

Verstehen, was wir kennen.

Interview mit dem Biophysiker Thomas Höfer

Mit Thomas Höfer sprachen Mirjam Goller, Guido Heldt, Brigitte Obermayr PLURALE 2
(2003), 15-27

B.O.:

Welchen Beitrag hättest Du als Biologe für die Natur-Nummer geschrieben?

T.H.:

Ich hätte mein Arbeitsgebiet dargestellt.

B.O.:

Könntest Du Dein Arbeitsgebiet kurz skizzieren?

T.H.:

Wir beschäftigen uns mit der mathematischen Modellierung von zellbiologischen Vorgängen.

M.G.:

Geht es dabei im weitesten Sinne um die Berechenbarkeit von natürlichen Vorgängen?

T.H.:

Ja. Wenn man sich die Naturwissenschaften anschaut, erkennt man, dass Physik, Chemie und Ingenieurwissenschaften von der Mathematik durchdrungen sind. Nur die Biologie ist bislang weitgehend ohne die Mathematik ausgekommen. Obwohl es seit etwa hundert Jahren dazu ernsthafte Bemühungen gibt, die aber verglichen mit dem Umfang der experimentellen Forschung eher marginal sind.

G.H.:

In welchen Bereichen haben diese Versuche gegriffen?

T.H.:

Beispielsweise in der Ökologie. Es gibt hier Modelle, die sich mit dem Wechselspiel von Populationen beschäftigen. Aus den Fangzahlen von Hasen- und Luchsfellen in Kanada erkannte man, dass diese mit der Zeit in einer festen Periode oszillieren. Das hat in den zwanziger Jahren des 20. Jh. den Anlass zu ersten Modellen gegeben, die versucht haben, dieses Phänomen zu erklären.

Ein anderes wichtiges Gebiet innerhalb der Zellbiologie ist die Erforschung von Enzymen und Enzymreaktionen. Erste Arbeiten zur Beschreibung von enzymkatalysierten Reaktionen erschienen bereits zwischen 1900 und 1915 und spielen bis heute eine wichtige Rolle in der Biochemie.

Das ist das, womit wir uns auch beschäftigen. Wir leiten zwischen beobachtbaren Messgrößen im Experiment mathematische Beziehungen ab und versuchen auf dieser Grundlage, Gesetzmäßigkeiten zu finden.

G.H.:

Kannst Du an einem kleinen Beispiel erläutern, wie solch ein Vorgang konkret aussieht und welche Aspekte mathematisch erfasst werden bzw. welche nicht?

T.H.:

Ein wichtiges Thema in der molekularbiologischen Forschung ist im Moment, wie die Aktivität von Genen reguliert wird. Es ist bis heute nicht klar, wie z.B. reguliert wird, dass eine bestimmte Zelle entweder ein Neuron oder aber ein Teil des umgebenden Gewebes wird. Das hängt mit Differenzierungsmustern der Gene zusammen. Es werden im Neuron teilweise andere Gene abgelesen und in Eiweiße übersetzt als einer anderen Körperzelle, z.B. einer Bindegewebs- oder Leberzelle. Dieser Vorgang wird durch externe Signale gesteuert. Daran sind sehr viele Proteinfaktoren beteiligt, die sogenannte Signaltransduktions-Netzwerke bilden.

Dieser Gegenstand der Forschung hat große Auswirkungen auf medizinische Gebiete, z.B. auf die Krebsforschung. Dysfunktionen in

der Signaltransduktion können Krebs verursachen. Wobei man in vielen Fällen nicht versteht, warum diese Dysfunktionen zum Krebs führen.

Auch in anderen Bereichen spielt das eine wichtige Rolle. Wir arbeiten eng mit Immunologen zusammen, die sich mit der Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen während der Immunreaktion beschäftigen. Das hat therapeutische Implikationen, weil Fehlsteuerungen dieser Differenzierungsvorgänge mit bestimmten Krankheiten, wie Allergien, Asthma oder rheumatischen Erkrankungen verbunden sind.

