



## Physical Biology

Bei meinem letzten Besuch am Caltech schenkte mir Professor Ahmed Zewail ein Exemplar seines neuesten Werks „Physical Biology – From Atoms to Medicine“. Die Lektüre faszinierte mich vom ersten Moment an. Die Kapitel des Buches stammen von zwanzig namhaften Wissenschaftlern (darunter vier Nobelpreisträger), die auf ihren Forschungsfeldern zu den Besten zählen. Jeder, der Ahmed Zewail, den Herausgeber des Buchs, kennt, wird sofort seine Handschrift wiederfinden: Es handelt sich nicht um eine bloße Zusammenstellung hochklassiger Forschungsartikel, sondern es vermittelt Visionen und innovatives Denken und hinterfragt kreativ den aktuellen Stand der Physik und Biologie. Bei der Menge an Ideen, die das Buch vorstellt, können in dieser Rezension nur einige ausgewählte Kapitel angesprochen werden.

Die allgemeine Betrachtungsweise des Feldes der physikalischen Biologie, wie sie das Buch bietet („from atoms to medicine“), ist nicht neu. Die Reduktion biologischer Prozesse auf physikalische Phänomene geht zurück auf die Anfänge der Experimentierkunst, als Ibn Al Haytham (Lateinisch: Ahhazen) im 10. Jahrhundert in seinen Studien zur Optik<sup>[1]</sup> auch eine physiologische Theorie des Sehens einschloss.<sup>[2]</sup> Diese enge Verbindung zwischen Physik und Physiologie blieb bis zum Ende des 19. Jahrhunderts bestehen. Sie findet sich in den Arbeiten des Physiologen Joseph Black, der die spezifische Wärmekapazität erforschte, in der mechanischen Wärmelehre von Julius Mayer und in den Untersuchungen zur Wärmeentwicklung bei Muskelarbeit, die Hermann von Helmholtz zur Formulierung des ersten Hauptsatzes der Thermodynamik führten.

In der Zwischenzeit hat sich die Wissenschaft als Folge einer zunehmenden Spezialisierung in unzählige Teilgebiete aufgespalten. Während sich die Physik hauptsächlich mit unbelebten Objekten befassen sollte, entwickelten sich Biologie und Medizin zu vornehmlich deskriptiven Wissenschaften, die häufig von einer quantitativen Beschreibung der Natur abrückten, wenngleich berühmte Forscher wie Linus Pauling, Max Delbrück, Max Perutz und Francis Crick eine Verbindung zwischen den Disziplinen aufrecht erhielten. Das Buch beschreibt aktuelle Entwicklungen in den Lebenswissenschaften, die belegen, dass die unnatürliche Trennung immer mehr einer interdisziplinären Herangehensweise weicht, von der sowohl die Physik als auch die Biologie profitieren werden. Die ausgezeichnete Zusammenstellung umfasst alle Aspekte dieser „Wiedervereinigung“: Geschichtliches, Philosophie, Methoden und Techniken. Daher ist das Buch eine Pflichtlektüre für alle,

die sich für Lebenswissenschaften interessieren. Der Versuch einer reduktionistischen Darstellung von physikalischen Ansätzen in den Lebenswissenschaften zieht sich wie ein roter Faden durch alle Beiträge.

Am Anfang steht ein visionärer Ausblick von David Baltimore auf die Biologie im 21. Jahrhundert. Sein Optimismus ist erfrischend und ansteckend, allerdings ist darauf hinzuweisen, dass Forscher das zukünftige Schicksal ihrer Erfindungen normalerweise nicht in den Händen halten.

