

Nawoord

Deze studie is ontstaan vanuit de waarneming dat wat betreft het onderzoek naar psychische stoornissen een overvloed aan data gepaard gaat met een armoede aan goed onderbouwde en diepgaande theorieën. Ook het denken over de filosofische fundamenteën van theorievorming is naar mijn inschatting beperkt. Als dat inderdaad het geval is, beperkt dat de resultaten van de inspanningen van onderzoekers en klinici, en benadeelt dat de verbetering van de toestand van de patiënten waar de psychiatrie verantwoordelijk voor is.

Ik heb niet empirisch onderzocht of de psychiatrie ten opzichte van andere disciplines in de geneeskunde een achterstand oploopt, laat staan onderzocht welke concrete factoren daarbij in het geding kunnen zijn. Ik heb wel de indruk dat van zo'n achterstand sprake is, en dat niet alleen de enorme complexiteit van de hersenen daarin de bepalende factor is. Op verschillende plaatsen in dit boek heb ik obstakels van theoretisch-filosofische aard gesignaleerd die zo'n achterstand aannemelijk maken. Het betreft obstakels die mijns inziens niet onoverkomelijk zijn.

Het resultaat van deze studie is onder andere dat psychische stoornissen, al dan niet met een chronisch beloop, als ontwikkelingsstoornissen opgevat, onderzocht en gediagnosticeerd moeten worden. Dat heeft, is mijn overtuiging, in de eerste plaats ingrijpende consequenties voor het bestaande onderzoek naar kenmerken van patiënten en hun stoornissen. Als de ontwikkelingsdimensie wordt genegeerd, is de waarde van veel gangbaar onderzoek beperkt: het gaat ten koste van het vermogen om inzicht te krijgen in het ontstaan van een psychische stoornis. In de tweede plaats beperkt het het vermogen om patiënten vroegtijdig en adequaat (preventief) te behandelen. Psychische stoornissen zijn, zo heb ik uitgelegd in dit boek, geen 'ontvouwingen' van 'achterliggende

toestanden', vastgelegd in 'genetische programma's' of eenduidig gedetermineerd door genetische afwijkingen, hoe schadelijk zulke afwijkingen ook kunnen zijn. Stoornissen zijn in essentie probabilistische, emergente processen. Daardoor geldt dat niets geheel en al vaststaat, en dat er altijd een gunstige verbetering van de toestand van de patiënt binnen het bereik ligt—hoe klein die verandering ook is.

In de psychiatrie is het mijns inziens dus noodzakelijk om psychische stoornissen als ontwikkelingsstoornissen te onderzoeken, ook al zijn die aandoeningen pas op latere leeftijd ontstaan en manifest geworden. Maar de psychiatrie staat hierin niet alleen: kanker, diabetes, hart- en vaataandoeningen en andere chronische somatische ziekten kunnen eveneens als een ontwikkelingsstoornis geconceptualiseerd worden. En ik verwacht dat dit ook voor de hierbij betrokken medische disciplines, en dus voor hun patiënten, op termijn winst oplevert.

Elke discipline wordt gekenmerkt door veel *conventional wisdom*, zoals John Kenneth Galbraith (1908-2006) dat in 1958 noemde: allerlei gedachten of verklaringen die voor waar worden aangenomen door de direct betrokkenen, maar zelden fundamenteel ter discussie worden gesteld. Nieuwe generaties nemen de basale gedachten en begrippen van hun voorgangers over, zonder erbij stil te staan of ze (nog) valide zijn. Om deze situatie te veranderen is dus allereerst een versteviging van het fundamenteel theoretische en filosofische onderzoek noodzakelijk. De heersende ideeën die onderdeel vormen van de conceptuele infrastructuur van de psychiatrie moeten kritisch tegen het licht worden gehouden en waar nodig gereviseerd worden. Ik heb voorgesteld om toe te werken naar een conceptueel systeem voor de psychiatrie (en de wetenschappen die de psychiatrie ten dienste staan) dat zou kunnen dienen als het fundament voor het onderzoek naar en de diagnostiek en behandeling van psychopathologie. Zo'n systeem zou ook het vertrekpunt kunnen zijn om de relaties met aanpalende disciplines, zowel wetenschappelijke als klinische, te versterken of opnieuw te definiëren. Verder zou zo'n systeem het filosofisch kader kunnen vormen voor meer, maar vooral ook betere theorieën over het ontstaan van vormen van psychopathologie.

Ik hoop dat deze studie ertoe bijdraagt dat de belangstelling

voor het doordenken van de fundamenteën van de psychopathologie groeit en dat, vanwege de urgentie daarvan, de resultaten niet lang op zich laten wachten.

BIJLAGE:
Specifieke eigenschappen van complexe biosystemen

Inleiding

Behalve de meest algemene karakteristieken die biosystemen gemeen hebben met alle andere materiële systemen, zoals een samenstelling van onderdelen, een structuur, een omgeving én mechanismen waardoor het systeem verandert, hebben ze ook specifieke eigenschappen die niet door alle materiële systemen gedeeld worden. Kenmerkend voor biosystemen is hun vermogen om:

1. dagelijks te overleven en disorganisatie tegen te gaan; vereisten zijn: samenstelling van cellen, metabolisme, bezit van kenmerken en gedragingen die aangepast zijn aan de omgeving, voortbeweging, responsiviteit ten opzichte van de omgeving en een geordende structuur;
2. in de loop van het leven de soort te handhaven ondanks de sterfte van individuen; vereisten zijn: reproductie, ontwikkeling en de overerving van genen; en
3. in de geschiedenis van de soort door evolutie nieuwe functies (adaptaties) te verwerven (vereisten zijn genetische variatie en selectieprocessen).

In deze bijlage sta ik stil bij enkele algemene kenmerken van biosystemen zonder de pretentie te hebben hiermee uitputtend te zijn.¹ Ik bespreek onder andere de concepten zelforganisatie, robuustheid, evolueerbaarheid, complexiteit, fragiliteit en de prestatie van een biosysteem. Een achterliggende, filosofische gedachte is dat deze eigenschappen niet op zichzelf staan en dat er een wetmatige relatie tussen bestaat. Daarom ga ik tevens na hoe deze eigenschappen zich tot elkaar verhouden.