Die Aufklärung der Regulationsmechanismen dieser Netzwerke hat zwei Stufen. Erstens muss man die Komponenten bestimmen, die von Bedeutung sind, wobei viele von den hunderten, möglicherweise sogar tausenden Eiweißen, die in den Netzwerken eine Funktion haben, heute bereits bekannt sind. Die zweite Stufe ist die Aufklärung ihrer Wechselwirkung und der Regulationsmechanismen, die aus den Wechselwirkungen resultieren. Das ist die Stufe, wo wir ansetzen. Wenn man ein System mathematisch modellieren will, muss man in etwa die Komponenten kennen. Wir versuchen, Modelle ihrer Wechselwirkungen aufzustellen, mit denen man experimentell beobachtbare Größen, z.B. die Veränderung des Aktivitätszustandes eines Eiweißes, welches das Ablesen eines Gens steuert, beschreiben kann.

G.H.:

Gibt es eine Rückwirkung von der zweiten auf die erste Stufe, in der Weise, dass man zuerst ein Modell entwickelt und dann feststellt, dass es so nicht funktioniert?

T.H.:

Das ist der typische Fall. Man kennt sehr viele von den Faktoren, einige jedoch nicht. Insbesondere ist man sich unsicher über das Zusammenwirken der Faktoren. Wichtig ist hier, die Konsistenz von experimentell gewonnenen Vorstellungen über die Mechanismen quantitativ zu untersuchen. Aus den Experimenten kann man sich Schemata ausdenken. Mit Hilfe einer mathematischen Beschreibung kann man Schemata auf ihre Konsistenz testen und Vorhersagen treffen, die man wiederum experimentell testet. Das ist unsere Arbeitsmethode.

B.O.:

Mit welchem Material arbeitest Du? Welche Apparate benutzt Du?

T.H.:

Wir versuchen, Daten in mathematische Beziehungen zu bringen und simulieren diese auf dem Computer. Die Daten bekommen wir von unseren Kooperationspartnern, experimentellen Arbeitsgruppen. In meinem Fall ist das in erster Linie das Deutsche Rheumaforschungszentrum. Hier arbeiten Immunologen an der Fragestellung, wie Autoimmunreaktionen, bei denen Körperzellen durch das Immunsystem angegriffen werden, zustande kommen. Sie arbeiten mit verschiedenen Arten von Zellen, insbesondere Lymphozyten von Mäusen und von Probanden. Viele Experimente können mit aus Mäusen isolierten Zellen durchgeführt werden, die im Labor am Leben erhalten und zur Zellteilung stimuliert werden können.

B.O.:

An wen reichst Du Deine Ergebnisse weiter?

T.H.:

Ich diskutiere sie mit den Leuten, die die Experimente durchführen. Außerdem stellen wir unsere Ergebnisse im Kreis der Wissenschaftler dar, die sich ebenfalls mit der mathematischen Modellierung befassen.

G.H.:

Woher kommen die mathematischen Verfahren, die bei Deiner Arbeit Anwendung finden?

T.H.:

Wir wenden die existierende Mathematik an, vor allem die Theorie von Differentialgleichungen und dynamischen Systemen. Die mathematischen Konzepte sind oft nicht sehr kompliziert, vor allem, wenn man sie mit der gegenwärtigen mathematischen Forschung vergleicht.

Ich selbst habe Biophysik studiert, habe also auch eine mathematische Ausbildung. Außerdem habe ich auch bewusst an einem mathematischen Institut meine Promotion gemacht. Auf meinem Gebiet arbeiten Leute mit sehr unterschiedlicher Ausbildung. Es gibt durchaus auch Mathematiker, die sich auf die biologischen Gebiete vorwagen.

G.H.:

Gibt es auch Ingenieure, Mess- und Regeltechniker o.ä., die mit diesem Gebiet zu tun haben?

