

soviel Aminosäure ein wie das auf den Aminosäure-Adaptationsschritt beschränkte System [2,5]. Die vermutlich entstandenen Peptide sollen in weiteren Untersuchungen nachgewiesen werden.

Eingegangen am 4. August 1964 [Z 793]

[*] Wir danken Fr. I. Schürnbrand und K. Eckert für wertvolle Mitarbeit.

[1] J. H. Matthaei, Nova Acta Leopoldina N. F. 26, 45 (1963).

[2] J. H. Matthaei, Vortrag auf der Bunsentagung in Berlin, Mai 1964.

[3] M. W. Nirenberg hat auf dem VI. International Congress of Biochemistry in New York soeben über ähnliche Ergebnisse berichtet.

[4a] W. Pollmann u. G. Schramm, Biochim. biophysica Acta 80, 1 (1964).

[4b] G. Schramm, H. Grötsch u. W. Pollmann, Angew. Chem. 74, 53 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 1 (1962).

[5] F. Cramer, H. Kuntzel u. J. H. Matthaei, Angew. Chem. 76, 716 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 589 (1964).

[6] J. H. Matthaei u. M. W. Nirenberg, Proc. nat. Acad. Sci. USA 47, 1580 (1961).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Chemische Informationsspeicherung und -verarbeitung in biologischen Systemen

Die Gesellschaft für Physikalische Biologie veranstaltete gemeinsam mit der Neuroscience Research Foundation am 5. und 6. Mai im Schloß Berlepsch bei Göttingen eine Tagung über „Chemische Möglichkeiten der Informationsspeicherung und -verarbeitung in biologischen Systemen“. Etwa 90 Teilnehmer, davon rund ein Drittel aus dem Ausland, diskutierten über die vier Themen „Molekulare Wechselwirkungen“, „Antigen-Antikörper-Reaktionen“, „RNS-Reduplikation“ und „Beziehungen zum psychischen Gedächtnis“. Unterbrochen wurden die sehr intensiven Gespräche durch eine von den Tagungsteilnehmern selbst improvisierte abendliche Kammermusik mit Werken barocker Komponisten.

Molekulare Wechselwirkungen

M. Eigen (Göttingen) eröffnete die Tagung mit einer Einführung in die Probleme der molekularen Wechselwirkungen. Während man über Wechselwirkungen zwischen einfachen anorganischen Ionen verhältnismäßig gut Bescheid weiß, sind die Wechselwirkungen zwischen großen organischen Ionen und Molekülen noch weitgehend unerforscht. Gerade diese aber sind für biologische Systeme von Bedeutung.

Ionale Wechselwirkungen sind normalerweise unspezifisch, d. h. ein freies Ion befindet sich mit ungefähr gleicher Wahrscheinlichkeit an einer Stelle x oder $x + \Delta x$. Wasserstoffbrücken sind zwar räumlich fixiert, aber gleichfalls strukturell nicht spezifisch, und hydrophobe Wechselwirkungen haben als solche auch keine nennenswerte Spezifität. In biologischen Systemen führt jedoch das Zusammenwirken dieser drei Wechselwirkungen dank einer räumlichen Fixierung der Wechselwirkungspartner zu beträchtlicher Spezifität. Beispiele dafür sind die Tertiärstruktur der Proteine, Antigen-Antikörper-Reaktionen sowie enzymatische Prozesse.

Hydrophobe Wechselwirkungen, beispielsweise zwischen ungeladenen Seitenketten eines Proteins oder zwischen den heterocyclischen Basen der Nucleinsäuren, sind vor allem in polaren Lösungsmitteln, insbesondere also in wässriger Lösung, für die Molekülstruktur von Bedeutung. Sie bewirken, daß die Struktur des Lösungsmittels zwischen hydrophoben Oberflächen verschwindet. Der damit verbundene Gewinn an freier Energie führt – zusammen mit anderen Effekten, besonders π - π -Wechselwirkungen – zur Stabilisierung.

