, kombiniert alle signifikanten Ergebnisse und leitet aus den vorhandenen Annotationen eine analoge Beschreibung für die ORF-Sequenz ab.

Die Analyse von Genomen, insbesondere die Aufklärung der Genfunktion, auf rein experimenteller Grundlage liefert zwar besser abgesicherte Ergebnisse, ist jedoch sehr zeitaufwändig. Vor diesem Hintergrund hat sich in der Molekularbiologie eine neue Strategie – das *High-Throughput-Screening* – durchgesetzt. Hierbei geht es darum, die Fülle von Daten, die in einem Genomprojekt anfallen, mittels bioinformatischer Werkzeuge wesentlich schneller zu analysieren und in einen globalen Kontext zu stellen. Die dadurch möglich werdende Sicht auf ganze Genome und deren Vergleich zwischen verschiedenen Organismen ermöglicht eine erste, allgemeine Modellbildung, die in nachfolgenden Schritten mittels gezielt geplanter Experimente abgesichert und verfeinert wird.

Bioinformatisch basierte Analysen sind jedoch stark vom Umfang und der Qualität der zugrundeliegenden Datenbanken abhängig. In den ca. 80 bisher durchgeführten Genomprojekten (hauptsächlich von Mikroorganismen) konnte man ca. 60% der ORF's gut annotieren, d.h. man fand signifi-

Class	definition	example pattern
A	$\pi' \in \Sigma^*$	t-c-t-t-g-a
B	$\pi' \in (\Sigma \cup \{x\})^*$	D-R-C-C-x(2)-H-D-x-C
C	$\pi' \in (\Sigma \cup \Pi)^*$	G-G-G-T-F-D-[ILV]-[ST]-[ILV]
D	$\pi' \in (\Sigma \cup \Pi \cup \{x\})^*$	V-x-P-x(2)-[RQ]-x(4)-G-x(2)-L-[LM]
E	$\pi' \in (\Sigma \cup X)^*$	G-C-x(1,3)-C-P-x(8,10)-C-C
F	$\pi' \in (\Sigma \cup \Pi \cup X)^*$	C-x(2,4)-C-x(3)-[ILVFYC]-x(8)-H-x(3,5)-H

entnommen aus Brazma et al. (1998)

Die Unterscheidung in verschiedene Motivklassen ist für die Entwicklung von Algorithmen zur Mustererkennung wichtig, denn je mehr Variabilität zugelassen wird, desto größer wird der Suchraum. Gesucht wird nach Motiven mit hoher Sensitivität, das heißt, sie sollen möglichst in allen Sequenzen der gegebenen Proteinfamilie enthalten sein und nach Motiven mit hoher Spezifität, das heißt, sie sollen möglichst nur in dieser Proteinfamilie und sonst in keiner anderen auftreten.

Für den Test, ob eine gegebene Sequenz einen solchermaßen spezifizierten regulären Ausdruck enthält, verwendet man die Methoden der formalen Sprachen, d.h. man parst den Eingabestring und erhält eine ja/nein-Antwort, im Gegensatz zum Score-Wert eines Alignments. Die Bewertung eines Hits ist aber letztendlich von der Güte des Motivs selbst abhängig.

zelenen wenigen Stellen alternative Basen/Aminosäuren auftreten, aber so, dass die Gesamtähnlichkeit innerhalb bestimmter Schranken⁷ weiterhin gegeben ist. Das Problem bei der Beschreibung durch reguläre Ausdrücke gegenüber einer Prototyp-Beschreibung, wie sie durch eine Consensus-Sequenz repräsentiert wird, besteht nun darin, dass in einem solchen Fall an jeder Position alle Ausnahmefälle mit angegeben werden müssten, wodurch schnell die Charakteristik verloren geht. Um diese Statistik mit in das Modell einzubeziehen, verwendet man Hidden-Markov-Modelle.

Hidden-Markov-Modell: Ein HMM ist ein nicht-deterministischer endlicher Automat (NFA), der einen Markov-Prozess repräsentiert, d.h. die Zustandsübergänge des NFA sind mit

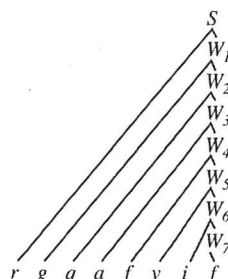
7. beispielsweise angegeben durch einen maximalen Mismatch-Abstand.

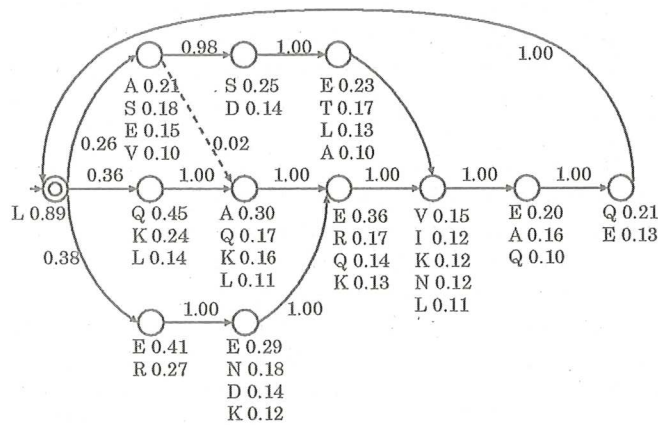
Reguläre Grammatik zur Motivbeschreibung

$S \rightarrow rW_1 | kW_1$
 $W_1 \rightarrow gW_2$
 $W_2 \rightarrow [a f i l m n q s t v w y]W_3$
 $W_3 \rightarrow [a g s c i]W_4$
 $W_4 \rightarrow fW_5 | yW_5$
 $W_5 \rightarrow lW_6 | iW_6 | vW_6 | aW_6$
 $W_6 \rightarrow [a c d e f g h i k l m n p q r s t v w y]W_7$
 $W_7 \rightarrow f | y | m$

entnommen aus Durbin et al. (1998)

Ableitungsbaum für den String:rgqafvif





kante Ähnlichkeiten zu Gensequenzen mit bekannter Funktion, die jedoch mitunter auch recht allgemein sein kann, ca. 20% der ORF's sind *conserved hypothetical*, d. h. man findet wieder signifikante Ähnlichkeiten zu anderen Sequenzen, deren Funktion bisher aber nicht bekannt ist und ca. 20% der ORF's gelten als »*hypothetica*«, d. h. man sagt voraus, dass diese Sequenz ein Gen repräsentiert, aber man findet keine Ähnlichkeit zu anderen Sequenzen. Letztere Sequenzen sind damit entweder sehr spezifisch für diesen Organismus und damit interessant für

weitere Untersuchungen, da sie die Besonderheit des Organismus ausmachen, oder sie sind schlicht Analysefehler.

Zusammengefasst kann man sagen: Neue Erkenntnisse über Genfunktionen und deren Zusammenspiel lassen sich nur über gezielte Experimente gewinnen, aber die Masse der Daten kann mittels bioinformatischer Werkzeuge analysiert werden, wodurch relativ schnell ein erstes Modell des Organismus gewonnen werden kann.

Literatur

- Altschul, S.F.; Gish W., Miller W., Myers E.W., and Lipman D.J... Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, 215:403-410, 1990.
- Brazma, I.; Jonassen, I.; Eidhammer and D. Gilbert. Approaches to Automatic Discovery of Patterns in Biosequences. *Journal of Computational Biology*, 5:277-303, 1998.
- Dayhoff, M.O.; Schwartz, R.M., and Orcutt, B. A model of evolutionary change in proteins. *Atlas of Protein Sequence and Structure*, 5:345-352, 1978.
- Durbin, R.; Eddy, S.; Krogh A. and G. Mitchinson. *Biological sequence analysis, Probabilistic models of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press, 1998.
- Gusfield, D. *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*. Computer Science and Computational Biology. Cambridge University Press, 1997.
- Henikoff, S. and Henikoff, J.G. Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89:10915-10919, 1992.
- Mount, D. *Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis*, CSHL, 2001.
- Notredame, D. and Higgins, D.G. SAGA: sequence alignment by genetic algorithm. *Nucleic Acids Research*, 24(8):1515-1524, 1996.
- Pearson, W.R. and Lipman, D.J. Improved Tools for Biological Sequence Comparison. *Biochemistry*, 85:2444-2448, 1998.
- Stoye, J.; Perrey, S. and Dress, A. Improving the divide-and-conquer approach to sum-of-pairs multiple sequence alignment. *Applied Mathematics Letters*, 10(2):67-73, 1997.
- Thompson, J.D.; Higgins, D.G. and Gibson, T.J. CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Research*, 22:4673-4680, 1994.
- Wang, L. and Jiang, T. On the complexity of multiple sequence alignment. *Journal of Computational Biology*, 1:337-348, 1994.

Isabella Moser

Biosensoren

»Enzymbiosensoren, Immunoassays und DNA-Arrays«

»Ein Biosensor ist eine analytische Messvorrichtung, die ein biologisches, sensorisches Element in engem Kontakt mit einem passenden Signalwandler vereint und ohne Zugabe von Reagenzien selektiv und reversibel die Konzentration einer chemischen Substanz misst« (Zitat nach Meyerhoff, 1988).

Den Millionen von Diabetikern, die mehrmals täglich mit einem Glukosebiosensor ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren, ist diese Definition vielleicht nicht geläufig. Wenigen von ihnen wird bewusst sein, dass das angezeigte Messergebnis innerhalb weniger Minuten aus dem komplexen Gemisch chemischer Substanzen in ihrem Bluttröpfchen ermittelt wurde. Aber sie alle verlassen sich auf die Zuverlässigkeit der Messung der Blutzuckermenge mit Hilfe des Biosensors. Zur Zeit liefern die sogenannten Glukometer noch Einzelmessungen, die aber in naher Zukunft durch kontinuierliches Erfassen der Substanzmengen ersetzt werden sollen. Als Endziel wird die automatische Steuerung von Insulinpumpen oder Bioreaktoren angestrebt. Durch das gleichzeitige Messen mehrerer Stoffwechselsubstanzen bekommt man zudem vielfältige Informationen, die entsprechend ausgewertet, Aussagen über den metabolischen Zustand eines Individuums machen können (metabolomics). Aus aktuellem Anlass sind DNA-Sensoren für mikrobielle DNA wie z.B. vom Milchbrandbakterium oder auch Proteinchips, die ähnliche gefährliche Stoffe detektieren könnten Gegenstand intensiver Forschung.

Die Funktionsweise von Biosensoren

Die für die Biosensorik verwendeten Biokomponenten und Nachweisreaktionen sind erprobte Methoden der Bioanalytik. Konzentrationsbestimmungen einer bestimmten Substanz

(Analyt) in einer Flüssigkeit werden meist mit Hilfe von Enzymen durch Farbreaktionen nachgewiesen. Qualitative Ergebnisse sind ja/nein Nachweise auf das Vorhandensein einer Substanz, quantitative geben eine genaue Konzentration wie beispielsweise Gramm pro Liter (g/l^{-1}) an. Die Ergebnisse dieser meist optischen Tests sind wahrscheinlich jedem aus der Labordiagnostik der Medizin bekannt. Die Reaktion in den Laboranalysengeräten wird in kleinen Gefäßen durchgeführt, in die die jeweiligen Testlösungen (Reagentien) und die Patientenproben pipettiert wurden. Nach dem Auslesen der Ergebnisse wird das Gerät mit neuen Patientenproben und neuen Testlösungen befüllt. Im Gegensatz dazu funktionieren Biosensoren als Messfühler, die direkt und ohne Zugabe von Testlösungen wochenlang in vielen verschiedenen natürlichen Proben oder sogar in vivo messen können.

Dabei machen Biosensoren sich zwei verschiedene Vorgänge zunutze: die Erkennung des aufzuspürenden Moleküls durch die Biokomponente (Biorekognition) und eine Umwand-

lung und elektronische Verstärkung dieses *Aufspür*-Signals. In den Tabelle sind solche Biokomponenten und Signalwandler zusammengefasst, die untereinander kombiniert die verschiedenen Arten von Biosensoren ergeben. So gibt es z.B. neben optischen DNA-Sensoren auch elektrochemische DNA-Biosensoren.

Bei einer Messung mit Biosensoren können zwei Vorgänge unterschieden werden:

die Erkennung des Moleküls durch die Biokomponente (Biorekognition) und eine Umwandlung und Verstärkung dieses »Aufspür«-Signals, die in den meisten Fällen nicht nur elektronisch sondern meist auch auf molekularer Basis durch Enzymkatalyse erfolgt. In den Tabelle sind unter A) Biokomponenten und unter B) Signalwandler zusammengefasst, die untereinander kombiniert die verschiedenen Arten von Biosensoren ergeben. So gibt es z.B. neben optischen DNA-Sensoren auch elektrochemische DNA-Biosensoren.

A Biologische Elemente	B Signalwandler (Transducer)
Enzyme	Potentiometrisch
Antikörper, Rezeptoren	Amperometrisch
DNA, RNA, PNA	Leitfähigkeit
Hormone	Impedanz
Organellen	Kalorimetrisch
Zellen, Gewebe	Optisch
Organismen	Akustisch
Membranen	Mechanisch
Organische Moleküle	'Molecular electronic'

Selektivität ist die Fähigkeit eines Sensors in Gegenwart hunderter ähnlicher Substanzen nur auf den einen, nämlich seinen spezifischen Analyten zu reagieren. Diese hohe Anforderung wird bei Biosensoren durch die Verwendung von biologischen Substanzen wie Enzymen oder Antikörpern erfüllt (siehe Tabelle A). Die Biomoleküle im Biosensor binden nur ihr spezielles zu analysierendes Molekül. Erfolgt nur eine Bindung einer bestimmten Substanz ohne nachfolgende chemische Veränderung des gebundenen Moleküls so wird das Biomolekül Antikörper und die gebundene Substanz Antigen oder Ligand genannt. Selektive Reaktionen solcher Art heißen Affinitätsreaktionen. Auch das »Sichfinden« der komplementären DNA-Stränge (Hybridisierung) kann als Affinitätsreaktion aufgefasst werden. Enzyme dagegen verändern ihr gebundenes Molekül, das sogenannte Substrat, chemisch. Die durch die chemische Reaktion entstandene Veränderung, wie z.B. eine Wärmeentwicklung, wird vom Signalwandler in ein elektronisches Signal umgewandelt.

Die Biokomponenten

Die Grundlage für Messungen mit Biosensoren wie dem Glukosesensor bilden Enzymreaktionen. Deren Wirkungsweise soll daher zunächst genauer erläutert werden.

Enzyme sind Proteine, die biochemische Reaktionen beschleunigen. Dieser Aufgabe kommen sie als reine Proteine oder zusammen mit einem Hilfsmolekül nach. Ist dieses Hilfsmolekül fest an das Enzym gebunden, nennt man es prosthetische Gruppe, kommt es frei vor, heisst es Coenzym. Die meisten Coenzyme oder deren Vorstufen sind als Vitamine bekannt. Das wichtigste Enzym der Biosensorik ist die Glukoseoxidase.

Das katalytische Zentrum und die Substratbindungsstelle(n) sind spezifische Stellen am Enzym, die für die hohe Selektivität der katalysierten Reaktion verantwortlich sind. Zum Zweck der Katalyse besitzen Enzyme funktionelle Gruppen in ihrem katalytischen Zentrum, die vorwiegend von den Seitengruppen der Aminosäuren stammen, aus denen das Enzym auf-

gebaut ist. Wie oben erwähnt, werden als Ergänzung Coenzyme und Metalloionen verwendet.

Wenn die Moleküle, die unseren Körper aufbauen, im chemischen Labor hergestellt werden, benötigt man dafür Temperaturen um 200°C oder hohe Drücke. Enzymkatalysierte Reaktionen erfolgen unter den für Lebewesen günstigen Bedingungen.

- Reaktionsbedingungen:
Temperatur: RT oder 40 °C
(70°C bei Thermophilen)
Druck: 1 atm
pH meist neutral, (3 < pH < 8)
- Die Geschwindigkeit von Enzym katalysierten Reaktionen ist um viele Größenordnungen höher als die von den entsprechenden unkatalysierten Reaktionen.
- Enzym katalysierte Reaktionen sind hochspezifisch, nicht nur die Art der Reaktion sondern auch das Substrat (so nennt man die umzusetzende Substanz) betreffend.

Erfolgt nur eine Bindung einer bestimmten Substanz durch das Biomolekül ohne nachfolgende chemische Veränderung des gebundenen Moleküls so spricht man von einer *Affinitätsreaktion*. Das Biomolekül wird dann Antikörper und die gebundene Substanz Antigen oder Rezeptor und Ligand genannt. Bei vielen Rezeptoren handelt es sich um an Zellen gebundene Affinitätsmoleküle. Insbesondere für Messungen von Immunstoffen sind solche Affinitätsreaktionen von Bedeutung. Antikörper oder Immunglobuline (IgG) werden zum humoralen, dem im Blut gelösten, Immunsystem gezählt. In der variablen Region liegt das Paratop, die spezifische Bindungsstelle für das zu bindende Molekül, das sogenannte Antigen. Beim Binden des Epitops (am Antigen) an das Paratop (am Antikörperarm) tritt eine Erniedrigung der freien Energie ein. Dabei kann es zu einer räumlichen Veränderung des Antikörpers kommen. Das bedeutet, dass erst durch das Andocken des Antigens oder des Liganden die Bindungsstellen durch Verschieben von Ladungen und Freilegen von hydrophoben Domänen optimiert werden (*induced fit*). Dabei kann man sich den Antikörper wie einen Handschuh vorstellen, der erst durch das Überstül-

pen über die Hand seine endgültige Form erhält.

Immobilisierung der Biokomponente

Um die Reversibilität der Messungen zu gewährleisten, muss die Biokomponente an den Signalwandler gebunden (immobilisiert werden). Dazu stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Sind Signalwandleroberfläche und Biomolekül gegensätzlich geladen, erfolgt die Bindung zwar spontan aber reversibel. Dauerhafte Immobilisierung erfolgt nur bei echten chemischen Bindungen. Bei Immobilisierung wird die Aktivität eines Enzyms immer verringert. Je mehr aktive Gruppen am Enzym behindert werden desto schlechter der Umsatz. Chemische Immobilisierung und Quervernetzung bindet Enzymgruppen, immobilisiert aber dafür das Enzym besser an der Sensoroberfläche.

Für die Miniaturisierung und die Integration von Biosensoren ist Photostrukturierung am besten geeignet. Dabei werden wie bei Photolacken mit Hilfe von Photoinitiatoren Monomereinheiten bei UV-Belichtung zu Polymerketten polymerisiert und dadurch für Entwicklerlösungen unlöslich gemacht. Das Enzym ist Bestandteil des »Photolackes« und wird durch die Polymerisationsreaktion in das entstehende Polymer eingeschlossen. Die Mikrostrukturierung erfolgt dabei mit Hilfe von sogenannten »Masken«, die nur die Bereiche für das Licht freilassen, wo die chemischen Reaktionen stattfinden sollen. Dieses Verfahren wird Fotolithografie genannt. Es spielt auch bei der on-chip Synthese von Sonden für DNA-Arrays eine Rolle.

Einteilung der Biosensoren nach ihrem Signalwandler (Transducer)

In Tabelle B) sind verschiedene zum Aufbau von Biosensoren geeignete Signalwandler zusammengefasst. Von besonderem Interesse sind amperometrische Biosensoren, weil die kommerziell erfolgreichen Glukosebiosensoren dieser Gruppe angehören. Optische Methoden werden zum Auslesen von Biochips verwendet. Hier werden CCD-Kameras oder Scanner auf der Basis des konfokalen Lasermikro-

skops verwendet. Der erfolgreichste käufliche Affinitätsbiosensor funktioniert nach dem Prinzip der Oberflächenplasmonenresonanz, ebenfalls einer optischen Methode.

Elektrochemische Biosensoren

Für dieses Messprinzip wird die biologische Komponente auf Elektroden immobilisiert. Man unterscheidet zwei große Gruppen. Wenn die Messung stromlos erfolgt handelt es sich um potentiometrische Biosensoren oder wenn als Messgröße ein Strom bestimmt wird, nennt man Sensoren dieser Art amperometrische. Hier werden nur die amperometrischen Biosensoren angeführt.

Amperometrische Biosensoren

Enzymbiosensoren

Auf die Arbeitselektrode ist ein spezifisches Enzym, in den meisten Fällen eine Oxidase immobilisiert.

Beim Abbau des Analyten entsteht Wasserstoffperoxid, das anodisch oxidiert wird. Der dabei entstehende Strom ist der Analytkonzentration (Glukosegehalt der Probe) direkt proportional.

Bei amperometrischen Biosensoren deren Enzym in einer Monolage immobilisiert ist, findet man häufig eine Strom/Zeit Kurve, die mit folgendem Fit beschrieben werden kann:

$$I_K = \frac{I_{\max} \cdot c}{K'_M + c}$$

K'_M apparente Michaelis-Menten Konstante

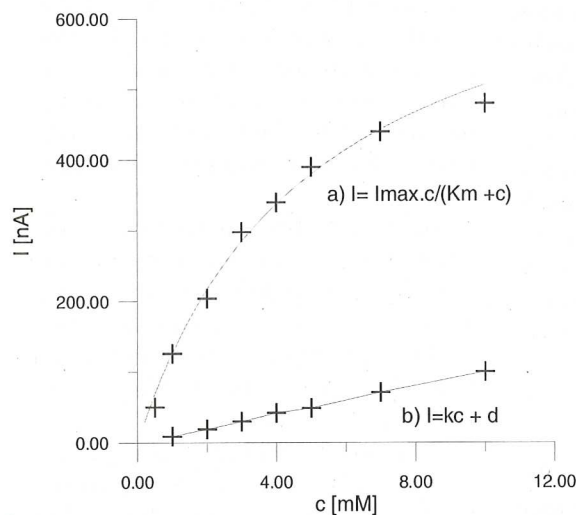
$I_{\max}$ Sättigungswert des Stroms

K'_M , die apparente Michaelis-Menten Konstante, wird wie K_M bestimmt. Die Michaelis-Menten Konstante kann also folgendermaßen definiert werden:

Die Michaelis-Menten Konstante entspricht der Substratkonzentration, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit die Hälfte ihres Maximalwertes erreicht. Wie schon erwähnt, kann bei der Immobilisierung das Enzym verspannt gebunden werden. Dadurch verschlechtert sich die Katalyseeffizienz,

was sich wiederum in einer höheren K_M niederschlägt, die zur Unterscheidung zur K_M des nicht immobilisierten Enzyms als »apparente« bezeichnet wird.

Die Abbildung zeigt einen kinetisch kontrollierten Laktatbiosensor, der der Michaelis-Menten Kinetik gehorcht (a) und einen diffusionskontrollierten Laktatbiosensor (b). Diffusionskontrolliert bedeutet, dass Membranen – mit einer passenden Porengröße – über der Oxidaseschicht angebracht, den Antransport von Analyt behindern. Weil nur ein Teil des Analytes die Enzymlage erreicht, wird das Signal zwar kleiner, der lineare Bereich des Sensors aber erweitert.



Messung: Biosensoren mit einem großen linearen Messbereich werden solchen mit einer nicht-linearen Kalibrierungskurve vorgezogen. Deshalb wird die für Enzym-Biosensoren typische Kalibrierungskurve a) sozusagen künstlich begradigt, indem man durch Verwendung von Membranen nur eine geringe Menge des Analyten zum Sensor vordringen lässt. Diese Diffusionsvorgänge brauchen aber Zeit. Das Maximum des Messwertes wird also erst später erreicht, der Sensor also langsamer. Meist ist für amperometrische Biosensoren die Datenaufnahme in 30 Sekunden Intervallen ausreichend.

Zur Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses wird meist in kürzeren Intervallen aufgenommen und über einen passenden Zeitraum gemittelt. Eine sehr gute Methode das Signal-Rauschverhältnis zu verbessern

ist die Differenzmessmethode. Dabei wird das Signal einer inerten Elektrode vom Messsignal abgezogen.

Der Einsatz kommerzieller Biosensoren

Einmal-Glukosesensoren basierend auf dem amperometrischen Messprinzip werden von Diabetespatienten für die Selbstüberwachung des Blutglukosespiegels verwendet. Dabei wird ein Tropfen Kapillarblut aus der Fingerspitze auf dem Sensor platziert. Der Glukosewert in mg/dl wird innerhalb von 20-40 Sekunden angezeigt.