1. Zelforganisatie

Een van de meest centrale concepten ten behoeve van de studie

van complexe systemen, zoals organismen of—als aspect daarvan— neurale netwerken, is zelforganisatie. Zelforganisatie is relevant voor de werking, ontwikkeling én de evolutie van biosystemen. De aandacht voor zelforganisatie is sterk toegenomen in het kielzog van de belangstelling voor onderzoek naar het gedrag van dynamische systemen in het kader van de chaostheorie. Zelforganisatie neemt een sleutelpositie in in sommige evolutietheorieën, zoals die van Stuart Kauffman (1993, 1995). Kauffman betoogt dat zelforganisatie van meer importantie is dan natuurlijke selectie.²

Hieronder volgt, aan de hand van een overzichtswerk van Camazine e.a. (2001), een uiteenzetting van enkele generalisaties over zelforganisatie op basis van biologisch onderzoek. Het belangwekkendste daarvan is dat de studie naar het fenomeen zelforganisatie heeft laten zien dat complexe gedragingen of patronen (zoals die in de sociale organisatie van insecten) het resultaat kunnen zijn van de toepassing van uiterst eenvoudige ‘regels’. Het kan inzichtelijk maken waarom de codering van ingewikkelde genetische programma’s (indien dat überhaupt zou kunnen) daarvoor niet nodig lijkt. Overigens is het belangrijk om te benadrukken dat zelforganisatie moet worden gezien als een aanduiding van een reeks processen van systemen, en dat het verwijzen naar zelforganisatie geen vervanging is voor de zoektocht naar de verklarende mechanismen en de determinanten daarvan. Bovendien is zelforganisatie niet het enige ‘principe’ dat relevant is voor het onderzoek naar de werking, ontwikkeling en evolutie van biosystemen. Hypothesen over de zelforganiserende potenties van biosystemen kunnen wel een belangrijke heuristische functie vervullen.

Zelforganisatie omschrijven Camazine e.a. (2001) als:

‘a process in which pattern at the global level of a system emerges solely from numerous interactions among the low-level components of the system. Moreover, the rules specifying interactions among the system’s components are executed using only local information, without reference to the global pattern’ (ibid., p. 8).

Zelforganisatie is zeker niet uniek voor biosystemen—ook kristalvorming is gerelateerd aan zelforganisatie. Maar wel onderscheidt

de aard van de zelforganisatie bij biosystemen zich door de grotere inherente complexiteit ervan én omdat patroonvorming niet alleen ontstaat op geleide van fysieke wetten.

Kenmerkend voor de werking van zelforganisatie is dat de systemen waarin dit fenomeen optreedt, gebruikmaken van positieve feedback. Negatieve feedback passen systemen daarentegen toe om processen te stabiliseren of ongewenste fluctuaties tegen te gaan. Positieve feedback, die vooral verloopt via de werking van door natuurlijke selectie gevormde stimuli, blijkt als een versterkend mechanisme heel krachtig te zijn om in biosystemen patronen te vormen. Een 'blauwdruk' is daar niet voor nodig. Zulke patronen kunnen heel plotseling ontstaan en zijn in potentie ook heel explosief. Als fysieke of andersoortige begrenzingen daarop geen negatieve feedback geven, kan dat de ineenstorting van een systeem inluiden.

Een fenomeen dat nauw met zelforganisatie samenhangt, is onder andere het verschijnsel bifurcatie. Bifurcatie treedt op wanneer een patroon als gevolg van een (minieme) wijziging van een parameter van het systeem³ plotseling overgaat in een (kwalitatief) ander patroon. Zo'n patroonwijziging kan via *parameter-tuning* worden gereguleerd. Zelforganiserende systemen hebben talloze parameters, die al dan niet door externe gebeurtenissen afgestemd kunnen worden. Kleine veranderingen kunnen op kritieke punten enorme gevolgen hebben; de precieze afstemming luistert waarschijnlijk heel nauw. Camazine e.a. (2001) wijzen in dit verband ook op het fenomeen *multistabiliteit* als kenmerkend voor zelforganiserende systemen. Hiermee wordt bedoeld op de diverse mogelijke, doch stabiele, toestanden waarin biosystemen of onderdelen daarvan zich kunnen bevinden. Welke concrete toestand wordt geselecteerd, hangt meestal samen met een reeks van initiële condities waar het systeem op een gegeven moment mee wordt geconfronteerd.⁴ Deze potentie, waardoor via specifieke veranderingen in de parameters van het systeem globale toestandsveranderingen mogelijk worden, stelt biosystemen in staat zich flexibel aan te passen aan veranderde omstandigheden en/of veranderingen in de actuele behoeftestructuur van het organisme. De relevantie daarvan voor de overleving en de natuurlijke selectie spreekt voor zich.

Al met al vormen de *tunable parameters* en *bifurcaties*, aldus

Camazine e.a. (2001), een efficiënt mechanisme waarmee biosystemen flexibiliteit voortbrengen. Soortspecifieke (gedrags)patronen zijn mogelijk zelfgeorganiseerde expressies van verschillen in omgevingsvariabelen. Verder is het mogelijk dat, omdat heel verschillende patronen kunnen ontstaan op basis van afstemmingen van hetzelfde mechanisme, in de evolutie van organismen de kwalitatieve veranderingen van hun eigenschappen gebaseerd zijn op minieme, maar wel structurele veranderingen in de modulatie van de parameters van de systemen die voor de ontwikkeling cruciaal zijn.⁵

Opmerkelijk is dat zelforganiserende systemen niet worden gekenmerkt door een hoge mate van fragiliteit. Een extreme robuustheid bepaalt veeleer het beeld, dat wil zeggen dat het systeem ten opzichte van allerlei verstoringen of veranderingen in de waarden van parameters stabiel kan blijven. Dit is niet in strijd met het al beschreven verschijnsel dat op bifurcatiepunten plotseling een overgang naar andere toestanden mogelijk is. Tot aan zo'n punt beschikken zulke systemen over effectieve mechanismen van herstel in het geval zich verstoringen voordoen ('the pattern is an attractor of the system', *ibid.*, p. 37).

Camazine e.a. (2001) hebben zich de vraag gesteld waarom zelforganisatie (die in essentie berust op eenvoudige interacties tussen hun onderdelen) voor biosystemen een zo kenmerkend verschijnsel is om complexe patronen voort te brengen. Ze wijzen erop dat het buitengewoon ingewikkeld zou zijn om zoveel 'informatie' als nodig is om bijvoorbeeld de gedragspatronen van mieren (zoals de instructies voor de bouw van een mierenhoop) 'op te slaan' in hun DNA, opdat zij de beschikking hebben over een blauwdruk. En zelfs als dat gelukt zou zijn is het probleem nog niet opgelost: 'a blueprint does not specify *how* something is to be built, only *what* is to be built' (*ibid.*, p. 65). Er zouden dus ook nog allerlei (fasespecifieke) handelingsreeksen, enzovoorts, genetisch vastgelegd moeten zijn. Dat is gewoon niet mogelijk. Bovendien zou zo'n vastlegging leiden tot zeer inflexibel gedrag, wat de overleving sterk zou inperken. Het is daarom realistischer om als onderzoeker op zoek te gaan naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan de 'regels', waardoor onderdelen van een systeem (in dit voorbeeld: individuele mieren) worden geprikkeld om 'eenvoudige' handelingen

te verrichten, die tezamen veel grotere gevolgen hebben (zoals de bouw van een mierenhoop).

