

Jahrhundertwissenschaft Biologie?!

Aktueller Stand der
Biowissenschaften in Deutschland

Herausgegeben von Paul Präve

Mit Beiträgen von:

Gerhard Vollmer, Erwin Beck, Hans-Rainer Duncker,
Karl-Heinz Schleifer, Hermann Wagner, Alfred Maelicke,
Brigitte M. Jockusch, Wolfgang Junge, Roland Hedewig,
Wolfgang Haber, Rainer Buchholz, Wolfgang Wickler

vorgetragen auf dem Symposium
„Biologie in Deutschland heute“
am 10./11. Oktober 1991 in Bonn



Weinheim · New York · Basel · Cambridge

Biophysik

Wolfgang Junge

Der ursprünglichen Einheit der Naturwissenschaften folgte in den vergangenen 200 Jahren eine Ausdifferenzierung, bei der sich Biologie erst nach Physik und Chemie als eigenständiges Studienfach an den deutschen Universitäten durchsetzte. Die in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts rasant entwickelte molekulare Biologie ist die Frucht einer Wiederannäherung der Disziplinen. Die Namensgebung des Göttinger Max-Planck-Instituts für *Biophysikalische Chemie* macht dies deutlich. Unter einem umfassenden Verständnis der Biologie als Wissenschaft vom Lebendigen kann die Biophysik nur sehr eingeschränkt und mit fließenden Grenzen als Disziplin begriffen werden.

Biophysik ist alles an der Biologie, was Physiker und Physikochemiker interessiert, also Fragestellungen und Systeme, die sich soweit vereinfachen und eingrenzen lassen, daß sie sich für exaktes Experimentieren eignen. Ziel ist eine quantitative Erfassung von Strukturen und Funktionen, ihre Beschreibung durch mathematische Modelle und, darauf gründend, die Entwicklung möglichst einfacher Bilder über die Kausalzusammenhänge. Biophysiker sind Reduktionisten. Sie suchen Grundverständnis am einfachen Objekt, dem jeweiligen *Wasserstoffatom*, Max Delbrück mit dem Virus für die Genetik, Hans Frauenfelder mit Myoglobin für die Protein-Biochemie. Es ist auch Reduktionismus, wenn sich Physiker mit aufwendigen und teuren Apparaturen in den Mikrokosmos begeben, um mit Röntgenbeugung und NMR-Spektroskopie Atomabstände zu vermessen oder mit Laserspektroskopie die ersten photobiologischen Ereignisse in Picosekunden abzufragen.

Das Kreuz der Biophysik ist ihr fehlender Besitzstand und ihr Reiz, die Weite des Interessengebietes, und der rasche Fortschritt der Fronten. Jede nach hartem physikochemischen Experimentieren herausgearbeitete Erkenntnis wird von den organismischen Zweigen der Biologie (Mikrobiologie, Botanik, Zoologie) und vor allem den großen Schwestern unter den methodisch orientierten Zweigen (Biochemie und Genetik) in deren kumulativen Wissenskanon eingesogen. In gleicher Weise findet von Physikern entwickelte Meßtechnik, wie Patch Clamp, in kommerzialisierter Form schnell Eingang in die biologischen Labors. Die Abdrift ist einer der Gründe dafür, warum nur wenige kohärente Lehrbücher der Biophysik geschrieben worden sind neben vielen in sich geschlossenen Lehrbüchern der Biochemie. Die Entwicklung der modernen Biologie ist

jedenfalls ohne die entscheidenden methodischen und inhaltlichen Beiträge von Physikern und Physikochemikern kaum vorstellbar.