Wegen des hohen Anteils an Diabetikern an der Gesamtbevölkerung in den USA und Europa sind diese Sensoren ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Dementsprechend sind sie unter allen Sensoren das erfolgreichste Produkt. Für Glukosesensoren werden weltweit jährlich 3 Milliarden Dollar ausgegeben

Optische Sensoren

Optrode

In Analogie zu »Elektrode« wird die Bezeichnung »Opt(r)ode« für optische Sensoren verwendet. Faseroptische Sensoren oder Optroden bestehen aus einer optischen Faser, an deren Ende (extrinsisch) oder Oberfläche (intrinsisch) ein Reagenz oder Enzyme immobilisiert ist. Optische Fasern sind feine biegsame Fäden aus Glas Quarzglas oder Kunststoff, die Licht über lange Distanzen hinweg leiten können. Die Lichtübertragung erfolgt durch Innere Totalreflexion (TIR) im Inneren der Faser und hängt vom Einfallswinkel und den Brechungsindizes der zwei Medien ab. Klassische photospektrometrische Messungen unterscheiden sich von optischen Sensoren im Versuchsaufbau. Während bei der photospektrometrischen Methode sich die Probe üblicherweise im Lichtstrahl befindet und die veränderte Strahlung von einem Detektor vermessen wird, wird bei einem optischen Sensor das Licht in einen Wellenleiter eingekoppelt und an die Stelle gebracht, an der die Interaktion mit der Probe stattfindet

um dann anschließend in den Detektor geleitet zu werden.

Oberflächenplasmonen-Resonanz SPR (surface plasmon resonance)

Befindet sich ein dünner leitender Film (Metall) auf einem Glas- oder Kunststoffprisma kann man das Phänomen der Oberflächen-Plasmonen-Resonanz beobachten. Sie tritt auf, wenn bei einem bestimmten Einfallswinkel, der größer als der Winkel der Totalreflexion ist, das einfallende Licht delokalisierte Elektronen (Plasmonen) im Metallfilm angeregt. Der Einfallswinkel, bei dem SPR auftritt, wird unter anderem vom Brechungsindex des Mediums über der Metalloberfläche bestimmt. Wird dieser Brechungsindex lokal z.B. durch Binden von Molekülen an diese Oberfläche verändert, wie beim Binden von Antigenen an die immobilisierten Antikörper, so verändert sich auch der zur Resonanz führende Einfallswinkel. Diese Änderung des Resonanzwinkels wird als Signal für das Binden der Moleküle genutzt. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass die Analytmoleküle dabei nicht chemisch verändert werden.

DNA-Biochips

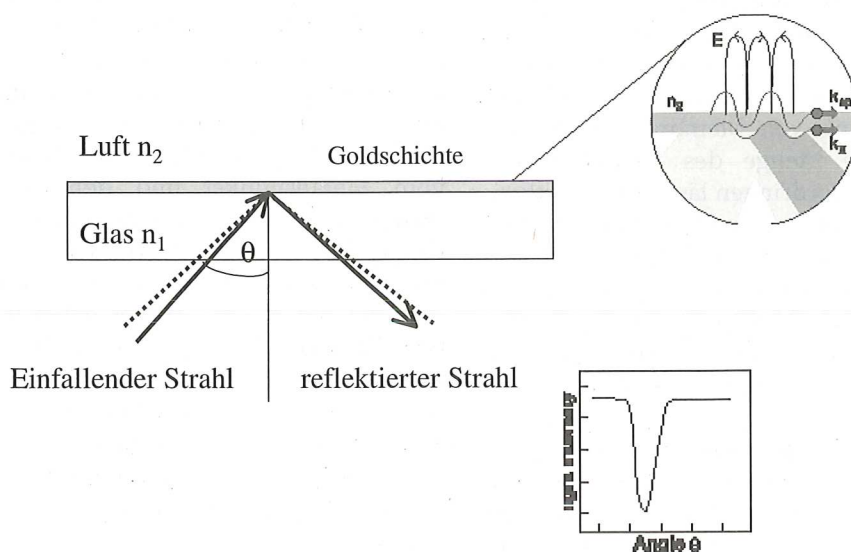
Am 1. Oktober 1990 startete das Human-Genomprojekt (Human Genom Project) und hatte das Ziel die gesamte menschliche Erbinformation

zu kartieren und die Sequenz, das heißt die Abfolge der 3 Milliarden Basenpaare quasi Buchstabe für Buchstabe zu entziffern. Dieses Alphabet besitzt 4 Buchstaben A (Adenin), C (Cytosin), G (Guanin) und T (Thymin). Nur ungefähr 3% der Erbinformation beanspruchen die ca. 30.000-40.000 Gene, das sind diskrete Abschnitte, die meist in ein Protein übersetzt werden. Ihnen gilt das Interesse der Mediziner. So gibt es Erbkrankheiten, wie die Sichelzellanämie, deren Ursache eine einzelne Mutation, d.h. der Austausch eines einzigen Buchstabens, ist. Anders bei der Mukoviszidose, der in Europa häufigsten rezessiven Erbkrankheit. Hier kennt man zwar auch ein kritisches Gen, aber bis jetzt schon 600 Mutationen dieses Gens. Im Rahmen des Projektes erhofft man sich auch Einsichten in komplexere genetische Zusammenhänge, die die Ursache für Krebs oder Herzerkrankungen darstellen könnte.

In diesem Bereich spielt nun die DNA als Biosensor eine entscheidende Rolle. Hierbei geht es um die Erkennung von DNA-Sequenzen aus einer Probe mit Hilfe schon bekannter DNA-Sequenzen (die als Biosensoren verwendet werden).

Prinzipiell werden für DNA-Arrays und -Sensoren zwei Arten von DNA verwendet. Entweder cDNA oder synthetisch hergestellte hergestellte kurze DNA Stücke (Oligonu-

kleotide). Seltener werden für Arrays auch längere Stränge natürlicher DNA verwendet. Die Immobilisierung der DNA erfolgt meist kovalent auf sogenannten aktivierten Trägern, die meist Objektträgerformat aufweisen. Bei synthetischen Sonden werden während der Synthese geeignete chemische Bindungsgruppen angefügt. Beim Herstellen der Arrays müssen eine große Anzahl, beispielsweise 30.000 verschiedene Sonden auf den Chip bebracht werden. Hohe Immobilisierungsdichte und präzise Positionierung der DNA Fragmente am Träger sind Grundvoraussetzung. Dabei sind Spot-Techniken oder Nadeltransfertechniken die Methoden der Wahl. Das genannte Beispiel ist ein kommerzielles Produkt der Firma MWG-Biotec. Die 30.000 humanen Gensonden werden mit einer Länge von 50 Nukleotiden auf epoxybeschichteten Glasträgern gebunden. Bei der Auswahl der 30.000 Sonden-Sequenzen wurde auf die GC-Zusammensetzung (der Basen Guanin und Cytosin) Rücksicht genommen. Der Proben-DNA Strang bindet mit seinem komplementären Sonden-Strang über sogenannte Wasserstoffbrücken an den Basen. Das Paar AT (die Basen Adenin und Thymin) kann nur zwei Brücken ausbilden, während GC Paare dreifach binden. Dieser Vorgang wird Hybridisierung genannt und ist bei den Biochips der eigentliche *Biorekognition-Vorgang*. Je nach Anzahl der ausgebildeten Bindungen hat der Doppelstrang nun eine charakteristische Temperatur (Schmelztemperatur) bei der die Stränge wieder voneinander getrennt werden können. Dies ermöglicht die Erkennung der gesuchten Stränge. Jede abweichende Base in der Sequenz (mismatch) erniedrigt die Schmelztemperatur. Bei geeigneten Parametern (niedrige Salzkonzentration), den sogenannten »stringenten Bedingungen«, bleiben nur vollständig gepaarte Doppelhelices erhalten. Bei einem nachträglichen Wechsel zur Stringenz können diese Punktmutationen erkannt werden. Diese Methoden sind zum Aufspüren von SNPs (single nucleotide polymorphism) im menschlichen Genom wichtig. Wird im Fall der SNPs das gesamte Genom eines Individuums auf Abweichungen



untersucht, vergleicht man bei der Expressionsanalyse die jeweils eingeschalteten Gene von Zellen. Bei der Expressionsanalyse wird ein Teil der Zellen unbehandelt gelassen, während der andere Teil z.B. mit einem Medikament in Kontakt gebracht wird. Die komplementäre DNA (cDNA), die aus den Zellen hergestellt wird, stammt nur von jeweils eingeschalteten Genen. Vergleicht man also die cDNA der zwei Gruppen, die vorher mit zwei verschiedenen Farbstoffen markiert wurden, sieht man die Auswirkung der Behandlung bei der bestrahlten Gruppe.

Detektion:

Die zu untersuchende DNA wird mit einem Farbstoff markiert, der, wenn mit Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt wird, Licht von längerer Wellenlänge aussendet, dieses Phänomen wird als Fluoreszenz bezeichnet. Mit einem konfokalen Rasterlasermikroskop wird der Chip Pixel für Pixel (100 µm x 100 µm) auf Fluoreszenzintensität abgerastert. Andere Auslesegeräte oder »Micro-Array-Reader« verwenden CCD Kameras (charged-coupled-device), die im Unterschied zum Rasterlasermikroskop quadratzentimeterweise größere Bereiche des Chips abbilden und Weisslichtquellen verwenden können. Eine Übersicht über Micro-Array-Reader findet man in transcript III, 2002. Natürlich ist auch die Datenauswerte-Software für den Benutzer von größter Wichtigkeit. Ein Gitter wird über das Bild des Chips gelegt und die Durchschnittsintensitätswerte der Fluoreszenz der einzelnen Analysestellen errechnet. Da die Sequenz jeder Analysenstelle bekannt ist, kann aus dem Vergleich der Intensitäten mit denen von leicht abgewandelten Sequenzen, Aussagen über die Identität der hybridisierten DNA gemacht werden.

Fazit

An dieser Stelle sei noch einmal betont, dass DNA-Sequenzen theoretisch ohne Einschränkungen für Biochips zur Verfügung stehen. Theoretisch müsste es auch möglich sein, für jede chemische Verbindung einen

Antikörper herzustellen. Hier treten aber oft Kreuzreaktionen auf, weil ein Antikörper mehrere ähnliche Substanzen bindet. Metabolische Biosensoren könnten theoretisch zum Nachweis aller »echten« Biomoleküle, das heisst, für die irgendein Organismus Enzyme erzeugt, entworfen werden. Hier sind aber Biosensoren viel schwerer zu realisieren als die Verwendung von Biosensoren in einem Bioassay, bei dem ein Vorläuferdetektionsmolekül in einer Kaskade von Reaktionen zu dem Detektionsmolekül umgewandelt wird.

Als Bioinformatiker findet man Biosensorprinzipien vielleicht mehr oder minder interessant. Die Hauptfrage wird aber sicher lauten: »Welche Daten und in welcher Güte können von Biosensoren erwartet werden?« Hier einige Antworten: Biosensoren sind sehr selektiv und benötigen meist geringere Probenmengen als bei Standardmethoden. Sie können kontinuierlich über einen längeren Zeitraum messen und eignen sich zur Automatisierung wie z.B. dem Überwachen und Steuern von Bioreaktoren oder der Blutzuckerüberwachung bei Diabetikern. Werden sie in Bioassays eingesetzt, bedeutet das, dass die Zugabe von Reagenz oder Waschschriffe nötig ist, und damit die Zuverlässigkeit der Messung im hohen Maße von der Genauigkeit der Dosiervorgänge, der Mischvorgänge und Verschleppungsvorgängen in der Fluidik abhängt.

Hintergrundsignale sowohl auf Biochips als auch bei anderen Bioassays werden durch geeignete Materialauswahl oder nachträgliches Beschichten, intelligente Immobilisierungsstrategien und auch Absättigen von potentiellen unspezifischen Bindungsstellen (Blocken) erreicht. Besonders bei optischen Methoden sind Probleme wie Eigenfluoreszenz zu erwarten. Bei der elektrochemischen Methode kann Signalerhöhung (Interferenz) durch Detektieren von Störsubstanzen auftreten. Durch eine geeignete permselektive Membran, die nur das Detektionsmolekül durchlässt oder auch Differenzmessung mit einem inerten Sensor lässt sich dieses Problem für die meisten Anwendungen lösen. In der Analytik sind Messprotokolle mit realen Proben meist

sehr kompliziert. Zugelassene Methoden in der Labordiagnostik benötigen oft bis zu drei verschiedene Blindprobenmessungen um Interferenzen zu erfassen. Auch bei Biosensoren und Biochips können Rohdaten ohne Nachbearbeitung nicht verwendet werden, weil je nach Signaldrift, die sowohl von der Biokomponente also auch von Veränderungen am Signalwandler herrühren kann, verschieden oft kalibriert werden muss. Oft sind auch Maßnahmen wie Thermostatisierung nicht möglich, deshalb wird intern die Temperatur aufgenommen und die Messwerte danach korrigiert. Bei Affinitätsreaktionen wie bei Biochips und Immunosensoren ist die Kalibration und die Standardisierung der Daten schwieriger als bei den metabolischen Biosensoren, die als Katalysatoren reversibel arbeiten. Deshalb stößt man in der Fachliteratur auf folgendes Zitat: »Storage and analysis of these data can be a headache for microarray researchers« (Holloway 2002). Dieser Übersichtsartikel verweist auch auf die wichtigsten Methoden zur Analyse von Microarray-Daten. Aber auch schon bei der Vorauswahl der synthetischen Oligonukleotide für die Arrays kann die Bioinformatik hilfreich sein. So kann überprüft werden ob komplementäre Sequenzen innerhalb eines Oligonukleotides bestehen. Dies würde zur Ausbildung einer Haarnadelschleife führen und die Bindung des komplementären Stranges verhindern. Ausserdem sollten alle Oligonukleotide ähnliche Schmelztemperaturen nach der Hybridisierung ergeben. Die Verwendung interner Standards ist bei Affinitätsmessungen notwendig. Zum Vergleich von Daten, die mit verschiedenen Arraybild-Auslesegeräten aufgenommen wurden, kann zB ein stabiler Fluoreszenzstandard, ein Polymer herangezogen werden (Adelhelm). Trotz der beachtlichen Fortschritte auf dem Gebiet der Biosensoren und der Biochips kann diese Technologie als noch nicht ausgereift bezeichnet werden. Forschung und Entwicklung, besonders im Bereich Biochips, werden sich von den heute eher vergleichenden Methoden zu absoluten hin entwickeln und dadurch neue Herausforderungen an die Bioinformatik stellen.

Literatur

Handbook of Biosensors and electronic noses. E. Kress-Rogers (Herausgeberin), CRC Press, Boca Raton, 1997.

Recent advances in the development and analytical applications of biosensing probes. M. A. Arnold and M. E. Meyerhoff, CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 20, 1988, S 149 ff.

Fluoreszenzchip für die Standardisierung von Microarray-Experimenten. K. Adelhelm et al. Laborwelt 3, 2002, S35-37

Options available – from start to finish – for obtaining data from DNA microarrays II. A. J. Holloway et al. Nature genetics supplement 32, 2002, S 481-489.

Microarray-Reader Marktübersicht in transcript Laborwelt III, 2002, S 32-34

Jutta Kretzberg

Informatik in den Neurowissenschaften

Informatik ist aus den modernen Naturwissenschaften nicht mehr wegzudenken: Steuerung von Experimenten, Datenverwaltung, -analyse, -austausch und -aufbereitung geschehen mit Hilfe von Computern und benötigen intelligente Algorithmen. Modellbildung und Simulationen stellen eine wichtige Quelle naturwissenschaftlicher Erkenntnisse dar. Dies trifft auch auf die Neurowissenschaften zu. Doch für diese ist die Informatik mehr als eine reine Hilfswissenschaft, sie ist eine nahe Geistesverwandte. Genau wie in der Informatik steht der Begriff Informationsverarbeitung und die Frage nach der Umwandlung von Inputs in Outputs im Mittelpunkt des neurowissenschaftlichen Interesses

Tatsächlich ist der Computer eine gängige Metapher für das Gehirn. Dies spiegelt einerseits eine alte Tendenz wider, das Gehirn mit den jeweils neuesten technischen Errungenschaften zu vergleichen. Descartes schrieb über das Gehirn inspiriert von den Wasserspielen in Versailles, und zwischen den Weltkriegen wurde es als Telefonvermittlungsstelle beschrieben (Koch 1999). Andererseits lassen sich – zumindest für Kinder unserer Zeit – gewisse Ähnlichkeiten des Nervensystems mit einem Computersystem nicht verleugnen: Das Nervensystem nimmt über seine Sensoren (Augen, Ohren, Haut etc.) Inputs aus der Umwelt auf, codiert die eintreffende Information mit Hilfe elektrischer Signale, kombiniert und verrechnet diese Signale mit gespeicherten Daten

(dem Gedächtnis) und erzeugt dann einen Output (beispielsweise eine Bewegung oder Sprache). Natürlich gibt es auch gravierende Unterschiede zwischen Computern und Gehirnen. Nervensysteme sind energieeffizienter, platzsparender und fehlertoleranter als technische Systeme. Für viele Aufgaben sind sie auch schneller, obwohl ihre Bausteine, die Nervenzellen, recht langsam sind. Vielleicht der größte Vorteil von Gehirnen gegenüber Computern ist, dass sie ihre Hard- und Software den Erfordernissen ihrer Umwelt plastisch anpassen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass sich innerhalb der Informatik die Teildisziplin der Neuroinformatik mit dem Ziel formiert hat, Prinzipien des Gehirns zu verstehen, um damit bessere, flexiblere Computer bauen und Programme schreiben zu können (Ritter et al. 1990). In diesem Artikel möchte ich mich jedoch auf die Seite der Neurowissenschaften stellen und fragen: Wie und was kann die Informatik zur neurobiologischen Forschung beitragen?

Datenverarbeitung

In der Decade of the Brain wurde vom amerikanischen National Institute for Health (NIH) in Zusammenarbeit mit mehreren anderen amerikanischen Forschungsförderungseinrichtungen 1993 das Human Brain Project ins Leben gerufen und 1999 verlängert (Übersichtsartikel zur ersten Phase, s. Shepherd et al. 1998). Im Gegensatz zu

der oben angeführten deutschen Definition von Neuroinformatik wird neuroinformatics in diesem Programm als Teilgebiet der Neurowissenschaften aufgefasst:

»Neuroinformatics combines neuroscience and informatics research to develop and apply advanced tools and approaches essential for a major advancement in understanding the structure and function of the brain.«¹

Inspiziert durch den Erfolg des Human Genome Project war eine Kernidee des Human Brain Projekts, internet-basierte Datenbanken und Hilfsmittel zur Datenverarbeitung zu entwickeln, um den Austausch und die Analyse neurowissenschaftlicher Daten voranzubringen. Eine einfache Anpassung der für die Genetik entwickelten Tools war nicht möglich, denn die neurowissenschaftlichen Daten sind in mehrfacher Hinsicht komplexer:

- Die Analyseebenen neurowissenschaftlicher Daten decken sowohl räumlich als auch zeitlich mehrere Größenordnungen ab, vom gesamten Nervensystem bis zum Molekül (siehe Tabelle 1) und von der Jahrtausende alten Evolution von Nervensystemen bis zum Öffnen eines Ionenkanals im Bruchteil einer Millisekunde.

1. (<http://grants1.nih.gov/grants/guide/pafiles/PAR-99-138.html>)

- Sämtliche Analyseebenen beeinflussen einander. Was für die Interpretation von Versuchsergebnissen als *wichtig* in Betracht gezogen werden muss, hängt sehr von der Fragestellung ab.
- Es gibt eine unglaubliche Menge unterschiedlicher Spezialfälle, so dass allgemeine Regeln schwierig aufzustellen sind.
- Die in Experimenten aufgezeichneten neuronalen Signale, die Aufschluss über die Funktion eines neuronalen Systems geben sollen, hängen von der räumlichen Struktur des Nervensystems und einzelner Nervenzellen ab. Umgekehrt beeinflusst die übertragene Information auch die Struktur von Nervensystemen, da Nervenzellen aktivitätsabhängig wachsen oder sich zurückziehen.
- Da neuronale Systeme von ihren Vorerfahrungen, aber auch vom internen Zustand des Organismus (beispielsweise Müdigkeit und Hunger) abhängen, sind Daten nicht im exakten Detail reproduzierbar. Sie weisen eine große Varianz auf und sind stark vom jeweiligen Versuchsdesign abhängig.

Diese unübersichtliche Datenlage stellt hohe Ansprüche an Datenbanken für neurowissenschaftliche Daten und Groupware für die Zusammenarbeit zwischen Forschungsgruppen. Datamining und intelligente Visualisierung sind wertvolle Hilfsmittel, sowohl um die Nadel im Heuhaufen zu finden, als auch um nicht den Wald vor lauter Bäumen zu übersehen.

Datenanalyse

Das Human Brain Project beschränkt sich nicht auf die Entwicklung von Datenbanken und Groupware. Darüber hinaus sind die Analyse experimentell gewonnener Daten des Gehirns und die Modellbildung und Simulation (s.u.) wichtige Aspekte, um die Neurowissenschaften mit Hilfe von Informatikmethoden voranzubringen. Das Spektrum der auf neurowissenschaftliche Daten angewandten Analysemethoden ist riesig. Deshalb möchte ich mich hier auf zwei Beispiele beschränken, die sowohl die geistige Nähe zur Informatik als auch die Spannbreite der neurowissenschaftlichen Fragestellungen aufzeigen sollen.

Informationstheorie zur Analyse der Signale einzelner Nervenzellen

Die gängige Sichtweise in den Neurowissenschaften ist es, Nervenzellen als Input-Output Systeme anzusehen (siehe Abbildung 1). Nervenzellen arbeiten auf Basis stochastischer Prozesse; sie benutzen das stochastische Öffnen und Schließen von Ionenkanälen und die zufällige Bewegung von Ionen und Molekülen, um Signale weiterzuleiten. Da neuronale Antworten durch das Zusammenspiel einer großen Anzahl dieser unzuverlässigen Elemente erzeugt werden, weisen sie eine große Variabilität auf. Bestimmt man beispielsweise im visuellen Cortex die Antworten einer Nervenzelle auf exakt den gleichen, wiederholt präsentierten Reiz, ist die Varianz der

Anzahl der erzeugten Aktionspotenziale etwa genauso groß wie die mittlere Anzahl pro Sekunde. Umso erstaunlicher ist es, dass Tiere und Menschen trotz dieses starken Rauschens in ihrem Nervensystem schnell und prä-

zise auf ihre Umwelt reagieren können.

Es ist ein in den Neurowissenschaften weit verbreiteter Ansatz, die maximale Information zu berechnen, die von einem Neuron bei gegebenem Rauschanteil über einen Reiz übertragen werden kann (beispielsweise Rieke et al. 1999). Die Basis dafür ist die 1949 von Shannon und Weaver eingeführte Informationstheorie, mit der die Informationsübertragung eines verrauschten Kommunikationskanals berechnet werden kann. Eine wichtige Anwendung informationstheoretischer Methoden ist die Frage, auf welcher Zeitskala Neurone Information über einen Reiz codieren. Die Informationstheorie kam zu dem Schluss, dass die relevante Zeitskala stark von der Funktion eines Neurons abhängt. So kann beispielsweise im akustischen Nerv eine Abweichung des Auftretens eines Aktionspotenzials um eine Millisekunde bereits bedeuten, dass es sich um einen anderen Reiz handelt. Im visuellen Cortex tragen dagegen auch Abweichungen um mehrere Dutzend Millisekunden noch keine Bedeutung (Borst & Theunissen 1999).

Independent Component Analysis zur Interpretation von EEG-Signalen

Am anderen Ende der Analyseskala steht die Betrachtung der Dynamik des ganzen Gehirns. Bei der Elektroenzephalographie (EEG) werden mehrere Elektroden auf der Kopfhaut eines Menschen befestigt, um die Ströme in verschiedenen Gebieten des Gehirns zu messen. Obwohl die so messbaren schwachen Ströme schon seit fast 100 Jahren bekannt sind, ist immer noch unklar, woher sie stammen und in welchem Verhältnis sie zur Aktivität bestimmter Gehirngebiete oder gar einzelner Neurone stehen. Der Grund dafür ist, dass sich an der Kopfoberfläche nur komplexe Mischsignale aus vielen Quellen registrieren lassen, die nicht zuletzt auch von der Leitfähigkeit des Schädelknochens abhängen.

Mit Algorithmen zur *Independent Component Analysis* (ICA) sollen diese Quellen getrennt werden, um die Bedeutung der Signale zu verstehen.