2. *Robuustheid*

In de voorgaande paragraaf over zelforganisatie is reeds ingegaan op robuustheid—het verschijnsel dat biosystemen hun functie (in het bijzonder het vermogen om te overleven en te reproduceren) weten te behouden, in weerwil van allerlei (genetische tot en met ecologische) verstoringen waarmee ze geconfronteerd worden. Robuustheid is een van de belangrijkste eigenschappen van biosystemen. De Visser e.a. (2003) definiëren robuustheid als ‘the reduced sensitivity of a phenotype (...) with respect to perturbations in the parameters (...) that affect its expression’ (p. 1960) en stellen dat de fenotypische robuustheid op verschillende niveaus van de biologische organisatie optreedt. Dus zowel op het niveau van de moleculaire processen rondom het DNA als op het niveau van de ontwikkeling van een organisme, of de mechanismen die aan de fitness daarvan ten grondslag liggen. Robuustheid is een systeemeigenschap waaraan diverse—niveauspecifieke—mechanismen bijdragen. Zij manifesteert zich bij uiteenlopende typen verstoringen, zoals genetische mutaties die in beginsel erfelijk kunnen zijn, als ook niet-erfelijke omstandigheden zoals de plotse veranderingen van het weer of het klimaat.

Zelf hebben De Visser e.a. een analyse gemaakt van genetische robuustheid, een fenotypische karakteristiek (van bijvoorbeeld een cel, een orgaan of een organisme) die blijkt wanneer het systeem minder gevoelig is voor verstoringen van het genetisch materiaal, alsmede de wijze waarop genen ‘tot expressie’ worden gebracht door veranderingen in de omgeving van het desbetreffende systeem. Wanneer specifiek sprake is van de constantheid van het fenotype, tegen de achtergrond van genetische mutaties, spreken deze auteurs van mutationale robuustheid. Onder robuustheid ten opzichte van de omgeving scharen ze al die vormen van constantheid waarbij sprake is van ‘buffering’ ten opzichte van verstoringen die niet overfbaar zijn.⁶

Aan de hand van een uitgebreide studie van Wagner (2005) naar robuustheid, en het verband daarvan met de evolueerbaarheid in

levende systemen, ga ik nader in op enkele aspecten daarvan. De studie naar de robuustheid van biosystemen veronderstelt aldus Wagner een analyse van alle (sub)systemen die, rekening houdend met alle organisatieniveaus, bijdragen aan de essentiële biotische functies. Wagner heeft zijn studie overigens hoofdzakelijk beperkt tot robuustheid ten opzichte van genetische veranderingen, met als doel inzicht te krijgen in de rol die neutrale mutaties spelen ter bevordering van evolutionaire innovatie. Tegenover robuustheid plaatst hij fragiliteit: de variatie van een systeem die (als gevolg van mutaties) optreedt in de structuur of functie van een systeem.⁷ Overeenkomstig het voorstel van Bunge richt hij zich op het achterhalen van de mechanismen die aan robuustheid ten grondslag liggen.

Wagner trekt onder andere de volgende conclusies met betrekking tot robuustheid:

- Robuustheid treedt op in de sequentie van de ‘letters’ in het RNA of DNA, waardoor deze moleculen robuust zijn ten opzichte van replicatiefouten.
- De genetische code gedraagt zich robuust ten opzichte van puntmutaties in codons (de drie nucleotiden die een aminozuur representeren) als gevolg van de fysisch-chemische eigenschappen van de aminozuren in een proteïne. Hierdoor is ook de functie van een proteïne robuust.
- De secundaire structuur van een RNA-molecuul vertoont robuustheid ten opzichte van veranderingen in individuele nucleotiden in het RNA.
- De driedimensionale structuur alsook de functie van proteïnen kan robuust zijn ten opzichte van veranderingen in de volgorde van de aminozuren in het proteïne.⁸
- Het patroon waarin een gen tot expressie wordt gebracht, lijkt robuust te zijn ten opzichte van aanmerkelijke veranderingen (als gevolg van mutaties) in regulatieve regio’s van het DNA.
- De materiestroom die in metabole netwerken optreedt en die gerelateerd is aan de groei van cellen, is robuust ten opzichte van aanmerkelijke veranderingen (toenamen) in deze stroom, als gevolg van individuele chemische reacties of juist de eliminatie daarvan.

Ook de ontwikkelingspaden die ten grondslag liggen aan fenotypische kenmerken, zijn robuust ten opzichte van variatie in de genen die daaraan ten grondslag liggen. Deze bevinding is belangrijk voor de studie van ziekten bij mensen. De achtergrond hiervan is dat over het algemeen verschillende genen van invloed zijn op fenotypische effecten. Dit wordt *epistasis* genoemd. Wagner wijst erop dat zonder epistasis een enkele genetische mutatie al een drastische verstoring van de prestatie en de ontwikkeling van een systeem tot gevolg zou hebben.⁹ Ook is het ‘bouwplan’ van het lichaam van organismen robuust ten opzichte van geringe of drastische, door genetische veranderingen gedetermineerde veranderingen in de embryonale ontwikkeling. Wagner stelt verder dat robuustheid gedistribueerd kan zijn. In zo’n geval dragen diverse onderdelen van een systeem, allemaal met een andere rol, daaraan bij.