Biophysik als Studienfach ist an 40 Universitätsstandorten allein im alten Bundesgebiet vertreten. Einzelheiten können dem neu aufgelegten Studienführer Biophysik [1] entnommen werden. Biophysik wird als Wahlpflichtfach im Hauptstudium für Physiker und für Biologen angeboten. Die wissenschaftliche Weiterbildung ist in zehn Sonderforschungsbereichen, einer Reihe von Graduiertenkollegs und vielen Forschungseinrichtungen möglich. Mindestens sieben Max-Planck-Institute lassen sich ganz oder in wichtigen Teilen der Biophysik zuordnen. Starke biophysikalische Gruppen arbeiten in den deutschen und europäischen Großforschungseinrichtungen. Es gibt zwei Gesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Biophysik [1] mit über 500 Mitgliedern im gesamten Bundesgebiet und die kleinere Deutsche Gesellschaft für Physikalische Biologie. Die Deutsche Gesellschaft für Biophysik veranstaltet regelmäßige Jahrestagungen und Symposien ihrer drei Sektionen: (I) Molekularbiophysik, (II) Membranen, Zellen und Netzwerke und (III) Strahlen- und Umweltbiophysik.

Das Fach Biophysik stellt für Studenten der Biologie meist einen Übergang dar, in dem sie ihre methodischen, instrumentellen und theoretischen Fähigkeiten schärfen, um sich nach der Promotion wieder einem der klassischeren Gebiete der Biologie zuzuwenden. Für Chemiker und Physiker bereitet die Beschäftigung mit der Biophysik oft den endgültigen Wechsel zur Biologie vor. Ob Studenten der Physik oder der Chemie bereits die Anfertigung ihrer Diplomarbeit in der Biophysik anzuraten ist, sollte von der Einbettung des jeweiligen Instituts in ein physikalisch-chemisches oder in ein mehr biologisches Umfeld abhängig gemacht werden. Zur Promotion ist die Biophysik wegen ihrer interessanten Thematik und der guten Berufschancen uneingeschränkt zu empfehlen.

Der Ausbau der westdeutschen Universitäten in den siebziger Jahren hat zu einer weitgehenden fachlichen Differenzierung wesentlich beigetragen. Als Nebeneffekt dieser Differenzierung läßt sich eine gewisse Verhärtung im Selbstverständnis der „Altfächer“ feststellen, welche die Besetzung physikalischer oder physikochemischer Lehrstühle mit biologisch orientierten Fachkollegen erschwert. Deshalb wird Biophysik zunehmend dort betrieben, wo auch das Etikett stimmt.

Die vor 50 Jahren in Schlema gegründete Deutsche Gesellschaft für Biophysik wurde überwiegend von Strahlenbiologen getragen. Heute hat sich das Gewicht auf andere Gebiete verlagert. Der folgende *Überblick über besondere Leistungen* mit internationaler Anerkennung in den letzten 25 Jahren macht das deutlich.

- *Lipidmembranen* als Gerüst biologischer Membranen und *Lipidmonoschichten* als Modellstrukturen wurden zuerst am Göttinger Max-Planck-Institut (M. Eigen, H. Kuhn) und heute ausgesät über mehrere Standorte untersucht. Innere Struktur und Dynamik, kooperative Phasenübergänge, Phasentrennungen und Musterbildung wurden mit bildgebenden Verfahren, aber auch mittels spektroskopischer Sonden charakterisiert. Aus diesem Teilgebiet sind biotechnologisch relevante Produkte hervorgegangen, Elektroporationsverfahren zur Genübertragung auf Zellen, Zellsortierer und biomimetische Mikrostrukturen, die für die Biosensortechnik bedeutsam werden können. Aufbauend auf physikochemischen Arbeiten über die Struktur von Makromolekülen, ihre Wechselwirkung und die Geschwindigkeit ihrer Reaktionen wurden sehr interessante Theorien, insbesondere für den Übergang von der präbiotischen zur biologischen Evolution, formuliert.

- *Membrantransport* war vor 25 Jahren ein weißes Gebiet. Bald nach der Verfügbarkeit von Liposomen und vor allem der Schwarzen Lipidfilme (BLM) wurde, von Konstanz (P. Läuger) ausgehend, der durch bestimmte Antibiotika vermittelte Transport kleiner Ionen systematisch untersucht. Die an diesem Modellsystem gewonnenen Einsichten über die Art, die Geschwindigkeit und die Energetik der Einzelschritte des Ionentransports lieferten das konzeptionelle Gerüst für die Aufklärung komplizierterer Transportprozesse, die von spezialisierten Proteinen vermittelt werden.