Größenordnung	Bereich des Nervensystems
1 m	Nervensystem
10 cm	Gehirn
1 cm	Gehirngebiete
1 mm	Neuronale Netzwerke
100 µm	Neurone
1 µm	Synapsen
1 Å	Moleküle

Tab. 1: Analyse-Ebenen für neurowissenschaftliche Daten
(nach Churchland & Sejnowski 1992)

Informationsverarbeitung in einer Nervenzelle

Nervenzellen, auch Neurone genannt, sind die Elemente, aus denen das Nervensystem aufgebaut ist. Die komplexe räumliche Struktur dieser Zellen (siehe Abb. 2) und die Beschaffenheit ihrer Zellmembran (der "Hülle" um die Zelle) sind an ihre Aufgabe angepasst, Informationen zu verarbeiten. In Nervenzellen werden Signale elektrisch codiert, indem die zwischen Zellinnerem und Zelläußerem bestehende Differenz des elektrischen Potentials durch Ionenwanderung von innen nach aussen und umgekehrt verändert wird. Die Informationsverarbeitungsschritte innerhalb eines Neurons im zentralen Nervensystem sind:

1. Umcodierung von einem chemischen in ein elektrisches Signal (Input): Eine Nervenzelle erhält durch die Diffusion chemischer Botenstoffe Inputs von anderen Nervenzellen auf filigran verästelte Strukturen, den sogenannten Dendriten. Diese Inputs bewirken, dass an der Kontaktstelle zwischen den beiden Neuronen (der Synapse) Ionenkanäle geöffnet werden, so dass die Potentialdifferenz sich durch den Ionenfluss ändert.
2. Passive Weiterleitung des elektrischen Signals: Der durch den Input ausgelöste Strom fließt entlang der Membran zum sogenannten Zellkörper.
3. Zusammenführen der von verschiedenen Inputs herrührenden Signale: Am Zellkörper treffen sich die Ströme sämtlicher Dendriten. Hier kommt es zur eigentlichen Verrechnung der vielen Inputs, die ein Neuron bekommen kann. Das Ergebnis dieser Verrechnung ist die Potentialdifferenz zwischen dem Inneren und dem Äußeren der Zellmembran.
4. Umcodierung des analogen elektrischen Signals in ein digitales Signal: Am Ausgangsbereich des Zellkörpers befindet sich ein Bereich der Zellmembran, der dicht mit Ionenkanälen besetzt ist. Diese öffnen sich nur dann, wenn eine bestimmte Spannungsschwelle überschritten wird, und schließen sich nach einer sehr kurzen Zeit (ca. 1ms) wieder. Dies führt zu einer sehr schnellen und kurzfristigen Änderung der Membranspannung, einem sogenannten Aktionspotential (spike). Aktionspotenziale werden als Alles-oder-Nichts-Ereignisse angesehen, da alle einzelnen Aktionspotenziale eines gegebenen Neurons den gleichen Zeitverlauf besitzen.
5. Aktive Weiterleitung des Binärsignals: Ein solches Aktionspotential wird mit Hilfe spannungsabhängiger Kanäle entlang des Axons (einer Art Kabel) zur Ausgangsregion des Neurons weitertransportiert.
6. Umcodierung des elektrischen Signals in ein chemisches Signal (Output): Am Ende des Axons befinden sich spezialisierte Output-Regionen, die zusammen mit dendritischen Bereichen des nächsten Neurons die sogenannten Synapsen bilden. Die Spannung eines Aktionspotentials bewirkt in diesen Output-Regionen, dass chemische Botenstoffe ausgeschüttet werden. Diese lösen im nächsten Neuron wiederum die oben beschriebene Öffnung von Ionenkanälen aus; die Signalverarbeitung im nächsten Neuron beginnt.

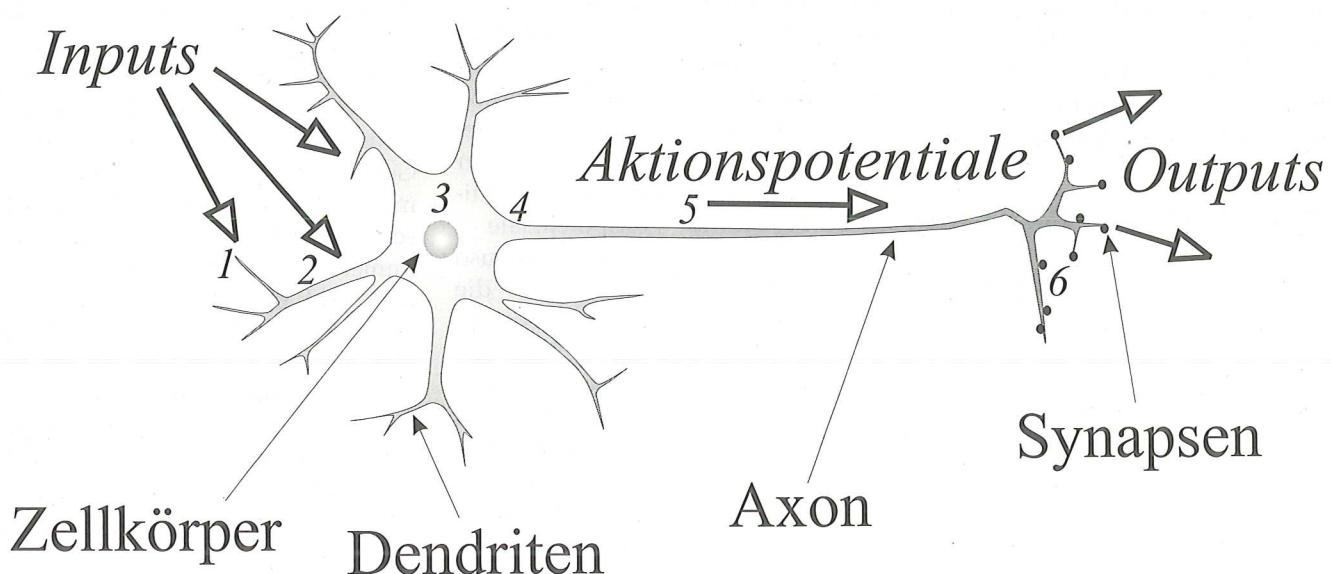


Abb. 1: Skizze der Informationsverarbeitung in einer Nervenzelle

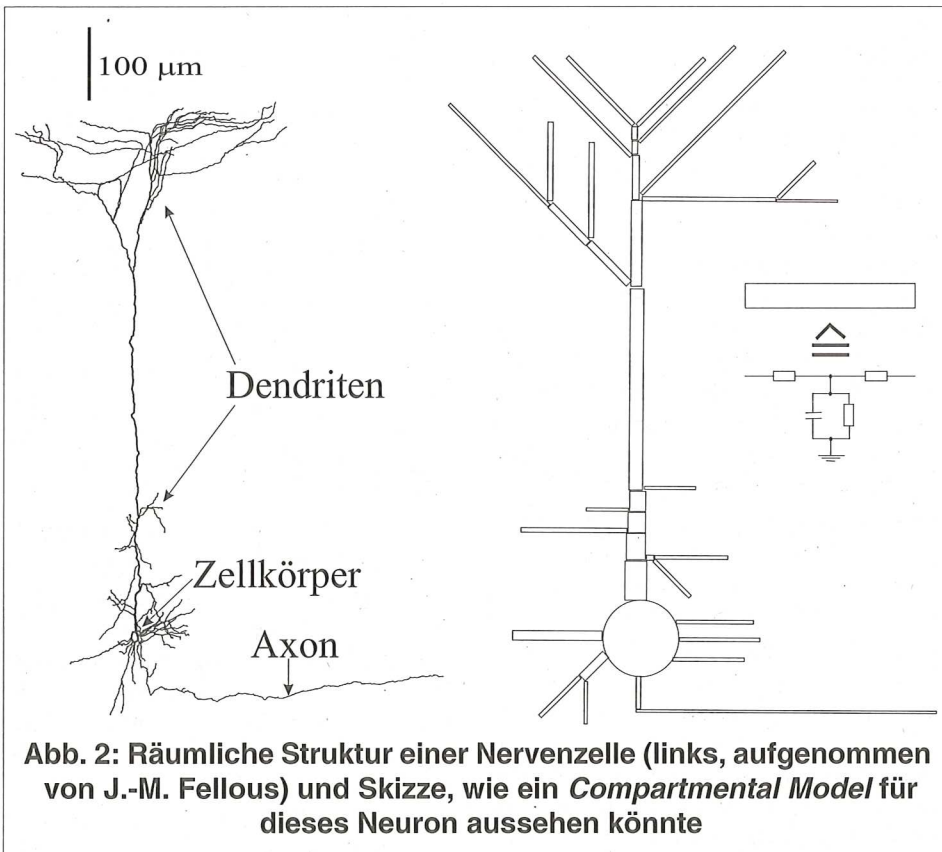


Abb. 2: Räumliche Struktur einer Nervenzelle (links, aufgenommen von J.-M. Fellous) und Skizze, wie ein Compartmental Model für dieses Neuron aussehen könnte

ICA ist für das Problem blinder Quellentrennung entwickelt worden, um beispielsweise die von mehreren Mikrofonen aufgezeichneten Mischsignale von vielen gleichzeitig sprechenden Personen so zu trennen, dass jedes Ausgabesignal einem Sprecher entspricht. Dabei wird die statistische Unabhängigkeit der einzelnen Sprachsignale ausgenutzt. Die meisten ICA-Algorithmen benutzen informationstheoretische Maße, um unüberwacht die optimale Trennung zu lernen.

Bei der Anwendung von ICA auf EEG-Signale wird nach den zu Grunde liegenden Mustern in den Signalen gesucht, um diese in Hinblick auf ihre Funktion zu interpretieren. Mit Hilfe dieser Technik ist es gelungen, Mess-Artefakte von den tatsächlich vom Gehirn produzierten Signalkomponenten zu trennen. Außerdem wurde beispielsweise eine bestimmte Komponente identifiziert, die nur auftritt, wenn eine Versuchsperson sich entscheidet, nicht auf einen Stimulus zu reagieren. Auch das Wissen, gerade eine falsche Antwort gegeben zu haben, lässt sich aus den EEG-Signalen herauslesen. Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass es in Zukunft möglich sein wird, die nicht-

invasiv gewonnenen EEG-Signale bezüglich ihrer Funktion beim Denken zu interpretieren (Jung et al. 2001).

Computersimulationen

Die überwiegende Mehrheit der neurowissenschaftlichen Studien beschäftigt sich mit der Analyse und Interpretation experimentell gewonnener Messdaten. Doch gerade für den Bereich der Computational Neuroscience², der sich mit den in Nervenzellen und -systemen ablaufenden Verrechnungen beschäftigt, ist die Computersimulation ein wichtiges Standbein. Frei nach dem italienischen Philosophen Giambattista Vico, der im 18. Jahrhundert die These vertreten hat, dass man nur das richtig versteht, was man selber bauen kann, werden Computersimulationen verwendet, um Theorien über die Funktionsweise neuronaler Systeme zu bestätigen oder zu widerlegen. Idealerweise entstehen Modelle in engem Zusammenspiel von experimenteller und theoretischer Arbeit. Auf der Grundlage experimenteller Daten wird ein

Modell entwickelt und in eine Computersimulation umgesetzt. Dabei fallen häufig Lücken im Wissen über das jeweilige System auf, die den Weg für weitere Experimente aufzeigen. Die Ergebnisse der Modellsimulationen werfen ebenfalls neue Fragen auf, die durch weitere Experimente und verfeinerte Versionen der Simulation beantwortet werden.

Das Spektrum der Ebenen, auf denen Simulationen entwickelt werden, spiegelt die Spanne der neurowissenschaftlichen Analyseebenen wider (siehe Tabelle 1). Um diese Bandbreite zu verdeutlichen, möchte ich im Folgenden auf drei Beispiele eingehen, die sich alle mit Aspekten der Informationsverarbeitung in Nervensystemen beschäftigen.

Simulation einzelner Nervenzellen

Die älteste und beeindruckendste Erfolgsstory neurowissenschaftlicher Computersimulationen ist das von Hodgkin und Huxley 1952 aufgestellte Neuronenmodell³. Die beiden Autoren haben nach gründlicher Untersuchung der elektrischen Signale sehr großer (und deshalb experimentell gut zugänglicher) Nervenzellen des Tintenfischs ein phänomenologisches Modell aufgestellt, das die Eigenschaften der Aktionspotenziale (siehe Abbildung 1) detailgetreu reproduziert. Wie sich herausstellte, sind die grundlegenden Eigenschaften der Erzeugung von Aktionspotenzialen in allen Nervenzellen dieselben (mit Ausnahme einiger Zellen beispielsweise in der Retina, die keine Aktionspotenziale erzeugen). Das Modell ist so gut, dass es auch heute, 50 Jahre nach seiner Veröffentlichung, immer noch als ein Standardmodell für die Simulation der Aktivität einzelner Nervenzellen verwendet wird. Das Erstaunlichste daran ist, dass der Mechanismus der Entstehung von Aktionspotenzialen Anfang der 50er Jahre noch unbekannt war – das Modell von Hodgkin und Huxley war ein erster großer Schritt in Richtung der Erforschung von Ionenkanälen,

2. Lehrbücher zu Computational Neuroscience: Churchland & Sejnowski 1992; Dayan & Abbott 2001; Koch 1999.

3. Einführungen in das Modell von Hodgkin und Huxley finden sich in vielen neurowissenschaftlichen Lehrbüchern (z.B. Koch 1999).

die die Membranspannung regulieren. 1963 wurde den beiden Autoren für ihre einflussreiche Arbeit der Medizin-Nobelpreis verliehen.

Eine große Verbesserung des klassischen Modells von Hodgkin und Huxley war es, zusätzlich die räumliche Struktur von Neuronen in Betracht zu ziehen. Die meisten Nervenzellen sind sehr komplexe Gebilde, mit vielen filigranen Verästelungen (siehe Abbildung 2 links). Um der komplexen räumlichen Struktur von Nervenzellen gerecht zu werden, hat Rall Anfang der 60er Jahre die Methode entwickelt, ein Neuron in mehrere Abschnitte einzuteilen, die jeweils durch einen Ersatzschaltkreis angenähert werden (siehe Abbildung 2, rechts)⁴. Heutzutage sind mehrere Softwarepakete⁵ erhältlich, mit denen sich Neurone detailgetreu durch einen (großen) Satz von Differentialgleichungen simulieren lassen, wobei die Simulation jedes Abschnitts auf dem Modell von Hodgkin und Huxley beruht.

Da die Aktivität in den feinen Ästen von Neuronen, den Dendriten, erst nach und nach im Zuge besserer Technik experimentell zugänglich wird, haben Modellsimulationen sehr viel zum Verständnis der komplexen Funktionsweise einzelner Nervenzellen beigetragen. Nicht zuletzt auf Grund von Simulationen ist inzwischen bekannt, dass die räumliche Struktur eines Neurons entscheidend für seine Funktion ist. Je näher ein Input am Zellkörper eintrifft, desto stärker ist sein Einfluss auf die Produktion von Aktionspotenzialen. Inputs, die auf dem gleichen Ast eintreffen, werden miteinander verrechnet, bevor sie den Zellkörper erreichen, so dass sie sich gegenseitig verstärken oder auch auslöschen können. Allein durch die räumlichen und elektrischen Eigenschaften eines einzelnen Neurons lassen sich komplexe nichtlineare Berechnungen, wie beispielsweise Multiplikation, erklären (Mel 1999).⁶

Simulation kleiner neuronaler Netze

Um die Funktionsweise von Nervensystemen zu verstehen, reicht es natürlich nicht aus, nur die einzelnen Elemente zu erforschen, aus denen sie aufgebaut sind. Ein sehr wichtiger Aspekt ist auch die Verknüpfung zwischen diesen und die Frage, wie die Verschaltung der Nervenzellen sich auf die Funktion des Gesamtsystems auswirkt. Experimentelle Untersuchungen auf dieser Ebene werden häufig an Invertebraten (Tieren ohne Rückgrad, z. B. Insekten, Krebse, Würmer) durchgeführt, da die grundlegenden Prinzipien neuronaler Informationsverarbeitung sich quer durch das Tierreich gleichen. Die Wahl niederer Versuchstiere hat einerseits den ethischen Aspekt, dass die (meistens tödlichen) Experimente an möglichst Schmerz-unempfindlichen Tieren durchgeführt werden sollten. Andererseits haben Nervensysteme von Invertebraten den Vorteil, aus wesentlich weniger Zellen zu bestehen als Gehirne von Säugetieren und deshalb besser überschaubar zu sein. Für einige einfache Verhaltensweisen ist inzwischen der gesamte Weg von der Aufnahme des sensorischen Reizes über die verschiedenen neuronalen Verrechnungsschritte bis hin zur motorischen Antwort auf den Reiz bekannt.

Ein Beispiel für eine gut untersuchte Verhaltensweise ist das Kauverhalten von Krabben (Abbott & Marder 1998). Krabben kauen mit ihrem Magen, der sich rhythmisch bewegt. Dies wird durch einen neuronalen Mustergenerator gesteuert, der den gleichen Prinzipien folgt wie die Erzeugung von beispielsweise Schwimm-, Lauf-, oder Atembewegungen auch bei höheren Tieren. Die Magenbewegungen werden durch ein kleines Gebiet im Nervensystem der Krabbe gesteuert, das aus nur 30 Nervenzellen besteht, wovon 14 an der

Erzeugung des Kaurhythmus beteiligt sind. Der Vergleich einer detailgetreuen Simulation mit Messergebnissen dient als Test, wie gut dieses Netzwerk verstanden worden ist. So war beispielsweise das Verhalten des künstlichen Netzes in einer anfänglichen Version instabil, woraus das Fehlen eines wichtigen Mechanismus im Modell abgeleitet werden konnte: Die Eigenschaften der Neurone, selbst dieses winzigen Netzwerks, sind plastisch, sie verändern sich in Abhängigkeit von ihrer Aktivität im Kontext des jeweils aktuell ausgeführten Verhaltens.

Inzwischen ist es gelungen, Experiment und Simulation noch enger zu verknüpfen. Einzelne biologische Nervenzellen werden aus ihrem Nervensystem isoliert und mit vom simulierten Netzwerk generierten Inputs gereizt, wobei die Antworten des biologischen Neurons auf das simulierte Netzwerk rückgekoppelt werden. Durch die Kontrolle aller Faktoren außerhalb des Neurons ist es möglich, den plastischen Eigenschaften dieses Neurons im Detail zu folgen und auch den Einfluss chemischer Substanzen (z. B. Hormone) in Betracht zu ziehen (Abbott & Marder 1998).

Simulation großer neuronaler Netze

Je größer das untersuchte neuronale Netzwerk ist, desto weniger Details können für die Simulation berücksichtigt werden. Ein Grund dafür ist die benötigte Rechenzeit, denn schon die detailgetreue Simulation der Antwort eines Neurons auf einen minutenlangen Reiz kann mehrere Tage dauern. Entscheidender aber ist die enorme Vielfalt und Variabilität von Nervenzellen, wegen der noch kein einziges großes Netzwerk im Detail experimentell beschrieben werden konnte. Es gibt eine unüberschaubare Menge von Neuronentypen und auch innerhalb dieser Gruppen findet man erhebliche Unterschiede in der Morphologie und Physiologie der einzelnen Zellen. Inwieweit diese Unterschiede für die Funktion des Netzwerks ausschlaggebend sind, ist in der Regel nicht bekannt. Für Simulationen großer neuronaler Netze, beispielsweise ganzer Gehirngebiete

4. Für eine Einführung in compartmental modeling siehe z.B. Segev & Burke 1998

5. Zwei häufig eingesetzte Programme zur detailgetreuen Modellierung von Nervenzellen sind *Neuron* (<http://neuron.duke.edu>) und *Genesis* (<http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>).

6. Die einzelne Nervenzelle ist keineswegs die kleinste Einheit, für die Simulationen vorgenommen werden. Beispielsweise werden mit dem Simulationssystem *Mcell* (<http://www.mcell.cnl.salk.edu>) einzelne Synapsen (Kontaktstellen zwischen zwei Nervenzellen) auf der Ebene der Bewegung einzelner Moleküle simuliert.

beschränkt man sich meistens auf nur ein oder zwei unterschiedliche Neuronentypen. Auch die räumliche Struktur wird weitgehend oder sogar vollständig eliminiert. Eine verbreitete Vereinfachung, die die Rechenzeit ganz erheblich verkürzt, ist eine feste Schwelle für die Erzeugung von Aktionspotenzialen statt eines Differentialgleichungssystems wie das von Hodgkin und Huxley.

Tatsächlich besteht das neben dem Modell von Hodgkin und Huxley am häufigsten verwendete Neuronenmodell nur aus einer einzigen Differentialgleichung und einer festen Schwelle. Mit ihnen wird der Einfluss der Inputs berechnet und über die Erzeugung von Aktionspotenzialen entschieden. Dieses äußerst einfache *Integrate-and-Fire-Modell*⁷ ignoriert sowohl die räumliche Struktur als auch die Dynamik der Ionenströme. Dass es trotzdem sehr einflussreich für die Neurowissenschaften ist, liegt daran, dass schon große Netze dieses Typs simuliert werden konnten, als die Rechenzeit noch begrenzter war als heute. Diesem Modelltyp ist beispielsweise die Erkenntnis zu verdanken, dass sogenannte inhibitorische Inputs für das Verhalten von neuronalen Netzen sehr wichtig sind. Dabei handelt es sich um Eingangssignale, die den Effekt der anderen Inputs abschwächen (Meunier & Segev 2002).

Hardwaresimulationen

Verglichen mit den Computersimulationen spielen Hardwaresimulationen in der Neurobiologie eine relativ untergeordnete Rolle. Ich möchte dieses Gebiet trotzdem kurz anreißen, da Hardwaresimulationen für bestimmte Fragestellungen geeigneter sein können. Außerdem können Entwicklungen auf diesem Gebiet nicht nur den Neurowissenschaften, sondern auch dem technischen Bereich zu Gute kommen.

Simulation einzelner Nervenzellen und neuronaler Netze

Das oben beschriebene *Compartmental Modeling*, bei dem die räumliche

Struktur in die Modellierung eines Neurons eingeht, ist als Computersimulation eine relativ langsame Simulationsmethode, da jedes simulierte Neuron aus einem großen Satz von Differentialgleichungen besteht. Da auch bei den Softwaresimulationen die Modellierungsidee darin besteht, einzelne Teile der Zelle als elektrischen Schaltkreis aufzufassen (siehe Abbildung 2), lässt sich diese Simulationsmethode direkt auf Hardwaremodelle übertragen. Die erheblich schnelleren Hardwaremodelle von Nervenzellen können zu großen neuronalen Netzen kombiniert werden, die trotz der detailgetreuen Nachbildung der einzelnen Zellen in Echtzeit rechnen können (Douglas & Mahowald 1998).

Solche VLSI-Netzwerke (Very Large Scale Integration) sind nicht nur eine erfolgsversprechende Methode zur Analyse der Dynamik biologischer neuronaler Netze. Sie könnten auch ein erster Schritt in Richtung biologisch inspirierter Technik sein. Tatsächlich ist im Hardwarebereich der umgekehrte Ansatz weiter verbreitet, bei dem nicht Technik für die Neurowissenschaft, sondern neurowissenschaftliche Erkenntnisse für den Fortschritt der Technik eingesetzt wird. Beispielsweise wird an die visuellen Systeme von Fliegen und Primaten angelehnte VLSI-Technik in der Robotik für schnelles Bewegungssehen verwendet (Etienne-Cummings 2001).

Simulation des Verhaltens ganzer Organismen

So gut Softwaresimulationen auch sein mögen, der Härtestest für jedes Modell ist, ob es sich in einer realen Umwelt tatsächlich so verhält wie das modellierte System. Auf Grund dieses Gedankens sind einige Forschungsgruppen dazu übergegangen, Robotik-Modelle für Verhaltensweisen von Tieren zu entwickeln, um beispielsweise Hypothesen über die Steuerung von Bewegungen unter realistischen Bedingungen zu testen (Webb 2000). Wenn beispielsweise das Verhalten eines Hummers erforscht werden soll, der sich unter Wasser anhand von Gerüchen orientiert, dann ist die Softwaresimulation der Ausbreitung der Gerüche mit ebenso vielen Annahmen

behaftet, wie das Modell des Tieres selbst. Das Verhalten eines Hummer-Roboters kann dagegen unter exakt den gleichen externen Versuchsbedingungen getestet werden wie das seines lebendigen Vorbilds.

Viele der Robotik-Modelle für die Verhaltensweisen von Tieren sind zumindest teilweise dadurch motiviert, dass technische Anwendungen von Robotik-Systemen verbessert werden sollen. Beispielsweise gibt es ein Wettrennen, Robotern das Laufen beizubringen – im wahrsten Sinne des Wortes – bei dem *RoboCup*⁸, einer Fußballmeisterschaft für laufende Roboter.

Die Symbiose von Informatik und Neurowissenschaften

Die Neurobiologie sagt von sich selbst, sie sei *data rich but theory poor*. Das sind gleich zwei gute Gründe, warum sie die Informatik braucht und warum die Neurobiologie wiederum für Informatikerinnen und Informatiker interessant ist. Denn die Handhabung großer, komplexer Datenmengen ist ein klassisches Betätigungsfeld der Informatik, ebenso wie die Modellbildung. Es besteht ein dringender Bedarf an Modellen, die von den einzelnen Spezialfällen abstrahieren und die grundlegenden Prinzipien klarmachen. Ich hoffe, mit den oben angeführten Beispielen die Spannbreite der Analyse- und Modellebenen verdeutlicht zu haben.

