

**Spyridon Koutroufinis**

## **Sind Organismen dynamische Systeme?**

Der Direktor des US-amerikanischen Instituts zur Erforschung des menschlichen Genoms (NHGRI) Francis S. Collins hat in einem zu Beginn des neuen Jahrhunderts veröffentlichten Artikel folgendes vorausgesehen: „Binnen der nächsten fünf Jahrzehnte, wenn alle Gene identifiziert und alle möglichen zellulären Reaktionen und Wechselwirkungen erfasst sind, könnten Pharmakologen, die ein neues Medikament entwickeln, [...] ihre Fragen durchaus mit Hilfe von computersimulierten Zellen beantworten“<sup>i</sup>. Diese kühne Aussage gibt einen wichtigen Trend innerhalb der modernen Biochemie und Molekularbiologie wieder. Neben der Erforschung einzelner Gene und Proteine gibt es ein wachsendes Interesse für die mathematische und Computer-unterstützte Errechnung der Dynamik des Netzwerks aus Genen und Proteinen und der Reaktion der Zelle auf äußere Einflüsse. Mit der allmählichen Schwerpunktverlagerung von der Genom- zur Proteom-Forschung werden immer mehr Informationen über die Struktur einzelner Proteine und ihre Interaktionen miteinander und mit den Genen verfügbar. Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Entwicklung stellt Collins die Frage „Wird es möglich sein, ein Computer-Modell einer Zelle zu konstruieren, das *all* ihre Komponenten erfasst, *sämtliche* molekularen Wechselwirkungen beschreibt und ihre Reaktionen auf eintreffende Reize sicher vorherzusagen erlaubt?“ und beantwortet sie positiv.<sup>ii</sup> Die von Collins vertretene Position mag übertrieben und etwas provokativ erscheinen. Innerhalb der modernen Theoretischen Biologie, die sich mit der Formalisierung und Computersimulation von Lebensvorgängen beschäftigt, stellt sie eher eine Randposition dar, deren Einfluß aber wahrscheinlich zunehmen wird. Sie spiegelt auf jeden Fall eine ernst zu nehmende Entwicklung innerhalb der modernen Pharmaforschung wider, denn eines der wichtigsten Fernziele der aktuellen Projekte der „Whole-Cell-Simulation“ ist es, schnellere und billigere Prognosen über die Wirksamkeit neuer Medikamente zu ermöglichen.<sup>iii</sup> Einige dieser Projekte sind für einen Zeitraum von zehn bis fünfzehn Jahren angelegt und werden mit einem Gesamtetat von jeweils 100 bis 150 Millionen Dollar ausgestattet. Um 2010 werden die ersten Projekte abgeschlossen sein. Sie sind

jedoch lediglich die Vorhut der Biomathematik des 21. Jahrhunderts. Ernst zu nehmende Forscher, wie der bekannte englische Entwicklungsbiologe Lewis Wolpert, halten es für erstrebenswert, innerhalb der nächsten fünfzig Jahren sogar die embryonale Entwicklung von Tieren durch Computersimulationen zu berechnen.<sup>iv</sup>

Diese Entwicklung offenbart, in welchem Grad die formal-mathematische Arbeitsweise in die Theorie der Biologie bereits eingedrungen ist. Das Aufkommen der modernen Computer-unterstützten Biomathematik war erst im Rahmen der Vorstellung, dass Lebewesen „dynamische Systeme“ sind, möglich und lebt von den hierin implizierten Annahmen über das Wesen des Lebens und der Materie.