Das Studium des durch Kanalproteine vermittelten Ionentransports wurde revolutioniert durch die von E. Neher und B. Sakmann entwickelte Patch-Clamp-Technik (Nobelpreis 1991). Sie gestattet nicht allein die Darstellung der Eigenschaften von ionischen Einzelkanälen, sondern auch von Summenströmen, Zellfusions- und Exocytose-Ereignissen. Die Technik hat einen festen Platz in der Mikrobiologie, der Tier- und schließlich der Pflanzenphysiologie gefunden. Zum ersten Mal konnten die Steuerung von Ionenkanälen durch Neurotransmitter und andere primäre und sekundäre Botenstoffe direkt beobachtet werden. Dies hat die Sinnesphysiologie und das Verständnis der Hormonwirkung auf tierische und pflanzliche Zellen sprunghaft vorangebracht.

Zum Studium der Teilreaktionen von Ionenpumpen und Transportmolekülen, die sich dem Angriff mit Patch Clamp entziehen, wurden elektrische und, unter Verwendung natürlicher und künstlicher molekularer Sonden, spektroskopische Methoden entwickelt. Spektroskopische Techniken wurden zur Charakterisierung der Beweglichkeit und Reaktivität von Proteinen in Membranen eingesetzt.

- *Proteinstrukturen* mit atomarer Auflösung werden durch Röntgenbeugung an Kristallen, aber auch durch nuklearmagnetische Resonanzspektroskopie in konzentrierten Lösungen aufgeklärt. Beide methodischen Ansätze sind in Deutschland sehr stark vertreten. Zum modernen Verständnis der inneren Fluktuationen von Proteinstrukturen, die katalytische Funktionen erst ermöglichen, wurden wesentliche Beiträge geleistet. Mit der Funktion verbundene geführte Strukturveränderungen, etwa in Muskelproteinen, werden mit zeitaufgelöster Röntgenbeugung verfolgt.

Ein rigoroses Verständnis von Transportprozessen wurde zunächst durch das Fehlen der atomaren Struktur von Membranproteinen behindert. Ein einzigartiger Durchbruch gelang mit der Kristall-Strukturanalyse von Reaktionszentren der bakteriellen Photosynthese. Dies wird weiter unten dargestellt (Photobiologie). Elektronenbeugung an zweidimensionalen Kristallen und Fortschritte bei der bildgebenden Cryo-Elektronenmikroskopie haben die Struktur anderer Membranproteine deutlich gemacht.

- *Biomechanik und Biokybernetik* mit molekularen (Muskel, Cytoskelett – genetische Verhaltensdeterminanten) als auch makroskopischen Aspekten (Kinematik und Dynamik der Bewegungsabläufe – neuromuskuläre Steuerung) sind in Deutschland durch starke Arbeitsgruppen vertreten.
- *Photobiologie*, insbesondere das Studium der chemischen und physikalischen Primärprozesse der Photosynthese, hat in Deutschland Tradition (O. Warburg, J. Franck). Wegen der extrem weiten Zeitdomäne dieser Prozesse, die von Millisekunden bis hinab unter Picosekunden (10^{-12} s) reicht, und ihrer zentralen Bedeutung für das Leben werden diese Prozesse unter der vielleicht weitestgehenden Integration von Physik, Chemie mit den methodischen und systematischen Zweigen der Biologie erforscht.