T.H.:

Da gibt es großes Interesse. In der Biotechnologie möchte man häufig die Ausbeute von Syntheseprozessen, die durch Mikroorganismen durchgeführt werden, erhöhen. In der Biochemie hatte man argumentiert, dass in einem Stoffwechselweg, in welchem Substrate aus der Nahrung in Energie und körpereigene Stoffe umgesetzt werden, der Stoffumsatz durch ein sogenanntes Schlüsselenzym bestimmt wird. Das Schlüsselenzym wurde mit dem Bild eines Flaschenhalses in Verbindung gebracht, dessen Weite den möglichen Fluß bestimmt. Daher vermutete man, dass sich die Ausbeute eines Stoffwechselweges durch Manipulation eines Schlüsselenzyms verbessern ließe. Modelliert man solche Systeme und bezieht die enzymkinetischen Messdaten ein, so zeigt sich, dass es im allgemeinen keine Schlüsselenzyme gibt. Der Fluß durch einen Stoffwechselweg ist oft durch mehrerer Enzyme in unterschiedlichem Maße kontrolliert. Eine Erhöhung der Ausbeute durch Veränderung eines einzelnen Enzyms ist daher praktisch nicht möglich.

B.O.:

Deine Arbeit macht den Eindruck einer praktizierten Interdisziplinarität. Kannst Du Dir etwas vorstellen, was Du für Deine Forschung von den Geisteswissenschaften gebrauchen könntest?

T.H.:

Interdisziplinarität ist natürlich ein Schlagwort, insofern als dass bei der Arbeit jeder in erster Linie sein Arbeitsgebiet verstehen muss. Ich würde auch für mich nicht in Anspruch nehmen, dass ich die Zellbiologie in dem Sinne verstehe, wie sie ein experimenteller Zellbiologe versteht. Genauso werden jene die mathematischen Methoden oft nicht in dem Maße verstehen, wie wir das für unsere Arbeit brauchen. Insofern besteht die Interdisziplinarität darin, uns über unsere Arbeitsfelder auszutauschen.

Wobei Wissenschaftler misstrauische Menschen sind. Wenn ich etwas ausrechne und derjenige, mit dem ich zusammenarbeite, versteht die Art und Weise nicht, wie ich zu dem Ergebnis gekommen bin, wird er dem Ergebnis erst einmal kein Vertrauen schenken. Ebenso ist es mit den Experimenten. Auch ich weiß natürlich erst einmal nicht, in welchem Maße ich bestimmten experimentellen Daten Glauben schenken soll, und unter welchen Bedingungen sie gewonnen wurden. Um das herauszubekommen sind viele Diskussionen notwendig, die natürlich auch voraussetzen, dass ich etwas über die experimentellen Methoden lerne.

M.G.:

Ihr nehmt trotzdem die Arbeits- und Forschungsergebnisse der Kooperationspartner jeweils als »Dienstleistungen« an. Wäre so etwas mit den Geisteswissenschaften auch denkbar, um die Frage noch einmal aufzugreifen?

T.H.:

Um das zu beantworten, weiß ich zu wenig über Geisteswissenschaften.

M.G.:

Was macht gerade die Mathematik so geeignet als Beschreibungssprache für Prozesse der verschiedensten Wissenschaftsgebiete?

T.H.:

Die experimentelle Forschung liefert Daten – Zahlen auf einer bestimmten Messskala. Die Mathematik ist das Instrument, das ernsthaft mit Zahlen umgehen kann. Eine Tatsache ist manchmal schon durch einfache Beobachtung zugänglich, z.B. dass ein Stein nach unten fällt. Nicht in dieser Aussage steckt der wissenschaftliche Fortschritt, sondern darin, diese Tatsache in eine Formel zu bringen: die zurückgelegte Wegstrecke steigt mit dem Quadrat der Fallzeit. Das eröffnet neue Möglichkeiten, z.B. die Bahn von Satelliten zu berechnen.

G.H.:

Warum hat die Anwendung der Mathematik für die Biologie so viel später eingesetzt als in den übrigen Naturwissenschaften? Wäre es ein Erklärungsansatz zu sagen, dass es in der Physik oft um Vorgänge geht,

die eigentlich mit recht wenigen Faktoren zusammenhängen, so dass eine exakte mathematische Beschreibung möglich wird, während bei biologischen Vorgängen meist sehr viel mehr Faktoren eine Rolle spielen, was die mathematische Beschreibung komplizierter und weniger exakt macht?