## **1. Lebewesen als dynamische physikochemische Systeme**

Die Theoretische Biologie des 20. Jh. ist ein Versuch, eine nicht vitalistische Antwort auf die Lebens-Problematik zu geben. Einen der Meilensteine stellt das Buch des österreichischen Physikers Erwin Schrödingers (1887-1961) „Was ist Leben?“ von 1944 dar. Darin versucht er aus *physikalischer* Sicht die Quellen der organismischen Ordnung aufzuzeigen und kommt zu seinen zwei berühmten „Mechanismen“ zur Erzeugung geordneter Vorgänge: „Ordnung aus Ordnung“ und „Ordnung aus Unordnung“.<sup>v</sup> Den ersten seiner Vorschläge griff die Molekularbiologie auf und entdeckte mit der DNS den von Schrödinger vorhergesagten geordneten „aperiodischen Kristall“<sup>vi</sup>. Die Theoretische Biologie war jedoch schon vor Schrödingers Buch auf der Spur seines zweiten Vorschlags. Man wusste, dass Lebewesen als offene Systeme zu sehen sind, die durch Entropieexport den jede Ordnungsbildung nivellierenden 2. Hauptsatz der Thermodynamik<sup>vii</sup> umgehen – der Vater der allgemeinen Systemtheorie Ludwig von Bertalanffy (1901-1972) sprach in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts von „Fließgleichgewichten“. Mit dem russischen Physikochemiker Ilya Prigogine (1917-2003) und Glansdorf begann in den vierziger und fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts die Zeit der nichtlinearen Thermodynamik großer Entfernung vom thermodynamischen Gleichgewicht. In den Jahrzehnten, die bis heute vergangen sind, hat sich im Rahmen der Theorie offener, nichtlinearer, dynamischer Systeme, die auch von den Kerngedanken der Kybernetik viel profitieren konnte, ein besonders

erfolgreiches Paradigma des Verstehens von Vorgängen der Selbststrukturierung<sup>1</sup> und Selbsterhaltung, bzw. Homöostase<sup>viii</sup> durchgesetzt das durch seine große Popularität zentrale Bereiche des modernen Welt-, Menschen- und Kulturbildes maßgeblich geprägt hat: Zu diesem Paradigma gehören die miteinander verwandten Theorien der Selbstorganisation, der Komplexität, der Autopoiesis, des deterministischen Chaos und des künstlichen Lebens. Die Faszination, die von diesen Formalismen der spontanen Entstehung von Ordnung ausgeht, erfasst zunehmend die Biologie und vor allem die Theoretische Biologie unserer Zeit. Die moderne Bioethik und Naturphilosophie müssen sich mit dieser Entwicklung auseinandersetzen, weil sie einschneidende Wirkungen auf unser Bild vom Leben und somit auch vom Menschen bereits haben und zukünftig in viel größerem Maße haben werden. Die biomathematischen Forschungsergebnisse sind vom Weltbild des 21. Jahrhunderts nicht wegzudenken.

### *Computersimulation von biologischen Prozessen*

Es ist besonders hervorzuheben, dass diese Entwicklung mit einer deutlichen Physikalisierung der Biologie einher geht. Viele Theoretischen Biologen der Gegenwart sind Physiker, oder arbeiten mit den Methoden der Theorie nichtlinearer dynamischer Systeme, auf die sich die Physik der Selbstorganisation bzw. Komplexität stützt. Das ist Teil des Preises, den die Biologie bezahlen muss, um die Physik als Leitwissenschaft abzulösen. Im Folgenden werden einige Modelle, die für die Theorie der Selbsterhaltung einzelner Lebewesen<sup>2</sup>, und somit für *Verständnis von Organismen*, von großer Bedeutung sind, und zugleich den physikalischen Einschlag offenbaren, betrachtet.

Die heute angestrebte Entwicklung der Simulationen ganzer Zellen ist vor dem Hintergrund der Arbeiten des amerikanischen Physikers Stuart Kauffman(s) über Netzwerke der Genregulation besser zu verstehen<sup>ix</sup>. Kauffman – einer der wichtigsten Pioniere der Computer-unterstützten Biomathematik – denkt entsprechend der modernen Auffassung vom genetischen Material, die es nicht als Befehlszentrale der Zelle begreift, sondern als ein dynamisches System, dessen Elemente miteinander

---

<sup>1</sup> Es wird meistens von „Selbstorganisation“ gesprochen. Darunter ist eine intern geregelte Entwicklung zu verstehen, eine die ohne gezielten Aufbau der Struktur von außen (so wird z.B. ein Haus gebaut) und ohne ein inneres Programm (so wird z.B. ein Industrieroboter gesteuert) auskommt.

