

# Die Netzwerk-Struktur biologischer Systeme

Durch Netzwerkanalysen können Organisation und Funktion komplexer biologischer Netzwerke charakterisiert werden. Die Untersuchungen zeigen unter anderem, dass Gehirn-Netzwerke oder metabolische Systeme eine Cluster- und skalen-freie (scale-free) Struktur besitzen, aus welcher die besondere Robustheit dieser Netzwerke resultiert. Netzwerkanalysen ergänzen Läsions- bzw. Knockout-Experimente durch theoretische Ansätze und liefern Einsichten, die sich auch auf technische Netzwerke übertragen lassen.



Claus C. Hilgetag



Marcus Kaiser

In den letzten Jahren haben Netzwerk-Ansätze zur Beschreibung und Analyse komplexer vernetzter Systeme große Popularität erlangt. Mit dieser Methodik lassen sich auch Interaktionen in biologischen Systemen beschreiben [1]. In unseren Studien befassen wir uns vor allem mit Nervenfasernetzwerken in Säugtiiergehirnen oder mit biochemischen Interaktionen auf zellulärem Niveau. Dabei werden spezialisierte Gehirnregionen, einzelne Nervenzellen in Gehirn-Netzwerken oder Metabolite in biochemischen Reaktionssystemen als Knoten eines Modell-Graphen formalisiert. Die Verbindungen in diesem Graphen beschreiben dann die neuronalen Verbindungen zwischen Hirnregionen bzw. einzelnen Nervenzellen (in Gehirn-Netzwerken) oder enzym-katalysierte Reaktionen (in metabolischen Systemen).

## Eigenschaften von komplexen Netzwerken

Vergleichende Untersuchungen komplexer Netzwerke haben überraschender-

weise gefunden, dass biologische, soziale und technische Netzwerke verschiedener Art eine ähnliche globale Organisation aufweisen. Dabei treten zwei hauptsächliche Organisationsformen auf, sog. small-world Netzwerke und scale-free Netzwerke. In small-world Netzwerken sind Nachbarn eines Knotens stärker vernetzt (charakterisiert durch den sog. Clusterings-Koeffizienten) als in zufällig organisierten Netzwerken. Weiterhin ist die durchschnittliche Pfadlänge zwischen zwei Knoten des Netzwerks (gemessen als Zahl der zurückgelegten Verbindungen) sehr kurz, so wie in einem zufällig verdrahteten Netzwerk der gleichen Größe. Scale-free Netzwerke hingegen sind dadurch charakterisiert, dass Knoten mit sehr vielen Verbindungen, sog. hubs, auftreten können. Die meisten Knoten besitzen jedoch relative wenige Verbindungen. Ein Netzwerk, das eine scale-free Organisation aufweist, ist beispielsweise das Protein-Protein-Interaktionsnetzwerk in Hefe (*S. cerevisiae*). Eine small-world Topologie wurde hingegen für das Nervennetz von *C. elegans* festgestellt.

## Organisation von Gehirn-Netzwerken

Auch die von uns untersuchten neuronalen Netzwerke in den Gehirnen der Katze und des Rhesusaffen (Abb. 1a) besitzen eine small-world Organisation [2]. Entgegen einer weit verbreiteten intuitiven Ansicht ist im Gehirn also nicht „alles mit allem“ verbunden, und existierende Verbindungen sind nicht zufällig angelegt.

Stattdessen organisieren sich die neuronalen Netzwerke als System miteinander verbundener Cluster. Innerhalb der Cluster tritt dabei eine wesentlich höhere Vernetzung auf, als zwischen den Clustern (Abb. 1b). Diese Organisation hat eine Reihe von Implikationen für die Struktur und Funktion von Gehirn-Netzwerken. Regionen, die an der Verarbeitung ähnlicher Signale, z. B. von visuellen Stimuli, beteiligt sind, werden eng zusammengeschaltet und können Informationen direkt, ohne weitere Transformationen, miteinander austauschen. Durch die große Anzahl von kurzen Kommunikationswegen innerhalb der Cluster begünstigt diese Struktur außerdem Synchronizität und eine rekurrente Informationsverarbeitung.