T.H.:

Das ist, denke ich, eine ganz gute Erklärung und nimmt die Antwort schon etwas vorweg. Andererseits ist es auch eine Kunst der Physik, dieses Niveau erreicht zu haben. So einfach das Fallgesetz erscheint, wäre es doch ein schwieriges Unterfangen, es beim Fall eines Blattes zu untersuchen, das sich vielleicht während seines Falls in der Luft dreht und unregelmäßigen Luftströmungen ausgesetzt ist. Es ist erfolgversprechender, zunächst einfache und isolierte Systeme zu studieren, und die dabei gewonnenen Erkenntnisse bei der Untersuchung realer Situationen anzuwenden.

Auch in der Molekularbiologie wird die Methode angewandt. Beispielsweise lässt sich der Vorgang der Übersetzung einer Messenger-RNS in ein Eiweiß, wofür das Ribosom als Maschinerie dient, im Reagenzglas, also außerhalb der lebenden Zelle, rekonstruieren. Auf diese Weise erhält man ein System mit definierten Bestandteilen, und es lassen sich die Moleküle identifizieren, die für die Translation der Messenger-RNS erforderlich sind. Diese Methode macht zum großen Teil den Erfolg der Molekularbiologie aus: die Zerlegung einer Zelle in kleine, gut beschreibbare Bestandteile. Auf dieser Basis lässt sich auch eine mathematische Modellierung durchführen. Eine zweite Frage ist, wie aussagekräftig die Erkenntnisse aus solchen Experimenten für Vorgänge in intakten Zellen sind.

B.O.:

Ich sehe da eine Analogie zu den Literaturwissenschaften. So beschäftigte sich Andrej Markov 1913 unter Ausnutzung mathematischer Methoden mit dem äußerst komplexen Versroman *Eugen Onegin* von Alexander Puschkin. Er zerlegte Strophen in Buchstaben und mathematische Einheiten und führte mit Hilfe von Ansätzen früher Formen von Informationstheorie, Wahrscheinlichkeitsrechnungen und der

Kybernetik Berechnungen durch. Auf diesem Gebiet leistete er Pionierarbeit. Dabei suchte er beispielsweise auch nach Rückkopplungseffekten, wie jene der Höhe der Wahrscheinlichkeit des Auftauchens von Vokalen im Text. Einige wenige Literaturwissenschaftler arbeiten noch heute mit diesem Ansatz. Ich halte ihn für faszinierend, doch letztlich auch für eine Reduktion.

T.H.:

Auch wir arbeiten mit Markov'schen Ketten. Das ist natürlich zunächst eine mathematische Theorie, eine Art der Beschreibung bestimmter zufälliger Prozesse. Um auf die Bedeutung der Mathematik für uns zurückzukommen: Mathematik erfordert und schafft eine Disziplinierung. Ein genaues Wissen über die Vorgänge ist von Nöten, um ihren Ausgang beschreiben zu können. Mathematik ist ein Instrument, um über Vorgänge nachdenken zu können. Insofern diszipliniert sie das Nachdenken. Wir suchen nicht nach mathematischen Analogien. Unser Ziel ist es vielmehr herauszufinden, wie etwas funktioniert. Für uns ist die Frage wichtig, wie weit die Modellierung experimentellen Untersuchungen hilft.

G.H.:

Was genau verbirgt sich hinter dem Begriff *Modellierung*? Und in wie weit spielt bei Eurer Arbeit der Drang, eine plastische Anschauung oder bildliche Darstellung des Modells zu schaffen, eine Rolle?

T.H.:

Ich bin schon gefragt worden, ob das das Einzige wäre, was ich tue. Für mich spielt die bildliche Darstellung eine große Rolle – sie ist der Ausgangspunkt eines mathematischen Modells. Zu jedem Modell gibt es eine schematische Darstellung. Allerdings muss diese sehr präzise sein. Sie darf beispielsweise nicht nur ausdrücken, dass ein Stoff einen anderen hemmt, sondern muss zeigen, wie er das tut, z.B. hemmt er die Bildung oder die Aktivität der betreffenden Substanz, oder aktiviert er ihren Abbau.

Diese Schemata benutzen wir auch, um unsere Ergebnisse mit den experimentellen Biologen zu diskutieren. Mathematische Formeln

sind natürlich in vieler Hinsicht exakter als verbale oder schematische Beschreibungen. Aber es ist auch möglich, exakte Schemata zu zeichnen.