Das Verhältnis von Informatik und Neurowissenschaften geht jedoch darüber hinaus, den Neurowissenschaften auf die Sprünge zu helfen. Meiner Meinung nach besteht der besondere Reiz dieser Kombination darin, dass sowohl die Informatik als auch die Neurowissenschaften sich mit Informationsverarbeitung befassen. Philosophische Fragestellungen wie *Wie funktioniert Denken?* und *Wie wird aus kleinen Elementen ein System mit komplexer Dynamik?* treiben beide Wissenschaften voran. Deshalb können sie wechselseitig voneinander lernen, von den Fortschritten der *Schwesterwissen-*

7. Einführung in Koch 1999

8. <http://www.robocup.org>

schaft profitieren – biologisch gesprochen: in Symbiose leben.

Einen ganz entscheidenden Unterschied zwischen den beiden Wissenschaften gibt es jedoch: den Stellenwert des Experiments. Eine Theorie kann noch so gut sein, sie zählt in den Neurowissenschaften wenig, solange sie nicht mit experimentellen Ergebnissen belegt ist. Und die meisten neurowissenschaftlichen Experimente bedeuten den Tod von Versuchstieren. Zwar können gute Modelle dazu beitragen, Fragestellungen genauer zu fokussieren und deshalb unnötige Experimente zu vermeiden. Dafür ist jedoch eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen experimentell und theoretisch arbeitenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern notwendig. Wer sich dazu entschließt, in den Neurowissenschaften zu arbeiten, sollte sich der ethischen Konsequenz bewusst sein, Tierversuche für die Forschung zu akzeptieren und direkt oder indirekt an ihnen beteiligt zu sein.

Auch wenn dieser Artikel sich ausschließlich mit der Grundlagenforschung beschäftigt, sollte man nicht vergessen, dass die Neurowissenschaften auch angewandtere Bereiche haben. Das Gehirn ist wahrscheinlich das am wenigsten verstandene Organ, obwohl es den größten Einfluss auf unsere Persönlichkeit hat. Psychopharmaka werden noch immer durch Versuch und Irrtum entwickelt – warum sie wirken ist weitgehend unbekannt. Ich halte es deshalb für eine hoffnungsvolle Entwicklung, wenn die Neurowissenschaften durch quantitative Methoden bereichert werden, wie sie die Informatik zu bieten hat. Im neuro-medizinischen Bereich lassen sich in letzter Zeit Projekte verzeichnen, bei denen die Informatik direkt zur Verbesserung der Situation kranker Menschen beiträgt. Beispielsweise wurden sogenannte *Brain-Computer-Interfaces* entwickelt, die es durch neuromuskuläre Erkrankungen gelähmten Menschen ermöglichen, einen Computer mit ihren Gehirnströmen zu steuern (Wolpaw et al. 2000). Natürlich birgt das Szenario eines direkt mit dem Gehirn verbundenen Computers auch Risiken – nicht umsonst ist das Militär sehr interes-

siert an dieser *angewandten* neurobiologischen Forschung. Ein noch größeres Gefahrenpotenzial birgt meiner Meinung nach der zum Glück nur von sehr wenigen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen verfolgte Ansatz, die Nervenaktivität von lebenden Tieren zu manipulieren und dadurch ihr Verhalten zu bestimmen. Tatsächlich wurde vor kurzem ein Artikel veröffentlicht, in dem gezeigt wurde, dass Ratten durch elektrische Stimulation des Belohnungssystems ihres Gehirns wie lebende Roboter gesteuert werden können (Talwar et al. 2002). Andererseits wird die Stimulation von Gehirngebieten auch medizinisch eingesetzt, beispielsweise um bei Patienten mit Tremor, die nicht willentlich unterdrückbaren ständigen Bewegungen zu reduzieren. Leider scheint dieses Phänomen des *Dual-Use* in der Neurobiologie weniger thematisiert zu werden als in der Informatik.

Wenn die Symbiose von Neurowissenschaft und Informatik den Elfenbeinturm der Grundlagenforschung verlässt, kann sie also unser tägliches Leben beeinflussen – und wie in allen anderen Bereichen der Grundlagenforschung können die Anwendungen positive wie negative Auswirkungen haben.

Literatur

- Abbott, L.; Marder, E. Modeling Small Networks. In: Koch, C. / Segev, I.: *Methods in Neuronal Modeling - From Ions to Networks*. 2nd edition, MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1998, pp. 361-410
- Borst, A.; Theunissen, F. Information theory and neural coding. *Nature Neuroscience*, Vol. 2, 1999, pp. 947-957
- Churchland, P.; Sejnowski, T. *The Computational Brain*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1992
- Dayan, P.; Abbott, L. *Theoretical Neuroscience*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2001
- Douglas, R.; Mahowald, M. Design and Fabrication of Analog VLSI Neurons. In: Koch, C. / Segev, I.: *Methods in Neuronal Modeling - From Ions to Networks*. 2nd edition, MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1998, pp. 293-312
- Etienne-Cummings, R. Biologically Inspired Visual Motion Detection in VLSI. In: *International Journal of Computer Vision*, Vol. 44, 2001, pp. 175-198
- Hodgkin, A.; Huxley, A. A quantitative description of membrane, current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology* Vol. 117, 1952, pp. 500-544
- Jung, T.-P.; Makeig, S.; McKeown, M.; Bell, A.; Lee, T.-W.; Sejnowski, T. *Imaging Brain Dynamics Using Independent Component Analysis*. Proceedings of the IEEE, Vol. 89, 2001, pp. 1107-1122
- Koch, C. *Biophysics of Computation. Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, New York 1999
- Mel, B. Why have dendrites? A computational perspective. In: Stuart, G. et al.: *Dendrites*. Oxford University Press, New York 1999, pp. 271-289
- Meunier, C.; Segev, I. Playing the Devil's advocate: is the Hodgkin-Huxley model useful? *Trends in Neurosciences*, Vol. 25, 2002, pp. 558-563
- Rieke, F.; Warland, D.; de Ruyter van Steveninck, R.; Bialek, W. *Spikes. Exploring the Neural Code*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1999
- Ritter, H.; Martinetz, T.; Schulten, K. *Neuronale Netze*. Addison-Wesley, Bonn, 1990
- Segev, I.; Burke, E. Compartmental Models of Complex Neurons. In: Koch, C. / Segev, I.: *Methods in Neuronal Modeling - From Ions to Networks*. 2nd edition, MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1998, pp. 93-136
- Shannon, C.; Weaver, W.: *The Mathematical Theory of Communication*. University of Illinois Press, Urbana 1949
- Shepherd, G.; Mirsky, J.; Healy, M.; Singer, M.; Skoufos, E.; Hines, M.; Nadkarni, P.; Miller, P. The Human Brain Project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. *Trends in Neurosciences*, Vol. 21, 1998, pp. 460-468
- Talwar, S.; Xu, S.; Hawley, E.; Weiss, S.; Moxon, K.; Chapin, J. Rat: navigation guided by remote control. *Nature*, Vol. 417, pp. 37-38
- Webb, B. What does robotics offer animal behaviour? *Animal Behaviour*, Vol. 60, 2000, pp. 545-558
- Wolpaw, J.; Birbaumer, N.; Jeetderks, W.; McFarland, D.; Peckham, H.; Schalk, G.; Donchin, E.; Quantro, L.; Robinson, C.; Vaughan, T. *Brain-Computer Interface Technology: A Review of the First International Meeting*. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, Vol. 8, No. 2, 2000, pp. 164-172

Danke: an Jean-Marc Fellous, der mir die Abbildung des corticalen Neurons und die erste Version von Abbildung 1 zur Verfügung gestellt hat, und an Jörn Anemüller, Eva und Olaf Lenz, Jens Lindemann, Sigrid Schmitz und Susanne Schreiber für ihre hilfreichen Kommentare zu diesem Artikel.

Reinhard Keil-Slawik

Bio-Informatik einmal anders

Zum Verhältnis von menschlicher Informationsverarbeitung und maschineller Datenverarbeitung

Soweit geistige Prozesse, wie beispielsweise menschliche Informationsverarbeitung, in der Informatik behandelt werden, geschieht dies fast ausschließlich auf der Grundlage maschineller Datenverarbeitungs-Modelle. Als Folge wird entweder nur das betrachtet, was einer formalen bzw. maschinellen Behandlung zugänglich ist, oder es werden Maschinenmodelle verwendet, um die Funktionsweise und Wirkungsprinzipien geistiger Prozesse zu erklären. Eine solche Gleichsetzung von Informations- und Datenverarbeitung ist aber weder praktisch brauchbar noch wissenschaftlich haltbar.

Ein wesentliches Problem der traditionellen Datenverarbeitungsmodelle ist, dass ihnen die Dynamik des Irrns, Verwerfens, Ausprobierens und Anpassens fehlt. Diese Dynamik wird bei allen uns bekannten künstlichen Systemen letztlich durch den Menschen hineingebracht. Und es sind genau solche Prozesse, die den Dingen ihre Bedeutung verleihen. Bei einem formalen System sind alle Verarbeitungsschritte ausschließlich über die Form und Anordnung der Zeichen definiert, nicht darüber, wofür sie stehen. Das heißt, alle relevanten Verarbeitungsschritte sind vollständig durch ihre Produktmerkmale definiert. Deshalb werde ich zunächst ein Modell entwickeln, das Informationsverarbeitung bzw. geistige Prozesse im Allgemeinen als einen evolutiven Vorgang charakterisiert und damit die Dynamik von Ausprobieren, Verwerfen, Anpassen, Irren, etc. in den Vordergrund rückt. Solche genetischen (d. h. die Genese bzw. das Werden betreffende) Prozesse sind anderer Natur, weil sie sich nicht mehr auf die Produkteigenschaften reduzieren lassen.

Dabei greife ich auf einen speziellen naturwissenschaftlich fundierten Informationsbegriff zurück, der sich auf die Arbeiten von Manfred Eigen und Mitarbeitern im Bereich der Mole-

kulargenetik abstützt. Dies ist nur eine unter vielen Möglichkeiten. Wer sich mit entsprechenden Alternativen befassen will, dem seien die beiden Diskussionseinheiten zum Informationsbegriff, Heft 2, 1998 und Heft 1, 2001 der Zeitschrift »Ethik und Sozialwissenschaften« empfohlen.

Un-Logische Automaten

Den entscheidenden Unterschied zwischen zeitlosen logischen Automaten, bei denen jede Änderung des Verhaltens auf einer Folge diskreter Zustands transformationen beruht, und lebendigen Organismen, die in einem fortwährenden Entwicklungsprozess stehen, hat schon John von Neumann 1951 erkannt (Deutsche Übersetzung in von Neumann 1967)

Hintergrund für von Neumanns Überlegungen war das Problem, dass jede physische Verwirklichung eines Automaten einen Übergang von der Zeitlosigkeit logischer Strukturen zur Zeitlichkeit tatsächlich ablaufender Prozesse beinhaltet. Dies äußert sich vor allem im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und auf die erreichbare Kompliziertheit von Automaten. Beispielsweise unterliegt jedes praktisch verwertbare Rechenergebnis Zeitbeschränkungen, zum einen, indem es in einem bestimmten Zeitraum benötigt wird, zum anderen dadurch, dass die Bauteile eines Automaten immer – wenn auch u. U. nur sehr kleinen – Verschleißerscheinungen unterliegen. Sie fallen irgendwann aus. Mit solchen Zeitbeschränkungen ist deshalb eine Schranke für die Kompliziertheit des Automaten verbunden. Diese zeitlichen Randbedingungen können mit der traditionellen logischen Theorie der Automaten aufgrund ihrer starren Ja-Nein-Natur nicht erfasst werden. Von Neumanns Folgerung: Neue Theorien werden viel weniger kombinatorische und vielmehr analytische Wesens-

züge tragen. Als möglichen theoretischen Bezugspunkt nennt von Neumann die Thermodynamik.

Eine andere Grenze der Kompliziertheit folgt aus dem Problem der rationalen Beherrschung von Fehlersituationen, die auch immer Zeitbeschränkungen unterliegt. Von Neumann verweist hier auf den grundlegenden Unterschied zwischen lebenden Organismen und den von Menschenhand geschaffenen Automaten: *Lebende Organismen sind so gebaut, dass Fehler möglichst unauffällig und harmlos werden; künstliche Automaten dagegen sind so entworfen, dass Fehler möglichst auffallend und verheerend werden.* (von Neumann 1967, S. 160)

Bei natürlichen Prozessen gilt das Prinzip, dass eine Funktionsstörung die Arbeitsweise so wenig wie möglich beeinflusst. Dieser Tatbestand wird in Weizsäcker & Weizsäcker (1984) durch den Begriff der Fehlerfreundlichkeit präzisiert. Darüber hinaus verfügen lebendige Organismen über ein Selbstregulativ, aufgrund dessen sie die Form der Maßnahmen und den Zeitpunkt der Überwindung von Fehlern selbst bestimmen.

In Bereich der Automaten und der Technik im Allgemeinen sollen dagegen Fehler möglichst sofort diagnostiziert und behoben werden. Dementsprechend verfolgen Menschen bei der Konstruktion von Automaten eine andere Fehlerstrategie als die Natur, indem sie beispielsweise das Ein-Fehler-Prinzip anstreben, d.h. den Automaten so konstruieren, dass zu einem Zeitpunkt möglichst immer nur an einer Stelle ein Fehler auftritt. Je mehr Fehler unabhängig voneinander auftreten, desto aufwändiger wird der Prozess der Fehlerlokalisierung und -behebung. Diese Fehlerdynamik impliziert insbesondere, dass die Zuverlässigkeit von Automaten mit wachsender Kompliziertheit sinkt, ein

Aspekt, der ebenfalls von der logischen Theorie der Automaten nicht erfasst wird.

Von Neumann stellt in seinen Überlegungen weiter fest, dass in Bezug auf die Gegenüberstellung von Automaten und lebenden Organismen dem Begriff der Kompliziertheit trotz seines scheinbar quantitativen Charakters eine qualitative Bedeutung zukommt. Komplizierte Lebewesen zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich selbst fortpflanzen können und dabei die Kompliziertheit des Organismus wachsen kann. Von Neumanns Ziel ist es, einen Ansatz für eine Automatentheorie zu entwickeln, der die angesprochenen Probleme der Zeitlichkeit und die damit einhergehenden Probleme der Kompliziertheit berücksichtigt und es dadurch ermöglicht, *hoch komplizierte Automaten zu verstehen, insbesondere das Zentralnervensystem*. (von Neumann 1967, S. 167) Folgerichtig schlägt er sich selbst reproduzierende Automaten (Turing-Maschinen) vor. Neben vielen praktischen Realisierungsschwierigkeiten wäre für eine Kritik seiner grundsätzlichen Betrachtungen ein Punkt von besonderem Interesse: Das initiale Band, das für die universelle Turingmaschine alle für die Selbstreproduktion wichtigen Eigenschaften als Anweisungen enthalten müsste und somit als genetischer Code fungieren könnte, wäre so komplex, dass so etwas bislang nur in der Natur nicht jedoch in menschlichen Gestaltungsprozessen realisierbar ist.

Zwar ist dadurch nicht bewiesen, dass es grundsätzlich unmöglich ist, ein solches initiales Band zu programmieren – beispielsweise durch einen grandiosen Fehler – doch ist es extrem unwahrscheinlich. Wie unwahrscheinlich, wird am Ende des nächsten Abschnittes deutlich.

Intuitive Organismen

Ein menschliches Genom besteht aus etwa 10^9 Nukleotiden mit den Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin bzw. Uracil, die quasi das genetische Alphabet repräsentieren (vgl. Schmitz in diesem Heft). *Die Abfolge der Nukleotide in den Erbmolekülen verschlüsselt die gesamte genetische Information, darunter alle Baupläne für die in der lebenden Zelle*

vorkommenden Proteine. Die Proteine sind die Träger der biologischen Funktion. (Küppers 1986, S. 43)

Mit diesem *Genalphabet* sind dann 4^1 Milliarde $\cong 10^{602}$ Millionen kombinatorisch mögliche Sequenzalternativen der DNA gegeben. Bei einem Bakterium sind immer noch 4^4 Millionen $\cong 10^{2,4}$ Millionen Möglichkeiten gegeben. Selbst das kleinste katalytisch wirkende Proteinmolekül einer lebenden Zelle hat noch 10^{130} Sequenzalternativen. Im Vergleich dazu beträgt die Gesamtmasse des Universums in Masse-Einheiten des Wasserstoffatoms nur 10^{80} Masseinheiten. Die Frage ist nun, durch welche Mechanismen und Prozesse es möglich ist, aus dieser ungeheuren Zahl von Möglichkeiten die wenigen herauszufinden, die wie die Gene eine sinnvolle Information zur Proteinsynthese ermöglicht. Eigen bemerkt dazu, dass dies nicht durch zufälliges Herumprobieren, quasi per Würfelentscheid, geschehen sein kann: *Es muss ein auf das Ziel, nämlich auf die Funktionstichtigkeit ausgerichteter Optimierungsprozess existieren.* (Eigen 1987, S. 36)

Damit ist aber die Frage nach der Lebensentstehung mit der Frage nach dem Ursprung der biologischen Information verknüpft, denn nach Eigen ist Information eine Qualität, die über die Chemie hinausweist, die gewissermaßen typisch für die Biologie ist. Der Prozess der Informationsentstehung wird dabei als selektive Selbstorganisation betrachtet. Da die Gene ständigem Zerfall unterliegen, können sie ihre Information nur durch Reproduktion bewahren. Die entscheidende Frage aber ist, wie sich dieser Reproduktionsprozess vollzieht.

Der Genotyp umfasst die Gesamtheit der Gene, wogegen der Phänotyp das Erscheinungsbild eines Individuums bezeichnet, das sich aus der Gesamtheit aller erblich bedingten und den durch Außenfaktoren bedingten Merkmalen ergibt. Da das zentrale Dogma der Molekularbiologie besagt, dass der Informationsfluss immer nur vom Genotyp in den Phänotyp erfolgt (genetischer Determinismus, Küppers 1986, S. 47), stellt sich die Frage, wie diese Rückkopplung auf den Genotyp erfolgt.

Der erste Ansatz für eine Antwort stammt von Charles Darwin, der mit seiner Theorie der Evolution aufgezeigt hat, dass sich das Neue aus dem Alten entwickelt, dass das Kompliziertere aus dem Einfacheren hervorgeht. Die durch eine höhere Leistung besser angepasste Form weist dabei im Allgemeinen auch eine komplexere Struktur auf. Dieses Prinzip der Evolution beschreibt nach Eigen damit *die Entstehung von Information*. (Eigen 1987, S. 55)

Evolution kann nur erfolgen, wenn die Selbstreproduktion fehlerhaft oder mutagen ist. Allerdings bedeutet Selektion nicht, dass allein aufgrund von zufällig produzierten Mutanten die nicht überlebensfähigen Individuen aussortiert werden, womit sich der *Sozialdarwinismus* nicht nur ethisch, sondern auch wissenschaftlich als unhaltbar erweist. Der Auswahlprozess erfolgt weder blind noch kommt ihm eine reine Filterwirkung zu. Dies lässt sich auf der molekular-genetischen Ebene anhand quantitativer Modelle unter Zuhilfenahme zweier neuartiger Konzepte, dem *Sequenzraum* und der *Quasispezies*, aufzeigen.

Der Sequenzraum erlaubt es, jeder möglichen Symbolanordnung genau einen Punkt zuzuordnen. Dabei sind jeweils zwei Punkte benachbart, wenn sich die zugehörigen Sequenzen nur in einer Position unterscheiden. Die Dimensionalität des Raumes entspricht also der Anzahl der Positionen in der Sequenz. Sind beispielsweise nur zwei Besetzungen einer Position möglich und hat die Sequenz eine Länge von n Positionen, dann gibt es in einem n -dimensionalen Raum 2^n Anordnungsmöglichkeiten, wobei es insgesamt $n! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot (n-1) \cdot n$ Wege zwischen zwei extremen, sich in allen Positionen unterscheidenden Sequenzen gibt. Bei langen Sequenzen erhält man so einen Raum, der zwar ungeheuer viele Dimensionen hat, aber nur sehr kurze Wege aufweist. Die Länge eines Weges kann als Fehlerabstand der jeweiligen Mutanten betrachtet werden.

Wenn keine Mutante gegenüber einer anderen ausgezeichnet wäre, müsste sich, wie bei einem Gas, eine gleichmäßige Verteilung ergeben. Das

System enthält dann keinerlei Information. Informationsentstehung dagegen bedeutet die Kondensation einer Sequenzpopulation an einem bestimmten Ort oder in einer begrenzten Region des Sequenzraumes. (Eigen 1988, S. 126)

Man kann nun eine Selektionswertelandschaft konstruieren, in der eine hohe Reproduktionsrate (Nachkommenschaft pro Zeiteinheit) einem entsprechenden Höhenwert entspricht. Damit erhält man eine mehrdimensionale Topologie, in der die Bergspitzen entsprechend hohe Reproduktionsraten verkörpern.

Den Genotyp einer unter natürlichen Umweltbedingungen lebenden und die Mehrheit ihrer Individuen kennzeichnenden Art bezeichnet man als *Wildtyp*. Die Selektion als Fokussierung auf eine unter vielen möglichen Sequenzen führt dazu, dass der Wildtyp zahlenmäßig am stärksten vertreten ist. Aus der Tatsache, dass sich der Wildtyp eindeutig bestimmen lässt, folgt jedoch nicht, dass die überwiegende Menge individueller Sequenzen mit ihm identisch ist. Wenn z.B. viele Mutanten symmetrisch um den Wildtyp verteilt sind, kann es vorkommen, dass der Mittelwert aller Sequenzen mit dem des Wildtyps identisch ist, obwohl dieser möglicherweise überhaupt nicht vorhanden ist. Eine solche Verteilung wird als Quasispezies bezeichnet. Die Information des Wildtyps bleibt so lange erhalten, wie keine besser angepasste Variante erscheint. Solange sich die Fehlerrate des Wildtyps unterhalb einer bestimmten Fehlerschwelle befindet, ist die Sequenz des Wildtyps als *Konsensus-Sequenz* stabil. Damit wird verhindert, dass sich Fehler akkumulieren. Erst beim Erreichen eines bestimmten Schwellenwertes schmilzt die Information aufgrund einer lawinenhaften Fehlerakkumulation dahin. Sie *verdampft* und *kondensiert* an einer anderen Stelle im Sequenzraum; ein neuer Wildtyp prägt sich aus. Entscheidend dabei ist, dass diejenige Mutante als Wildtyp hoch wächst, die aufgrund ihrer Wertetopographie besser vorbelegt ist. Das heißt, dass die vorteilhaften Mutanten – aufgrund einer Art von Massenwirkung – mit um viele Größenordnungen höheren Wahrscheinlichkeiten erzeugt werden als die in vergleichbarem Abstand

vom Wildtyp befindlichen wertlosen Mutanten, obwohl der Elementarprozess der Mutation nach wie vor rein statistisch-zufälliger Natur ist. (Eigen 1987, S. 73)

Nicht das einzelne Individuum die Zielscheibe der Selektion ist, sondern das gesamte Mutantenspektrum. Die evolvierende Einheit ist weder das Gen noch das Individuum, sondern die Population. Auf diese Weise ist Evolution durch eine Folge von Phasensprüngen (Verdampfen und Kondensieren) gekennzeichnet, die sich nicht ziel- und regellos vollzieht, sondern bei der vorteilhaftere Mutanten bevorzugt werden. Eigen hat diese Eigenschaft als die Qualität einer *vorausschauenden Selektion* bezeichnet.

Information entsteht somit in einem irreversiblen Prozess, denn aufgrund der mutagenen Reproduktion hat Information die Fähigkeit, Information zu erzeugen. Anders ausgedrückt: Da im Quasispeziesmodell die gesamte Verteilung berücksichtigt wird, beeinflusst die Populationsverteilung im Sequenzraum, die der entstandenen Information entspricht, den weiteren Entwicklungsverlauf und damit die Entstehung neuer Information. Information entsteht zwar jeweils dort, wo ein lokales Maximum vorhanden ist, doch ist der Weg dadurch nicht festgelegt. Aufgrund der Rückkopplung wird auch das Wertegerbirge jeweils verändert. Demzufolge ist der weitere Prozess weder vorbestimmt oder planbar, noch lässt sich nachträglich der Verlauf naturgesetzlich beschreiben; der Vorgang selbst ist zeitlich unumkehrbar.

Ähnlich wie die Sprache besitzt auch die genetische Information keine absolute Semantik, sondern nur eine relative, bezogen auf die speziellen Umweltbedingungen, an die das betreffende Lebewesen angepasst ist. Die Umwelt stellt quasi eine extern lokalisierte Information dar, an der die Semantik der genetischen Information selektiv bewertet wird. (Küppers 1986, S. 252) Es gibt folglich kein genetisches Programm mit einer genau definierten kontextfreien Semantik, wie es beispielsweise das Idealbild von Software in der theoretischen Informatik nahe legt. Insofern ist es falsch, davon zu reden, man habe das

erste vollständige Genom entschlüsselt, wie es in den Medien meist heißt. Korrekter wäre es davon zu sprechen, dass man das Genom lesbar gemacht hat – verstanden, was man da lesen kann, hat man noch lange nicht.

