

Bild 1: Das Problem fortgesetzter Verdopplung: Die Kopie einer Vorlage zum Zeitpunkt t_1 wird Vorlage einer Kopie bei t_{1+1} usw. Kein Fehler wird je vergessen. Nach 20 Generationen (Mitte) beginnen sich die Strukturen aufzulösen. Nach 75 Generationen (rechts) sind in einem filigranen Netzwerk nur noch Spuren der ursprünglichen Bildinhalte erkennbar, und nach 150 Generationen ist die Fläche völlig weiß. Beachte auch die Stauchung in der Vertikalen und das Wachstum in der Horizontalen. Als Vorlage diente ein Holzschnitt von Escher, auf den am Ende des Textes nochmals Bezug genommen wird. Die Metamorphose von Escher's Salamander, untere Bildreihe, zeigt den Aussterbeprozess besonders eindrucksvoll. Hier ist jede 10. Kopie dargestellt.

Dilettant schlägt langfristig Perfektionisten

Vom Census der Moleküle / Von Friedrich Jauker

Die Welt des Mikrokosmos entzieht sich unserer unmittelbaren sinnlichen Wahrnehmung. Empfindliche Sonden dringen in den Mikrokosmos ein und liefern uns Daten, die zwar unser Wissen vermehren, aber nicht notwendigerweise unser Verständnis von den sehr kleinen Dingen. In diesem Beitrag soll versucht werden, ein kleines Segment aus dem Arbeitsgebiet unseres Instituts zu schildern, das Leben und Überleben von Molekülen innerhalb der lebenden Zelle zum Inhalt hat.

Von allen Eigenschaften des Lebendigen ist die Fähigkeit zur Reproduktion sicherlich diejenige, die unsere Neugier und Bewunderung am ehesten anstachelt. Auf dem Niveau der Zelle vollzieht sich Reproduktion in der Aufeinanderfolge von Wachstum und Teilung, im Ergebnis in der fortgesetzten Verdopplung aller strukturellen Elemente. Das zweidimensionale Modell solch fortgesetzter Verdopplung – die Kopie einer Vorlage wird selbst Vorlage für die nächste

Kopie usw. (Bild 1) – zeigt den verhängnisvollen Trend, der diesem Prozeß innewohnt: Ein noch so kleiner Verlust an Detail führt am Ende zur völligen Auslöschung.

Die Zellen eines Klons dagegen – das sind Abkömmlinge einer einzigen Mutterzelle – sind auch nach 80 Generationen untereinander und von ihrer Stammzelle nicht verschieden. In unserem Labor zählen wir die Generationen von gezüchteten Zelllinien nach Hunderten. Müssen wir daraus schließen, daß biologische Systeme über eine grundsätzlich größere Präzision verfügen, als wir sie in technischen Kopie-Verfahren je verwirklichen können? Stellen Zellen perfekte Kopien von sich selbst her?

Der experimentelle Zugang zu dieser Frage ist mühselig, müssen doch die Meßwerte an Einzelzellen und an Zellstambäumen erhoben werden. Aber die Antwort ist um so eindeutiger: Die Präzision der Zellverdopplung ist eher gering. Sie ist viel schlechter als

die der Photokopie, und die Abweichung der Tochter von der Mutter ist nicht Ausnahme, sondern Regel. Nicht einmal 5% aller Mütter machen *keinen* Kopiefehler bei der Erzeugung ihrer Töchter.

Die langfristige Beständigkeit von Zellmerkmalen ist also gar nicht das Ergebnis einer unerhöhten Genauigkeit der Reproduktion, sondern das Ergebnis planvoller Kontrolle. Offensichtlich verfügt jedes Individuum über eine Zielvorstellung seines Wachstums. Von welchem Bruchteil einer Zellpopulation dieses Ziel punktgenau getroffen wird, ist solange unerheblich, als nur jede Generation dasselbe Ziel aufs Neue anstrebt. Ein erzkonservatives Prinzip, gewiß, aber mit der Verheißung von Unsterblichkeit.

Wer kontrolliert die Kontrolleure?