3 *Neutrale ruimten*

Wagner ziet biosystemen als ‘de belichaming van oplossingen voor een uiteenlopende reeks problemen’. Voor de meeste problemen zijn diverse oplossingen mogelijk (en in de evolutie al of niet geselecteerd) – soms enkele, soms heel veel. Als deelvorming vormen de oplossingen voor een bepaald probleem (zoals de replicatie van DNA of de reproductie van de lichaamsbouw) een neutrale ruimte, de daarin opgenomen oplossingen zijn uitwisselbaar. Een belangrijke stelling van Wagner is dat robuustheid van biosystemen (die optreedt op alle organisatieniveaus) geworteld is in de structuur van de neutrale ruimten. In het ‘blinde’ zoeken in het evolutionaire proces naar mogelijke oplossingen voor een probleem is het, aldus Wagner, het meest waarschijnlijk dat frequente oplossingen worden geselecteerd. Dat wil zeggen: oplossingen die door veel varianten van het desbetreffende systeem worden gerealiseerd. Zulke oplossingen hebben een grotere neutrale ruimte en kunnen door robuuste biosystemen gerealiseerd worden. Zo beschouwd is robuustheid een intrinsiek kenmerk van biosystemen als gevolg van de wijze waarop organismen oplossingen voor hun problemen zoeken: ‘Evolution is simply more likely to find robust (frequent) solutions than fragile (rare) solutions’ (ibid., p. 215). Verder wijst hij erop dat – waar in de structuur van de neutrale ruim-

ten er regio's zijn met oplossingen met een lage versus regio's met een hoge robuustheid—door natuurlijke selectie biologische systemen zich evolueren in de richting van een structuur die wordt gekenmerkt door een globaal hogere robuustheid. De robuustheid die zich aldus evolueert, moet dan worden gezien als een adaptatie aan zowel genetische als niet-genetische veranderingen.

Het thema robuustheid hangt nauw samen met de evolueerbaarheid van biosystemen. Wagner onderscheidt met betrekking tot evolueerbaarheid twee aspecten die los van elkaar kunnen worden gezien. Een systeem is evolueerbaar als (1) de eigenschappen ervan overerfbare genetische variatie vertonen die door natuurlijke selectie kan worden veranderd, en/of (2) het door genetische verandering (voor de overleving en reproductie) nieuwe functies kan verkrijgen. De mate van evolueerbaarheid hangt (zij het niet alleen) samen met robuustheid, maar hoe? Het is mogelijk dat robuustheid ten opzichte van bijvoorbeeld genetische mutaties innovatie verhindert. Maar het is ook voorstelbaar dat neutrale mutaties juist de sleutel tot evolutionaire innovatie vormen. Voor de oplossing van dit probleem is het, aldus Wagner, belangrijk een heldere visie te ontwikkelen over 'neutraliteit'. Immers: is neutraliteit een 'essentiële' eigenschap van een mutatie of is zij neutraal tegen de achtergrond van een specifieke context? En hoe kun je experimenteel vaststellen of een als neutraal aangemerkte mutatie zoiets 'vaags' als *fitness* wel of niet beïnvloedt? Als oplossing stelt hij voor om neutraliteit op te vatten als: neutraal wat betreft de functie van een systeem in een specifieke omgeving en genetische achtergrond. Neutraliteit is zo gezien een in de tijd variabele karakteristiek. Daarmee is ook meteen een weg geopend voor de mogelijkheid van innovatie. Een neutrale mutatie kan immers onder gewijzigde omstandigheden, als gevolg van interacties met andere genen en met de omgeving, gepaard gaan met specifieke fenotypische effecten (zoals nieuwe functies die al dan niet naast de oude blijven bestaan), die via natuurlijke selectie kunnen leiden tot evolutionaire vernieuwing. Volgens Wagner gaat robuustheid dus gepaard met een reservoir aan neutrale mutaties (of algemener gesteld aan neutrale 'oplossingen') die onder omstandigheden evolutionaire potentie hebben.

Robuustheid kan een 'bijproduct' zijn van het evolutionaire

proces waarin organismen oplossingen zoeken voor problemen, maar wanneer een oplossing eenmaal is gevonden, kan de robuustheid ervan van invloed zijn op het verdere evolutionaire verloop. In zo'n geval is robuustheid op te vatten als een adaptatie, niet alleen ten opzichte van mutaties, maar in beginsel ook ten opzichte van niet-genetische veranderingen. Niettemin is de selectie voor robuustheid indirect. Volgens Wagner treedt sterke selectie voor robuustheid slechts op wanneer er veel variatie in robuustheid voorkomt (zoals in grote populaties), organismen een hoge mutatiegraad hebben óf wanneer er sprake is van de selectie van genetische netwerken waaraan veel genen verbonden zijn.

Interessant is verder Wagners suggestie dat robuustheid ten opzichte van mutaties het resultaat kan zijn van natuurlijke selectie van robuustheid tegenover niet-genetische verandering, zoals veranderingen in de omgeving van een organisme, of thermische ruis die van invloed is op de vouwing van macromoleculen (RNA of proteïnen), en die gevolgen kan hebben voor de werking van biosystemen op alle organisatieniveaus.¹⁰

3. Trade-offs tussen systeemkenmerken

Er bestaan, zoals we hierboven al hebben gezien, diverse trade-offs of compromissen tussen de eigenschappen van biosystemen. Hieronder bespreken we daar nog enkele van.

1. *Robuustheid en complexiteit*

Carlson en Doyle (2002) hebben robuustheid geanalyseerd in relatie tot een andere eigenschap van biosystemen, namelijk complexiteit. Zij typeren complexiteit als: 'the extreme heterogeneity of the parts and their organization into intricate and highly structured networks, with hierarchies and multiple scales' (ibid., p.2539).