Der erwähnte reduktionistische Ansatz spiegelt sich auch im Titel von A. Varshavskys Beitrag wider: „The world as physics, mathematics and nothing else“. Nach Ansicht des Autors ist die Bezeichnung von Wissenschaftsfeldern als z.B. Chemie, Astronomie, Immunologie, Linguistik, Psychologie nur dafür gut, die einzelnen Disziplinen gegeneinander abzugrenzen. Dies spaltet die von Natur aus einheitliche Wissenschaft und verleiht ihr eine hierarchische Struktur. So wurde zum Beispiel die Chemie im 19. Jahrhundert noch als ein von der Physik unabhängiges Gebiet wahrgenommen, nach der Einführung der Quantenmechanik in den 1930er Jahren wurde sie aber auf eine Art Physik „reduziert“. Seiner Ansicht nach kann eine hierarchische Beziehung, wie sie zwischen der „wahren“ Physik und der Chemie als einem eingegliederten Fachgebiet besteht, auch auf die Biologie, einschließlich der Molekularbiologie, die Neurowissenschaften und sogar Felder wie Psychologie, Soziologie und Linguistik übertragen werden. Einerseits fällt es zwar schwer zu glauben, dass Pflanzen, Tiere, Bakterien und andere lebende Organismen nichts weiter sind als hoch komplexe physikochemische Maschinen, doch andererseits erfordern biologische Systeme keine grundsätzlich neuen physikalischen „Gesetze“, sodass wohl auch die Biologie eines Tages eingegliedert werden wird. Weil sich aber gesellschaftliche Phänomene nicht auf einer rein physikalischen Grundlage behandeln lassen, werden wir meiner Meinung nach immer noch die Philosophie benötigen. Der Autor übt eine Kritik an Philosophen, die unpassende Vergleiche zwischen wissenschaftlichen Sachverhalten und Vorgängen des täglichen Lebens bemühen. Man sollte aber nicht vergessen, dass einige solche Verfehlungen von Physikern selbst ausgingen.<sup>[3]</sup>

Varshavskys Meinung findet Unterstützung in den Beiträgen von R. Phillips („Biology by the numbers“) und S. R. Quake („Precision measurements in Biology“). Beide Autoren geben an, dass technologische Fortschritte oft aus grundlegenden biologischen Entdeckungen folgten, sodass man bei der Untersuchung von lebenden Proben zunehmend auf quantitative Verfahren setzt; quantitative Daten erfordern wiederum quantitative Modelle. Beide Autoren führen hier als Beispiel die physikalischen Eigenschaften von DNA an. Phillips



**Physical Biology**  
From Atoms to Medicine.  
Herausgegeben von Ahmed  
Zewail. Imperial College  
Press, 2008. 584 S., geb.,  
\$ 78.00.—ISBN 978-  
1848162006

streicht anhand anschaulicher Beispiele auch die Bedeutung von Schätzwerten in der Biologie (wie in der Physik) heraus. Wenn biologische Fragen in quantitativer Weise untersucht werden (wie in der physikalischen Biologie), erfordern sie genauere Antworten, bevor ein Phänomen als „verstanden“ eingestuft werden kann.

Phillips beschäftigt sich auch mit der Frage, was man aus Fehlern lernen kann. So waren die Gesetze von Dulong und Petit zur spezifischen Wärmekapazität von Festkörpern oder Rayleighs Gesetz zur Strahlung schwarzer Körper nicht frei von Fehlern, sie führten aber dennoch zu vertieften Einsichten in die Materie. Das Kapitel endet mit der Frage, ob die quantitativen Theorien und Experimente wirklich neue, grundlegende und interessante Erkenntnisse über Lebewesen erbracht haben. Nach Phillips Beispielen und den anderen Beiträgen im Buch kann die Antwort auf diese Frage nur „Ja“ lauten.

Das von Phillips angesprochene Problem der Nichtgleichgewichtsdynamik rückt in den Beiträgen von Bustamante und Wolynes in den Mittelpunkt. Sie sind sich darin einig, dass die Physik einen Weg zur Beschreibung von Nichtgleichgewichtsphänomenen finden muss, auf denen schließlich alle Prozesse des Lebens beruhen. Bustamante verlangt nach einer neuartigen Thermodynamik. Unterstrichen wird diese Forderung dadurch, dass eine Beschreibung der Thermodynamik kleiner Systeme benötigt wird; der herkömmlichen Thermodynamik werden anhand von Beispielen aus den Bereichen molekulare Motoren und Selbstorganisation die Grenzen aufgezeigt. Im 19. Jahrhundert wurden die Grundsätze der Thermodynamik formuliert, die laut Pauli frei von jeglichen speziellen Annahmen zur Zusammensetzung der Materie waren. Ein entsprechender Ansatz wurde auch von Einstein in seiner Relativitätstheorie angewendet.<sup>[4]</sup> Vielleicht ist es an der Zeit, nach neuen Grundsätzen Ausschau zu halten, die Nichtgleichgewichtsphänomene in den Lebenswissenschaften und anderen Forschungsgebieten beschreiben.