B.O.:

In welcher Form visualisiert Ihr die Ergebnisse – mit speziellen Zeichenprogrammen am Computer?

T.H.:

Zunächst als Bleistiftskizze auf dem Papier oder an einer Tafel.

G.H.:

Versucht Ihr, Eure Arbeiten populärwissenschaftlich zu veröffentlichen, um diese auch Laien vereinfacht nahe zu bringen?

T.H.:

Fachaufsätze oder Anträge für Forschungsmittel formuliert man in einer für Laien schwer zugänglichen Sprache, die allerdings eine genaue Darstellung ermöglicht. Meine Arbeit in allgemeinverständlicher Form erklären zu wollen, wäre sicher recht zeitaufwändig. Nichtsdestotrotz finde ich die Idee sehr interessant, die eigene Arbeit einem breiteren Publikum verständlich zu machen.

G.H.:

Trauen sich manche Experimentatoren auch zuzugeben, dass sie einmal eine solche Darstellung nicht verstanden haben?

T.H.:

Ja, da gibt es keine Hemmungen. Es ist schließlich unser Ziel, den Stil der Darstellung zu finden, der für die anderen gut verständlich ist. Wobei man ergänzen muss, dass die Mathematik, die wir in unserer Arbeit anwenden, recht einfach ist.

M.G.:

Ich habe eine Frage zu einem anderen Thema. Bei der Vorbereitung auf diese Ausgabe von PLURALE sind wir auf die Schwierigkeit gestoßen, Naturwissenschaftler zu finden, die bereit waren, einen Artikel für unsere Zeitschrift zu verfassen – obwohl wir viele angesprochen hatten. Liegt das vielleicht an dem Konzept des Heftes? Warum fällt es Naturwissenschaftlern so schwer, sich auf solch einen Duktus einzulassen?

T.H.:

Das weiß ich auch nicht so recht. In den Naturwissenschaften geht es ja meist um das Formulieren und Lösen konkreter Probleme, und dazu schreibt man natürlich vor allem für Wissenschaftler, die sich mit den gleichen oder ähnlichen Fragen beschäftigen. Sicher trägt auch die Spezialisierung innerhalb der einzelnen Naturwissenschaften dazu bei. Gerade deswegen finde ich aber die Vorstöße, die ihr unternimmt, sehr interessant.

G.H.:

Welches Publikum genau erreichst Du mit Deinen Veröffentlichungen?

T.H.:

Zum einen versuche ich das, was ich an meinen mathematischen Modellen für interessant erachte, anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet technisch zu präsentieren. Zum anderen muss ich die Schlussfolgerungen aus meinen Arbeiten, sofern sie für experimentelle Biologen von Bedeutung sind, in einer Form darstellen, die für sie nachvollziehbar ist. Das betrifft nicht nur die Erkenntnisse selbst, sondern auch den Weg, unsere Gedankengänge, über die ich zu den Schlussfolgerungen gekommen bin.

M.G.:

Ein Problem, das uns immer wieder begegnet, ist die Frage, wieviel Vorwissen setzen wir voraus bei unseren Artikeln und in wie weit müssen wir unsere Darstellung vereinfachen, um auch »Fachfremde« und nicht nur einen kleinen, begrenzten Leserkreis zu erreichen. Und das, obwohl wir nicht einmal ein fremdsprachliches Problem haben, sondern auf Deutsch schreiben. Soviel ich weiß, ist das in den Naturwissenschaften anders?

T.H.:

Nun, ich würde auch lieber in Deutsch schreiben. Allerdings hat die Sprache auf unserem Gebiet sicher einen anderen Stellenwert als in den Geisteswissenschaften, speziell z.B. in den Literaturwissenschaften. Liest man beispielsweise philosophische Texte, trifft man auf ganz verschiedene Arten, wie mit Sprache umgegangen wird. Manche Gedanken werden

nur angedeutet, nicht explizit ausgearbeitet. In den Naturwissenschaften müssen Schlussfolgerungen explizit und genau durchgeführt werden.

G.H.:

Lernt man das während des Studiums?

T.H.:

Zwar werden gelegentlich Kurse zum Thema *Wissenschaftliches Schreiben* angeboten, ich kenne jedoch niemanden, der an solch einem Kurs teilgenommen hat. Meist lernt man von Betreuern und aus den Arbeiten, die man liest.