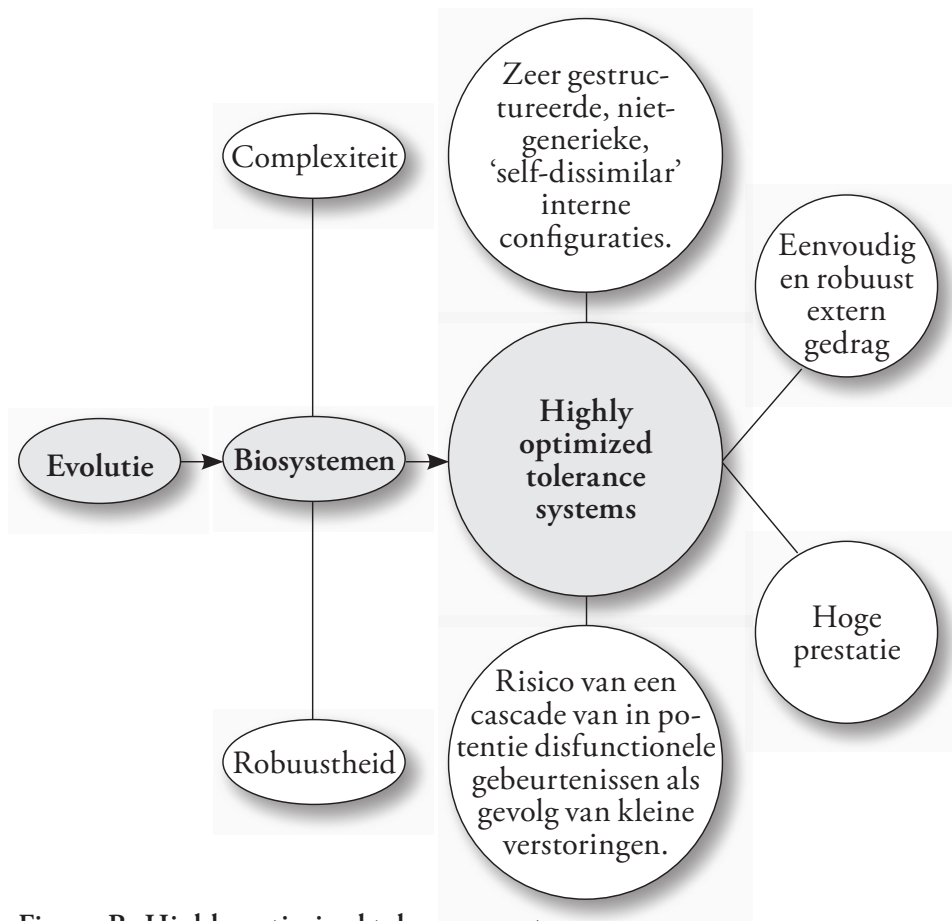
Als robuustheid de karakteristiek is van systemen die in staat zijn hun fenotypische kenmerken in stand te houden, in weerwil van veranderingen in de componenten van het systeem of van elementen in de omgeving, dan duidt complexiteit op de interne factoren die tot robuust systeemgedrag leiden. In vergelijking met minder complexe systemen van een vergelijkbare omvang zijn

complexe systemen daartoe beter in staat. Dat wil zeggen: vanwege de zeer gestructureerde interne configuraties tussen de onderdelen alsmede de mechanismen die daarmee samenhangen, kunnen complexe systemen zich beter robuust tegenover verstoringen gedragen. Deze configuraties typeren Carlson en Doyle als ‘highly structured, nongeneric, self-dissimilar’.¹¹ Ze wijken daarmee significant af van de configuraties van zowel zeer chaotische systemen als zeer geordende systemen. Hiervoor moet overigens een prijs worden betaald. Nog afgezien van de grotere behoefte aan hulpbronnen die vereist zijn om complexere systemen draaiende te houden, zijn complexe systemen kwetsbaarder voor catastrofes als gevolg van onverwachte en zeldzame gebeurtenissen waar ze (nog) geen adequate reacties op hebben. Carlson en Doyle geven als voorbeeld een modern verkeersvliegtuig dat, in vergelijking met de eerste generaties vliegtuigen, door de complexe besturingsystemen veel beter opgewassen is tegen ‘ingeplande’ turbulenties. En daar komt bij dat de besturing automatisch kan plaatsvinden. Daarentegen zijn moderne vliegtuigen extreem gevoelig voor de uitval van elektriciteit. Hun voorlopers zouden dan nog veilig hebben kunnen landen.

Deze auteurs noemen systemen die gekenmerkt worden door complexe verbindingen tussen de onderdelen ervan, en die daardoor zeer goed kunnen presteren en robuust en betrouwbaar zijn, *highly optimized tolerance*-systemen (HOT). Met de uitdrukking ‘highly optimized’ duiden ze op de interne configuraties van het systeem die het resultaat zijn van evolutie en ontwikkeling. Met het aspect ‘tolerantie’ benadrukken ze dat in complexe systemen robuustheid slechts functioneel is binnen nauwe grenzen en dat het systeem in staat moet zijn de onderliggende mechanismen zorgvuldig te coördineren en controleren. In figuur B1 heb ik de visie van Carlson en Doyle samengevat.

2. *Flexibiliteit, robuustheid en evolueerbaarheid*

Kirschner en Gerhart (1998) zijn nagegaan welke mechanismen in biosystemen ertoe bijdragen dat ze zich kunnen evolueren, en hoe deze karakteristiek samenhangt met andere systeemeigenschappen van complexe systemen zoals flexibiliteit en robuustheid. Evolueer-



Figuur B1 Highly optimized tolerance-systemen.

De figuur, gebaseerd op Carlson en Doyle (2002) toont complexiteit en robuustheid als centrale eigenschappen van Highly optimized tolerance-systemen.