Bustamante erweist sich schließlich als Fürsprecher der Systembiologie. Auch großangelegte Analysen der einzelnen Zellteile können unser Bild vom Arbeitsmechanismus einer Zelle nicht sprunghaft verbessern, weil die Komplexität biologischer Systeme weniger von der Zahl ihrer Komponenten bestimmt wird, als vielmehr davon, wie viele Wechselwirkungen an der Steuerung ihrer Funktionen beteiligt sind. Die quantitative Beschreibung und Modellierung dieser komplexen Zusammenhänge durch Physiker ist unerlässlich. Mit Bezug auf ein weiteres Beispiel aus der Chemie, die Synthese von Harnstoff durch Wöhler im Jahr 1828, postuliert er (wie auch Baltimore), dass die Mechanismen der Zelle vollständig auf-

geklärt werden könnten, wenn es gelänge, eine funktionierende Zelle de novo aus den Bestandteilen zusammenzusetzen – also durch synthetische Biologie! Dieser Aspekt ist das Thema der Beiträge von Tirrell („Reinterpreting the genetic code“) und Whitesides et al. („Designing ligands to bind tightly to proteins“).

Strukturanalytische Methoden wie Röntgen- und Elektronenbeugung sowie Mikroskopie und NMR-Spektroskopie werden in verständlicher Weise vorgestellt. Diese Techniken haben entscheidend zur Entstehung der modernen Biologie beigetragen und sind auch für die physikalische Biologie hoch interessant. Die erste Röntgenbeugungsstudie an einem kristallinen Protein<sup>[5]</sup> läutete im Jahr 1934 die Ära der Strukturaufklärung von Makromolekülen ein. D. C. Rees sieht die Perspektiven der biologischen Röntgenstrukturanalyse vor allem auf drei Gebieten: Strukturanalyse komplexer Systeme, Bestimmung hochaufgelöster Strukturen und Charakterisierung der schnellen Struktur- und Konformationsdynamik von Makromolekülen. Bei dem zuletzt genannten Gebiet ist zu berücksichtigen, dass biologische Funktionen mit Strukturänderungen auf ganz unterschiedlichen Zeitskalen einhergehen. Der Autor erinnert aber auch an die Warnung von Pauling und Bernal, dass eine Röntgenstrukturanalyse alleine kein vollständiges Bild einer Proteinstruktur liefern kann. Andere Methoden wie Elektronenbeugung und Mikroskopie, NMR-Spektroskopie, Einzelmolekülverfahren (auch in den Beiträgen von Bustamante und Quake) und Rechnungen (auch in den Beiträgen von Parrinello und Wolynes) müssen zur Anwendung kommen.

Elektronenbasierte Techniken spielten in der physikalischen Biologie der vergangenen Jahre eine zentrale Rolle. J. M. Thomas stellt heraus, dass Elektronenstrahlen unter den drei Arten von Primärstrahlen (Röntgenstrahlen, Neutronen, Elektronen) für die Strukturbestimmung am leistungsfähigsten in Bezug auf Helligkeit und Streuquerschnitt sind. Nach der Beschreibung verschiedener Mikroskoparten (Feldionenmikroskop, STM, AFM, SNOM und andere) werden hochqualitative Strukturen von Nanopartikeln, Keramiken und komplexen Oxiden sowie Bilder von Biomolekülen vorgestellt, die elektronenmikroskopisch erhalten wurden. Höhere Auflösungen bis hin zu 0.6–0.9 nm liefert die Kryoelektronenmikroskopie;<sup>[6]</sup> Strukturbestimmungen zahlreicher Makromoleküle und Molekülaggregate werden detailliert aufgelistet. Wie schon Rees, sieht auch Thomas in der Verbesserung der zeitlichen Auflösung das nächste große Ziel. Schon im Jahr 1991 sagte er den Beginn eines neuen Zeitalters voraus,<sup>[7]</sup> falls es gelänge, die Strukturbestimmung kurzlebiger chemischer Spezies (damals möglich durch Pikosekunden-Elektronenbeugung auf Molekularstrahlen) auch in