## Stabilität biologischer Netzwerke

Die spezifische Netzwerk-Organisation ist auch für die Stabilität von biologischen Netzwerken wichtig. Wir haben dies in zwei Modellierungs-Ansätzen untersucht, in denen entweder Knoten oder Verbindungen aus den Netzwerken entfernt wurden. Auf die Entfernung von Knoten reagierten neuronale Netzwerke ähnlich wie scale-free Netzwerke [3]. Die Eliminierung der wenigen stark verbundenen Knoten resultierte in einer stark verringerten Effizienz der Netzwerke. Hingegen hatte die Entfernung der meisten, schwach vernetzten Knoten nur geringe Konsequenzen. Daher ist der durchschnittliche Schaden durch zufällige Läsionen dieser Netzwerke eher ge-

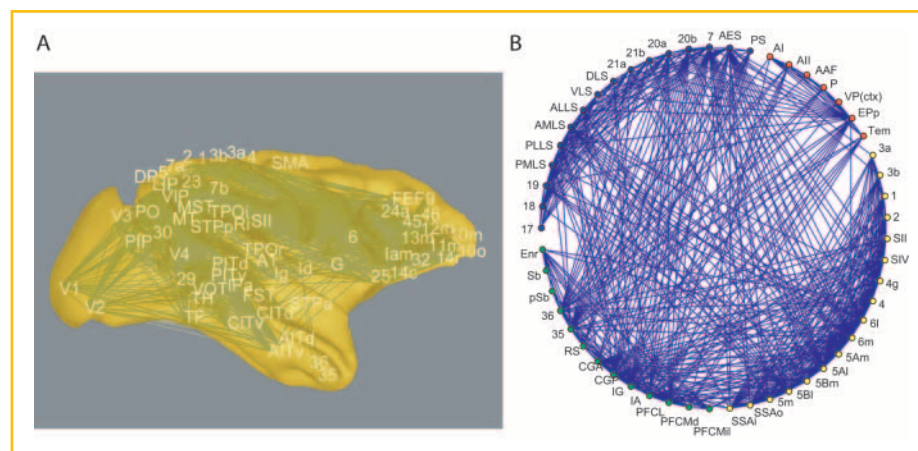


Abb. 1: Kortikale Netzwerke in Säugtiiergehirnen. (A) Räumliche Anordnung von Großhirn-Arealen des Rhesusaffen und Verbindungen zwischen den Arealen. (B) Cluster-Architektur des kortikalen Netzwerkes der Katze. Die Areale sind auf einem Kreis angeordnet, so dass benachbarte Areale eine ähnliche Verbindungsstruktur haben. Unterschiedliche Farben kennzeichnen die Funktion eines Areals, z.B. visuell oder auditorisch.

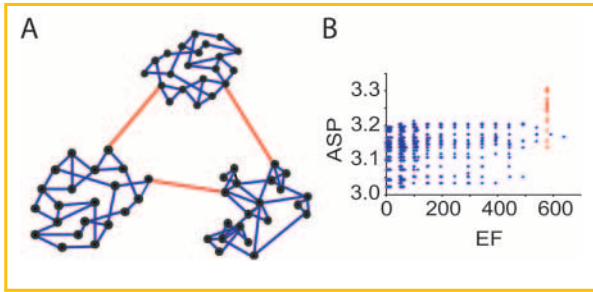


Abb. 2: Cluster-Struktur und Robustheit. (A) Schema eines Netzwerkes mit drei Clustern sowie Verbindungen innerhalb (blau) und zwischen Clustern (rot). (B) Durchschnittliche Pfadlänge (ASP) nach Eliminierung einer Kante innerhalb (blau) und zwischen Clustern (rot). Die edge frequency (EF) ist ein Vorhersagemass über den Schaden, der nach der Entfernung einer Kante auftritt [4]. Der prognostizierte (EF) und tatsächliche Schaden (ASP) ist am größten nach der Entfernung von Kanten zwischen Clustern.

ring. Auch bei der Entfernung von Kanten hing der Schaden von der spezifischen Position der Verbindungen im Netzwerk ab [4]: Der Verlust von Verbindungen innerhalb von Clustern hatte weniger schwer wiegende Konsequenzen, als die Entfernung von Verbindungen zwischen Clustern (Abb. 2). Der häufiger auftretende Verlust von Kanten innerhalb der Cluster kann besser ausgeglichen werden, da dort viele kurze alternative Pfade über benachbarte Knoten vorhanden sind.