Das geistige Perpetuum mobile

Der Blick auf die biologische Informationsverarbeitung offenbarte vier Prinzipien, die hier für evolutionäre Prozesse charakteristisch sind:

- Selbstorganisation
- Relative Semantik
- Irreversibilität
- Vorausschauende Selektion

Schaut man sich heutige Theorien im Bereich der Wahrnehmung, der Gedächtnisforschung, der Neurologie oder der Pädagogik an, so kann man feststellen, dass sich viele Merkmale und Befunde beim Studium geistiger Prozesse eher mit dem Modell biologischer Informationsverarbeitung in Übereinstimmung bringen lassen als mit denen der maschinellen Datenverarbeitung (vgl. Leroi-Gourhan 1988). Man braucht beispielsweise nur Begriffe wie Speicher und Gedächtnis gegeneinander stellen, um sich die qualitativen Grenzen und Unterschiede zu verdeutlichen (vgl. Damasio 1997). Darüber hinaus lassen sich solche Kontrastierungen auch benutzen, um konstruktive Konzepte zu entwickeln, die auf die Unterstützung menschlicher Informationsverarbeitung setzen statt ihre Ersetzung ins Blickfeld zu nehmen.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen wird deutlich, warum in komplexen Systemen der Mensch und nicht die Maschine die Funktionstüchtigkeit sicherstellt. Die Zuverlässigkeit der Maschine ergibt sich daraus, dass sie keine Fehler macht. Die Voraussetzung dafür ist, dass man das Verhalten der Maschine in allen Einzelheiten antizipieren kann. Dies ist aber nur möglich, wenn die Funktionsweise einer Maschine bezüglich der zugrunde liegenden logischen Struktur additiv ist, das Ergebnis sich also jeweils aus der Summe der ausgeführten Einzeloperationen ergibt. Denn nur wenn sich jeder Schritt einzeln verfolgen lässt, ist eine eindeutige Fehleranalyse möglich bzw. kann die

Logik zur Überprüfung von Algorithmen eingesetzt werden. Beim Menschen dagegen, dessen Handlungsteile nicht additiv, sondern gestalthaft miteinander verknüpft sind (Wehner, Mehl 1986, S. 233), ist der Fehler ein vitales Moment, um sich Bedeutungsinhalte zu erschließen und um Kompetenzen auszuprägen. Insofern ist der Fehler in der Konstruktion von Maschinen nicht nur ein Defekt, sondern für die Konstrukteure zugleich Erkenntnismittel. Das Erkennen des Fehlers aber obliegt dem Menschen, der sie einsetzt und nicht der Maschine (vgl. Wehner, Reuter 1986, S. 54).

Es gibt somit auch keine Evolution der Maschinen, denn was evolviert, ist das Wissen in den Köpfen der Entwickler. Zugleich markieren diese Überlegungen eine qualitative Grenze in Bezug auf die Frage, ob der Mensch Maschinen bauen kann, die intelligenter oder zuverlässiger sind als er. Die Maschine kann nur dort dem Menschen überlegen sein, wo die Designer nichts mehr über das mit Hilfe der Maschine zu lösende Problem lernen müssen. Das ist in einem komplexen, neuartigen oder sich dynamisch ändernden Umfeld nicht der Fall. Ein fehlerfreundliches System ist dann gegeben und erforderlich, wenn der Mensch über einen längeren Zeitraum das System anpassen kann und dabei Fehler nicht zu verheerenden Konsequenzen führen. Bleibt also nur die Möglichkeit, schlauere Maschinen zu bauen. Doch auch dieser (billige) Ausweg ist uns verwehrt.

Generell gilt, dass man durch die strukturelle Analyse eines Gedächtnisses – und als solches fungieren ja die Gene im Prozess der Evolution – aufgrund seiner selbstorganisierenden Eigenschaften nicht auf das Ergebnis oder den Prozessverlauf schließen bzw. ihn vorherbestimmen kann. Dies liegt zum einen daran, dass im evolutiven Prozess grundsätzlich der Zufall eine entscheidende Rolle spielt, zum anderen, dass man bei solchen Prozessverläufen in der Regel nicht alle den Verlauf beeinflussenden Umweltbedingungen detailliert und vollständig erfassen bzw. rekonstruieren kann. Eine andere Schwierigkeit kommt hinzu, wenn im Gedächtnis eben nicht

exakte Verhaltensprogramme verschlüsselt sind, sondern funktionelle Abhängigkeiten. Beispielsweise hat das menschliche Zentralnervensystem mehr Zellen als Symbole in seinem Genom. Folglich kann der Aufbau nicht im Einzelnen vorprogrammiert sein: *Programmiert im Genom der Zelle ist nur die Regelung der Selbstorganisation, nicht jedoch die Organisation per se.* (Eigen 1987, S. 114)

Unter diesen Voraussetzungen ist es aber nicht möglich, eine Beschreibung für einen selbstreproduzierenden Automaten anzugeben; wir würden an der schieren Komplexität scheitern, denn das hier vorgestellte Modell molekularer Selbstorganisation stellt nach heutigen Kenntnissen bereits die Grenze wissenschaftlicher Erkenntnisfähigkeit in Bezug auf die Entstehung des Lebens dar. Nach Ansicht angesehener Wissenschaftler gehört es bereits in den außerwissenschaftlichen Bereich des Glaubens und der Ideologien. Der Chemiker Bruno Vollmert beispielsweise stellt fest, dass sich aufgrund der enormen Komplexität der informationstragenden Molekül-Ketten die Bildung so komplizierter DNA-Stränge nicht aufgrund einer uns heute bekannten chemischen Reaktion vollziehen kann und sich deshalb die Entstehung des Lebens mit seinem einmaligen historischen Verlauf grundsätzlich einer wissenschaftlichen Zugangsweise verschließt (siehe Vollmert 1985, S. 107 - 126). Und Francis Crick, der zusammen mit James Watson und Maurice Wilkins den Nobelpreis für die Entdeckung der Molekularstruktur der DNA erhalten hat, vermutet deshalb gar, dass elementare Lebensformen nur von außerirdischen Wesen auf die Erde gebracht worden sein können. (Crick 1981, S. 131 - 152) Allerdings bliebe die Frage, wie das Leben denn dort entstanden sein könnte.

Aufgrund der hier beschriebenen Natur von Fehlern in technischen und natürlichen Systemen schließt sich auch eine stufenweise Anpassung aus, denn wie soll der Mensch ein Programm schreiben, das einen Sachverhalt verlässlich und präzise abbildet, den er selbst noch nicht vollständig verstanden hat. Das ginge nur, wenn das Programm sich selbstorganisie-

rend von den Programmierfehlern seines Schöpfers befreien würde. Nehmen wir aber mal an, dass wir durch einen puren Zufall (in Spielfilmen wird dies meist durch einen Blitzeinschlag bewirkt) quasi aus Versehen eine initiale Beschreibung für einen selbst-fortpflanzungsfähigen Automaten erhalten würden, dann müsste dieser aufgrund seiner Selbstorganisationseigenschaften eine eigene evolutive Entwicklung durchlaufen. Damit ist das Ergebnis aber weder vorhersehbar, noch steuerbar. Unter solchen Bedingungen würde der Begriff Automat oder Maschine keinen Sinn mehr machen. Insbesondere könnten wir nicht davon ausgehen, dass es eine ganz bestimmte Form von Intelligenz ergeben würde, schon gar nicht, dass es eine dem Menschen überlegenere wäre – es könnte auch eine besonders intelligente Form von Demenz sein.

Insofern kann man sagen, dass die Behauptung von Informatikern, sie könnten Maschinen bauen, die schlauer sind als der Mensch, äquivalent ist zu der Aussage, sie könnten ein geistiges Perpetuum mobile bauen, denn alle uns bekannten Verfahren laufen darauf hinaus, Kontrolle durch Reduktion von Komplexität zu erzielen. Zielgerichtetes Konstruieren steht im Widerspruch zu Selbstorganisation bzw. Evolution.

Literatur

- Crick F. Das Leben selbst. Sein Ursprung, seine Natur. Piper: München Zürich 1983
- Damasio, A.R. Descartes' Irrtum. Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn. dtv, München, 1997.
- Eigen, M. Stufen zum Leben. Die frühe Evolution im Visier der Molekularbiologie. Piper, München, Zürich, 1987
- Eigen, M.. Perspektiven der Wissenschaft. Jenseits von Ideologien und Wunschdenken. Deutsche Verlags-Anstalt: Stuttgart, 1988
- Küppers, B.-O. Der Ursprung biologischer Information. Zur Naturphilosophie der Lebensentstehung. Piper: München, 1986
- Leroi-Gourhan, A. Hand und Wort. Die Evolution von Technik, Sprache und Kunst. Suhrkamp, Frankfurt/Main, 1988
- Vollmer, B. Das Molekül und das Leben. Rowohlt, Reinbek, 1985
- Wehner, T., Mehl, K. Über das Verhältnis von Handlungsteilen zum Handlungs-ganzen – Der Fehler als Indikator unterschiedlicher Bindungsstärken in »Automatismen«. Zeitschrift für Psychologie; Band 194, Nr. 2; 1986; S. 231-245

Wehner, T., Reuter, H. Über die potentielle Vitalität fehlerhaften Handelns im Erkenntnisinteresse einer humanen Gestaltung von Mensch-Maschine-Interaktionen. In: Nake, F. (Hg.): Graphik in Dokumenten. Informatik Fachberichte Nr. 119; Springer, Berlin, 1986, S. 50-62

Von Neumann. Allgemeine und logische Theorie der Automaten. In: Enzensberger, H.M. (Hg.): Kursbuch 8: Neue Mathematik Grundlagenforschung Endliche Automaten. Suhrkamp, Frankfurt 1967, S. 139-175

von Weizsäcker, C., von Weizsäcker, E.U. Fehlerfreundlichkeit. In: Kornwachs, K. (Hg.): Offenheit – Zeitlichkeit – Komplexität. Zur Theorie der offenen Systeme. Suhrkamp, Frankfurt, 1984, S. 167-201

Jutta Weber

Artificial Life-Forschung und neuere Robotik

Die Bio- und Informationswissenschaften teilen die Suche nach den organischen Grundlagen bzw. den »Algorithmen der lebenden Welt« (Jacob 1972, 319) in logisch-mathematischen und informationstheoretischen Begrifflichkeiten. Artificial Life bzw. Künstliches Leben als Konglomerat von Bio- und Informationswissenschaften im Sinne von Life Science' zielt auf die Konstruktion des Lebendigen – in der Wetware genauso wie in der Soft- und Hardware. Im folgenden Beitrag werde ich kurz Intention, Entwicklung und Anwendungsgebiete der Artificial Life-Forschung vorstellen und die mit ihr gekoppelte neuere Robotik kritisch beleuchten.¹

Das Feld der Artificial Life-Forschung im engeren Sinne hat sich Ende der Achtziger Jahre / Anfang der Neunziger Jahre etabliert. Bis heute ist umstritten, was Artificial Life-Forschung (abgekürzt als AL oder ALife) denn genau ausmache. Im Rahmen unseres Forschungsprojektes zur Artificial Life-Forschung *Mathematik des Lebens* stellten wir fest, dass für manche ForscherInnen der Begriff zu populärwissenschaftlich sei oder zu sehr nach Science Fiction klingt und sie sich insofern in dieser Begrifflichkeit nicht verorten lassen wollen. So schränken manche ForscherInnen ein, dass sie nur vereinzelt mit Ansätzen aus dem Gebiet arbeiten würden, wieder andere identifizieren sich und andere weitgehend mit diesem Feld:

»[A]rtificial life – I should say – in the community has a very controversial position. A lot of people say: I do not want [to have to] do anything with artificial life. But for me they are doing [Artificial Life] because when they try to build the synthetic brain [etc.], you are doing some sort or form of artificial life ...« (aus einem Interview mit einem ALifer).

Die hier enger gefasste Artificial Life-Forschung verstehe ich im Folgenden als eine, die darauf zielt, »Lebendiges jenseits des organischen Substrats zu konstruieren« (Becker 2000, 41) und die Logik des Lebendigen auf mechanische Systeme, beispielsweise auf Siliziumbasis, zu übertragen. Christopher Langton, einer der Gründungsväter der Artificial Life-Forschung bezeichnet selbige als eine Wissenschaft, welche die »essentiellen Eigenschaften des Lebens – Eigenschaften die jedes lebende System im Prinzip teilen müsste« (Langton 1996, 39; Hervorhebung im Original) – erkunden und in künstlichen Systemen zur Anwendung bringen will. Die renommierte AL-Forscherin und Robotikerin Kerstin Dautenhahn skizziert das Ziel von ALife als die »synthetische Schaffung alternativer Lebensformen« (Dautenhahn 1995, 34).

Während Gentechnologie und Biowissenschaften also eher daran interessiert sind, neues Leben in Form von kohlenstoffbasierten Organismen und organischen Substanzen jenseits der natürlichen Evolution zu produzieren, geht es in den Forschungsbereichen

des Artificial Life und auch der neuere Robotik um »[d]ie Konstruktion von intelligenten Artefakten ... durch Simulation lebendiger Prozesse auf der Basis nicht-organischer Substrate. Dabei stehen vor allem Versuche im Vordergrund, entsprechende Systeme zu autonomem Verhalten in komplexen Umwelten zu befähigen« (Becker 2000, 44; Hervorhebung J.W.). Allerdings zeigen sich vor allem in den letzten Jahren hier Tendenzen auch über die Koppelung von nicht-organischen und organischen Grundlagen nachzudenken (Cordis 2000).

Was ist (künstliches) Leben? Information als Grundbegriff

Die Artificial Life-Forschung, die letztlich auch auf die Konstruktion intelligenter Artefakte abzielt, möchte das alte kognitivistische Paradigma der Künstlichen Intelligenz-Forschung überschreiten. Denn dieses gilt – angesichts der unbefriedigenden Entwicklung der Robotik bis in die Neunziger Jahre hinein – zunehmend als unproduktiv (Brooks 1991; Brooks 2001; Pfeifer 2001). Sie wendet sich allgemeinen biologischen beziehungsweise Lebensprinzipien zu – wie etwa Reproduktion, Umweltreaktion, Lernfähigkeit, Evolution und anderes mehr – die sie sich für die Konstruktion intelligenter und vor allem auch flexibler und anpassungsfähiger Artefakte zu Nutze machen will.

Es gibt allerdings keine einheitliche Lebensdefinition in der AL-Forschung. Rolf Pfeifer und seine Mitar-

1. Teile dieses Beitrags stützen sich auf Weber 2001

beiterInnen schreiben hierzu: "Life is a mystery to us. And simply a definition what life is or should be would not help much to unravel this mystery anyway." (Pfeifer et al. 2000, 2f.; vgl. auch Boden 1996). Festzustellen ist aber, dass Leben primär als ein allgemeines Prinzip verstanden wird, das sich in Selbstorganisation, genetischem Programm beziehungsweise Informationsverarbeitungsprozessen manifestiert. Lebewesen werden verstanden als »physikalische Verkörperungen von Information tragenden Wesen ... Ein großer Teil dessen, was sie tun, basiert auf der Weiterleitung von Informationen...« (Langton zit. nach Levy 1996, 135f)

Informationsverarbeitung wird also als das wesentliche Kontrollmoment in lebenden Systemen angenommen. Das Organisieren, Speichern, Modifizieren und Weiterleiten von Information werden als grundlegende Eigenschaften des Lebendigen verstanden – Eigenschaften, die interessanterweise auch Computer aufweisen. Die zentrale Rolle des Stoffwechsels für die Funktion des Lebendigen verschwindet vermutlich deshalb zunehmend aus den Lebensdefinitionen, da sie nicht mit (klassischen) Computern kompatibel ist. Gerade der Stoffwechsel als Kriterium für Leben stellt vermutlich ein unüberwindbares Problem für die Simulation oder gar Produktion von Künstlichem Leben dar, weil er mehr ist als der Austausch von Energie (Boden 1996).

Auf der Analogie von Computer und Organismus baut auch die Vision auf, die inhärente Logik eines Organismus von seiner physischen Grundlage zu abstrahieren, um sie dann in künstliche Systeme zu übertragen. Um dies plausibel zu machen, wird von der Trennung von Hardware und Software, Materialität und Information in Organismus und Computer ausgegangen. Hiermit perpetuiert sich zumindest in Teilen der Artificial Life-Forschung die alte Trennung von Materie und Form. Die Prozesse der (In)Formierung der Materie werden wieder mal als die entscheidenden betrachtet. Eine Argumentationsfigur, die spätestens seit Aristoteles Zeugungstheorie auftaucht und sich durch die ganze Kulturgeschichte des Abendlandes hindurchzieht. Und die-

ser Dualismus von Materie und Form war übrigens häufig mit der Konnotation des Männlichen (natürlich in Sachen Form bzw. Formierung...) und des Weiblichen verknüpft.

ALife-Ansätze und Methoden – wie beispielsweise genetische Algorithmen – sind heute wichtige Bausteine im Bereich der Computerprogrammierung. Kommerzielle Anwendungen der Artificial Life-Forschung findet man in der Telekommunikation, in Computerkunst und Grafik, aber auch im Gesundheitswesen, in der Weltraumforschung, in der Militärtechnologie, in der Spielzeugindustrie und in vielen anderen Feldern. Viele bekannte Computerspiele und -simulationen basieren auf Artificial Life-Anwendungen, wie etwa Tierra, Blind Watchmaker, SimLife oder an die Animation von Vogelschwärmen in Walt Disney Produktionen und anderen Filmen. Mit Bezug auf die Robotik denke man etwa an den Robot Soujourner – ein Produkt des California Institute of Technology und des Jet Propulsion Labs in Kalifornien – der zur Erkundung des Mars eingesetzt wurde. Rodney Brooks erläuterte in einem Vortrag auf der Informatik 2002 in Düsseldorf, wie robuste Roboter aus seinem AI Lab zur Suche von Überlebenden im WTC eingesetzt wurden (wenn auch ohne Erfolg) und auch im Afghanistankrieg zur Felderkundung.

Diese oder ähnliche Forschung, die ich hier behelfsmäßig unter dem Titel Artificial Life zusammengefasst habe, wird – wenn auch oft unter anderen Namen wie etwa Synthetic Biology, Biologically-Inspired Robotics, Evolutionary Computation oder auch Evolutionary Robotics, etc. – kräftig von Industrie und Staat gefördert.

Theoretische Grundlagen – die Emergenz

Der transdisziplinäre Forschungsbereich Artificial Life, in dem ForscherInnen aus der Mathematik, der Physik, der Informatik, der Kognitionspsychologie, der Neuropsychologie und auch der Biologie arbeiten, basiert auf der Informationstheorie, der Selbstorganisations- und der Systemtheorie. Die AL-Forschung geht aber über traditionelle Ansätze hinaus,

insofern sie nicht nur Selbstorganisationsprozesse geschlossener Systeme beschreiben möchte, sondern auch die spontane Entstehung von Neuem in nichtlinearen, dynamischen Systemen zu erfassen und zu operationalisieren sucht. Zentraler Fokus ihres Interesses ist deshalb das Phänomen der Emergenz: Emergenz bezeichnet die Entstehung von etwas qualitativ Neuem auf einer höheren und komplexeren Ebene, wobei sich dieser Prozess nicht kausal als linear verlaufende Höherentwicklung und stete Zunahme von Komplexität erklären lässt, sondern als qualitativer Sprung beschrieben wird. Die Artificial Life-Forschung nimmt allerdings an, dass dieses komplexe Verhalten auf einigen wenigen simplen Regeln beruht. Von diesen wenigen simplen Regeln ausgehend soll über endlos rekursive Schleifen Komplexität emergieren. Innerhalb einer auf Emergenz aufbauenden biokybernetischen Logik sollen verschiedene Eigenschaften des Lebendigen auf unbelebte Systeme übertragen werden. Wenn auch die Ergebnisse der Emergenz nicht vorhersehbar sind, so soll doch das Phänomen selbst im Nachhinein re-/konstruiert werden.

Die frühesten Versuche in diese Richtung gehen auf den Mathematiker und Physiker John von Neumann zurück, der sich schon in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts für das natürliche Verhalten künstlicher Strukturen interessierte. Dieser entwickelte (auf dem Papier) einen Automaten beziehungsweise Roboter, der – zumindest theoretisch – zur Weiterentwicklung und Reproduktion fähig sein sollte. Diese Idee wurde u.a. in den 80er Jahren von einer Forschungsgruppe unter der Leitung von Richard Laing aufgegriffen, die von der NASA für die Entwicklung von selbstreproduzierenden Robotern für den Weltraum bezahlt wurde. Es sollten Konzepte für mehr oder weniger autonome, sich selbst reproduzierende Fabriken entwickelt werden, die im Weltraum Rohstoffe abbauen und Energie produzieren konnten. Um nicht als verrirrte Science Fiction-Freaks zu gelten, wurden die selbstreproduzierenden Automaten vorsichtshalber in selbstreplizierende umgetauft, welche neben ihren reproduktiven Leistungen auch die Fähig-

keit zur Produktion, zum Wachstum, zur Evolution und zur Eigenreparatur aufweisen sollten (Levy 1996, 51).

Von den 50er bis zu den 90er Jahren gab es viele Versuche von Physikern, Mathematikern und Informatikerinnen, Prozesse der Selbstorganisation und der Evolution in künstlichen Medien zu simulieren. Berühmt geworden ist das von John Conway Ende der 60er Jahre entwickelte Computerspiel *Life* das auf John von Neumanns Idee von sich selbstreproduzierenden (Zellular-) Automaten basierte oder die Simulation von Vogelschwärmen von Craig Reynolds Ende der 80er Jahre (vgl. Weber 2001). Häufig werden heute auch die starken Wurzeln der AL-Forschung in der Kybernetik übersehen, aus der viel zu lernen wäre, wie der ALifer Ezequiel Di Paolo an der School of Cognitive and Computing Science in Sussex meint. Er schreibt in seiner Vorlesung über *'Adaptive Systems'*:

»For a long time (esp. in the US) anything bearing the cybernetic tag was considered as old history, to be ignored safely. Lots of ideas were lost only to be painfully rediscovered (and some only partially). E.g., neural networks, behaviour-based robotics. Today's new trends in cognitive science and AI owe many basic insights to ideas originating in the cybernetic era: Whole agent in constant interaction with environment, Subsumption Architecture [of robots; JW], Situated Robotics, Artificial Evolution, Self-Organisation, dynamical systems theory applied to cognition. And we're still rediscovering...« (di Paolo 2003, 16f).

Gemeinsamer Nenner der verschiedenen Ansätze in der Artificial Life-Forschung ist immer der Versuch, im Computer auf der Basis von einfachen Regeln komplexe Muster oder gar Verhaltensweisen entstehen zu lassen beziehungsweise zum Emergieren zu bringen, die denen natürlicher Systeme entsprechen. Diese Muster sollen wiederum in der Lage sein, sich zu reproduzieren, weiterzuentwickeln und auszudifferenzieren, wollen sie als lebendig gelten. Auf der Grundlage dieser Computersimulation soll

es u.a. möglich sein, die Gesetzmäßigkeiten des Lebens in mathematischen Formeln zu beschreiben und für technische Probleme zu nutzen. Während Artificial Life-Forschung mit ihrem unkonventionellen Bottom-Up-Ansatz und ihrem systematisierten *Rumbasteln* (Tinkering) etwa im Feld des Evolutionären Programmierens für die Wissenschaft eher ungewöhnliche Wege beschreitet, wiederholt sich hier ein alter Topoi von Natur- und Technikwissenschaft. Der Zwang zur Reduktion und Vereinfachung, der dann häufig nicht nur als heuristisches Mittel begriffen wird, sondern in eine ontologische Aussage umgemünzt wird. Von der notwendigen Reduktion von Lebensprinzipien auf einige wenige Muster, um diese im Computer oder im Roboter umsetzen zu können, wird schnell pauschal auf die Verfassung des Lebens gemäß einiger weniger einfacher Regeln geschlossen. Ein beliebter Traum, auch in den neuen Technowissenschaften:

»Ich habe mir immer gewünscht, daß die Ordnung, die man in der Welt findet, nicht außergewöhnlich, seltsam, sonderbar oder gestellt ist – sondern daß sie im mathematischen Sinn logisch ist. Typisch. Natürlich. Grundsätzlich. Zwangsläufig. Gottähnlich. Ja, das ist es. Es ist das Herz Gottes, das ich in gewisser Weise immer gesucht habe, nicht seine lenkenden Hände« (Kauffman zit. nach Levy 1996, 159).

Da die Projekte der Artificial Life-Forschung interdisziplinär zwischen Mathematik, Physik, Biologie, Kognitionspsychologie und (Neuro-)Informatik angesiedelt sind, hatte dieses Forschungsgebiet lange keinen etablierten Ort – nicht zuletzt weil die Kybernetik in Verruf kam.