Dies sei hier beispielhaft dargestellt:

Am Anfang stand die Aufklärung der Kausalketten von Lichtabsorption, Antennenwirkung, Elektronentransport mit der Oxydation von Wasser und ATP-Synthese. Hier wurden bahnbrechende Arbeiten, insbesondere in Berlin (H.T. Witt), geleistet. Die Vorteile des Photosyntheseapparates, die nichtinvasive Anregbarkeit der Prozesse durch Licht, die natürliche Ausstattung mit spektroskopischen Reportern (Farbstoffmolekülen) und die Isolierbarkeit der Prozesse in der (kurzen) Zeitdomäne wurden durch Laserspektroskopie ausgeschöpft. Neben den Teilreaktionen der Elektronenübertragung wurden auch elektrische und elektrochemische Prozesse spektroskopisch charakterisiert. Mit den Fortschritten der Kurzzeitphysik wurde der sub-Picosekundenbereich erschlossen, von der Schwingungsrelaxation der von einem Lichtquant getroffenen Chlorophyll-Moleküle über den Transfer von Anregungsenergie bis hin zur ersten metastabilen Ladungstrennung in den photochemischen Reaktionszentren. In München bildete sich ein weiteres Zentrum heraus, in dem vielfältige Expertise von der Molekularbiologie über die Biochemie und Strukturanalyse bis zur Kurzzeitphysik integriert ist. Durch die Kristallisation eines bakteriellen Reaktionszentrums und die Aufklärung seiner atomaren Struktur durch H. Michel, J. Deisenhofer und R. Huber (Nobelpreis 1988) wurde eine Präzision im Verständnis des Zusammenhangs von räumlicher Struktur und des zeitlichen Ablaufs von Reaktionen ermöglicht, die bisher bei keinem anderen Protein realisierbar ist. Dies ist nicht nur wesentlich für das Verständnis der oxygenen Photosynthese als Grundlage des Lebens in seiner jetzigen Form. Die an diesem Modellsystem zu gewinnenden Einsichten haben Bedeutung für die ganze Biochemie. In der Abbildung 1 ist die (aus der obigen bekannten) abgeleitete Struktur des Reaktionszentrums II der pflanzlichen Photosynthese schematisch dargestellt. Die näherungsweise eingestellte zweizählige Symmetrie der Struktur im Kern steht im Kontrast zur Asymmetrie der Funktion. Der durch die Absorption eines Lichtquants ausgelöste, in wenigen Picosekunden erfolgende Elektronentransport von den gepaarten Chlorophyll-Molekülen im unteren Bildteil zu den Chinonen im oberen verläuft im bakteriellen Reaktionszentrum nur auf dem linken Weg. Ob diese Asymmetrie durch einzelne Aminosäuren oder durch das Zusammenwirken sehr vieler über eine unterschiedliche elektrostatische Polarisierbarkeit auf den beiden Wegen verursacht wird, ist eine grundlegende Frage. Hier können die Folgen einer gerichteten Mutagenese mit extremer Genauigkeit sowohl an der Struktur als auch am zeitlichen Ablauf der Teilfunktionen beobachtet werden, eine Voraussetzung dafür, theoretische Konzepte zur Proteinelektrostatik überprüfen zu können. Vergleichende Untersuchungen über die photochemischen Reaktionszentren aus unterschiedlichen Bakterien und grünen Pflanzen haben das modulare Aufbauprinzip in der Evolution eindrucksvoll belegt, für einzelne Proteine, aber auch für die Kombination mehrerer Elemente zu einer erweiterten Funktion. So finden sich die beiden zentralen, die photochemisch aktiven (Bakterio-)Chlorophylle tragenden Polypeptidketten aus dem Purpurbakterium in dem ungleich komplizierteren Reaktionszentrum II der pflanzlichen Photosynthese wieder (Abbildung 1), welches die zusätzliche Fähigkeit besitzt, Wasser zu molekularem Sauerstoff zu oxydieren. Und die unterschiedlich aufgebauten Reaktionszentren aus Purpurbakterien und Grünen Schwefelbakterien wurden zur linearen Elektronentransportkette grüner Pflanzen zusammengesetzt.

