

SYSTEMBIOLOGIENS FILOSOFI

Av Gry Oftedal

Systembiologi, som er studiet av komplekse levende systemer, er blitt etablert som eget forskningsområde i løpet av de siste 10–15 årene. Ny teknologi og nye metoder har gjort at perspektivet er endret fra å forske på små deler av systemer til å kunne undersøke systemer på en mer helhetlig måte. En slik perspektivendring er interessant å undersøke filosofisk, og kan gi nye innspill til aktuelle debatter omkring kausalitet, reduksjon, emergens og nivåer.

En biolog setter seg opprømt ned ved skjermen sammen med matematikerne på prosjektet etter en lang innsjutt. Det siste kveldslyset sniker seg inn gjennom en åpning i gardinene, og skjermene flimrer. I lengre tid har de foret mengder av biologiske data inn i programmet. Detalj på detalj er registrert og behandlet med et håp om å se noen større sammenhenger i kaoset av data. Og nå er det her. Nå blinker et klart mønster mot dem.

Hva har de egentlig oppdaget? Er de ved målet? De har funnet sammenhenger på systemnivå som manifesterer seg tilsynelatende uavhengig av en rekke detaljer om komponentene i systemet. Et slags høyere nivåes prinsipp. Eller en lov? Noe som har en effekt på komponentene i systemet? Hvilken vei går kausaliteten her? Hva organiserer hva? Biologen *skyer* i en blanding av frustrasjon og eksaltasjon med en filosof hun tilfeldigvis traff på en tverrfaglig konferanse: «Kjære filosof», kremter hun, «vi har funnet et slags systemprinsipp som har betydning for hvordan komponentene i forskjellige systemer oppfører seg, men vi har et elendig begrepsapparat til å snakke om dette. Skal vi kalle det en biologisk lov? Eller er det snakk om *downward causation* her? Vi trenger hjelp fra deg!»

Høres det usannsynlig ut? Kanskje var det ikke akkurat sånn historien utfoldet seg, men en systembiolog kontaktet meg med nettopp denne type forespørsel på bakgrunn av at forskningsgruppen hadde oppnådd resultater som det eksisterende molekylærfokuserte begrepsapparat ikke egnert seg til å beskrive. Kan man snakke om et høyere nivåes prinsipp? Og hva er i så tilfelle disse? *Philosophers to the rescue!*

Biologi i endring

Det som gjør det ekstra spennende å forske på systembiologiens filosofi, er at systembiologien representerer en viktig endring i biovitenskapene. Endringer i vitenskapene skaper filosofiske tomrom som trenger å fylles. Hva er grunnlaget og det teoretiske rammeverket for nye tilnærminger, perspektiver og metoder? Behovet for å fylle disse filosofiske tomrommene er så sterkt at biologene selv engasjerer seg i filosofisk arbeid, og det oppstår en gyllen sjanse for filosofer til å bidra med tiltrengt forskning (se for eksempel Boogerd et al. 2007; Wolkenhauer og Green 2013). Men fascinasjonen for dette feltet er også knyttet til helt grunnleggende spørsmål om hva liv er og hva mennesker er. Systembiologien har som mål å beskrive og å forstå levende organismer på en mer omfattende måte enn det som noen gang er blitt gjort før i biovitenskapene.

Systembiologien er et forskningsområde som har vokst fram de siste 15 årene og som gradvis tar over for mer tradisjonell molekylærbiologi. Feltet tar i bruk metoder som gjør det mulig å favne mye større kompleksitet enn tidligere. Det fokuseres på kvantitativ modellering og datasimuleringer av levende systemer, og forskerne søker mot en mer integrert forståelse av levende organismer enn det har vært i tidligere molekylærbiologiske tilnærminger, der man har måttet nøye seg med å se på mer forenklete utsnitt av levende systemer. Systembiologi kjennetegnes ved at forskere studerer et biologisk systems samlede egenskaper framfor å fokusere på en isolert detalj ved systemet. For å kunne gjennomføre denne type forskning kreves det et interdisiplinært samarbeid mellom biologer, mate-

matikere, bioinformatikere, ingeniører og ofte flere andre disipliner.

Det pågår diskusjoner om hvorvidt systembiologi egentlig er noe nytt. Noen roper ut om et paradigmeskifte i biologien, mens andre mener systembiologien utgjør en kontinuerlig fortsettelse av tidligere forskning. Helt sikkert er det at det har skjedd en dreining mot nye metoder, bredere perspektiver og interdisiplinaritet. Noen kaller systembiologiens matematiske fokus en fugl Fønix som har steget opp fra asken til eldre systemteori; en rekke teoretikere arbeidet med matematisk systemteori for 40 til 50 år siden. Dette feltet ble nærmest gravlagt for flere tiår siden, men gjenoppstår nå som en del av systembiologien.