<sup>2</sup> Neurophysiologische Vorgänge, Evolution und Entstehung des Lebens auf der Urerde sind ebenfalls klassische Bereiche der Anwendung der Theorie dynamischer Systeme; sie können jedoch hier nicht beachtet werden.

interagieren, wobei die Interaktionen durch Proteine realisiert werden: Gene lösen die Produktion von Proteinen aus, von denen einige auf bestimmte Gene aktivierend oder hemmend wirken, so dass geordnete Muster der Genregulation entstehen. Die Modelle Kauffmans simulieren die selbstorganisierte Regulation des Genoms durch ein Netzwerk, dessen Knoten sich gegenseitig ein und ausschalten. Das Netzwerk besteht aus  $N$  Knoten, die sich in zwei Zuständen – „ein“ und „aus“ – befinden können. Es werden für jeden Knoten  $K$  Eingänge und eine Logik, die durch Boolesche Funktionen bestimmt, wann ein Knoten ein- bzw. ausgeschaltet wird, festgelegt.<sup>x</sup> Eine Boolesche Funktion bestimmt, welche Zustände diejenigen Knoten mit denen der betrachtete Knoten durch seine  $K$  Eingänge verbunden ist, haben müssen, damit dieser eingeschaltet, also aktiviert wird<sup>3</sup>. Kauffman konnte zeigen, dass es unter bestimmten Bedingungen – z. B.  $K = 2$ , das heisst, jedes Gen interagiert mit zwei anderen – in einem kleinen Netzwerk von 200 Knoten (für den einfachsten virtuellen Organismus werden heute 127 Gene angenommen) sich eine sehr geordnete Dynamik einstellt, während sich das System unter anderen Bedingungen (z.B.  $K = N$ ) hochgradig chaotisch verhält.<sup>xi</sup> Für die Theoretische Biologie sind diejenigen Ergebnisse Kauffmans interessant, die eine geordnete Dynamik zeigen, denn sie können als Simulationen der genetischen Aktivität des Zellzyklus, d.h. als periodisch immer wieder kehrende Konstellationen der gegenseitigen Gen-Aktivierung, bzw. Hemmung, interpretiert werden.

Das Modell Kauffmans ist interessant, aber stark idealisiert. Die moderne Entwicklung geht in die Richtung der Simulation des Zellzyklus, die nicht nur eine abstrakte Genregulation berücksichtigt, sondern auch die Realisierung dieser Regulation als einen komplexen biochemischen Vorgang begreift. In dem Maße in dem die Realitätsnähe der Simulationen zunimmt, werden immer mehr Substanzen einbezogen und die Dynamik des Systems wird anhand von nichtlinearen Differentialgleichungen beschrieben. Das Gleichungssystem bildet die heute bekannten metabolischen und genetischen Vorgänge und ihre kausale Wechselbeziehung ab. Man hofft, aus den numerischen Lösungen Ergebnisse für das (zeitabhängige) Verhältnis der Konzentrationen der Moleküle zueinander zu finden, die der periodischen Dynamik des Zellzyklus entsprechen. Zwei gegenwärtig bestehende Simulationen ganzer Zellen sind

---

<sup>3</sup> Einige Boolesche Funktionen: UND (wenn alle Eingänge aktiv sind, wird der Knoten aktiviert), ODER (wenn einige aktiv sind, wird der Knoten aktiviert). Es gibt insgesamt 16 Boolesche Funktionen (Kauffman, 1996, S. 163).

die als „E-Cell“ und „V-Cell“ bekannt gewordenen Modelle. Das von der Gruppe um den japanischen Bioinformatiker Masaru Tomita entwickelte E-Cell Modell<sup>xii</sup> ist die Simulation einer virtuellen Zelle, für die das Bakterium „Mycoplasma genitalium“, der Organismus mit dem kleinsten heute bekannten Genom (ca. 480 Gene), als Vorbild dient. Das bakterielle Genom wurde für die Simulation auf 127 Gene, mit denen das E-Cell auskommt, reduziert. Das Modell wurde so entworfen, dass ein Benutzer der Simulation die Auswirkungen des Ausschaltens bestimmter Gene (oder Gruppen zusammenhängender Gene) auf den Metabolismus, die Reaktion der „Zelle“ auf externe stoffliche Einflüsse und die Auswirkungen des Entzuges bestimmter Nährstoffe testen kann<sup>xiii</sup>. Auch beim V-Cell-Projekt handelt es sich um die Simulation einer virtuellen Zelle.

