

Jetzt wird's eng

■ Wenn man ein System verstehen will, dann zerlege man es in alle seine Teile und studiere jedes isoliert von dem Rest. Reduktionismus heißt das auf diese Weise salopp vorgestellte Konzept, das in der Biologie seine Blüte vor allem während der goldenen Zeiten von Biochemie und Molekularbiologie erlebte. Heerscharen von „Proteinputzern“ und „Genklonierern“ können das bestätigen.

Der Erfolg dieses Reduktionismus war, wie wir heute wissen, enorm. So sehr, dass die meisten die nimmermüden Warnungen gewisser Systemtheoretiker vor dem Phänomen der Emergenz geflissentlich überhörten. Dass ein System demnach viele Eigenschaften erst aus dem Zusammenwirken seiner Einzelteile hervorbringt, und diese aus den Eigenschaften der Einzelteile gar nicht erklärbar sind – das wird erst wieder seit den Erfolgen der Genomik richtig *en vogue*. Systembiologie lässt grüßen.

Doch bleiben wir beim Reduktionismus. Der macht, etwa bei der Analyse eines Enzyms, natürlich nur Sinn, wenn man im Test für physiologische Bedingungen sorgt. Schließlich reduziert man ja nicht aus Selbstzweck, sondern will, dass das Enzym im Eppi genau dasselbe macht wie in der Zelle, und zwar genauso schnell und genauso oft.

Temperatur, pH-Wert, Ionenstärke, Redoxpotenzial – alle möglichen Parameter stellt man seither *in vitro* penibelst nach den jeweiligen Zellverhältnissen ein. Nur eines wird bis heute in den allermeisten Fällen missachtet: Wie verflucht eng es im Zellinneren zugeht.

Das muss wundern, denn eigentlich weiß man schon lange, dass je nach Zelltyp 5 bis 40 Prozent des Volumens physikalisch durch Makromoleküle ausgefüllt sind. Enzym und Co. mussten folglich ihre jeweils spezifischen Eigenschaften im Laufe der Evolution auf „dichtes Gedränge“ optimiert haben.

Dennoch testen Biochemiker und Molekularbiologen „ihr“ jeweiliges Makromolekül bis heute nahezu ausnahmslos in stark verdünnten Lösungen. Sicher, qualitativ ändern sich deren Eigenschaften in aller Regel nicht, nur weil es in der Zelle erheblich enger ist. Aber quantitativ können einige Sachen bisweilen deutlich anders aussehen. Das zumin-

dest war das Fazit des ersten internationalen Meetings zum sogenannten „Macromolecular Crowding“ („Makromolekulares Gedränge“) im letzten Sommer (*Nature* 425, S. 27).

„Macromolecular Crowding“ ist dabei der eher saloppe Begriff für den sogenannten „Excluded Volume Effect“ („Volumenausschluss-effekt“?). Und der bewirkt etwa, dass in einer Lösung, die zu 30 Volumenprozent aus identischen Makromolekülen besteht, lediglich ein Prozent des Restvolumens tatsächlich für ein weiteres Molekül derselben Größe zur Verfügung steht. Was so etwas für intrazelluläre Prozesse bedeutet, die durch die Diffusionsgeschwindigkeit von Reaktionspartnern limitiert sind, liegt damit auf der Hand.

Doch noch weit mehr resultiert daraus, dass die vollgestopfte Zelle aus thermodynamischen Gründen latent dazu drängt, ihr frei verfügbares Volumen zu vergrößern. Die Gleichgewichtskonstanten für makromolekulare Assoziationen, wie etwa Dimerisierungen oder Fibrillenbildung, liegen bisweilen drei Größenordnungen höher als im verdünnten Puffer. Viele Polypeptidketten falten sich *in vivo* deutlich schneller in ihre aktive Form als *in vitro*. Ganze Signalketten scheinen unter anderem auch durch das jeweilige *Crowding* reguliert. Und zumindest einen Fall kennt man bisher, nach dem ein Enzym, das *in vitro* Polypeptidketten spaltet, im Zellgedränge exakt die Gegenreaktion katalysiert – nämlich aus Peptidfragmenten Proteine synthetisiert.

Die Wirkungen des makromolekularen Gedränges auf das Zellgeschehen scheinen also tief und komplex. Ein Grund mehr, dass einer der *Crowding*-Apologeten unlängst in einem Review forderte, dass Journal-Editoren künftig entsprechende Manuskripte ablehnen müssten, sofern „diese wichtige Variable nicht kontrolliert“ worden sei.

Ob es ihn tröstet, dass Nobelpreisträger Arthur Kornberg sie bereits auf der Rechnung hat? Vor vier Jahren definierte er im *Journal of Bacteriology* die zehn Gebote der Replikations-Enzymologie – Gebot Nummer 7: „Correct for extract dilution with molecular crowding.“ Dass einige Funktionen dennoch auch in großer Verdünnung beobachtet werden können, sah Kornberg als „glückliche Fügung für Biochemiker“.

RALF NEUMANN