Gamle filosofiske spørsmål blir som nye

Selv om systembiologien gir oss nye utfordringer, så er det ikke dermed sagt at de filosofiske spørsmålene som oppstår er helt nye. Men i en systembiologisk ramme får en rekke filosofiske spørsmål en ny dimensjon ved å kunne belyses av en annen type empiri.

Tre hovedtemaer som til nå har vært oppe i systembiologiens filosofi er:

- (1) Hva er systemers natur og avgrensning?
- (2) Hvilken epistemisk status har matematiske modeller og datasimuleringer av levende systemer?
- (3) Hva er relasjonen mellom forskjellige nivåer (e.g. systemnivå vs. molekylært nivå) og forklaringer på forskjellige nivåer?

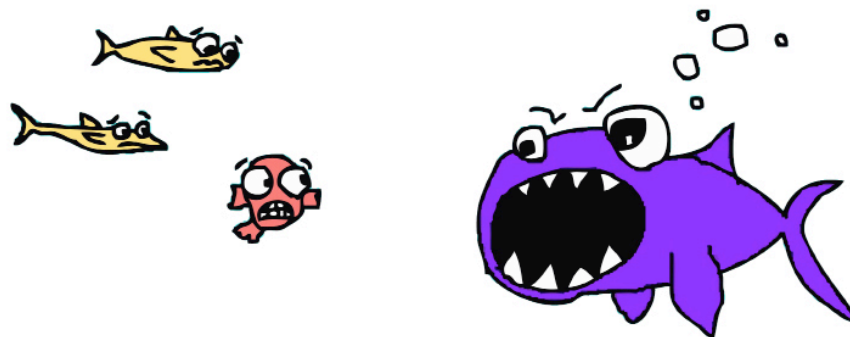
Det første temaet fordrer diskusjoner av del-hele-relasjoner, organisering, modularitet og hvordan et system individueres. *Selvoppretholdelse*, *autonomi* og *funksjonell analyse* er hyppig brukte begreper i disse diskusjonene. Mange ser robusthet som en nøkkelegenskap ved levende systemer. Et system er robust når deler av systemet kan

endres eller ødelegges uten at systemets funksjonalitet endres nevneverdig – det innehar en funksjonell stabilitet. Eksempler på robusthet finner man blant annet i gene-knockout-eksperimenter (Strand og Oftedal 2009). Det finnes veldig mange gener som man vet har svært sentrale funksjoner, men hvor det likevel skjer små eller ingen endringer i organismenes funksjonalitet selv om man fjerner eller ødelegger disse genene. Man skulle tro at når viktige gener ødelegges, så ville organismen miste sentral funksjonalitet. Men det som skjer i veldig mange tilfeller, er at andre gener kompenserer for det ødelagte genet (*genetic redundancy*) eller systemet gjør andre mer komplekse endringer som fungerer som en back-up for den funksjonen genet ellers skulle bidratt til (*distributed robustness*).

Det andre temaet innebærer et fokus på relasjonen mellom modell og system og på dreiningen fra kvalitative mekanistiske modeller til kvantitative matematiske modeller. Et interessant spørsmål er hva slags forklaringsmessig rolle matematiske modeller spiller i forhold til mekanistiske forklaringer (Brigandt 2013). Biologiske fenomener har i lang tid hovedsakelig vært forklart ved å vise til hvordan de er produsert av mekanismer. Mange matematiske modeller baserer seg på biologiske mekanismer, men det er uenighet om hvorvidt det er mekanismene som gir de matematiske modellene deres forklaringsmessige grunnlag, eller om det er lovmessighetene gitt i et matematisk språk som er den forklaringsmessige basen for mekanismer (Craver 2006, Weber 2005).

Egne kjepphester

Det tredje temaet, forholdet mellom forklaringsmessige nivåer, har vært et viktig fokus i min egen forskning. Jeg er for øyeblikket leder for flere prosjekter som omhandler filosofiske perspektiver på systembiologi. Det ene prosjektet, *Philosophical Foundations for Systems Biology* (PSBio), som nå er i ferd med å avsluttes, er et nordisk prosjekt



der den indre kjernen har bestått av meg, Anders Strand og PhD-student Veli-Pekka Parkkinen. I PSBio har vi særlig sett på kausalitet og kausalforklaringer på forskjellige nivåer (Strand og Oftedal 2009, 2013) samt modularitet i biologiske systemer (Parkkinen 2014). Nylig er et arvtagende prosjekt, *Causation and Reduction in Systems Biology* (CredS), startet opp. Planen her er at jeg i samarbeid med Strand og en internasjonal prosjektgruppe skal fortsette fokuset på kausalitet, nivåer og modularitet. Ved siden av har vi et pilotprosjekt om perspektiver på reduksjon i nanomedisin. Nanomedisin er i stor grad systembiologisk orientert, og vi er også her interessert i forholdet mellom forklaringsmessige nivåer, og i så måte er dette prosjektet knyttet til de andre. Prosjektet har i tillegg en viktig vitenskapsetisk og verdiorientert komponent.