Festphasen auszuführen. A. H. Zewail, der Vorreiter auf diesem Gebiet, beschreibt in seinem Beitrag, wie ihm dies gelungen ist.<sup>[8,9]</sup> Er konzentriert sich dabei auf die Entwicklung des 4-D-Elektronenmikroskops, das auf der Annahme beruht, dass die Trajektorien kohärenter und zeitlich abgestimmter Eielektronenpakete ein gleichwertiges Bild ergeben wie  $N$  Elektronen in herkömmlichen Mikroskopen. Dadurch können Bilder in Echtraum und Echtzeit sowie Beugungsmuster mit ein und demselben Instrument erhalten werden! Das wird durch instruktive Beispiele belegt, darunter Phasenübergänge in hoch korrelierten Festkörpern, die Beobachtung kurzlebiger Spezies in chemischen Reaktionen, Phasenübergänge an Grenzflächen (auch mit Wasser), mechanische Vorgänge und Schmelzprozesse auf der Nanometerebene sowie Wechsel im Ordnungsgrad biologischer Membranen. Die Beobachtung von Rattenzellen mithilfe von ultraschneller Elektronenmikroskopie deutet schon auf die nächste Entwicklung aus Zewails Gruppe hin, nämlich die Aufnahme von Filmen biologischer Funktionen im Echtraum über mehrere Zeitskalen hinweg. Ein entsprechender Film für Nanostrukturen wurde kürzlich vorgestellt.<sup>[10]</sup> Bei der Darstellung der Strukturdynamik komplexer Systeme in Echtzeit haben Elektronentechniken derzeit einen klaren Vorsprung gegenüber Röntgentechniken. Rees und Thomas zeigen aber, dass auch auf diesem Gebiet große Fortschritte erzielt worden sind.<sup>[11]</sup>

Die physikalische Biologie umfasst auch die Simulation biologischer Phänomene. Bei schnellen Prozessen bereitet dies keine Probleme, langsame Prozesse wie die Proteinfaltung erfordern hingegen große Mengen an Rechenzeit. Parrinello wählt ein berühmtes Zitat Galileos („Eppur si muove“) als Titel für seinen Beitrag, in dem er eine neue Strategie vorstellt, die eine Charakterisierung der Proteinstruktur durch einen Satz von Variablen und die Berechnung der zugehörigen Freie-Energie-Oberfläche vorsieht. Heute gehen die Rechenmethoden über das Verständnis grundlegender Sachverhalte hinaus; der Beitrag von McCammon zeigt, was solche Verfahren zur Entwicklung neuer Wirkstoffe beitragen können.

Die Proteinfaltung wurde bisher vorrangig mithilfe von Energielandschaften beschrieben. Ein Faltungsprozess wird demnach durch eine trichter-

förmige Energielandschaft mit minimaler Rauheit vorgegeben. Wolynes zufolge muss einerseits die zufällige thermische Bewegung weitgehend eingeschränkt werden, um eine spezifische Wechselwirkung zwischen Biomolekülen zu erzielen, andererseits muss aber ein gewisses Maß an thermischer Bewegung in Biomolekülen zugelassen werden. Hierbei stößt man auf das Problem einer lokalen „Entfaltung“, deren Verständnis genauso wichtig ist wie das der Faltung. Bindungsstellen sind häufig „frustriert“ und können auf Energielandschaften lokalisiert werden. Doch der Autor und andere stellen fest, dass die aktuellen Theorien nicht ausreichen, um die weit vom Gleichgewicht entfernte Dynamik von Zellaggregaten zu beschreiben.

Das Buch erinnert mich an ein durchkomponiertes Musikstück – je häufiger man es hört, desto mehr Facetten entdeckt man darin. Ich las das Buch zweimal ganz und blätterte etliche Male darin, und immer fielen mir neue Aspekte auf. Ich empfehle es jedem Interessierten, sich selbst ein Bild zu machen und die Lektüre ebenso zu genießen, wie ich es tat.

Majed Chergui

Laboratoire de Spectroscopie Ultrarapide  
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Schweiz)

DOI: 10.1002/ange.200900611

- [1] R. Rashed, *Optiques et mathématiques*, Variorum, Bath, **1992**.
- [2] G. A. Russell in *Histoire des Sciences Arabes*, Vol. 2 (Hrsg.: R. Rashed), Editions du Seuil, Paris, **1997**, S. 319.
- [3] M. Beller, *Physics Today* **1998**, 51, 29.
- [4] H. R. Brown, *Physical Relativity: Space-Time Structure from a Dynamical Perspective*, Clarendon Press, Oxford University Press, Oxford, New York, **2005**.
- [5] J. D. Bernal, D. Crowfoot, *Nature* **1934**, 133, 794.
- [6] M. Adrian, J. Dubochet, J. Lepault, A. W. McDowell, *Nature* **1984**, 308, 32.
- [7] J. M. Thomas, *Nature* **1991**, 351, 694.
- [8] J. M. Thomas, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2606.
- [9] J. M. Thomas, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5563.
- [10] B. Barwick, H. S. Park, O. H. Kwon, J. S. Baskin, A. H. Zewail, *Science* **2008**, 322, 1227.
- [11] M. Chergui, A. H. Zewail, *ChemPhysChem* **2009**, 10, 28.