## **2. Theoretische und ethische Bedenken**

Es ist sicher, dass zukünftig kompliziertere und realitätsnähere Modelle konzipiert werden. Allerdings kann man jetzt schon beobachten, dass Theoretische Biologen, die an der mathematischen Modellierung einzelner zellulärer Vorgänge arbeiten, die Simulationen ganzer Zellen eher mit Skepsis beobachten. Um verstehen zu können welchen Schwierigkeiten eine realitätsnahe Simulation der Zelle gegenüber steht, sind einige generelle Erläuterungen nötig, die zeigen, wie ein Lebewesen in der Sprache der Theorie dynamischer physikochemischer Systeme beschrieben werden kann: Die mathematische Beschreibung dynamischen Verhaltens geht – unabhängig von der Art des jeweiligen Systems – davon aus, dass es zwischen den Elementen des Systems Interaktionen bestehen, deren konkrete Form von einigen Faktoren determiniert wird. Erstens geht man davon aus, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt jedes Element eine bestimmte Beschaffenheit hat. So sieht man zum Beispiel die Planeten eines Sonnensystems als Körper bestimmter Masse und die Elemente eines chemischen Systems als Moleküle (oder Atome) bestimmter Beschaffenheit. Zweitens nimmt man an, daß es konkrete Gesetze gibt, die festlegen, wie Elemente bestimmter Beschaffenheit unter bestimmten Bedingungen miteinander interagieren. So legt zum Beispiel das Gravitationsgesetz fest, wie die Planeten in Abhängigkeit von ihrem Abstand aufeinander Kräfte ausüben und die Gesetze der Chemie legen fest, wie zwei Moleküle miteinander reagieren können und mit welcher Geschwindigkeit unter

verschiedenen Temperatur- und Druck-Bedingungen (unter anderem) die Reaktion ablaufen wird. Diese universellen Gesetze, die vom konkreten Geschehen im System *völlig unabhängig* sind, werde ich in Anlehnung an Stöckler *Materialgesetze* nennen. Von diesen sind die *Strukturgesetze* scharf zu unterscheiden<sup>xiv</sup>. Diese Gesetze sind emergenter Natur und können nicht auf die Beschaffenheit der Elemente und die Materialgesetze reduziert werden, sie können aber auf gar keinen Fall ohne diese bestehen: „Es gibt keine Strukturen ohne Material“<sup>xv</sup>. Die Strukturgesetze beschreiben das Verhalten des gesamten Systems. Die verschiedenen synergetischen Gesetze der Selbstorganisationstheorie sind Strukturgesetze<sup>xvi</sup>. Deterministisch-chaotische Vorgänge im Asteroiden Gürtel unseres Sonnensystems und in den Saturnringen sowie bei manchen chemischen Reaktionen sind gute Beispiele für Strukturgesetze. Grundbedingung für die Entstehung solcher Gesetze ist die Rückkopplung von Ursache und Wirkung innerhalb des Systems. Die Elemente interagieren kreisförmig miteinander; man spricht auch von „operationaler Schließung“ des Systems. Man kann anhand des oben beschriebenen Netzwerkmodells Kauffmans diese drei Faktoren gut auseinander halten: Die Knoten sind die Elemente des Systems, die für jeden Knoten festgelegten Booleschen Regeln entsprechen den Materialgesetzen und die vom System als Ganzheit realisierte Dynamik (periodische Ordnung oder hochgradiges Chaos usw.) wird vom entsprechenden Strukturgesetz beschrieben.

Die Vorhersage des konkreten Verhaltens eines dynamischen Systems (Strukturgesetz) verlangt jedoch nach noch einem Faktor. Die Errechnung der Dynamik setzt bestimmte *Rand-* und *Anfangsbedingungen* voraus. Um ein biologisch relevantes Beispiel zu nennen: Die chemischen dynamischen Systeme, die Ilya Prigogine und seine Schüler studiert haben, verlangen nach einer bestimmten Dosierung mit Stoffen aus der Umwelt und nach bestimmten Druck- und Temperaturbedingungen, sowie auch häufig nach einer innerhalb gewisser Grenzen festgelegten anfänglichen Zusammensetzung, um ein bestimmtes dynamisches Verhalten zu manifestieren. Den chemischen „dissipativen Strukturen“ wird wegen ihrer autokatalytischen Dynamik eine gewisse Nähe zur organismischen Selbsterhaltung zugesprochen.

Diese vier wichtigen Faktoren – man könnte auch von Prinzipien reden – sind in *jeder* mathematischen Behandlung von dynamischen physikochemischen Systemen, d.h. auch in den biomathematischen Simulationen, am Werk.