Die erste Konferenz zu Artificial Life wurde 1987 von Christopher Langton organisiert und fand in Los Alamos, New Mexico statt. Im Zuge der wachsenden Rechenleistungen der Computer fanden sich immer mehr WissenschaftlerInnen, die *lebende Systeme* im Computer simulieren wollten, um diese neuen Eigenschaften für Computerprogrammierung, Robotik und andere Projekte zu nutzen. Die

heute schon legendäre Konferenz in Los Alamos etablierte das neue Forschungsfeld Artificial Life, ermöglichte zumindest partiell Kooperationen in einem größeren Rahmen und führte allmählich auch dazu, dass AL wenigstens in der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis genommen wurde. Allerdings wurde die breite Öffentlichkeit erst 1991 durch einen Artikel der New York Times auf das Forschungsfeld AL aufmerksam, in dem das Computerprogramm *Tierra* und die damit verbundenen Grenzüberschreitungen von Belebtem und Unbelebtem diskutiert wurde (Levy 1996, 283).

Die Konferenzteilnehmer Farmer und Belin der zweiten internationalen Artificial Life-Konferenz von 1989 fassen die Hoffnungen und Visionen bezüglich der Erzeugung künstlicher Wesen folgendermaßen zusammen:

»Innerhalb von fünfzig bis einhundert Jahren wird voraussichtlich eine neue Klasse von Organismen entstehen. Diese Lebewesen werden in dem Sinne künstlich sein, als sie von Menschen gestaltet wurden. Dennoch werden sie sich fortpflanzen und in Formen umwandeln, die anders als ihr Ursprung sind. Sie werden 'leben' in des Wortes eigentlicher Bedeutung ... Der Beginn einer Ära des Künstlichen Lebens wird das wichtigste historische Ereignis seit der Entstehung des Menschen sein...« (J. Doyne Farmer / A. d. A. Belin zit. nach Levy 1996, 11)

Artificial Life und neuere Robotik – die Verkörperung der Emergenz

Heutzutage wird Artificial Life in den unterschiedlichsten Feldern entwickelt und/oder genutzt. Am *Fifth German Workshop on Artificial Life* im März 2002 in Lübeck nahmen u.a. WissenschaftlerInnen aus der Mathematik, der Forstwissenschaft, der Psychologie, aus der technischen Informatik, der Biotechnologie, der Krebsforschung und der Genetik, aus dem Gebiet des Data Mining usw. teil, die wiederum die unterschiedlichsten Gegenstandsbereiche mit Artificial

Life-Ansätzen bearbeiteten, die ich hier in ihrer Vielfältigkeit nicht erörtern kann.

Im folgenden möchte ich kurz auf eine der vielversprechenden Anwendungen der Artificial Life-Forschung im Bereich der Robotik eingehen. Chris Adami und sein Mitarbeiter Titus Brown, Forscher am AL Lab des California Institute of Technology in Pasadena / Los Angeles, schreiben hierzu:

»... Artificial Life is not only about the construction and simulation of living systems, whether artificial or natural; an impressive engineering effort is geared towards the construction of adaptive autonomous robots. This work differs from the classical robotics approach, in that the robotic agent interacts with its environment and learns from this interaction, leading to emergent robotic behavior.«
(Adami / Brown 2000, 1)

Adami und Brown betonen die Relevanz des *verkörperten* emergenten Verhaltens des Robots im Gegensatz zu traditionellen Ansätzen in der frühen AL-Forschung und der älteren Robotik, die sich primär auf die Simulation von Lebensprozessen innerhalb des Computers konzentrierten. Und gleichzeitig betonen sie die wesentliche Rolle der Technik beziehungsweise des Engineering.

Um aber die radikale Verschiebung im Forschungsparadigma verstehen zu können, ist es wichtig, sich einige der fundamentalen Annahmen der traditionellen Künstlichen Intelligenz-Forschung zu vergegenwärtigen. Das traditionelle kognitivistische Paradigma der Künstlichen Intelligenz-Forschung verstand Kognition – und das heisst in diesem Kontext primär mentale Prozesse – als Rechenleistung.

Intelligenz beziehungsweise Kognition können dieser Logik zufolge auf der Ebene der Algorithmen als Rechenprozesse untersucht werden, ohne Notwendigkeit sich mit der darunter liegenden Struktur, also der materialen Grundlage, zu beschäftigen. In gewisser Weise wird ganz bewußt von der physischen Ebene abstrahiert (u.a. Pfeiffer 2001). In der

traditionellen Robotik wurde die entscheidende Eigenschaft von Intelligenz also in der internen symbolischen Verarbeitung gesehen. Roboter wurden mehr oder weniger als klassische Computer gedacht und gebaut, die nur zusätzlich mit ein paar Sensoren und Kameras ausgestattet wurden, um mit der Welt interagieren zu können. Ähnlich wie die frühe Molekularbiologie arbeitet die ältere traditionelle KI-Forschung (GOF AI = good old fashioned artificial intelligence) mit einem Top-Down-Ansatz, der von einer hierarchischen und linearen Organisation der Kognition ausgeht. Nicht zufällig erwies sich GOF AI vor allem bei der Rekonstruktion rationaler Prozesse wie Schach spielen oder zur Berechnung mathematischer Funktionen als erfolgreich. Kläglich versagte sie bei einfachen, offensichtlich nicht linear und hierarchisch organisierten Aufgaben wie Bilderkennung und koordinierter Bewegung². Und so waren Roboter innerhalb komplexerer Umwelten noch in den Neunziger Jahren – nach Jahren und Jahrzehnten der kognitivistisch orientierten Forschung nicht in der Lage, viele dieser simplen Aufgaben wie die Vermeidung von Hindernissen, Navigation oder koordinierte Bewegung (beispielsweise Treppen steigen) auszuführen.

Vor diesem Hintergrund formulierten Rodney Brooks, Rolf Pfeiffer, Chris Adami und andere die Forderung nach embodied interaction – also der verkörperten Interaktion mit der Umwelt. Der zentrale Stellenwert einer ausschließlich internen Wissensrepräsentation wurde zunehmend in Frage gestellt. Rodney Brooks forderte, autonome Systeme zu entwickeln, die in den unterschiedlichsten Umwelten interagieren und Aufgaben erledigen können, für die sie nicht explizit programmiert worden waren (Brooks 1991; Pfeiffer 2001). Sein Slogan für diese zukünftigen Roboter lautete: *'fast, cheap and out of control'*. Dieser Slogan deutet auf den zunehmenden Stellenwert der Idee der Emergenz auch in der Robotik. Generell wird im neuen Ansatz der AL beziehungsweise der neueren Robotik

eine weitaus höhere Aufmerksamkeit für die biologischen Prozesse gefordert, welche intelligentem Verhalten zugrunde liegen.

In diesem neuen Ansatz ist auch die Forderung nach Verkörperung zentral. Zum einen wird auf die physikalische Dynamik eines Systems fokussiert, seine Kräfte, Energie etc, aber auch auf »das Verhältnis von Sensorensignalen, Motorkontrolle und neuralem Substrat. Der Fokus liegt hier weniger auf dem neuronalen Substrat allein, sondern auf dem ganzen Organismus einschließlich seiner Morphogenese, ..., seiner Materialien« (Pfeiffer 2001, 297).

Mit dieser Wende scheint doch wesentlich mehr *Leben* in die Roboter-Entwicklung gekommen zu sein. Viele Aufgaben der Robotik – etwa das Aufstehen eines humanoiden Roboters, das sehr lange nicht zu lösen war – werden langsam gemeistert. Der Anteil der Artificial Life-Forschung und ihrer Ansätze ist hierbei nicht zu unterschätzen.



Foto: Die Roboterschlange von GMD

Gleichzeitig blühen wilde – meist populärwissenschaftliche – Anpreisungen der Segnungen und Gefahren dieser neuen Technowissenschaften. In klassisch apokalyptischer Manier prophezeit etwa Hans Moravec (1993) die zukünftige Ersetzung der natürli-

2. vgl. Blakemore 1996; Boden 1996b

chen Systeme durch die künstlichen. Seiner Meinung nach werden wir – wer immer hier als *wir* angesprochen sei – von unseren *eigenen* Geschöpfen nach alter Zauberlehrlingsmanier überholt. Rodney Brooks dagegen setzt mehr auf die Variante der Heilsvision. Er träumt in seinem aktuellen Buch ‚Menschmaschinen‘ davon, wie wir uns »die Zukunftstechnologien neu erschaffen« beziehungsweise mit den Robotern zunehmend fusionieren und echte Cyborgs werden:

»Angesichts dieser Trends [u.a. Prothetik, Biochips im Gehirn bzw. direkte neuronale Verbindungen mit dem Computer, Laserchirurgie etc.; JW], wird es in naher Zukunft zu einer Verschmelzung von menschlichem Körper und Maschine kommen. Wir Menschen werden das Beste haben, was Maschinen bieten können, aber wir werden zugleich über unser biologisches Erbe verfügen, um den jeweiligen Stand der Maschinentheologie zu steigern. Daher werden wir (die Roboter-Menschen) ihnen (den reinen Robotern) einen Schritt voraus sein.«
(Brooks 2002, 10)

Es bleibt abzuwarten, was aus diesen doch häufig recht marktschreierischen Verkündigungen wird. Vor zwanzig, dreissig Jahren hat die traditionelle KI-Forschung angesichts ihrer ersten grossen Erfolge zunächst hochfliegende Versprechungen und später eine heftige Bauchlandung gemacht. Allerdings sollte man nicht übersehen, dass diese grossartigen rhetorischen Inszenierungen nicht die Irrungen einiger weniger sind, sondern gut sind fürs Geschäft. Egal ob Apokalypse oder Heilserzählung, sowohl die Verheissung des Weltuntergangs, als auch die Rettung der Menschheit liefern als Subtext die Botschaft vom großartigen Potenzial von Artificial Life-Forschung und Robotiktechnologie mit. Nur eine mächtige Technowissenschaft kann solche Umwälzungen verursachen.

Eins aber lässt sich festhalten: Die interdisziplinäre Ausrichtung dieser neuen Forschung und die Kombination von Informatik und Biologie scheint zu produktiven neuen Ideen

und ungewöhnlichen Artefakten zu führen. Und es ist sicherlich sinnvoller, kritisch die Entwicklungen mit Blick auf Militärtechnologie oder Gesundheitswesen – wie etwa den Care Robot für alte oder kranke Menschen – zu verfolgen, als sich allzu sehr von den futuristischen Szenarien ablenken zu lassen.

Literatur:

- Adami, Chris; Brown, Titus. What is Artificial Life? In: <http://www.alife7.alife.org/whatis.shtml>, 1 (last access: 2.5.2002), 2000
- Becker, Barbara. Cyborgs, Robots und Transhumanisten. Anmerkungen über die Widerständigkeit eigener und fremder Materialität. In: dies. / Irmela Schneider (Hg.): Was vom Körper übrig bleibt. Körperlichkeit – Identität – Medien. Frankfurt a.M. / New York, 2000, S. 41-70
- Boden, Margaret A. (ed.). The Philosophy of Artificial Life. New York, 1996
- Brooks, R. A. New Approaches to Robotics, Science (253), Sept. 1991, S. 1227–1232
- Brooks, Rodney. Menschmaschinen. Wie uns die Zukunftstechnologien neu erschaffen. Campus, Frankfurt a.M. / New York, 2002
- Cordis (Community Research & Development Information Service) Information Society Technologies. Future & Emerging Technologies – Proactive Initiative 2000: Neuroinformatics for "living" artefacts (NI). Position Paper. In: <http://www.cordis.lu/ist/fetni-5.htm> (last access: 3.1.2003), 2000
- Dautenhahn, Kerstin. Artificial Life = Künstliches Leben? In: KI 2, 1995, S. 34
- DiPaolo, Ezequiel. Adaptive Systems. Lecture 2: Cybernetic roots of AIAL. (in Vorbereitung) <http://www.cogs.susx.ac.uk/users/ezequiel/AS2002/lectures/AdaptiveSystems2.ppt> (last access 10.1.2003)
- Jacob, François. Die Logik des Lebenden. Von der Urzeugung zum genetischen Code. Frankfurt a.M., 1972
- Langton, Christopher G. Artificial Life. In: Margaret A. Boden (ed.): The Philosophy of Artificial Life. New York, 1996, S. 39-94
- Levy, Steven. Künstliches Leben aus dem Computer. München (im Orig. 1992), 1996
- Moravec, Hans. Geist ohne Körper – Visionen von der reinen Intelligenz. In: Gert Kaiser / Dirk Matejovski / Jutta Fedrowitz (Hg.): Kultur und Technik im 21. Jahrhundert. Frankfurt a.M. / New York, 1993, S. 81-90
- Pfeifer, Rolf. Embodied Artificial Intelligence. 10 Years Back, 10 Years Forward. In: Lecture Notes in Computer Science 2000, Springer-Verlag Berlin / Heidelberg, 2001, S. 294-310
- Pfeifer, Rolf; Kunz, Hanspeter; Weber, Marion M. Artificial Life. Chapter 1: Introduction. In: <http://www.ifi.unizh.ch/ailab/teaching/AL00/chap1.pdf> (last access: 11/2002), 2000
- Weber, Jutta. Eine lebendige, komplexe Natur und ihre Maschinen: Über den Transfer von 'Lebensprinzipien' in der Artificial Life-Forschung. In: dies.: Umkämpfte Bedeutungen: Natur im Zeitalter der Technoscience. Dissertationsschrift an der Universität Bremen. In: http://elib.suub.uni-bremen.de/publications/dissertations/E-Diss228_webersec.pdf (erscheint leicht überarbeitet im März 2003 beim Campus Verlag), 2001
- Weber, Jutta. Klassifizierungen des Lebendigen. Über Ein- und Ausschlüssen am Beispiel der Robotik und Artificial Life-Forschung. In: Frieder Nake, Arno Rolf, Dirk Siefkes (Hg.): Wozu Informatik? Theorie zwischen Ideologie, Utopie, Phantasie. Bericht 235/01 des Fachbereichs Informatik der Universität Hamburg (im Erscheinen)
- Weber, Jutta : Über Tinkering, Emergenz und das Evolvieren von Artefakten. Zur Frage nach einem 'neuen' Denken in den Hybridwissenschaften. In: Jutta Weber / Corinna Bath (Hg.): Turbulente Körper und soziale Maschinen. Opladen: Leske & Budrich (in Vorbereitung)
- Wichtige Zeitschriften für Artificial Life u.a.:
- Artificial Life (MIT Press)
- Adaptive Behavior (MIT Press)
- Artificial Life and Robotics (Springer Verlag)
- IEEE Transactions on Evolutionary Computation (IEEE)
- Journal of Genetic Programming and Evolvable Machines (Kluwer)

Nützliche Links u.a.:

- <http://alife.org/>
- <http://www.cogs.susx.ac.uk/users/ezequiel/alife-page/alife.html>
- <http://www.aridolan.com/ad/Alife.html>
- <http://ls11-www.informatik.uni-dortmund.de/alife/GI/> (leider ein wenig veraltet)

Klaus Fuchs-Kittowski

Bioinformatik: eine interdisziplinäre Wissenschaft

mit Chancen und Risiken sowie ethischen Konsequenzen

Biowissenschaftliche Forschungseinrichtungen, wie auch Biotech-Unternehmen stellen sich heute der außerordentlich schwierigen, möglicherweise langwierigen und sehr kostspieligen Forschungsaufgabe, aus den Daten der Sequenzierung von DNA Gesunder und Kranker und insbesondere auch aus den Daten der Genaktivitäten auf Ursachen von Krankheiten zu schließen. Das Ziel ist die Früherkennung, die Prophylaxe und Heilung von Krankheiten, die bisher überhaupt nicht oder nur mit geringem Erfolg angehend sind. Hierbei kommt der Bioinformatik eine Schlüsselstellung zu. Sie verkörpert mehrere innovative Technologien, die auf Ergebnissen der Grundlagen- und der angewandten Forschung beruhen und weitere Forschungen stimulieren. Nach der erfolgreichen Entschlüsselung des menschlichen Genoms steht nun die Umsetzung des Wissens in vermarktungsfähige Medikamente sowie Methoden der Früherkennung im Vordergrund. Somit beeinflusst die molekulare Bioinformatik als interdisziplinäres Forschungsfeld die Entwicklung der Wirtschaft und Finanzwelt und ist damit ein besonders aktuelles und revolutionäres Moment in der gegenwärtigen Wissenschaftsentwicklung, das es in seinen Auswirkungen zu analysieren gilt.

Bioinformatik und Innovation

In der Gegenwart wird der Zusammenhang von Wissenschaft und Innovation wohl kaum deutlicher belegt als durch die Forschungsergebnisse der Biochemie/Molekularbiologie in Verbindung mit der Informatik, wodurch sich ein eigenständiges, interdisziplinäres Forschungs- und Lehrgebiet der Bioinformatik herausbildet. Die Entschlüsselung des Humangenoms zu Beginn des neuen Jahrhunderts konnte nur mit Hilfe

besonders leistungsfähiger Computer in Angriff genommen werden und die riesige Menge dabei gewonnener Informationen kann nur mit Hilfe komplexer Datenbanken verwaltet und interpretiert werden. Solche Problemstellungen verlangen nach Spezialisten, die über gute Kenntnisse sowohl auf dem Gebiet der Biochemie/Molekularbiologie als auch der Informatik verfügen. Mit den biologischen Daten aus der Humangenomschlüsselung alleine ist aber das Entscheidende noch nicht getan. Man weiß eher, was man noch nicht weiß und glaubt, nur mit Hilfe noch leistungsfähigerer Rechner und spezieller Algorithmen, noch tiefer gehender theoretischer und empirischer Durchdringung die komplexen Lebensprozesse schrittweise erschließen zu können.

Dabei ist die Sequenzierung selbst, d.h. die Feststellung der Gesamtreihenfolge der vier DNA-Bausteine des Genoms nur der erste Schritt, denn es muss die Funktion aller ca. 30.000 Gene und der ca. 100.000 Genprodukte erkannt werden. Der Computer liest heute die Basenfolge kurzer DNA-Stücke als Folge von 4 Buchstaben (ATGC) ein, erkennt anhand identischer Sequenzen an den Schnittstellen überlappende Enden und fügt dieses riesige Puzzlespiel mit einem enormen Rechenaufwand zu definierten Sequenzen in den Chromosomen wieder zusammen.

In der Tat entstand aus zunächst vereinzelt Laborforschungen ein internationales, interdisziplinäres Forschungsprogramm, welches entscheidende medizinische Innovationen erzielen will und so die Entwicklung der Wirtschaft und Finanzwelt stark beeinflussen wird.

Bioinformatik - ein interdisziplinäres Forschungsgebiet

Die Bioinformatik ist deutlich ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, entsprechend der Definition von Interdisziplinarität. Von Interdisziplinarität kann dann gesprochen werden, wenn Methoden einer Disziplin zur Lösung von wissenschaftlichen Problemen in einer anderen Disziplin eingesetzt werden. Die Methoden der Informatik werden in den Biowissenschaften, in der Chemie, der Physik und der Pharmazie zur Schließung von Wissenslücken angewendet.

Die Entstehung und Entwicklung der Molekularbiologie wurden von Beginn an verstanden als Anwendung von Physik, Chemie und der Mathematik sowie Kybernetik bei der theoretischen und experimentellen Durchdringung der Lebensprozesse; die ja in Wirklichkeit ein Komplex von physikalischen, chemischen und informationellen Prozessen sind. Die Kybernetik und damit speziell die Anwendung des Kanalmodells und diese Sicht der Information und der Informationsübertragung prägten die Molekularbiologie entscheidend mit. Das Verständnis der DNA als dem materiellen Träger der Erbinformation, die Übertragung des syntaktischen Teils der Information von der DNA zur RNA und die Ausprägung der Information in den Proteinen im Sinne des Zentralsdogmas der Molekularbiologie sowie das Verständnis der komplexen Regulation des Zellstoffwechsels sind ohne das Eindringen kybernetischer Denkvorstellungen in die Biologie nicht vorstellbar (Fuchs-Kittowski 1976). Die Entschlüsselung des Humangenoms hat die wichtige Erkenntnis gebracht, dass die Anzahl der menschlichen Gene viel geringer ist als zuvor angenommen, dass der

Mensch nicht viel mehr Gene hat als das Würmchen *C. Elegans*. Daraus muss der Schluss gezogen werden, dass die vom molekularbiologischen Determinismus geprägte Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese zumindest stark modifiziert werden muss. Damit müssen auch das von den klassischen kybernetischen Modellen (s.o.) geprägte Informationsverständnis wesentlich vertieft und komplizierte Prozesse der Regulation, Interpretation und Selbstorganisation, verbunden mit Informationsentstehung, beachtet werden (Fuchs-Kittowski & Rosenthal 1998; Rosenthal & Fuchs-Kittowski 2001).

Von Bioinformatik, spricht man natürlich nicht erst seit heute. Schon 1970 haben wir uns bemüht, die Bedeutung der Modellmethode für die biowissenschaftliche Forschung herauszustellen und das Modell als Bindeglied zwischen Experiment und Theorie, als Ausdruck der Einheit von Empirischem und Theoretischem in der wissenschaftlichen Forschung zu verstehen (Fuchs-Kittowski & Reich 1970). Durch dieses Verständnis des mathematischen Modells, der Computersimulation, als eines Bindeglieds zwischen Experiment und Theorie, wird der interdisziplinäre Charakter dieser Forschung verdeutlicht.

In der Literatur hatten wir bis dahin nur Darstellungen gefunden, in denen entweder der Ablauf des experimentellen Forschungsprozesses oder des Modellierungsprozess gezeigt wurde. Uns kam es aber auf die Aussage an, dass ein mathematisches Modell erst dann von heuristischem Wert ist, wenn es der Überprüfung experimenteller Ergebnisse, ihrer Integration und theoretischen Fundierung dient.

Im Modell sind experimentelle Daten und theoretische Vorstellungen vereinigt, wodurch es zu einem Bindeglied zwischen Experiment und Theorie wird. Wir wollten also vor allem die Dualität und zugleich die Verflechtung beider Vorgehensweisen herausarbeiten; denn:

»Erst in der Vermittlung sind leere Begrifflichkeit des abstrakten Modells und blinde Anschaulichkeit der rohen experimentellen Daten aufgehoben. Allein die Ver-

schränkung rechtfertigt den Dualismus von Experimentieren und Modellieren.«

(Fuchs-Kittowski & Reich 1970, 56)

Die Annahmen, die einer Modellierung zugrundegelegt werden, sind von erheblichem Wert für den Entwurf weiterer Experimente. Die Ergebnisse der Modellierung werden mit denen der Experimente verglichen, beide Methoden können nicht getrennt voneinander gesehen werden, sondern stellen ein miteinander verflochtenes Methodensystem dar.

Die Interdisziplinarität ist unabdingbar, soll heute das Ziel der Genomforschung erreicht werden. Das komplexe Zusammenspiel der zellulären Regulationsprozesse kann ohne Informatik und ihre Modelle und Methoden alleine durch biochemische und molekularbiologische Experimente nicht aufgeklärt werden. Andererseits aber neigen mathematische Modelle zur formalen Abstraktion, solange sie nicht mit experimentellen Daten verknüpft sind.

Versteht man die Bioinformatik als Informatik in den Biowissenschaften (Hofestädt 2000), dann ist sie wesentlich weiter zu sehen, als das gegenwärtig hauptsächlich im Blickpunkt stehende Gebiet der molekularen Bioinformatik. Es sei hier speziell auch auf das Zusammenwirken mit den Neurowissenschaften,¹ auf Neuronale Netze, die neue KI-Forschung und ihre autonomen Systeme wie beispielsweise Roboter verwiesen. Informatik und Biowissenschaften heißt natürlich auch Informatik in Medizin und Gesundheitswesen. Schon 1978 wurden auf der Konferenz *Probleme der Informatik in Medizin und Biologie* (Fuchs-Kittowski et al. 1982) die Begriffe Bioinformatik und auch Medizinische Informatik verwendet.² Doch der entscheidende Schub zur

heutigen Bioinformatik kommt mit dem dezentralen und lokal wie global vernetzten Einsatz der modernen Informations- und Kommunikationstechnologien, mit dem Computer als Werkzeug und Medium für praktisch jeden Wissenschaftlerarbeitsplatz und durch die Wissenschaftsentwicklung im Zusammenhang mit der Sequenzierung (Entschlüsselung) des Humangenoms (s.o.). Dies führt mancherorts dazu, überhaupt erst jetzt von der Bioinformatik als einer *sich neu entwickelnden interdisziplinären Wissenschaft* zu sprechen. In der Tat ist ein qualitativer Sprung erfolgt.