Zur Durchsetzung ihrer Wachstumsziele bedient sich die Zelle spezifischer Makro-

moleküle. Gleichzeitig sind diese molekularen Werkzeuge aber selbst ein Teil dessen, an dem sich Kontrolle vollzieht. Kontrolle und Ordnung offenbaren sich in einer erstaunlich konstanten Anzahl der Makromoleküle pro Zelle, sie erscheinen abgezählt. Eine jede Sorte solcher Moleküle (z. B. ein Protein, rRNA, mRNA oder Glykogen) betrachte ich als eine Population gleichartiger Teilchen, deren Anzahl sich im abgeschlossenen Raum der Zelle gemäß dem fundamentalen Gesetz der Demographie in der Zeit ändert: $r_G = r_B - r_L$. Die Population wächst solange mir der Rate r_G wie die Geburtsrate r_B die Sterberate r_L übertrifft. Gilt z. B. $r_B = r_L$, so ist r_G gleich Null und die Zahl der Teilchen ist stationär; ist r_L größer als r_B , so ist r_G negativ und die Population schrumpft. Ganz analog zu realen Populationen in der Natur vollzieht sich das Leben eines individuellen Makromoleküls im Mikrokosmos der Zelle in diskreten Abschnitten. In Bild 2 sind solche Abschnitte am Beispiel der m-RNA dargestellt. In ihrer Aufeinanderfolge spiegeln sie Stationen im Leben eines Teilchens wider, die wir in Analogie zu unserer Welt als Geburt, Reifung, Funktion, Alterung und Tod bezeichnen können. Anders als im menschlichen oder tierischen Leben sind aber diese Stadien nicht allein eine Funktion der Zeit, sondern Folge einer intensiven Auseinandersetzung mit andersartigen Teilchen. Obwohl sich das Schicksal eines individuellen Teilchens unserem Verständnis entzieht und aus Prinzip stets entziehen muß, so kann uns doch eine Censuserhebung unter allen Teilchen einen Einblick in das Verhalten der Population aller Teilchen geben.

... daß alle Welt sich schätzen ließe

Das Ziel eines Census ist die demographische Beschreibung einer Population. Wieviele Individuen gibt es, mit welchen Häufigkeiten treten Altersstadien auf, wie ist die Lebenserwartung der Gesamtheit oder einzelner Stadien, mit welcher Geschwindigkeit werden sie durchlaufen? Im einzelnen erfordert dieser Census eine subtile Versuchsplanung und eine systemanalytische Durchdringung der zellulären Abläufe, damit Zustandsänderungen und Geschwindigkeiten mit den verfügbaren Mitteln erfäßbar werden. Die Erarbeitung und Erprobung solcher Verfahren sind ein Teil meiner Forschungsarbeit. In diesem Zusammenhang möchte ich mich jedoch eher den Ergebnissen zuwenden, und zwar solchen Ergebnissen, die auch in der Umgangssprache mitteilbar sind.

Zu allen Zeiten produziert die Zelle mehr Moleküle, als für den unmittelbaren Gebrauch nötig sind. Das hat zur Folge, daß jede momentane Molekülpopulation einer

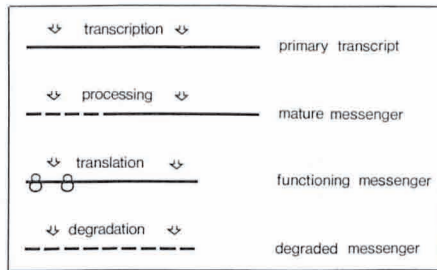


Bild 2: Das Schicksal eines individuellen mRNA-Teilchens: Ein fadenförmiges Molekül (messenger-RNA) durchlebt seit seiner Geburt (= Transkription) bis zu seinem Tod (= Degradation) verschiedene Stadien, die sich auch in der Länge des Fadens widerspiegeln. Nicht jedes reife Teilchen wird zur Translation rekrutiert (das ist die Proteinbiosynthese in der Zelle). Auch eine mehrfache Rekrutierung ist möglich, und der Tod kann das Teilchen zu jeder Zeit ereilen.

strengen Selektion unterliegt. Aber anders als Reagenzglasversuche erwarten lassen, ist diese Selektion nicht stochastisch. Stochastisch heißt zufallsmäßig in dem Sinne, daß für alle gleichartigen Teilchen eines Zeitintervalls die Wahrscheinlichkeit gleich groß ist, auch im nächsten Intervall noch am Leben zu sein. Denn am häufigsten werden die jüngsten, d. h. die zuletzt gebildeten Moleküle degradiert. Am längsten überleben die müßigen, das sind diejenigen, die