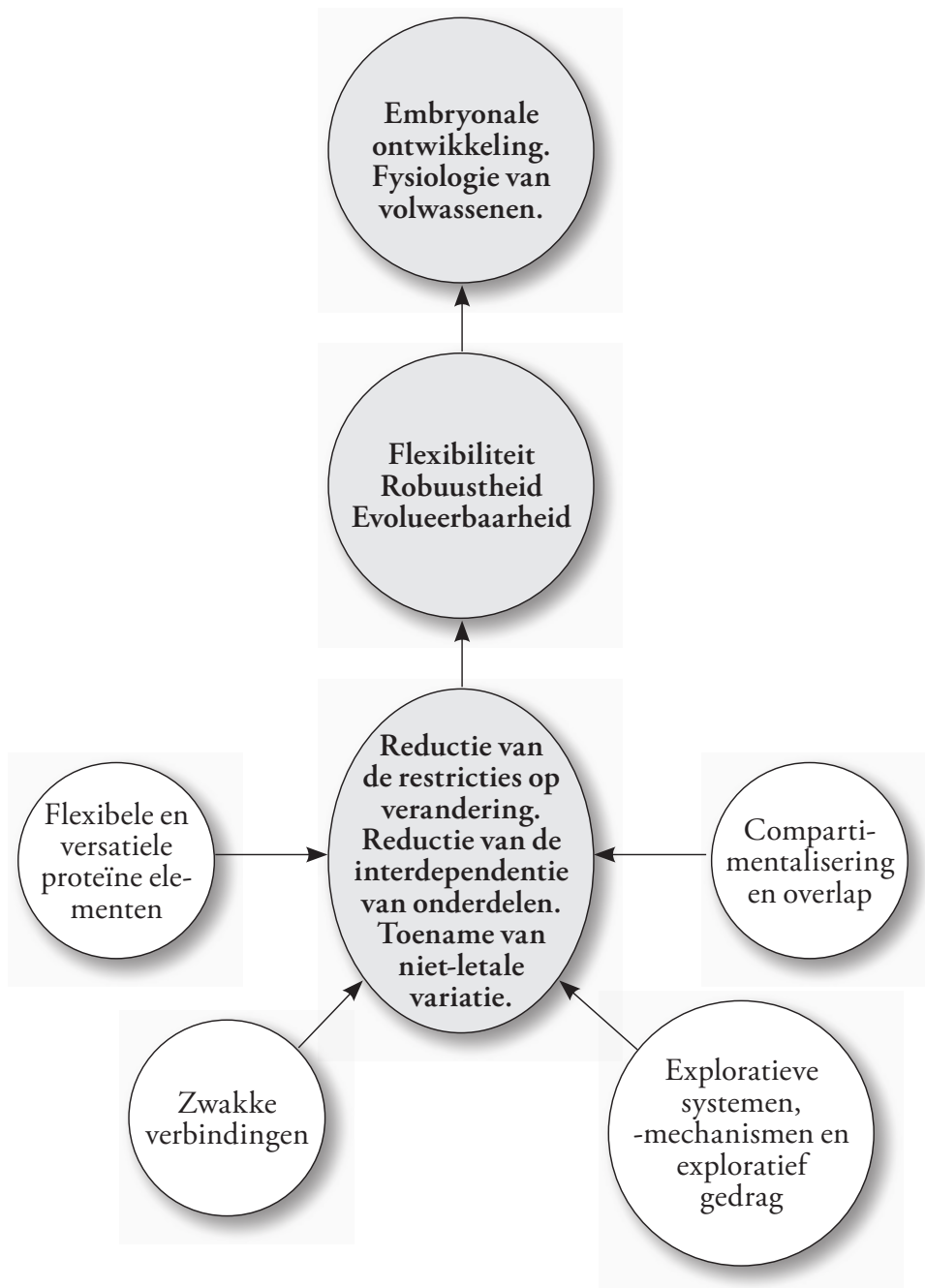
baarheid betreft in hun opvatting de capaciteit van het organisme om een overerfbare fenotypische variatie voort te brengen, ook al zijn diverse basale processen die zorgdragen voor de ontwikkeling en het voortbestaan van het organisme, sterk geconserveerd. Anders gezegd, dat organismen zich kunnen evolueren staat vast, maar wat draagt daartoe bij? Ze stellen dat de in de evolutie geconserveerde processen, in tegenstelling tot wat de benaming suggereert, er juist toe bijdragen dat fenotypische verandering en daardoor evolutie, wordt vergemakkelijkt. Ze noemen vier karakteristieken die behalve robuustheid en flexibiliteit ook evolueerbaarheid bevorderen. Hoewel Kirschner en Gerhart vooral ingaan op processen op moleculair niveau is het aannemelijk dat deze systeemkenmerken ook op hogere niveaus kunnen worden geïdentificeerd.

Ze wijzen er in de eerste plaats op dat de centrale processen in cellen weliswaar in hoge mate evolutionair geconserveerd zijn, maar dat dit niet het geval is voor de processen die deze processen reguleren. We zien daarin juist grote verschillen tussen organismen. Het gaat hierbij in het bijzonder om regulaties via inhibities en de inhibities dáárvan, die juist weer activatie in gang kan zetten. De moleculaire netwerken van proteïnen die daarbij betrokken zijn, maken flexibele en veelzijdige regulaties mogelijk zonder dat er meteen een genetische mutatie vereist is.

In de tweede plaats noemen ze *weak linkage* als een belangrijke factor die de evolueerbaarheid van een biosysteem bevordert. Met *linkage* doelen ze op de koppeling van processen. Bij *strong linkage* zijn er weinig tot geen mogelijkheden om van het moleculaire pad af te wijken gezien de chemische omzettingen en de energieoverdracht die in het geding zijn (voorbeeld: metabolisme). Bij *weak linkage* is de activiteit van een proces minimaal afhankelijk van andere onderdelen of processen. De koppelingen hebben hier meer het karakter van een schakeling (voorbeeld: de impulsen in een neuronaal netwerk). Wanneer zwakke koppelingen in het geding zijn, is er meestal een ruimere mogelijkheid tot veranderingen in de regulatie van de daarbij betrokken processen. Bovendien is een systeem waarin dit type koppelingen voorkomt, in beginsel geschikt voor het ontstaan van iets nieuws. De hersenen zijn wel het beste voorbeeld hiervan.

In de derde plaats dragen exploratieve mechanismen bij aan de afname van de rem op verandering. Ze doelen hier op de mechanismen van systemen zoals het immuunsysteem of het zenuwstelsel waarbij de specifieke ontwikkeling sterk afhankelijk is van de interacties met items in de omgeving. Het immuunsysteem kan ontzettend veel verschillende antilichamen produceren, maar welke is niet vooraf 'geprogrammeerd'. De uitlopers van zenuwcellen kunnen een lange weg volgen en verbindingen aangaan met talloze andere zenuwcellen, maar de exacte wijze waarop dit verloopt, is afhankelijk van wat de uitloper concreet tegenkomt. Deze flexibiliteit maakt het systeem evolueerbaar omdat er relatief weinig beperkingen zijn gesteld om uiteenlopende complexe en functionele uitkomsten te bereiken.

In de vierde plaats kan de specifieke structuur van een biosys-



Figuur B2 Evolueerbaarheid in relatie tot flexibiliteit en robuustheid.

De figuur, gebaseerd op Kirschner en Gerhart (1998), toont determinanten en mechanismen van fenotypische variatie.

teem verandering bevorderen. Kirschner en Gerhart wijzen op het fenomeen van de compartimentalisering van moleculaire netwerken. Hierdoor is de onderlinge afhankelijkheid van processen minder groot, waardoor verandering in het ene proces in compar-

timent x geen (schadelijke of zelfs fatale) verandering in een andere proces in compartiment y teweeg hoeft te brengen. Een fenomeen dat hier nauw mee verbonden is betreft overlapping (*redundancy*). Dit kan het gevolg zijn van oorspronkelijk geduplicateerde (en later iets gewijzigde) genen, die op een andere wijze tot expressie worden gebracht. De oude functies van het geduplicateerde gen blijven behouden, terwijl er als het ware kan worden 'geëxperimenteerd' met nieuwe functies zonder dat deze fataal hoeven te zijn. In figuur B2 is hun gedachtegang door mij samengevat.