Die neue Qualität besteht in der engen Verzahnung mit den modernen IKT und den sich daraus ergebenden Möglichkeiten für eine neue Kultur wissenschaftlicher Arbeit (Fuchs-Kittowski 1998). Erst die informationelle Analyse ermöglicht es, die Vielzahl an Daten über molekularbiologische und komplexe biologische Sachverhalte auszuwerten. Begriffsbildungen, Methoden und Modelle der Informatik werden umgekehrt, durch ihre Anwendung auf hochkomplexe Lebensprozesse modifiziert und weiterentwickelt. Es geht also jetzt offensichtlich nicht mehr allein darum, dass der Biologe moderne Methoden der Datenverarbeitung anwendet und der Informatiker ein wichtiges Anwendungsfeld für seine Methoden findet, sondern, dass zwischen den Biowissenschaften und der Informatik ein selbständiges, interdisziplinäres Grenzgebiet entstanden ist, bei dem man die Ergebnisse der Forschung nicht mehr der einen oder anderen Mutterdisziplin zuordnen kann. Mit dieser wirklich engen Verzahnung wird ein entsprechender *Synergieeffekt* erwartet.

1. Schmitz (2001)

2. Damals wurde bewusst »Informatik in Medizin und Biologie« Informatik in den Biowissenschaften formuliert und nicht allein von »medizinischer Informatik« oder »Bioinformatik« gesprochen, da insbesondere mit dem Begriff »medizinische Informatik« bestimmte Forderungen der Mediziner an die Besetzung möglicher Lehrstühlen verbunden wurde. Auch der heutige Forschungsführer Bioinformatik, Ralf Hofestädt, spricht zugleich von Informatik in den Biowissenschaften und Bioinformatik.

Zur interdisziplinären Funktion der Informations- und Kommunikationstechnologien in der biowissenschaftlichen Forschung

Die Interdisziplinarität fördernde Funktion der Informationstechnologie in der biowissenschaftlichen Forschung war für den aufmerksamen Beobachter der Wissenschaftsentwicklung schon relativ früh offensichtlich (Pilgrim & Fuchs-Kittowski 1983). Doch, wie zu zeigen ist, wird eine neue Qualität durch die modernen Informations- und Kommunikationstechnologien in den Biowissenschaften, durch die entsprechenden mathematischen Methoden bzw. leistungsfähigen Algorithmen, erreicht. Ganz neue, fast unerwartete Möglichkeiten der Kooperation zwischen den Disziplinen eröffnen sich durch die Vernetzung des Wissens über Datenbanken (Fuchs-Kittowski & Schewe 2001).

Besonders leistungsfähige Informations- und Kommunikationstechnologie zur Nutzung der Humangenomforschung

Die Kenntnis der DNA-Sequenzen ist das jetzt mehr oder weniger erreichte Ziel der Humangenomforschung: In der medizinischen Forschung sind in erster Linie diejenigen Gene von Interesse, deren Ausfall oder Veränderung zu Erkrankungen führt. Mit den Methoden der Gentechnologie können vielleicht als unheilbar geltende Erbkrankheiten oder degenerative Erkrankungen behandelt werden. Bisher sind lediglich ca. 500 bis 1000 solcher *Krankheitsgene* beim Menschen bekannt. Wahrscheinlich kann unter Umständen jedes Gen zu einem Krankheitsgen werdenden. Allein damit ist in vielen Fällen, sofern bei einer erblichen Krankheit oder bei einer sonst wie auf Mutationen beruhenden Krankheit der Vergleich zwischen *kranken* und *gesunden* Genen wichtig wird, ein großer Fortschritt erreicht.

Die Funktion des Genproduktes, des Proteins, ist damit aber noch nicht

erkannt (ausführlich zu den Grundlagen in dem Beitrag von Sigrid Schmitz in diesem Heft). Aus der DNA-Struktur ist nur die Primärstruktur, d.h. die Aminosäuresequenz, der Proteine ableitbar. Die funktionstüchtige dreidimensionale Struktur, deren Kenntnis uns erst Einblicke in seine Wirkungsweise gestattet, wird aufgrund thermodynamischer Triebkräfte durch seine Primärstruktur bestimmt; im Prozess der kotranslationalen Faltung der Peptidkette stellen sich die energetisch günstigsten Zustände ein. Diese jedoch richtig vorherzusagen wird seit ca. 30 Jahren intensiv versucht – mit mäßigem Erfolg. In den meisten Fällen wird eine Therapie aber nur auf der Basis einer medikamentösen Einwirkung auf ein spezielles Protein möglich sein. Auch hier kann nur die Revolution der Informationstechnologie perspektivisch zum Durchbruch verhelfen. Biochemie, Biophysik und Informatik werden eng zusammenarbeiten und müssen hochleistungsfähige Rechner (Hard- und Software) nutzen, damit in Zukunft aus der Primärsequenz die dreidimensionale Struktur eines Proteins erschlossen werden kann. Bisher ist dies nur über aufwendige Verfahren, mit Hilfe der Beugung von Röntgenstrahlen an den Kristallgittern hochgereinigter Proteine möglich, was Jahre für jedes einzelne Molekül in Anspruch nehmen kann. Gegenwärtig wird an der Entwicklung eines Hochleistungscomputers (*Blue Gene*) für die Vorhersage der Proteinfaltung gearbeitet, der voraussichtlich in fünf Jahren verfügbar sein soll. *Blue Gene* wird hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit alles bisherige an Computertechnik in den Schatten stellen. Er wird 500 mal schneller arbeiten als die derzeit leistungsstärksten Computer und 1000 mal schneller als Deep Blue, der 1997 den Schachweltmeister Gary Kasparov besiegte.

Computerisierte Speicherung und Auswertung biologischer Informationen aus der Genomanalyse - Interdisziplinarität durch Vernetzung des Wissens über Datenbanken

Die moderne Bioinformatik entwickelt sich als interdisziplinäres Forschungs-

gebiet einmal auf der Grundlage der Gentechnologie, als eine spezielle experimentelle Methodologie zur Entschlüsselung der Genome, sowie in enger Verbindung mit der Biochemie, beispielsweise zum Vergleich molekularer Bestandteile gesunder und kranker Zellen, und zum anderen auf der Grundlage der Informatik, die die großen Datenmengen verfügbar macht, mit Hilfe algorithmischer und statistischer Verfahren deren Interpretation unterstützt, sowie Strukturvergleiche ermöglicht.

Mit der wachsenden gegenseitigen Durchdringung von Biochemie und Molekularbiologie hat die Bedeutung von Datenbanken in der biochemischen Forschung zugenommen.

Nur ca. 2-3% der Sequenzen des Genoms haben eine Funktion als Gen (zum Codieren von Eiweißen) oder zur Regulation von Transkription und Translation. Für rund 97% der 3 MRD Basenpaare kennen wir keine Funktionen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass sie eine Funktion haben sollen, denn die Basensequenz in diesen 97% schwankt zwischen einzelnen Individuen fast genauso wenig wie bei den restlichen 3% mit mehr oder weniger betonten Funktionen. Dies ist im Allgemeinen ein wichtiges Indiz dafür, dass die Sequenz eine Rolle spielt und nicht zufällig ist. Mit den verbleibenden 3% muss der Untersucher hantieren.

Daraus folgt, dass der medizinisch-orientierte Biochemiker mit einem gewaltigen Überschuss an Information konfrontiert wird, aus dem er die für ihn relevante Information selektiv herausfiltern muss. Dies ist ohne Computer, das Internet, diverse Datenbanken sowie Softwarepakete, die die Daten miteinander verknüpfen, kaum möglich.

Durch den Vergleich der Basen- bzw. Aminosäuresequenzen mit den in Datenbanken gespeicherten Sequenzen bekannter Gene oder Genprodukte ist es möglich, wichtige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Evolution der Gene und ihrer Verwandtschaft zu ziehen.

Ein weiterer Zweig der Bioinformatik ist die Simulation der molekularen Wechselwirkungen in den biophysikalischen und biochemischen Pro-

zessen in einer Zelle, zwischen Zellen und Organen. Daraus ergeben sich viele weitere Herausforderungen an die Bioinformatik, wie beispielsweise die zukünftig notwendige Abbildung der komplexen molekularen Ereignisse der Ontogenese.

Es soll noch darauf verwiesen werden, dass sich hier, durch Vernetzung des Wissens über Datenbanken, ganz neue Möglichkeiten für Interdisziplinarität ergeben. Während vor der gegenwärtigen Revolution der Informationstechnologie neue Entdeckungen den Spezialisten vorbehalten blieben, die sich Jahre und nicht selten Jahrzehnte lang mit ein und demselben Gebiet beschäftigten, ist es heute möglich geworden, dass fundamentale Entdeckungen von Wissenschaftlern gemacht werden, die ursprünglich auf einem völlig anderen Gebiet tätig waren. In Anbetracht des ständig wachsenden Wissens und der fortschreitenden Differenzierung der biochemisch-molekularbiologischen Forschung in immer mehr Spezialgebiete erscheint diese Entwicklung auf den ersten Blick paradox. Die Erklärung für diesen Widerspruch liegt in der Vernetzung des Wissens über Datenbanken. Die Entdeckungsgeschichte der Cyklooxygenase-2 ist ein besonderes Beispiel dafür, dass der Vergleich von in Datenbanken gespeicherten Strukturen zu neuen, völlig unerwarteten Entdeckungen führen kann, die zu Neuentwicklungen von Medikamenten geführt hat (Schewe 2002).

Doch methodologische Grenzen gibt es: Die Interdisziplinarität zwischen Biologie und Informatik verlangt, dass die Wissenschaftler von beiden Fachgebieten möglichst viel verstehen. Aber man muss berücksichtigen, dass die Lebensprozesse mit Hard- und Software eines Computers nur verglichen werden können unter Reduktion an Komplexität und Abstraktion von den Prozessen der Informationsentstehung, da Leben nach anderen Prinzipien funktioniert. Der Computer dient in diesem Fall als Informationstransformator, als eine Methode zur Abbildung, Verarbeitung, Speicherung und Verbreitung der am Lebewesen gewonnen experimentellen Daten. Das Umgekehrte, also dass beispielsweise ein Biologe

bei der Züchtung neuer Arten oder bei der Analyse von Lebensprozessen auf die Funktionsweise von Computer zurückgreift, wird ebenfalls nur soweit tragen, wie sich Aktion auf Funktion, die Prozesse der Informationsentstehung auf Prozesse der Informationsverarbeitung, zurückführen lassen. Man wird die Modelle der Automatisierungstechnik bis zu dem Punkt vorantreiben, bis ihre Begrenzung offensichtlich wird. So wie der Quantenphysiker lernen musste, dass Welle und Korpuskel klassische Bilder sind, die sich gegenseitig modifizieren, hat der Biologe gelernt, dass man den lebenden Organismus nicht einfach in Teile zerlegen und wieder zusammensetzen kann, ohne wesentliche Zusammenhänge unberücksichtigt zu lassen. Dies zeigt sehr deutlich, dass nur im interdisziplinären Zusammenwirken beide Gebiete die großen Herausforderungen, vor denen sie stehen, bewältigt werden können.

Synergieeffekt Bioinformatik und ethische Aspekte

Die Chancen der jungen interdisziplinären Wissenschaft Bioinformatik müssen genutzt, die Risiken gebannt, die Menschenrechte geschützt und die Menschenwürde geachtet werden.

Die moderne Wissenschaftsentwicklung macht eine Abschätzung der ambivalenten Wirkungen und ethischen Konsequenzen dringend erforderlich. Die positiven Wirkungen gilt es zu fördern, die negativen zu verhindern oder zu kompensieren. Es stellt sich die Frage, ob sich mit den Synergieeffekten nur die Chancen aus dieser Entwicklung verbessern oder nicht auch die Gefahr besteht, dass sich die mit dieser Forschung und ihren Ergebnissen verbundenen Risiken, wie sie für die ambivalenten Wirkungen der modernen Informationstechnologien einerseits und für die Genforschung andererseits schon aufgezeigt wurden, erhöhen.

In der Tat ist das Verhältnis von Mensch und Natur grundsätzlich verändert. In der experimentellen, technologischen Verfügungsgewalt des Menschen über die Natur, die wir selbst sind, ist eine neue Qualität erreicht worden.

In der Bioinformatik ergibt sich die Möglichkeit einer Analyse im Detail und einer darauf aufbauenden Rekonstruktion im Modell. Damit wird aber das Verhältnis des Menschen zur Natur in einem noch umfassenderen Sinne vom Gedanken der Konstruierbarkeit - den Menschen mit einschließend - getragen. Es verstärkt sich die Gefahr, dass man alles, einschließlich des Menschen selbst, für konstruierbar hält, dass man alles, was man machen kann, oder meint machen zu können, auch machen will. Damit wächst aber auch die Gefahr, dass dieser Machtzuwachs des Menschen in Ohnmacht umschlägt. In der Informatik, speziell der KI-Forschung, wie auch Genforschung, gibt es den extremen Gedanken an eine *Verbesserung* der Menschheit, einmal durch den Bau dem Menschen ähnlicher oder ihn gar vollständig ersetzender Computer und zum anderen auf dem Wege der Eugenik, durch die neuen Möglichkeiten in das menschliche Genom mit diesem Ziel einzugreifen. Es ist also nicht abwegig zu fragen, ob sich solche Gedanken nun potenzieren könnten. Auch falsche Ideen gewinnen Macht. So kann es gefährlich werden, wenn Dan Dennett fordert: *Wir müssen uns von unserer Ehrfurcht vor dem Leben befreien, wenn wir mit der künstlichen Intelligenz Fortschritte machen wollen.*

B. Müller-Hill schrieb schon vor längerer Zeit, wenn man lange genug erklärt, dass es minderwertiges Leben gibt, solle man sich nicht wundern, wenn dann jemand Zahngold sammelt.

Die derzeitige Diskussion über die ethischen Probleme der Gentechnik lässt die Beschäftigung mit den informationellen Techniken, welche die Sequenzierung des menschlichen Genoms ermöglicht haben, in den Hintergrund treten, heißt es auf der Homepage der Bioinformatik der Universität Aachen. Die weltanschaulichen und ethischen Fragen, die mit der Entschlüsselung des Humangenoms und mit der dadurch besonders geförderten Bioinformatik aufgeworfen werden, sind in der Tat gravierend. Außer den zuvor geschilderten Grundfragen gibt es natürlich noch eine große Zahl weiterer ambivalenter Wirkungen. Es soll hier nur auf

einige wesentliche hingewiesen werden (ausführlich in Fuchs-Kittowski & Rosenthal, in Vorb.). Wir sehen insbesondere folgende Risiken mit ethischen Konsequenzen in Verbindung mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der damit in Verbindung stehenden Entwicklung zur Bioinformatik:

1. Unter dem Eindruck der Erfolge der Molekulargenetik und Bioinformatik müssen die Möglichkeiten und Grenzen der Forschung neu bestimmt werden. Es handelt sich dabei zum Teil um eine Verschärfung alter Fragen, die in neuer Form gestellt werden, aber auch um neue Fragestellungen hinsichtlich der Forschungsfreiheit und sozialer Gerechtigkeit.
2. Durch die Erfolge der Molekulargenetik und Bioinformatik sind die Möglichkeiten des direkten Eingriffs in die Baupläne der Lebewesen, einschließlich des Menschen, enorm gewachsen. Mit der damit verbundenen Unterscheidung zwischen *Gewordenem* und *Gemachtem* werden auch qualitativ neue Fragen aufgeworfen, die von der Ethik bisher kaum behandelt wurden. Hier geht es insbesondere um Fragen, die mögliche genetische Veränderungen beim Menschen selbst betreffen.
3. Die Nutzung der Erkenntnisse aus der Molekulargenetik und Bioinformatik, speziell aus der Human-genom-Entschlüsselung für Diagnostik und Therapie, kann zu neuen Fragen nach sozialer Gerechtigkeit führen. Denn einerseits wird es möglich, dass Medikamente entwickelt werden, die eine viel spezifischere Wirkung haben, die andererseits aber viel teurer werden, da sie für einen kleineren Patientenkreis hergestellt werden. Soll dies bewältigt werden, muss der Solidargedanke eher gestärkt und nicht, wie es mancherorts und immer häufiger geschieht, geschwächt werden.
4. Dieselben Erkenntnisse können andererseits zu einer erheblichen Einschränkung von Freiheitsräumen führen, wenn der Datenschutz nicht genügend beachtet wird. Die

Persönlichkeitsrechte können entscheidend verletzt werden, wenn gerade solche sehr persönlichen Daten Unbefugten zugänglich werden, wenn Informationen über genetische Dispositionen an den Arbeitgeber oder an die Versicherung gegeben werden.

5. Ebenso verbinden sich diese Erkenntnisse mit der Erwartung einer neuen Ära der Medizin, in der auch eine höhere Lebenserwartung, verbunden mit hoher Leistungsfähigkeit erwartet wird. Auch hiermit werden weitere soziale und ethische Fragen aufgeworfen.
6. Die zentrale Frage lautet jedoch, in wieweit der Mensch den Menschen verändern will, verändern sollte oder überhaupt verändern darf. Hier gilt für den Bioinformatiker der moralische Imperativ von Joe Weizenbaum, *Don't use computers to do what people ought not to do*, wenn wir den möglichen negativen Synergieeffekten begegnen wollen.

In der Molekulargenetik und Bioinformatik geht es nicht, wie in der Diskussion um die Stammzellforschung, um die Frage, ob durch die Tötung von Embryonen schon menschliches Leben vernichtet wird. Auch wenn die Frage der Tötung hier nicht gestellt ist, geht es doch um zentrale ethische Fragen, steht die Unantastbarkeit der Menschenwürde zur Disposition, wenn der Mensch *verbessert* werden soll.

Wir sind weiterhin der Auffassung (Fuchs-Kittowski et al. 1981), in der wir durch die hier geschilderten Möglichkeiten der Bioinformatik für eine gen- und proteinbasierte Medizin nur bestärkt werden, dass gentechnische Manipulationen an menschlichen Keimzellen aufgrund der damit verbundenen, letzten Endes nicht kalkulierbaren Risiken, vor allem aber auch aus moralischen und ethischen Gründen, nicht vorgenommen werden dürfen. Die Möglichkeiten einer genetischen Korrektur an somatischen Zellen, die Ergebnisse der Stammzellforschung sowie die neuen diagnostischen Methoden und wirksamen Medikamente werden auch ohne

Keimbahntherapie zu entsprechenden Ergebnissen führen.

Wenn wir von Synergieeffekten sprechen, die durch die neue interdisziplinäre Wissenschaft Bioinformatik erreicht werden können, dann muss natürlich auch verdeutlicht werden, dass sich die Gefahren vervielfachen können, wenn nicht sowohl eine Wissenschaftskritik als auch eine Ethik des naturwissenschaftlichen Denkens gerade für diese junge, sich stürmisch entfaltende Disziplin entwickelt wird.

Im Augenblick ist jedoch eher zu verzeichnen, dass, vielleicht nur um die erforderlichen Forschungsmittel requirieren zu können, auch von der Post-Genomforschung mehr versprochen wird, als nach aller Wahrscheinlichkeit so kurzfristig, oder überhaupt, eingelöst werden kann. Auch solche Art Versprechungen, die zur Täuschung der Öffentlichkeit und Selbsttäuschung der Wissenschaftler führen können, dürfen nicht durch die Synergie aus dem Zusammenwirken von Informatik und Biowissenschaften in der Bioinformatik, noch verstärkt werden. Statt dessen müssen die möglichen negativen Effekte unbedingt vermieden werden, durch Methodenkritik, durch Einsicht in die hohe Komplexität der Forschungsaufgaben, und durch die Verantwortung der Informatiker sowie Bioinformatiker für die Gewährleistung der individuellen, sozialen und internationalen Menschenrechte und nicht zuletzt durch eine Ethik der Ehrfurcht vor dem Leben.

Literatur

- Fuchs-Kittowski, Klaus; Reich, Jens G. Zur Darstellung von Regulationsprozessen des Zellstoffwechsels auf elektronischen Rechenautomaten, Vorträge der wissenschaftlichen Konferenz der DDR: Die elektronische Datenverarbeitung im Hochschulwesen, in: Rechentechnik, Datenverarbeitung, Berlin, 1970
- Fuchs-Kittowski, Klaus. Probleme des Determinismus und der Kybernetik in der molekularen Biologie, Gustav Fischer Verlag (zweite erw. Auflage), 1976
- Fuchs-Kittowski, Klaus; Rosenthal, Hans-Alfred; Rosenthal, Sinaida. Zu den modernen genetischen Technologien und dem Verhältnis von Wissenschaft und Ethik, Wahrheit und Wert, Rationalität und Humanismus. In: Erhard Geisler, Werner Scheler (Hrsg.): Genetic Engineering und der Mensch, VII. Kühlungsborner Kolloquium, Akademie-Verlag, Berlin, 1981

- Fuchs-Kittowski, K.; Gudermuth, P.; Adam, J.; Mülenberg, E. Probleme der Informatik in Medizin und Biologie, III. Wissenschaftliches Kolloquium zur Organisation der Informationsverarbeitung, Akademie-Verlag, Berlin, 1982
- Fuchs-Kittowski, Klaus; Rosenthal, Hans-Alfred. Selbstorganisation, Information und Evolution. Norbert Fenzl, Wolfgang Hofkirchner, Gottfried Stockinger (Hrsg.). Information und Selbstorganisation - Annäherung an eine vereinheitlichte Theorie der Information, Studien Verlag, Innsbruck-Wien, 1998
- Fuchs-Kittowski, Klaus; Rosenthal, Hans Alfred. Eine moderne Biologie bedarf der Kategorie Information, In: Ethik und Sozialwissenschaften, Streitforum für Erwägungskultur, Westdeutscher Verlag, 1998, Eus9 Heft 1, S. 200-203
- Fuchs-Kittowski, Klaus. Digitale Medien und die Zukunft der Kultur wissenschaftlicher Tätigkeit. In: Fuchs-Kittowski, Klaus, Hubert Laitko, Heinrich Parthey, Walther Umstätter (Hrsg.): Wissen-

- schaft und Digitale Bibliothek, Wissenschaftsforschung, Jahrbuch 1998
- Fuchs-Kittowski, Klaus; Schewe, Tankred. Informationsverarbeitung, - Recherche und Erzeugung in den Biowissenschaften. In: Parthey, H., Spur, G. Wissenschaft und Innovation, Jahrbuch 2001 der Gesellschaft für Wissenschaftsforschung, Verlag: Gesellschaft für Wissenschaftsforschung, Berlin, 2001
- Fuchs-Kittowski, Klaus; Rosenthal, Hans-Alfred; Rosenthal, Ande (in Vorbereitung). Die Entschlüsselung des Humangenoms - ambivalente Auswirkungen auf Gesellschaft und Wissenschaft.
- Hofestädt, Ralf. (Hrsg.): Bioinformatik 2000 - Forschungsführer Informatik in den Biowissenschaften, Verlag: Biocom AG., 2000
- Pilgrim, Jürgen; Fuchs-Kittowski, Klaus. Die interdisziplinäre Funktion der Informationstechnologie in der biowissenschaftlichen Forschung. In: Heinrich, 1983

- Rosenthal, Hans-Alfred; Fuchs-Kittowski, Klaus. Genetische Information ist mehr als ihre syntaktische Struktur - die DNA. In: Ethik und Sozialwissenschaften, EuS. 12, 2001, Heft 1, S. 43-46
- Schmitz, Sigrid. Neurowissenschaftliche Informationssysteme: Chancen und Grenzen in Datenmanagement und Wissensrepräsentation, In: Schinzel, Britta (Hrsg.): Interdisziplinäre Informatik: Neue Möglichkeiten und Probleme für die Darstellung und Integration komplexer Strukturen in verschiedenen Feldern der Neurologie, Freiburger Universitätsblätter 153, Rombach, 2001, S.51-65
- Schewe, Tankred. Neue Horizonte der biochemisch-molekularbiologischen Forschung im Lichte der Revolution der Informationstechnologie zur Jahrtausendwende. In: Chr. Floyd, Chr. Fuchs, W. Hofkirchner (Hrsg.): Stufen zur Informationsgesellschaft, Festschrift zum 65. Geburtstag von Klaus Fuchs-Kittowski, Peter Lang Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a. M. Berlin, Wien, 2002

Über die Autorinnen und Autoren

Uta Bohnebeck

studierte Informatik an der Technischen Universität Dresden. Von 1994-2002 war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Technologie-Zentrum Informatik und des Centrums für angewandte Gensensorik der Universität Bremen (Promotion). Seit ca. 7 Jahren beschäftigt sie sich mit der Entwicklung und Anwendung von KI-Methoden in der Bioinformatik, insbesondere für die DNA-Microarrays. Seit Herbst 2002 ist sie Leiterin eines neu eingerichteten Instituts für Bioinformatik am Technologie-Transfer-Zentrum Bremerhaven.