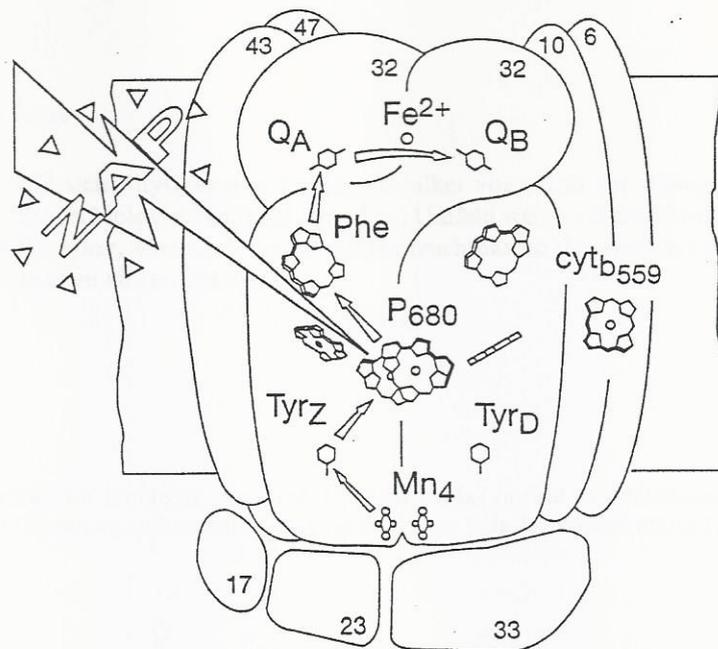


Abb. 1. Strukturmodell für Photosysteme II der pflanzlichen Photosynthese, das aus mehr als 15 Polypeptiden aufgebaut ist. Einige sind hier mit ihren Molmassen dargestellt. [Nach A.W. Rutherford (1989) TIBS 14, 227 – 32]. Die Absorption eines Lichtquants treibt ein Elektron von den gepaarten Chlorophyll-a-Molekülen (P680) über weitere Pigmente (u. a. Phe) zu einem gebundenen Chinon (Q_A). Es folgt die Oxidation von Wasser zu molekularem Sauerstoff an einem Mangankatalysator. Den Kern dieses Zentrums bilden zwei ineinander verdrehte Polypeptidketten (32 kDa), die aus dem Reaktionszentrum von Purpurbakterien abgeleitet sind, dessen Struktur mit atomarer Auflösung aufgeklärt wurde.

Die Photobiologie bietet ein weiteres Simplex-Modell, Bakteriorhodopsin aus dem Archaeobakterium *H. halobium*. Dieses dem Sehpurpur verwandte Protein ist eine Protonenpumpe (D. Oesterhelt), in wenig veränderter Struktur Chloridpumpe und, wiederum verändert, photosensorischer Rezeptor. Hier liegt die Struktur mit angenähert atomarer Auflösung aus Elektronenbeugung an zweidimensionalen Kristallen vor. Der Einfluß von Punktmutationen auf die Spektren und auf den zeitlichen Ablauf der Reaktionen führte auf ein sehr weitgehendes theoretisches Verständnis der Wechselwirkung der Proteinumgebung mit dem die Lichtreaktion auslösenden Farbstoff und erklärte die strukturellen Ursachen für die drei sehr verschiedenen Funktionen dieser Proteinklasse.

Die vorstehende kurze Übersicht kann nicht allen Aspekten der Biophysik in Deutschland gerecht werden. Der erwähnte Studienführer [1] gibt über die Vielfalt und die Faszination der Themen Auskunft. Es sollte aber deutlich geworden sein, daß deutsche Biophysiker fundamentale methodische und inhaltliche Beiträge zur modernen Biologie leisten. Bei der heutigen Ausdifferenzierung der Studienfächer reicht es nicht mehr aus,

darauf zu hoffen, daß sich Physiker und Physikochemiker von allein der Biologie zuwenden. Es lohnt sich, im biologischen (medizinischen) Umfeld weitere Einrichtungen zu schaffen, in denen Physiker, Chemiker und Biologen fruchtbar an der Aufklärung der Lebensprozesse zusammenwirken können.

Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Biophysik, c/o Prof. Dr. Fritz Parak; Institut für Molekulare Biophysik; Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Jakob Welder Weg 26; W-6500 Mainz 1.

... und die ...
...
...
...
...

...
...
...