In zahlreichen biologisch wichtigen Molekülstrukturen sind die beschriebenen Wechselwirkungen kooperativ, d. h. eine Wechselwirkung erleichtert das Auftreten einer weiteren Wechselwirkung gleicher Art. Das hat zur Folge, daß nach Erreichen eines kritischen Wertes eine verhältnismäßig geringe Änderung der äußeren Bedingungen zu einer starken Änderung der Struktur führen kann. So ist beispielsweise der pH- oder Temperatur-Bereich, innerhalb dessen sich eine Nuclein-

säure-Doppelhelix in zwei verknäuelte Stränge umwandelt, viel enger, als man erwarten würde, wenn sich die bekannten Wechselwirkungen lediglich summierten. Systeme mit kooperativen Wechselwirkungen können daher auf äußere Einflüsse mit alles-oder-nichts-Reaktionen antworten.

Alle molekularen Wechselwirkungen, seien sie ionaler, hydrophiler oder hydrophober Art, eignen sich auf Grund ihrer kurzen Halbwertszeiten nur zur vorübergehenden Aufnahme von Informationen. Um Informationen permanent zu speichern, d. h. etwa für die Dauer eines menschlichen Lebens, dürften Reaktionen mit einer Aktivierungsenergie von mindestens 25 kcal/Mol notwendig sein, d. h. Umsetzungen, die zur Bildung kovalenter Bindungen führen.

Der Vortrag basierte im übrigen auf einem zuvor den Teilnehmern der Tagung zugesandten Manuskript [*], in dem der Versuch der Neudefinition einer der Psychologie entlehnten, jedoch auf Molekularvorgänge anwendbaren Begriffsskala unternommen wurde. Diese reicht von der einfachen „Wechselwirkung“ auf Grund eines Kraftgesetzes über die „Unterscheidung“, „Erkennung“ bis zur „Erinnerung“ und umfaßt Funktionen wie „Speichern“, „Übertragen“ und „Herauslesen“ von Information, bis zum „Adaptieren“ und „Lernen“. Molekularvorgänge der Unterscheidung sowie der Speicherung, Übertragung und Erkennung von Information sind uns in der Enzymologie und Molekulargenetik durchaus geläufig. Dagegen sind Lern- und Erinnerungsfunktionen, die über eine bloße Adaptation hinausgehen, erst auf zellulärer Ebene bekannt.

In der von L. Onsager (New Haven, Conn.) geleiteten Diskussion berichtete J. Kendrew (Cambridge) über die Struktur des Myoglobins. 70 % des Moleküls haben Helix-Struktur. Zwischen den so geordneten Bereichen gibt es sieben verhältnismäßig kurze Abschnitte, die nicht helixförmig sind. Der längste dieser Abschnitte besteht aus 8 Aminosäuren. Aus der Aminosäuresequenz (das Myoglobin-Molekül hat insgesamt 153 Aminosäurereste) läßt sich mit den heutigen Kenntnissen die Frage nicht beantworten, warum ein Helix-Bereich anfängt und abbricht. Eine Rolle spielen offenbar die vier Prolin-Reste des Moleküls, die sterisch mit einer α -Helix nicht verträglich sind, sowie die sechs Serin- und fünf Threonin-Reste, deren Seitenketten mit der H-Brückenstruktur der Helix interferieren. Einen Einfluß auf das Ende eines helixförmigen Bereiches haben sicher auch Wasserstoffbrücken zwischen den freien Carboxylgruppen von Asparaginsäure-Resten und Amid-NH-Gruppen in der Hauptkette, denn solche Wechselwirkungen sind nur dort möglich, wo ein helixförmiger Bereich aufhört.

Myoglobin stimmt mit den α - und β -Ketten des Hämoglobins hinsichtlich der Tertiärstruktur weitgehend überein. Die Homologien in der Aminosäuresequenz, d. h. in der Primärstruktur der drei Proteinketten, sind verglichen mit dieser

[*] Veröffentlichung in Vorbereitung.

Ähnlichkeit erstaunlich gering: nur 23 von 153 Aminosäuren, d. h. etwa 15 %, sind homolog. Vergleicht man aber die Aminosäuren, deren Seitenketten ins Innere der kugelförmigen Moleküle weisen, so steigt die Zahl der Homologien auf etwa 33 %. Es scheint also, daß hydrophobe Wechselwirkungen für die Tertiärstruktur des Myoglobins und Hämoglobins und damit indirekt auch für die Funktion dieser Proteine besonders wichtig sind. Dem würde entsprechen, daß abnormale Hämoglobine, die durch Mutationen entstehen, fast immer in denjenigen Aminosäuren verändert sind, deren Seitenketten nach außen weisen, sofern die Mutationen nicht letal sind.