Klaus Fuchs-Kittowski

studierte Philosophie, Molekularbiologie/ Biochemie und mathematische Grundlagen der Regelungstechnik in Leipzig sowie Wissenschafts- und Technikphilosophie an der Humboldt-Universität Berlin.. Dort war er Leiter des Bereichs Systemgestaltung und automatisierte Informationsverarbeitung und ist heute Professor für Informationsverarbeitung an der TU Berlin.

Reinhard Keil-Slawik

Studierte, promovierte und habilitierte in Informatik an der TU Berlin. Seit 1992 ist er Hochschullehrer für Informatik und Gesellschaft am Heinz-Nixdorf-Institut der Universität

Paderborn. Interdisziplinäre Forschungsschwerpunkte sind Geschichte der Informatik, Multimedia und Gesellschaft, Mediatronik, Digitale Medien in der Bildung. Er ist Mitbegründer und derzeitiger Vorsitzende der FIFF und Mitherausgeber der Zeitschrift Ethik und Sozialwissenschaften.

Jutta Kretzberg

hat in Bielefeld Naturwissenschaftliche Informatik studiert (eine Kombination aus Informatik und Biologie) und am Lehrstuhl für Neurobiologie über die Zuverlässigkeit neuronaler Informationsverarbeitung promoviert. Zur Zeit arbeitet sie als Postdoc im »Computational Neurobiology Laboratory« des Salk Institute for Biological Studies (La Jolla, Kalifornien) und an der University of California San Diego.

Isabella Moser

ist seit 1997 Leiterin der Gruppe »Bioanalytische Mikrosysteme« am Lehrstuhl Sensoren am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Albert-Ludwigsuniversität Freiburg. Sie studierte Chemie/ Biochemie an der Universität Wien und war danach Forschungsassistentin am Institut für Mikroelektronik der TU Wien. Am IMTEK hält sie Vorlesungen über Instrumentelle Analytik und BioMEMS.

Sigrid Schmitz

studierte Biologie in Aachen und Marburg. Nach der Promotion 1992 in Verhaltensphysiologie habilitierte sie 1998 am Fachbereich Biologie der Universität Marburg mit einer interdisziplinären Arbeit über Geschlechterunterschiede in der Raumorientierung des Menschen. Seit Oktober 1999 arbeitet sie am Institut für Informatik und Gesellschaft der Universität Freiburg an der Schnittstelle Informatik und Naturwissenschaft. Seit Oktober 2002 ist sie Hochschuldozentin zur »Mediatisierung der Naturwissenschaften und Genderforschung«.

Jutta Weber

Wissenschaftsphilosophin und -forscherin promovierte 2001 an der Universität Bremen zu »Umkämpfte Bedeutungen: Naturkonzepte im Zeitalter der Technoscience«. Zur Zeit arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Historischen Seminar (Wissenschafts- und Technikgeschichte) der TU Braunschweig in einem Forschungsprojekt zu Artificial Life-Forschung und Robotik. Weitere Arbeitsschwerpunkte sind Wissenschafts- und Technikforschung, vor allem an der Schnittstelle von Cyber-science und Life Science; Erkenntnistheorie & Wissenschaftstheorie

FIF-Vorstand

- Prof. Dr. Reinhard Keil-Slawik (Vorsitzender)
Paderborn
- Peter Bittner (stellv. Vorsitzender)
Berlin
- Dagmar Boedicker
München
- Prof. Dr. Leonie Dreschler-Fischer
Hamburg
- Eva Hornecker
Bremen
- Werner Hülsmann
Mörren-Eppishausen
- Klaus Köhler
München
- Prof. Dr. Dietrich Meyer-Ebrecht
Aachen
- Michael Müller
Schwaigern
- Prof. Dr. Gabriele Schade
Leipzig
- Prof. Dr. Britta Schinzel
Freiburg i. Br.
- Julia Stoll
Darmstadt
- Ralf E. Streibl
Bremen
- Prof. Dr. Joseph Weizenbaum
Berlin

Beirat

Michael Ahlmann (Bremen); Prof. Dr. Wolfgang Coy (Berlin); Prof. Dr. Wolfgang Däubler (Bremen); Prof. Dr. Christiane Floyd (Hamburg); Prof. Dr. Klaus Fuchs-Kittowski (Berlin); Prof. Dr. Thomas Herrmann (Dortmund); Prof. Dr. Wolfgang Hesse (Marburg); Prof. Dr. Michael Grütz (Konstanz); Ulrich Klotz (Frankfurt); Prof. Dr. Hans-Jörg Kreowski (Bremen); Prof. Dr. Herbert Kubicek (Bremen); Prof. Dr. Hans-Peter Löhr (Berlin); Dipl.-Ing. Werner Mühlmann (Oppurg); Prof. Dr. Frieder Nake (Bremen); Prof. Dr. Rolf Oberliesen (Bremen); Dr. Hermann Rampacher (Bonn); Prof. Dr. Arno Rolf (Hamburg); Prof. Dr. Alexander Roßnagel (Kassel); Prof. Dr. Gerhard Sagerer (Bielefeld); Prof. Dr. Dirk Siefkes (Berlin); Prof. Dr. Marie-Theres Tinnefeld (München); Dr. Gerhard Wohland (Wankheim)

Tagung in der Evangelischen Akademie Tutzing: Privatheit und Garten

Termin 23.-25. Mai. 2003

Ankündigungstext der Evangelischen Akademie:

Gärten werden über kulturelle Grenzen hinaus als Ort schöpferischer Einsamkeit und zugleich freier Kommunikation geschätzt. Welche Chancen bietet dieser Zwischenraum zur Entfaltung des persönlichen Ausdrucks und der Kreativität?

Bemerkung der Redaktion:

Das Thema wird unter dem Aspekt der Rolle der Frau und der Einflüsse politischer Ideologien vertieft. In Zusammenarbeit mit Roswitha Terlinden (Studienleiterin in der Akademie) hat unser Beiratsmitglied Marie-Theres Tinnefeld die Tagung gestaltet. Ihr Schwerpunkt, Schutz der Privatheit (Datenschutz), wird auf dieser Veranstaltung bis zu seinen Wurzeln verfolgt.

Information Frau Niedermaier:

niedermaier@ev-akademie-tutzing.de

Adressen

Aachen

Prof. Dr. Dietrich Meyer-Ebrecht
Lehrstuhl für Meßtechnik und
Bildverarbeitung
RWTH Aachen
52056 Aachen
Tel.: (0241) 80 78 60
Fax: (0241) 88 88 200
Mail: LfM.RWTH-Aachen.De

Berlin

Peter Bittner
Humboldt-Universität
Institut für Informatik
Unter den Linden 6
10099 Berlin
bittner@informatik.hu-berlin.de

Irina Piens
Schlesische Str. 29
10997 Berlin
piens@prz.tu-berlin.de

Braunschweig

TU Braunschweig
Fachschaft Informatik
ASTA-Fach
Katharinenstraße 1
38106 Braunschweig

Bielefeld

c/o Angewandte Informatik
Technische Fakultät
Universität Bielefeld
Postfach 100 131
33502 Bielefeld
fiff-bi@TechFak.Uni-Bielefeld.DE

Bremen

Prof. Dr. Hans-Jörg Kreowski
Uni Bremen
FB Informatik/Mathematik
Postfach 330 440
28334 Bremen
Tel.: (0421) 218-2956
fiff@informatik.uni-bremen.de

Darmstadt

Julia Stoll
Heinheimer Str. 29-31
64289 Darmstadt
Tel.: (06151) 71 21 81
julias@acm.org

Erlangen/Fürth/Nürnberg

Klaus Thielking-Riechert
Am Dummetzweiher 9
91056 Erlangen
k.thielking@link-n.cl.sub.de

Freiburg

Uwe Jendricke
Bernhardstrasse 1B
79098 Freiburg
Tel. & Fax: 0761/25665
jendricke@telematik.iig.uni-freiburg.de

Frankfurt

Ingo Fischer
Dahlmannstraße 31
60385 Frankfurt am Main

Hamburg

Simone Pribbenow
Hein-Köllisch-Platz 5
20359 Hamburg
Tel.: (040) 54715-366
pribbeno@informatik.uni-hamburg.de

Hannover

Bernhard Pfitzner
Rosenbergstraße 14a
30163 Hannover

Heilbronn

Michael Müller
FH Heilbronn, FB
Max-Planck-Straße 39
74081 Heilbronn
Tel.: (07131) 50 43 64
michael.mueller@fh-heilbronn.de

Jena

Prof. Dr. Eberhard Zehendner
Institut für Informatik
Friedrich-Schiller-Universität
07740 Jena
Tel: (03641) 946385
Fax: (03641) 946372
zehendner@acm.org

Kaiserslautern

Frank Leidermann
Institut für Technol. und Arbeit
Universität Kaiserslautern
Gottlieb-Daimler-Str.
67663 Kaiserslautern
Tel. 0631/205-3742
fleider@sozwi.uni-kl.de

Karlsruhe

Prof. Dr. Thomas Freytag
Weltzienstr. 35
76135 Karlsruhe
Tel.: (0721) 815416 (p)
fiff@thomas-freytag.de

Kiel

Hans-Otto Kühl
Alte Kieler Landstraße 118
24768 Rendsburg
Tel.: (04331) 201-2187

Koblenz

Dr. Michael Möhring
Uni Koblenz-Landau
FB Informatik
Rheinau 3-4
56075 Koblenz
Tel.: (0261) 9119477
Fax: (0261) 37524
moeht@infko.uni-koblenz.de

Köln

Manfred Keul
Landsbergstraße 16
50678 Köln
Tel.: (0221) 317911
100031.12@compusero.com

Konstanz

Ulrich Moser
Roseneggweg 2
T8244 Gottmadingen
Tel: (07731) 74261 (p)
+41-79-3112051 (d)
info@fiff-kn.kujm.de
<http://fiff-kn.kujm.de/>

München

Bernd Rendenbach
Leerbichlallee 19
82031 Grünwald
Tel.: (089) 6410547

Münster

Werner Ahrens
Franz-Daspestr. 36
48231 Warendorf

Oldenburg

Universität Oldenburg
Fachschaft Informatik
Ammerländer Heerstraße
26129 Oldenburg
Fachschaft.Informatik@informatik.uni-oldenburg.de

Paderborn

Harald Selke
Heinz Nixdorf Institut
U-GH Paderborn
Fürstenallee 11
33102 Paderborn
Tel.: (05251) 606518
hase@uni-paderborn.de

Stuttgart

Kurt Jaeger
Schozacher Straße 40
70437 Stuttgart
Tel.: (0711) 8701309
(0711) 90074-23
Fax: (0711) 7289041
pi@lf.net

Tübingen

Jochen Krämer
Sand 13
72076 Tübingen
Tel.: (07071) 29-5957
fiff@informatik.uni-tuebingen.de

Ulm

Universität Ulm
Fachschaft Informatik
Bernhard C. Witt
Oberer Eselsberg
89081 Ulm
bcw@uni-ulm.de

F.I.F.F.

Geschäftsstelle

FIF e.V.
Goetheplatz 4
D-28203 Bremen
Tel.: (0421) 33 65 92 55
Fax: (0421) 33 65 92 56
E-Mail: fiff@fiff.de
Mittwochs 13 bis 16 Uhr,
Freitags 10 bis 13 Uhr
Sparda Bank Hannover eG
Kontoverbindung: 927929
BLZ 250 905 00

Überregionale Arbeitskreise des FlfF

AK »RUIN« (Rüstung und Informatik)

Kontakt über das
FlfF-Büro
Bremen

AK »Videoüberwachung und Bürgerrechte«

Peter Bittner
Humboldt-Universität
Institut für Informatik
Unter den Linden 6
10099 Berlin
bittner@informatik.hu-berlin.de

FlfF im Netz

Das ganze FlfF

<http://www.fiff.de>

Mailing-Liste

Beiträge an:
fiff-l@fiff.de
An- und Abbestellungen an:
fiff-l-request@fiff.de

Regionalgruppen

Bremen:
<http://fiff.informatik.uni-bremen.de>
Konstanz:
<http://www.puk.de/fiff-kn>
München:
<http://hyperg.uni-paderborn.de/fiff/regional/muenchen>

Achtung!

Fast alle FlfF Bücher sind
stark im Preis reduziert!
Einige sind nur noch als
Restauflage erhältlich.

Jetzt zugreifen!

F..I..f..F.. Eine Auswahl Bibliothek

Ute Bernhardt, Ingo Ruhmann (Hrsg.): Ein sauberer Tod: Informatik und Krieg.

Informations- und Kommunikationstechnik – seit ihren Anfängen politisch geformt • Computer auf dem Schlachtfeld • Dual-Use: zivil geforscht – militärisch genutzt? • »Wehrtechnik und Landesverteidigung« – Zur Forschung in der Bundesrepublik • Weiter so oder umsteuern? • u.v.a.

320 Seiten, Marburg 1991, 5,- EURO

Ralf Klischewski, Simone Pribbenow (Hrsg.): ComputerArbeit. Täter, Opfer – Perspektiven

Das demokratische Potential der Neuen Fabrik • Maschinelle Intelligenz – Industrielle Arbeit • Arbeitnehmer und Betriebsräte zur Informatik im Betrieb.

190 Seiten, Berlin 1989, 1,50 EURO

Ute Bernhardt, Ingo Ruhmann (Hrsg.): Computer, Macht und Gegenwehr – InformatikerInnen für eine andere Informatik

Protected Mode • Computersicherheit: militärisch oder zivil • Computer und Umwelt • Technologiepolitik und Technikfolgenforschung • Partizipative Entwicklung von Systemen •

EU: Grundrechte als Handelshemmnisse? • u.v.a.

216 Seiten, Bonn 1991, 1,50 EURO

Jutta Schaaf (Hrsg.):

Die Würde des Menschen ist unverNETZbar.

Netzknoten Frankfurt • Automatisierung des Zahlungsverkehrs • Rüstungshaushalt und Informationstechnik • Verfassungsverträglichkeit als Kriterium der Technikbewertung • Ethik und Technik • Theorie der Informatik • u.v.a.

300 Seiten, Bonn 1990, 1,50 EURO

Hans-Jörg Kreowski et al.: Realität und Utopien der Informatik

Aus dem Vorwort: »Realität und Utopien der Informatik werden im vorliegenden Sammelband aus unterschiedlichen Sichten dargestellt, um die aktuelle Diskussion im Spannungsverhältnis von Informatik und Gesellschaft zu unterstützen und voranzubringen. Zusammengestellt sind ausgewählte Beiträge der 10. Jahrestagung des »Forums Informatikerinnen und Informatiker für Frieden und gesellschaftliche Verantwortung« (FIF), die vom 7. bis 9. Oktober 1994 in Bremen unter dem Motto »1984 plus 10 – Realität und Utopien der Informatik« stattfand.«

Münster: agenda Verlag, 1995, 5,- EURO

Peter Bittner, Jens Woinowski (Hrsg.): Mensch – Informatisierung – Gesellschaft

Kritische Informatik, Band 1, Beiträge zur 14. Jahrestagung des FlfF 1998 in Darmstadt unter dem Motto: »Mensch sein in einer informatisierten Gesellschaft«, 188 Seiten,

Münster: Lit-Verlag, 1999, Preis: 20,90 EURO

J. Bickenbach et. al. (Hrsg.): Militarisierte Informatik

Erschienen in der Schriftenreihe Wissenschaft und Frieden, Nr. 4, 1985. Dieses Buch war vergriffen, doch sind einige Restexemplare aufgetaucht, die jetzt über das FlfF-Büro zum Preis von 2,- EURO erhältlich sind.

Jochen Krämer et. al. (Hrsg.): »Schöne Neue Arbeit«

Die Zukunft der Arbeit vor dem Hintergrund neuer Informationstechnologien. Der Tagungsband zur 12. Jahrestagung des FlfF in Tübingen 1996
Talheimer, 1997, 22,50 EURO

Was will das FlfF?

Im Forum InformatikerInnen für Frieden und gesellschaftliche Verantwortung (FlfF) e.V. haben sich InformatikerInnen zusammengeschlossen, die sich nicht nur für die technischen Aspekte, sondern auch für die gesellschaftlichen Auswirkungen ihres Fachgebiets verantwortlich fühlen und entsprechende Arbeit leisten wollen:

- Kritik üben, denn wir haben das Know-how dazu
- uns für eine Abrüstung der Informatik engagieren
- uns am Diskurs über Technik und Wissenschaft beteiligen
- die Öffentlichkeit warnen, wenn wir Entwicklungen in unserem Fachgebiet für schädlich halten
- möglichen Gefahren eigene Vorstellungen entgegenzusetzen
- die Informations- und Kommunikationstechnik nicht gegen, sondern für den Menschen gestalten
- uns für eine zivile und gerechte Welt einsetzen; eine Welt, in der die Grundrechte aller Menschen gewahrt werden, eine Welt, die menschenwürdig ist
- last not least nicht alles machen, was machbar ist

Geplante

Themen- schwerpunkte

für die FlfF-Kommunikation

2/2003 »Sichere Systeme«

zuständig: Werner Hülsmann, Ulrich Moser

Die FlfF-Kommunikation bittet um Beiträge!

Die FIFF-Kommunikation lebt

von der aktiven Mitarbeit ihrer LeserInnen!

Interessante Artikel sowie Fotos und Zeichnungen zur Illustration (mit Quellangaben) sind immer herzlich willkommen. Die Bearbeitung wird erleichtert, wenn Beiträge elektronisch und zusätzlich auf Papier der Redaktion zugehen. Die Redaktion behält sich Kürzungen und Titeländerungen vor.

Impressum

Die FlfF-Kommunikation ist das Mitteilungsblatt des »Forum

InformatikerInnen für Frieden und gesellschaftliche Verantwortung e.V.« (FlfF). Die Beiträge sollen die Diskussion unter Fachleuten

anregen und die interessierte Öffentlichkeit informieren.

Namentlich gekennzeichnete Artikel geben die jeweilige AutorInnen-

Meinung wieder. Nachdruck genehmigung wird nach Rücksprache

mit der Redaktion in der Regel gerne erteilt. Vorausset-

zung hierfür sind die Quellenangabe und die Zusendung von zwei Beleg-

exemplaren. Für unverlangt eingesandte Artikel übernimmt die Redaktion keine Haftung.

Heftpreis: 5 EUR. Der Bezugspreis für die FlfF-Kommunikation ist für FlfF-Mitglieder im Mitgliedsbeitrag enthalten. Nichtmitglieder können die FlfF-Kommunikation für 20 EUR/Jahr (inkl. Versand) abonnieren.

Erscheinungsweise: einmal vierteljährlich

Erscheinungsort: Bremen

Auflage: 1300

Herausgeber: Forum InformatikerInnen für Frieden und gesellschaftliche Verantwortung e.V. (FlfF)

Verlagsadresse: FlfF-Geschäftsstelle, Goetheplatz 4, D-28203 Bremen, Tel. (0421) 33 65 92 55

ISSN: 0938-3476

Druck: Meiners Druck Bremen

Layout: Markus Hoff-Holtmanns

Titelbild: Institut für Informatik und Gesellschaft, Freiburg

Redaktionsadresse: FlfF-Kommunikation, Goetheplatz 4, D-28203 Bremen, Tel. (0421) 33 65 92 55, Fax (0421) 33 65 92 56 E-Mail: redaktion@fiff.de

FlfF-Überall: In dieser Rubrik der FlfF-Kommunikation ist jederzeit Platz für Beiträge aus den Regionalgruppen und den überregionalen AKs. Aktuelle Informationen bitte per E-Mail an: hubert@mts.f.de

Lesen, Schluß-PFIF: Beiträge für diese Rubriken bitte per E-Mail an Claus Stark : claus@fiff.de

Redaktionsschluß für die Ausgabe 2/2003: 15. 04. 2003

Redaktions-Team

FlfF-Kommunikation 1/2003:

Dagmar Boedicker, Sabrina Geißler, Markus Hoff-Holtmanns (verantwortlich), Sigrid Schmitz, Ralf E. Streibl

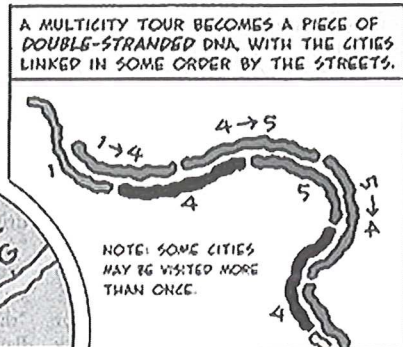
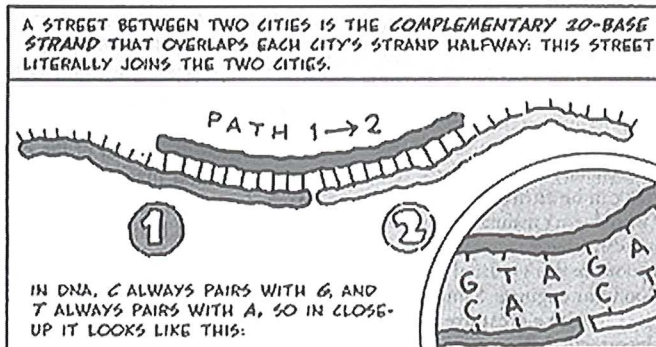
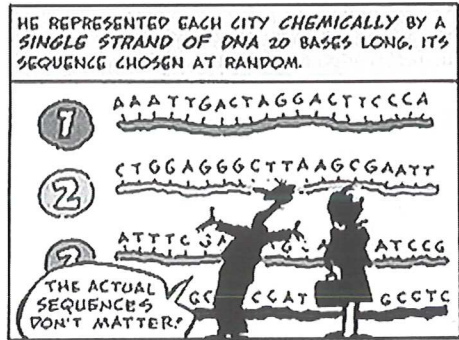
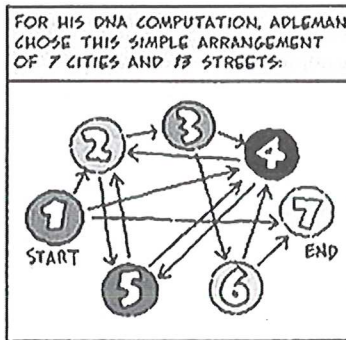
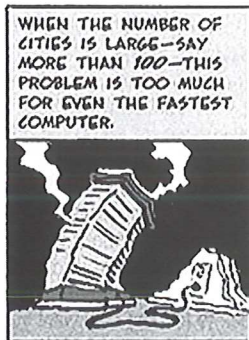
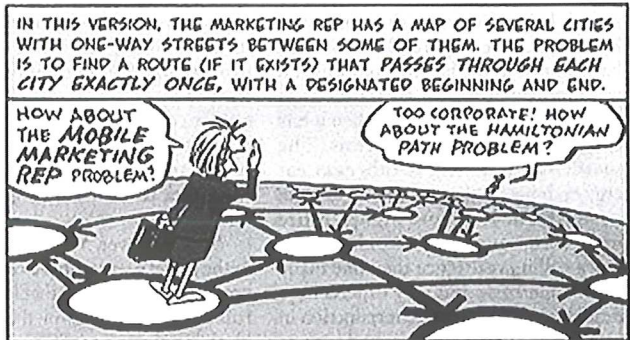
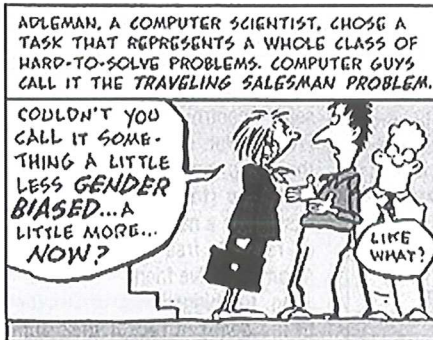
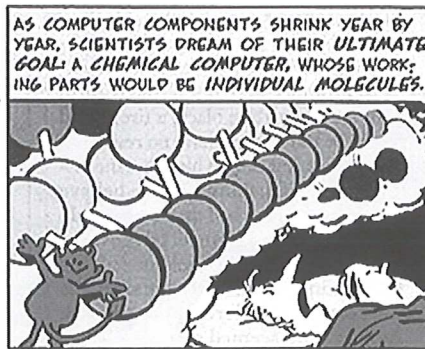
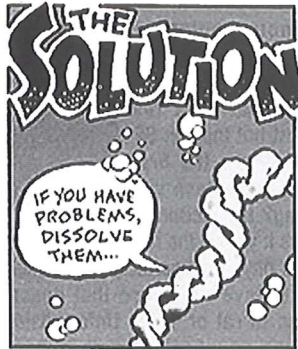
Hinweis: Postvertriebsstücke wie die FlfF-Kommunikation werden von der Post auch auf Antrag nicht nachgesandt; daher bitten wir alle Mitglieder und Abonnenten, dem FlfF-Büro jede

Adreßänderung rechtzeitig bekanntzugeben!

Schluß-P.F.I.F.F..

SCIENCE CLASSICS

BY LARRY GONICK



Geeignete Texte für den Schluß-PFIFF bitte mit Quellenangabe an Claus Stark (Adresse siehe Adressverzeichnis) senden.