I PSBio-prosjektet har vi særlig arbeidet med hvordan en teori om kausalitet basert på intervensjon kan brukes på komplekse biologiske systemer. I intervensjonsbasert kausalteori forstås noe som en årsak til en effekt hvis man oppnår endringer i effekten ved å intervenere på årsaken (Woodward 2003). Feedback-mekanismer, back-up-mekanismer, robusthet og de dynamiske aspektene ved biologiske systemer presenterer noen utfordringer i forhold til å anvende intervensjonsteori om kausalitet på biologiske systemer. Vi har kommet med noen forslag til hvordan man kan møte disse utfordringene. I mange biologiske eksperimenter gjør back-up-mekanismer at man ikke får noen synlig effekt av intervensjoner på en rekke kausalfaktorer. Gene-knockout-eksperimentene som er nevnt ovenfor, er sentrale eksempler. I slike tilfeller er det tilsynelatende ingen kontrafaktisk avhengighet mellom en gitt effekt og den antatte årsaken man intervensjonerer på, men man ønsker likevel å kunne si at vi har et årsaks-virkningsforhold.

Vi foreslår to veier man kan gå for å takle slike tilfeller innenfor en intervensjonsteori om kausalitet. Når man ikke oppnår endringer i effekten ved å intervenere på en enkeltfaktor, er en mulighet å flytte årsaken oppover i abstraksjonsnivå til man når den enheten eller det komplekset der man kan oppnå kontrafaktisk avhengighet. Når man ikke oppnår kontrafaktisk avhengighet mellom et gen og en egenskap ved en organisme, kan den relevante årsaksvariabelen for eksempel være et genkuster. Når man har back-up-gener, så kan man oppnå en endring i den relevante effekten ved å intervenere på alle genene som kompenserer for hverandre (hele genkusteret). Man bruker dermed en mer grovkornet modell og etablerer kontrafaktisk avhengighet på et høyere abstraksjonsnivå. En alternativ metode er å bruke en mer finkornet modell og heller oppnå en trinnvis kausal avhengighet mellom de

forskjellige trinnene på veien fra antatt årsak til virkning. Disse trinnvise avhengighetene foreslår vi er tilstrekkelige til å snakke om et årsaks-virkningsforhold mellom de relevante faktorene, selv om vi i utgangspunktet ikke får en endring i effekten når vi intervensjonerer på antatt årsak.

Systembiologi som test case

Disse smakebitene på forskning innenfor systembiologiens filosofi viser hvordan filosofer kan bidra til å utvikle det teoretiske grunnlaget for et nytt forskningsfelt, men det viser også hvordan filosofer kan bruke systembiologien som en test case for en rekke sentrale filosofiske spørsmål som har vært diskutert i lengre tid, innenfor både vitenskapsfilosofi, bevisstetsfilosofi, epistemologi og metafysikk. I dette lyset ser man at systembiologiens filosofi ikke er avgrenset til diskusjoner av det teoretiske grunnlaget for et enkelt biologisk forskningsområde. Diskusjonene er tvert i mot del av en mye større og generell filosofisk debatt der systembiologisk forskning kan utgjøre en vitamininnsprøytning i filosofisk forskning og i diskusjoner som startet lenge før systembiologi ble et begrep. I mine prosjekter har systembiologien i stor grad fungert som en slik *test case*, særlig for kausalitetsfilosofi.

For mer informasjon om PSBio:

<http://www.hf.uio.no/ifikk/english/research/projects/philosophical-foundations-for-systems-biology/>

LITERATURE

- Boogerd, F.C., Bruggeman, F.J., Hofmeyr, J.-H.S. og Westerhoff, H.V. 2007, *Systems Biology: Philosophical Foundations*, Elsevier, Amsterdam.
- Brigandt, I. 2013, «Systems Biology and the Integration of Mechanistic Explanation and Mathematical Explanation», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44: 4, 477–492.
- Craver, C. 2006, «When mechanistic models explain», *Synthese*, 153, 355–376.
- Parkkinen, V.-P. 2014, *Understanding Biological Explanation and its Practical Relevance: Essays on Interventionist Epistemology of the Life Sciences*. PhD dissertation. IFIKK, University of Oslo.
- Strand A. og Oftedal, G. 2009, «Functional Stability and Systems Level Causation», *Philosophy of Science*, 76: 5, 809–820.
- 2013, «Causation and Counterfactual Dependence in Robust Biological Systems», i *New Challenges to Philosophy of Science*, Andersen et al. (red.), Springer, Dordrecht.
- Weber, M. 2005, *Philosophy of Experimental Biology*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Wolkenhauer, O. og Green, S. 2013, «The search for organizing principles as a cure against reductionism in systems medicine», *FEBS journal* 280: 23, 5938–5948.
- Woodward, J. 2003, *Making things happen: A Theory of Causal Explanation*, Oxford University Press, Oxford.