O. Sinanoglu (New Haven) wies darauf hin, daß Desoxyribonucleinsäure (DNS) in Wasser eine Doppelhelix zu bilden vermag, in ähnlichen Lösungsmitteln (Formamid, Alkohole) dagegen denaturiert wird. Bei der Suche nach einer Parallelität zwischen dieser Erscheinung und anderen physikalischen Eigenschaften der Lösungsmittel ergab sich, daß eine Korrelation zur Grenzflächenenergie besteht. Je größer diese ist, desto geringer ist der denaturierende Einfluß eines Lösungsmittels auf die DNS-Struktur.

D. Crothers (Göttingen) fand, daß die Relaxationszeit der Helix-Knäuel-Umwandlung bei der DNS von T2-Phagen vom Quadrat des Molekulargewichtes abhängt. Oberhalb eines Molekulargewichtes von etwa $2 \cdot 10^7$ verschwindet diese Abhängigkeit fast vollständig. Zur Deutung dieser Ergebnisse wird angenommen, daß pro T2-DNS-Molekül vom Molekulargewicht $> 2 \cdot 10^7$ mindestens sechs Einzelstrangbrücken vorliegen, d. h. daß die Stränge der DNS-Doppelhelix an mehreren Stellen unterbrochen sind und das gesamte Molekül an diesen Stellen nur durch den jeweils nicht unterbrochenen Strang zusammengehalten wird. Diese Messungen gestatteten auch die Berechnung eines Reibungskoeffizienten für die Abwicklung der Doppelhelix in zwei Einzelstränge durch Rotationsdiffusion. Dieser Koeffizient ist etwa 10^3 -mal größer als er in Wasser zu erwarten wäre, was wahrscheinlich auf die größere mikroskopische Viskosität einer geordneten Wasserstruktur in der unmittelbaren Umgebung der DNS-Moleküle zurückzuführen ist. Dem entspricht, daß man die Viskosität der wäßrigen Lösung durch Zusatz von Glycerin auf das Hundertfache erhöhen kann, ohne daß sich der Reibungskoeffizient wesentlich ändert.

Über höhere Formen der Organisation auf molekularem Niveau berichtete A. Lehninger (Baltimore, Md.). Jedes Enzym hat eine katalytisch aktive Stelle, an der die Umwandlung des Substrates zum Produkt vor sich geht. Offenbar gibt es daneben aber weitere, von der katalytisch aktiven Stelle unabhängige Zentren, an denen als allosterische Effektoren bezeichnete Stoffe angreifen und die Tertiärstruktur (und damit die Aktivität) des Enzyms verändern. Daraus ergibt sich eine neue Möglichkeit zur Kontrolle und Regulation der Aktivität von Enzymketten: Das Produkt des letzten Schrittes in einer Enzymkette kann ein allosterischer Effektor sein, der ein vorangehendes Enzym der Kette so verändert, daß seine Aktivität sinkt. Im Gegensatz zur Enzymhemmung durch Rückkoppelung, bei der der Inhibitor dem Substrat des gehemmten Enzyms ähnlich sein muß (da er an der katalytisch wirksamen Stelle angreift), braucht bei allosterischer Hemmung der Effektor keinem Substrat der Enzymkette zu gleichen (da sein Angriffspunkt von dem der Substrate verschieden ist).

Enzyme einer Enzymkette dürften bei der Katalyse aufeinanderfolgender Schritte stets Komplexe bilden, auch wenn sie sich bei der Isolierung als löslich erweisen. Wahrscheinlich sind für die Komplexbildung bindende Zentren in den Enzymen verantwortlich, die den Charakter allosterischer Zentren haben können und füreinander spezifisch sein sollten. Die bisher am besten untersuchten Enzymkomplexe, die auch als solche isoliert werden können, sind das Fettsäure-Synthetase-System und das α -Ketosaure-Dehydrogenase-System. In beiden Fällen ist das Substrat kovalent an den Enzymkomplex gebunden, während es die Reaktionskette durchläuft.