Die gegenwärtig unternommenen Zellsimulationen sind vor einigen Grenzen gestellt. Es ist offensichtlich, dass es Probleme epistemischer Art gibt: Erstens, wir

kennen noch nicht die Beschaffenheit aller Zellsubstanzen und außerdem herrscht heute von Seiten kritischer Biologen Skepsis bezüglich der häufig angenommenen „Modul-Natur“ bestimmter Zell-Teile (Organellen) bzw. Vorgänge. Es ist also noch nicht klar, was als elementar angesehen werden darf. Zweitens, wir haben noch kein vollständiges Wissen der molekularbiologischen Gesetze, also der Materialgesetze. Es ist jedoch denkbar, dass die „Whole-Cell-Simulations“ auf eine andere, eine prinzipielle Grenze, nicht epistemischer oder Computer-technischer Natur, stoßen werden.

Jede Simulation eines Lebewesens, die Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, muss die Autonomie-Forderung befriedigen: Bei Lebewesen muss die Festlegung der Rand- und Anfangsbedingungen autonom geschehen. Damit ist gemeint, dass jeder Organismus aus eigener Kraft seine Außengrenze (Zellmembran bei Zellen) erzeugt, sowie er auch die Ein- und Ausfuhr von Stoffen und Energie und die für einen bestimmten Vorgang anfängliche Zusammensetzung der Konzentration seiner Substanzen regelt. Außerdem ist der Unterschied zwischen einer logischen und einer physikalisch reellen Simulation zu beachten. So berücksichtigt zum Beispiel Kauffmans Modell nur die Logik einer imaginären Zelle, denn es beachtet nur die Tatsache der Interaktion von Genen und abstrahiert völlig von ihrer physischen Verwirklichung. Der geregelte Transport von Stoffen innerhalb einer Zelle (z.B. durch das Cytoplasma und den Zellskelett) ist ebenfalls eine von dieser Zelle autonom vollbrachte Leistung und keine Selbstverständlichkeit. Bestimmte biochemische Reaktionen benötigen die komplizierte Struktur von Zellorganellen, die wegen ihrer eigenen Biomembranen innere Grenzen der Zelle darstellen. Man darf nicht von der innerzellulären raumzeitlichen Dynamik und Abgrenzungsordnung abstrahieren, wenn man mehr als eine bloß logische Simulation – die als solche eine Unmenge biologischer Teilvorgänge voraussetzt und somit unerklärt lässt –, anstrebt.

Es ist zweifelhaft, ob die von der Biomathematik eingesetzte Theoretische Dynamik, die ein Kind der Physik ist, solche Aufgaben bewältigen kann. Die Physik als Wissenschaft ist nicht mit dem Ziel konzipiert worden, die autonome Setzung von Anfangs-, Rand- und anderen Bedingungen für ihre Systeme zu erklären. Ihre Systeme setzen viel mehr so etwas voraus, um ein bestimmtes Verhalten zu erzeugen. Es ist zwar durchaus denkbar, dass jeder einzelne mikrobiologische Vorgang physikochemisch nachvollziehbar und simulierbar ist – das wird von Theoretischen Biologen, die an Simulationen zellulärer Teilvorgänge arbeiten, erfolgreich praktiziert –, aber wer den Anspruch auf eine realitätsnahe „Whole-Cell-Simulation“ erhebt oder, Lewis Wolpert

ähnlich, die Berechenbarkeit der embryonalen Entwicklung in Erwägung zieht, verpflichtet sich zu zeigen, wie die Unmenge der Teilvorgänge zueinander passen, das heisst *gegenseitig die Bedingungen ihres Funktionierens erzeugen*.

Sollte sich durch die neuesten Projekte ein prinzipielles Limit – also eins das nicht auf unser mangelhaftes Wissen von der Beschaffenheit der Zellen zurückgeht – für die Computersimulationen ganzer Zellen zeigen, hätten wir eine Grenze zwischen Physik und Biologie, die darin bestehen würde, dass Organismen etwas bewältigen, was physikalische Systeme nicht können. In einem solchen Fall würde sich die Frage stellen, inwieweit die vier oben erwähnten Faktoren für Lebewesen gültig sind.