## Anwendungen

Netzwerk-Ansätze eröffnen neue Perspektiven in den biologischen Wissenschaften. Sie können helfen zu erklären, warum biologische Netzwerke, wie z.B. neuronale Netze oder metabolische Systeme, über eine hohe strukturelle Stabilität verfügen und sehr flexibel eine große Anzahl verschiedenster Funktionen ausführen können. Insbeson-

dere lässt sich die Beziehung zwischen strukturellen Schäden (Läsionen bzw. fehlende Protein-Expression) und funktionellen Konsequenzen (verändertes Verhalten bzw. geänderte Fitness) untersuchen. In zellulären Netzwerken können so Vorhersagen über die Interaktion und Funktion von Proteinen (Abb. 3) oder die Auswirkungen von Gen-Knock-outs gemacht werden. Daher wird in verschiedenen Arbeitsgruppen bereits versucht, mit Hilfe von Netzwerkanalysen und Simulationen des Metabolismus die

Suche nach potentiellen Drug-Targets zu beschleunigen. Neue Ergebnisse zur Stabilität und Informationsverarbeitung in kortikalen Netzwerken lassen sich auch auf technische Netzwerke übertragen. Dadurch könnten beispielsweise die Effizienz und Stabilität von Computer-Netzwerken erhöht werden.

## Referenzen

- [1] Sporns O. *et al.*: Trends Cogn. Sci. 8, 418–425 (2004)
- [2] Hilgetag C.C. *et al.*: Phil. Trans. R. Soc. 355, 91–110 (2000)
- [3] Martin R. *et al.*: Soc. Neurosci. Abstr. 27 (2001)
- [4] Kaiser M. und Hilgetag C.C.: Biol. Cybern. 90, 311–317 (2004)
- [5] Schwikowski B. *et al.*: Nature Biotechn. 18, 1257–1261 (2000)

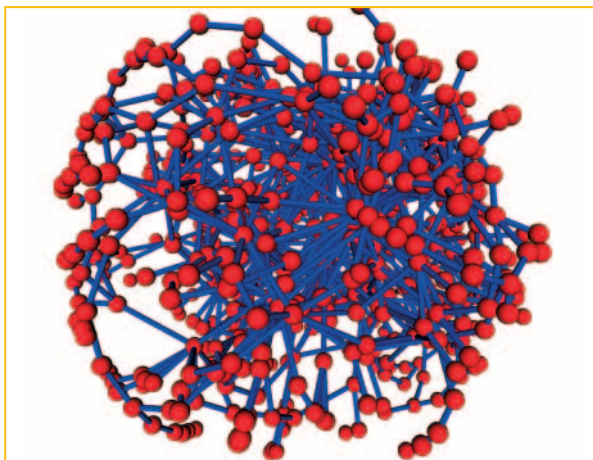


Abb. 3: Dreidimensionale Darstellung der größten Komponente des Protein-Protein Interaktionsnetzwerkes der Hefe (*S. cerevisiae*). Interaktionen (blau) wurden mit Hilfe des Yeast-Two-Hybrid Verfahrens bestimmt [5].

**Claus C. Hilgetag, PhD**  
 Professor für Neurowissenschaften  
 c.hilgetag@iu-bremen.de  
 www.iu-bremen.de/ses/chilgetag/

**Dipl.-Biol. Marcus Kaiser**  
 Doktorand  
 m.kaiser@iu-bremen.de  
 www.biological-networks.org

International University Bremen  
 School of Engineering and Science  
 Campus Ring 6  
 28759 Bremen