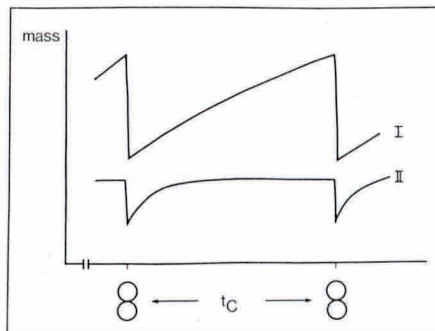


Bild 3: Das Populationswachstum von Makromolekülen innerhalb der Zelle: Die 8-förmigen Symbole unter der Abszisse kennzeichnen den Zeitpunkt der Zellteilung. Von Teilung zu Teilung vergeht eine Zellgeneration der Länge t_c . Jede Teilung halbiert die Masse der vorhandenen Moleküle. Die Populationsgröße eines „r-Strategen“, Kurve I (rRNA), ist abhängig von dessen Vermehrungsrate. Als typischer Pionier neigt er dazu, allen verfügbaren Raum zu besetzen, seine Geburtsrate überwiegt die Sterberate. Ein „K-Strategie“, Kurve II (mRNA), strebt eine charakteristische Populationsdichte an. Im vorliegenden Fall überwiegt nur kurzfristig die Geburtsrate die Sterberate, während des größten Teils einer Zellgeneration bleibt die Zahl der mRNA-Teilchen konstant.

keine Funktion ausüben oder ausgeübt haben. Ein schlimmes Beispiel sozialer Ungerechtigkeit in der Welt der Moleküle? Aber nicht das einzige: Wie Perutz am Beispiel des Hämoglobins zeigt, verschaffen sich diejenigen Moleküle am leichtesten Sauerstoff, die bereits welchen besitzen. Die größte Mühe, Sauerstoff zu erbeuten, wird denen zuteil, die noch gar nichts haben. Selbst innerhalb verwandter Spezies von Molekülen greifen die Selektionsmechanismen unterschiedlich. Die Gesamtheit der mRNA-Moleküle, eine Population mit großer intraspezifischer Divergenz, verhält sich wie ein „K-Strategie“: die Zahl der Teilchen in der Zelle ist konstant. Abgesehen von kurzen Störungen durch die Zellteilung halten Geburt und Tod einander die Waage (Bild 3). Die ribosomalen RNA-Teilchen erweisen sich als typische „r-Strategen“. Bei hohen Geburts- und geringen Sterberaten wächst ihre Population ständig. Die Zelle kann ihre Anzahl nur dadurch in Schach halten, daß sie sich rechtzeitig teilt und dabei die Population halbiert (Bild 3).

Zu merkwürdigen Situationen kommt es, wenn die Nettoproduktion einer Zellkultur gegen Null geht. Das geschieht auf natürliche Weise, sobald die Kultur in die stationäre Phase des Kultur-Wachstumszyklus eintritt, oder aber, wenn Zellen in nährstoffreiches Medium eingebracht werden. Man kann nun innerhalb jeder Molekülspezies zwischen einer erneuerbaren und einer nicht-erneuerbaren Subpopulation unterscheiden. Welche Verschwendung von Material und Energie: Die Angehörigen der erneuerbaren Subpopulation werden synthetisiert, aber nur, um nach einer kurzen Lebensspanne wieder degradiert zu werden. Die Angehörigen der nicht-erneuerbaren Subpopulationen verharren in einem Ruhezustand und sind von Alterung und Abbau suspendiert. Da aber das Recyclieren von Materie in der Zelle nicht verlustfrei geschieht, schrumpft der erneuerbare Anteil der Makromoleküle unweigerlich mit der Zeit. Schließlich geht er gegen Null, und die Lebensfunktionen der Zelle erlöschen, ausgerechnet dann, wenn sie ihre Verschwendung einstellt.

Die Zelle unterwirft sich nicht einem vordergründig ökonomischen Diktat, das ihr die Produktion genau so vieler Moleküle vorschreibt, wie ein momentaner Bedarf es erfordert. Ähnlich wie sie eine unpräzise Teilung in Kauf nimmt und den Fehler im nächsten Durchgang zu kompensieren trachtet, so versucht sie auch gar nicht, eine a priori festgelegte Anzahl Moleküle zu erzeugen. Vielmehr entläßt sie eine viel größere Anzahl in eine für jedes Teilchen eher ungewisse Zukunft, an der ganz andersartige Teilchen mal schützend mal mörderisch ihren Anteil haben.