G.H.:

Hast Du auch Kontakt zu Leuten, die sich Deinem Gebiet populärwissenschaftlich widmen, also im Mittelpunkt ihrer Arbeit die Vermittlung statt der Wissensproduktion sehen?

T.H.:

Es gibt Zeitschriften, *Spektrum der Wissenschaft* z.B., die für naturwissenschaftlich interessierte Menschen geschrieben sind.

G.H.:

Was die Musikwissenschaften angeht, so nehmen englischsprachige Wissenschaftler die deutsche Fachliteratur oft nicht wahr, einfach weil sie kein Deutsch können. Hingegen trifft man bei den deutschsprachigen Musikwissenschaftlern der älteren Generation zum Teil auf eine gewisse Arroganz: die Musikwissenschaft ist ein deutsches Fach, demnach müsse man nicht jedes Buch aus Amerika lesen.

Die Idee einer internationalen *scholarly community* existiert in der Realität somit nicht. Vieles muss in regionalübergreifenden Gesprächen erst umständlich erklärt werden. Das wäre nicht nötig, wenn die Arbeiten gegenseitig stärker wahrgenommen werden würden.

T.H.:

In den Naturwissenschaften gibt es heute keine prinzipiellen Sprachbarrieren mehr. Auch wenn ein Fachartikel in Englisch veröffentlicht wird, wird er nicht zwangsläufig gelesen, ist aber verfügbar für alle.

Die englische Sprache ist als Medium für den wissenschaftlichen Austausch anerkannt und akzeptiert.

Es gibt aber auch die rein nationale Forschung. Beispielsweise entwickelte sich in Ländern wie den USA und der Sowjetunion aufgrund ihrer Größe ein eigenes Wissenschaftsleben z.T. mit wenig Kontakt nach außen. In einigen Fällen fanden so parallel Forschungen und Theoriebildungen zum selben Thema statt, die zum Teil zu gleichen Ergebnissen führten, obwohl die Wissenschaftler sich nicht trafen oder ausgetauscht hatten und mit unterschiedlichen Methoden arbeiteten.

Meiner Meinung nach ist es nicht ungesund, wenn verschiedene Wissenschaftler am gleichen Thema oder Problem arbeiten und sich darüber austauschen. Die in Berlin zum Teil praktizierte Vorstellung, Kompetenzen zu bündeln und aus Kostengründen Forschungsbereiche so zu gestalten, dass alles nur noch einmal vorhanden ist und jeder an anderen Themen arbeitet, ist nicht die Art und Weise, wie Wissenschaft notwendigerweise funktioniert. Forschung wird dadurch nicht besser.

G.H.:

Wie läuft die Kommunikation innerhalb einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe?

T.H.:

Ich kann hier nur aus eigener Erfahrung sprechen. In unserer Arbeitsgruppe ist jeder in erster Linie selbst verantwortlich für seine Forschung, unabhängig davon, wie lange er schon dabei ist. Ich bin froh, wenn Doktoranden eigene Ideen haben, je mehr desto besser. Inwieweit man als Betreuer konkrete Vorgaben und Vorschläge macht, ist von der Eigeninitiative der Doktoranden abhängig. Dabei ist das Gespräch in der Arbeitsgruppe und mit anderen Wissenschaftlern sehr wichtig. In unseren Seminaren trägt jeder vor. Ob er Doktorand oder Professor ist, spielt dabei keine Rolle. Das regelmäßige Vorstellen der eigenen Arbeit verursacht oft einen Schub im Erkenntnisprozess.

In experimentellen Arbeitsgruppen scheint dies im Grunde recht ähnlich zu sein. Allerdings gibt es hier oft eine Konkurrenzsituation mit anderen Arbeitsgruppen. Wenn mehrere Gruppen nach einem bestimmten unbekannten Molekül suchen, geht es darum, wer es zuerst findet. Wir auf unserem Gebiet versuchen etwas anderes: das was wir

schon kennen, auch zu verstehen. Ich habe einen Freund, der experimenteller Immunologe ist. Der würde mir sicher widersprechen und sagen, er will es natürlich auch verstehen.