3. *Robuustheid, fragiliteit en prestatie*

Van complexe systemen wordt verwacht dat ze fragiel zijn, zodat het de uitdaging is de eventuele robuustheid ervan te verklaren. De analyses van Wagner (2005) suggereren evenwel dat robuustheid bij levende systemen niet uitzonderlijk is. Dit laat onverlet dat fragiliteit inderdaad ook een (geselecteerd) kenmerk kan zijn van (onderdelen van) systemen en niet alleen een (ongewenst) neveneffect van complexiteit. Mogelijk zijn systemen met deze eigenschap geselecteerd omdat fragiliteit onder omstandigheden gunstig is, of omdat zij verhindert dat robuustheid ontstaat in situaties waarin flexibiliteit gunstig uitpakt.

Robuustheid is gunstig als zij betrekking heeft op een kenmerk dat goed functioneert. Natuurlijke selectieprocessen, die de verspreiding daarvan in populaties bevorderen, zijn dan waardevol. In andere gevallen kan juist het optreden van fenotypische variatie als gevolg van genetische variatie of een verhoogde fragiliteit noodzakelijk zijn. Maar of in de evolutie systemen die worden gekenmerkt door fragiliteit zijn geselecteerd, om via genetische mutaties een grotere fenotypische variatie te bewerkstelligen is, geeft Wagner toe, nogal speculatief. Er is voor een individuele cel of individueel organisme geen voordeel mee gemoeid.¹²

Robuustheid en ziekte

Ook Kitano (2004) wijst op de alomane aanwezigheid van robuustheid bij complexe en evolueerbare biosystemen. Hij trekt hierbij ook conclusies voor de verklaring en de behandeling van complexe ziekten zoals kanker. Robuustheid heeft namelijk een inherente keer-

zijde, zoals we hiervoor al zagen bij Carlson en Doyle (2002): de mogelijkheid van fragiliteit en het moeten inboeten aan prestatie.

Robuustheid verwijst zoals we hebben gezien naar de mogelijkheid om tegenover interne of externe verstoringen de functionaliteit van een systeem in stand te houden. Dit betekent natuurlijk niet dat het systeem niet verandert. Echter, doordat onderdelen en de structuur van een systeem veranderen – dus door veranderingen in de onderliggende mechanismen – kan het systeem in het geval het blootstaat aan verstoringen een vergelijkbare prestatie leveren als voorheen. Kitano noemt de volgende soorten robuustheid bevorderende mechanismen die gedeeltelijk overlappen met de suggesties van hierboven besproken auteurs:

- *Systeemcontrole* | Dit betreft de regulatieve netwerken voor positieve en negatieve feedback waardoor bij uiteenlopende verstoringen een robuuste respons mogelijk is.
- *Alternatief mechanisme* | Specifieke functies kunnen veelal op diverse manieren worden bereikt doordat subsystemen en hun processen elkaar overlappen, en er sprake is van diversiteit in de wijze waarop een respons kan worden bereikt. Dit verschijnsel houdt verband met de al besproken fenotypische plasticiteit.
- *Modulariteit* | Via modulaire mechanismen zijn organismen in staat ervoor te zorgen dat verstoringen in een onderdeel of subsysteem geen ernstige gevolgen hebben voor het systeem in zijn geheel.
- *Ontkoppeling* | In biosystemen bestaan mechanismen die ertoe bijdragen dat variaties op een lager systeemniveau geen, althans geen fatale, gevolgen hebben op een hoger systeemniveau. Ontkoppelmecanismen kunnen er dus voor zorgen dat er bijvoorbeeld een buffer bestaat tussen genetische variatie en de functies van een cel.

De ‘architectuur’ van biosystemen die in staat zijn verandering te combineren met stabiliteit, vergelijkt Kitano met een vlinderdas (*bow-tie*). Kenmerkend hiervoor zijn volgens hem de volgende mechanismen:

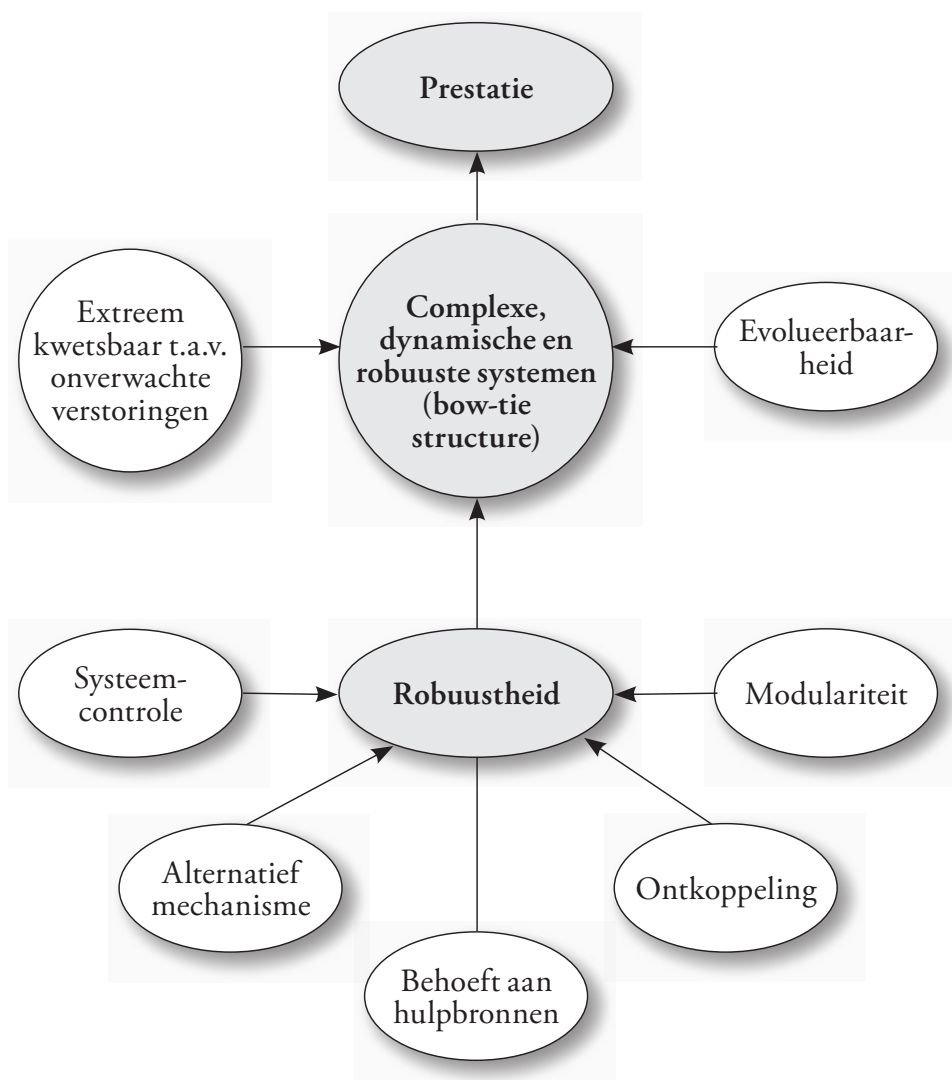
- i. Mechanismen die de onderdelen en interacties in het systeem robuust beschermen tegen mutaties, maar die ook in staat zijn genetische variatie voort te brengen. Kitano merkt daarbij op

dat de robuustheid tegenover mutaties vaak een bijeffect is van de robuustheid ten opzichte van verstoringen vanuit de omgeving en van de emergente eigenschappen van complexe netwerken.