Aber die pragmatischen Interessen der dahinter stehenden Industrie werden vermutlich Methoden zu entwickeln zwingen, die durch Tricks der Vereinfachung eine gewisse Vorhersagbarkeit der Zellen konstruieren – schließlich werden bis zum Ende des laufenden Jahrzehnts mehrere hundert Millionen Dollar investiert worden sein. Dann besteht die große Gefahr, dass zumindest mittelbar der Eindruck erweckt wird, man hätte gezeigt, dass Organismen berechenbare dynamische Systeme sind, was (von der bioethischen Dimension abstrahiert) ihre prinzipielle *biotechnologische Konstruierbarkeit* impliziert. Bei solchen Behauptungen muss man genau überprüfen, wie die Regelung der oben beschriebenen Bedingungen zum virtuellen Organismus sich verhält; d.h. ob sie ihm aufgezwungen wird, oder von ihm autonom vollbracht wird. Denn nur im zweiten Fall hätte man einen Organismus simuliert.

Es ist evident, dass aus den modernen Entwicklungen eine bioethische Verantwortung erwächst, die ich abschließend aus meiner Sicht kurz auf den Punkt bringen möchte: Man muss achten, auf der Basis von wie realitätsnahen, d.h. möglichst trickarmen, Computersimulationen neue Medikamente (auch neue Psychopharmaka) entwickelt und später vielleicht neue Pflanzen und Tiere am digitalen Reißbrett „designt“ werden. Die große Gefahr besteht meines Erachtens darin, dass praktische Erfolge bei der Simulation stark vereinfachter, virtueller „Lebewesen“ die Wahrnehmung der Grenzen unseres wissenschaftlichen Verständnisses zugunsten der Machbarkeitsideologie verdrängen können. Denn die virtuellen Biowelten der nicht allzu fernen Zukunft werden wahrscheinlich ihren eigenen *virtuellen* Kriterien genügen, was dem radikalen Konstruktivismus unseres Zeitalters mit seiner Selbstorganisation von Wirklichkeit durchaus entspringt. Es fragt sich nur, ob die „in silico“ erfundenen Welten sich mit der doch existierenden und in Milliarden von Jahren entfalteten Realität des Lebens auf diesem Planeten vertragen können.



## Literatur

- F. Collins, K. Jégalian: *Die Buchstaben des Lebens*; in: Spektrum der Wissenschaft, Spezial 1/2000, Heidelberg
- St. Kauffman: *Was ist Leben? – hatte Schrödinger Recht?*; in: M.P. Murphy, L.A.J.o' Neil (Hg.): *Was ist Leben? Die Zukunft der Biologie*, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, 1997
- *Der Öltropfen im Wasser*; München, Zürich: Piper, 1996
- D. Normile: *Building Working Cells 'in Silico'*; in: Science, Vol. 284, Number 5411, (Apr. 1999), P. 80-81
- E. Schrödinger: *Was ist Leben?*; München, Zürich: Piper, 1989
- M. Stöckler: *Naturgesetze und materiale Gesetze*, In: Philosophia naturalis 37 (Heft 2) Frankfurt am Main 2000
- M. Tomita: *Whole cell simulation*; in: Trends in Biotechnology, Vol. 19 (No. 6) 2001
- W. Wayt Gibbs: *Simulierte Zellen*; in: Spektrum der Wissenschaft, 11/2001, Heidelberg
- L. Wolpert: *Embryonale Entwicklung: Ist das Ei berechenbar, oder: Könnten wir Engel oder Dinosaurier erzeugen?*; in: M.P. Murphy, L.A.J.o' Neil (Hg.): *Was ist Leben? Die Zukunft der Biologie*, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, 1997

---

<sup>i</sup> Collins, 2000, S. 39.

<sup>ii</sup> Ebenda, Hervorhebungen von S.K..

<sup>iii</sup> Wayt Gibbs, 2001, S. 55-56.

<sup>iv</sup> Wolpert, 1997, S. 77-81.

<sup>v</sup> Schrödinger, 1989, S. 139.

<sup>vi</sup> Ebenda, S. 110.

<sup>vii</sup> Der Zweite Hauptsatz der Thermodynamik besagt, dass in geschlossenen Systemen die Entropie, also der Grad der Unordnung, zunimmt.

<sup>viii</sup> Homöostase: Zustand des physischen Gleichgewichts

<sup>ix</sup> Kauffman, 1996, S. 145-173; 1997, S. 115-131.

<sup>x</sup> 1996, S. 156, S. 161.

<sup>xi</sup> Kauffman, 1997, S. 118-124.

<sup>xii</sup> Tomita, 2001.

<sup>xiii</sup> Normille, 1999.

<sup>xiv</sup> Stöckler, 2000.

<sup>xv</sup> Ebenda, S. 297

<sup>xvi</sup> Ebenda, S. 298)