Membrangebundene Enzymsysteme weisen als neues Element eine Richtungsabhängigkeit auf. Beispielsweise kann eine

in einer Membran ablaufende ATPase-Reaktion ($\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{PO}_4^{3-}$) einen pH-Gradienten erzeugen, wenn die Ionen des in die Reaktion eingehenden Wassers von verschiedenen Seiten der Membran kommen. Ähnliches gilt für die Atmungskette ($\text{XH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{X} + \text{H}_2\text{O}$), wenn die Ionen des entstehenden Wassers zu verschiedenen Seiten einer Membran abgegeben werden.

Membranen selbst sind Formen höherer Organisation auf molekularem Niveau. Sie bestehen u. a. aus Phospholipid-Doppelschichten, die durch Eiweißlagen getrennt sind. Membranen machen etwa 60 % des gesamten Zellmaterials aus und erreichen große Flächenwerte (beispielsweise beträgt die Gesamtfläche der Plasmamembran einer Leberzelle rund $8000 \mu^2$, und die Mitochondrienmembranen der gleichen Zellart haben zusammen eine Fläche von $29000 \mu^2$). Berücksichtigt man, daß die Phospholipide einer Membran ähnlich wie Proteine zahlreiche verschiedenartige Seitenketten aufweisen, so wird deutlich, daß die Membranen einer Zelle enorme Möglichkeiten zur Kodierung, d. h. zur Informationsspeicherung, bieten. So wäre es zum Beispiel denkbar, daß Proteine nur nach Maßgabe des Phospholipidmusters an eine Membran gebunden werden können.

Antigen-Antikörper-Reaktionen

G. Edelman (New York) gab eine vorzügliche Einführung in die gegenwärtigen Kenntnisse von der Struktur der Antikörper. Antigen-Antikörper-Reaktionen wurden in diesem Symposium diskutiert, weil sie Beispiele für ein „Gedächtnis“ auf zellulärer Ebene sind.

Injiziert man einem Säugetier ein Antigen so lassen sich etwa vom fünften Tage an im Serum Antikörper nachweisen, die in der Ultrazentrifuge mit 19 S sedimentieren. Ihre Produktion erreicht nach weiteren vier Tagen ein Maximum und sinkt dann stark ab, sofern die Antigendosis einen Schwellenwert nicht überstieg. Nach der Injektion einer überschwelligeren Antigenmenge sind die Verhältnisse zunächst gleich: nach etwa fünf Tagen lassen sich 19S-Antikörper nachweisen. Deren Produktion geht dann zurück, und es erscheinen 7S-Antikörper, deren Menge einen bestimmten Wert erreicht und dabei bleibt, sofern kein weiterer Antikörper injiziert wird.

Die Abmessungen eines 7S-Antikörpers sind etwa $240 \times 57 \times 19 \text{ \AA}^3$ (aus der Röntgenkleinwinkelstreuung ermittelt). 7S-Antikörper bestehen aus vier Proteinen, die paarweise gleich sind und als L- und H-Komponenten bezeichnet werden. Das Molekulargewicht der L-Komponente beträgt 20000–24000, das der H-Komponente 55000–60000. Zwei H-Komponenten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft, und an jede H-Komponente ist, gleichfalls über eine Disulfidbrücke, eine L-Komponente gebunden. H- und L-Komponenten können getrennt und wieder rekombiniert werden, wobei sich auch H/L-Hybride aus verschiedenen Antikörpern der gleichen Tierart und neuerdings sogar von verschiedenen Tierarten erhalten lassen.

Bis heute ist ungeklärt, ob die zur Bildung des spezifischen Antikörpers benötigte Information in der Zelle bereits vorhanden ist und das Antigen die entsprechende Reaktionskette nur auslöst, oder ob die Zelle die Bildung des Antikörpers erst vom Antigen „lernt“.

In der Diskussion berichtete O. Westphal (Freiburg/Bsrg.) über Versuche zur Immunisierung von Kühen mit reinen Pneumokokken-Polysacchariden als Antigenen. Dabei gibt es eine Optimaldosis; sie beträgt 200 bis 400 γ Polysaccharid/Injektion. Gibt man mehr, so steigt die Antikörpermenge nicht mehr an, sondern sinkt (bei weiterer Steigerung der Antigendosis) sogar wieder ab. Die Produktion von Antikörpern gegen verschiedene Antigene ist additiv, doch gibt es auch Kühe, die überhaupt keine Antikörper gegen diese Antigene bilden, was dafür spricht, daß kompetente Zellen (kompetent für die Erkennung der Antigene und die Produk-