2. Mechanismen die verband houden met de modulaire structuur waardoor systemen in staat zijn robuust hun functies te behouden ten opzichte van externe verstoringen en mutaties. Een modulaire opbouw voorkomt dat door verstoringen van een onderdeel of subsysteem het systeem in zijn geheel ontspoot. Een modulaire opbouw speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling.
3. Zeer goed geconserveerde en modulair georganiseerde kernprocessen (de knoop van de vlinderdas) die fundamentele functies realiseren (zoals metabolisme, celcyclus, DNA-transcriptie).

Bij elkaar genomen zorgen deze mechanismen voor robuustheid, maar tevens voor fenotypische diversiteit – een garantie om zich op een consistente wijze aan te passen aan veranderende omstandigheden en/of verstoringen. Maar (zie ook Carlson en Doyle) dit is geen garantie voor stabiliteit bij onverwachte verstoringen.

Een toegenomen fragiliteit is de keerzijde van robuustheid. Kitano voegt daaraan toe dat ook systeemcontrole ertoe kan bijdragen dat bijvoorbeeld de in een subsysteem binnen nauwe grenzen gerealiseerde negatieve feedback elders in het systeem fragiliteit kan bevorderen. Al met al treden er trade-offs op tussen robuustheid, fragiliteit én de prestatie van het systeem. In figuur B3 heb ik Kitano's gedachtegang samengevat.



Figuur B3. Trade-offs in complexe systemen.

Deze figuur, gebaseerd op Kitano (2004), toont dat in complexe systemen een delicate balans bestaat tussen robuustheid, fragiliteit, evoleerbaarheid en de prestatie van het systeem.

Noten

- 1 Zo blijft bijvoorbeeld het concept *coöperatie*, dat voor het begrijpen van meercellige biosystemen van zo groot belang is, hier buiten schot.
- 2 Camazine e.a. (2001) stellen daarentegen dat natuurlijke selectie en zelforganisatie nauw met elkaar verbonden zijn: de natuurlijke selectie ‘kneedt’ de regels voor de interacties van de onderdelen van levende systemen op basis waarvan complexe patronen kunnen ontstaan.
- 3 Camazine e.a. maken onderscheid tussen twee typen parameters (die we in het algemeen ook kunnen opvatten als ‘determinanten’ of ‘constraints’): parameters die intrinsiek zijn aan het organisme (biologische parameters) en parameters die voortkomen uit de omgeving (*physical parameters*).
- 4 Deze initiële condities worden ook wel aangeduid als een *basin of attraction*.
- 5 In de huidige evolutionaire ontwikkelingsbiologie richt het onderzoek zich dan ook niet voor niets op de regulatie van een relatief gering aantal (evolutionair goed geconserveerde) genen die bij allerlei organismen (zoals insecten maar ook zoogdieren) fundamenteel zijn voor de regulatie van de primaire lichaamsbouw en uiterlijke kenmerken (zie verder: Amundson, 2005; Carroll, 2005).
- 6 Een aan robuustheid verwant begrip is *fenotypische plasticiteit*, waarin—juist als reactie op interne of externe verstoringen—het fenotype verandert met in principe een vergelijkbaar resultaat voor de (optimale) overleving (zie verder § 4.3 en § 9.6 waarin het werk van West-Eberhard ter sprake komt).
- 7 In systeemtheoretische termen gaat het om deze vraag: welke veranderingen in de samenstelling, de structuur en de mechanismen van een systeem zijn wel (fragiliteit) of niet (robuustheid) van invloed op de globale functies ervan?
- 8 Wagner wijst erop dat robuustheid verwant is aan *modulariteit* die op alle niveaus van de biotische organisatie optreedt. Hoewel het niet is bewezen, bestaat het sterke vermoeden dat modulariteit robuustheid bevordert doordat verstoringen in (de functie van) een module (bijvoorbeeld een onderdeel van een proteïne) geen gevolgen heeft voor (de functie van) een andere module. Modulariteit is ook een belangrijk aspect bij de studie van neurale netwerken en verstoringen die daarin kunnen optreden.
- 9 Dit voorspelt ook dat ‘monogenetische’ aandoeningen betrekkelijk zeldzaam zijn, omdat door natuurlijke selectie waarschijnlijk die systemen hebben kunnen overleven die—via epistasie—in hoge mate ro-

buust zijn ten opzichte van zulke mutaties. Wagner wijst er verder op dat de uitdrukking monogenetisch ten onrechte suggereert dat bij een bepaald fenotype slechts één gen betrokken is; in werkelijkheid spelen bij een monogenetische aandoening ook andere genen een rol bij het beloop en de ernst ervan. Zo kan het zijn dat een monogenetische aandoening met een autosomaal dominant overervingspatroon, zoals de ziekte van Huntington, een gevarieerd klinisch beeld kent.

- 10 In hoofdstuk 3 en § 9.6 zijn reeds kanttekeningen geplaatst bij de visie van de natuurlijke selectie als creatieve kracht, en is gesteld dat in de natuur geen eigenschappen, maar systemen met (gunstige) eigenschappen worden geselecteerd. Er kan dus geen sprake zijn van ‘de natuurlijke selectie van robuustheid’, maar van ‘de selectie van biosystemen die zich kenmerken door een specifieke robuustheid tegenover ...’.
- 11 *Self-dissimilar* = extreem verschillend op de te onderscheiden schalen en abstractieniveaus.
- 12 Robuustheid, tot slot, kan ontstaan door veranderingen van genetische systemen. Maar er zijn ook andere bronnen van robuustheid—de belangrijkste is wellicht zelforganisatie. Zoals we al zagen in § 6.2 is het mogelijk dat processen van zelforganisatie robuustheid tegenover verstoringen teweegbrengen.