

Karl Pirlet



Natur- heilkunde ist Natur- wissenschaft

Gesundheit und Heilung
durch das Prinzip Auslese
im Turnover der Proteine

KARGER

Naturheilkunde ist Naturwissenschaft

This page intentionally left blank

Karl Pirlet

Naturheilkunde ist Naturwissenschaft

Gesundheit und Heilung durch das Prinzip Auslese
im Turnover der Proteine

18 farbige Abbildungen, 2004

KARGER

Basel · Freiburg · Paris · London · New York
Bangalore · Bangkok · Singapore · Tokyo · Sydney

Der Erich-Rothenfußer-Stiftung München gebührt Dank für die großzügige Unterstützung dieses Buchvorhabens.

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über < <http://dnb.ddb.de> > abrufbar.
ISBN 3-8055-7620-X

Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikation oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner anderen Form mit mechanischen oder elektronischen Mitteln (einschließlich Fotokopie, Tonaufnahme und Mikrokopie) reproduziert oder auf einem Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.

© Copyright 2004 by S. Karger GmbH, Postfach D-79095 Freiburg, und
S. Karger AG, Postfach, CH-4009 Basel
Printed in Germany on acid-free paper by Druckerei Weber, D-79111 Freiburg
ISBN 3-8055-7620-X

Inhalt

Zum Geleit	VII
<i>Prof. Lothar Jaenicke</i>	
1 Vorwort und Vorgeschichte	1
2 Erhaltung und Entfaltung des Lebens	7
3 Kinetik des Proteinturnovers – Zufall oder Auslese?	10
4 Einwände gegen den Zufallsmodus	22
5 Argumente für den Auslesemodus	29
5.1 Lebensdauer der Proteinmoleküle	29
5.2 Stabilität der Proteinmoleküle	30
5.3 Vulnerabilität der Proteinmoleküle	31
5.4 Reparatur der Proteinmoleküle	32
5.5 Alterung der Proteinmoleküle	32
5.6 Abbau der Proteinmoleküle	33
5.7 Rezyklisierung der Aminosäuren	34
5.8 Ökonomie des Proteinumsatzes	37
6 Lebensgeschichte der Proteinmoleküle	39
6.1 Auslese und Anpassung im Proteinturnover	39
6.2 Komplexität des Proteinturnovers	40
7 Proteine – die Werkzeuge des Lebens	49
8 Neuinterpretation des proteinmolekularen Umsatzes	52

9	Turnover der Zellen	56
10	Evolutionenbiologische Aspekte	58
11	Medizinische und therapeutische Überlegungen	61
	11.1 Der Wirkmodus therapeutischer Maßnahmen	61
	11.2 Die Natur liest aus – wir helfen ihr dabei	66
	11.3 Die Natur repariert durch proteinmolekulare Auslese	69
12	Der Mensch realisiert und lebt dieses Prinzip Auslese.	71
13	Naturheilkunde ist Naturkunde ist Naturwissenschaft	73
14	Schlussbetrachtung	76
15	Zusammenfassung	79
	Dank.	81
	Literatur	82

Zum Geleit

Leben braucht Raum. Wenn Zellen keinen Raum für frische Stoffe, Wirk- und Struktur­moleküle schaffen, sondern den Abfall anhäufen, verstopfen sie ihre Lebensfunktionen, werden krank bis zur Degeneration und zum Zersetzungstod. Die «Heilkraft der Natur» besteht also darin, Homöostase-(Flux-)Bedingungen einzuhalten, indem Verbrauchtes ersetzt, Überschuss abgebaut und das Milieu konstant gehalten werden. Die Proteine als Funktions- und Konstruktionselemente sind hier besonders betroffen, mehr als die stabilen Nukleinsäuren, die den Bauplan der Zelle speichern und die Kofaktoren für die Proteinsynthese geben, oder die Lipide, die in Grenzschichten sitzen und Zellkompartimente oder Organellen trennen. Lipide sind, bei aller Kompliziertheit ihrer molekularen Zusammensetzung, plastisch und verstreichbar. Proteine dagegen müssen eine ganz bestimmte Form, die native Konformation, haben und in richtiger Menge zur rechten Zeit am passenden Ort sein, um ihre Funktion als Enzymkatalysatoren, Kontaktmoleküle oder Transportschienen zu erfüllen.

Jeder Stress bringt die Zellsynthesen in einen Anpassungszwang und die Proteine aus dem wirkenden nativen Zustand in eine unwirksame denaturierte Form. Die Neujustierung braucht Zeit, und so kann es zur Überproduktion kommen, die nicht von den Faltungshelfern aufgefangen werden kann. Die Chaperones können jeweils nur ein bestimmtes Quantum bearbeiten. Der Überschuss, das Ab- und Nichtgenutzte wird aus dem Verkehr gezogen, wieder zu Baumaterial, den Aminosäuren rezykliert. Dazu sind während der Evolution Mechanismen entwickelt worden, solche Abfallproteine zu markieren und durch zytosolische Proteinasen zu hydrolysieren. Dabei entsteht immer ein gewisser Verlust, der vom Stoffwechsel aufgefüllt werden muss. Regelung auf dem hohen Niveau der Makromoleküle braucht Zeit. Es kann daher sehr wohl zu Spitzen der Synthese kommen, die sogleich ausgeglichen werden müssen, um die Zelle, den Organismus, in allen Teilen funktionsfähig zu halten. Dieses nach außen harmonische Werden und Vergehen ist «Auslese», aktiv wie passiv.

Man sieht: Eine Vielzahl von Reaktionen wirkt auf Proteine und mit den Proteinen. Wenn man die Geschwindigkeit eines solchen komplexen Reaktionsnetzes verfolgt, wird man stets die langsamste Reaktion messen.

Ganz wie im geordneten Kolonnenverkehr bestimmt der langsamste Teilnehmer die Gesamtgeschwindigkeit. Deshalb ist die Diskussion um die Abbaukinetik von Proteinen im Organismus heikel. Was wird man sehen? Die Denaturierung, also Verfall und Inaktivierung, wird langsam sein gegenüber dem Abbau, und auch zwischengeschaltete Reaktionen werden nichts an der Optik unserer Gesamt-Messverfahren ändern. Es ist daher kein Wunder, dass die Umsatz-(Turnover-)Kurven von Proteinen, soweit sie für bestimmte Beispiele analysiert wurden, wie Zu- oder Zerfallskurven aussehen. Woran sich der Nachdenkliche stößt, ist die scheinbare Verschwendung: Sofort nach der Herstellung den Gegenstand zum Teil wieder wegzwerfen?

Aber so ist es – und ist es auch nicht. Ein Protein, gleich ob Enzym oder Strukturelement, das nach energieaufwendiger Synthese aus dem Ribosom in richtiger Menge austritt und die energieaufwendigen Kontrollschranken im Zytosol überstanden hat, wird zunächst funktionieren. Die bereits genutzten Proteine werden eliminiert; mal früher, mal später. Ein so vollendetes Werkzeug ist instabil, muss auch nicht immer zur Hand sein. Mehr kann man aus den Messungen nicht deuten.

Professor Pirlet hat das wohl erspürt mit dem gesunden Verstand des physiologisch versierten Kliniklers. Er hat die Parallele zur Darwin'schen Evolution gezogen, die keine höhere Gewalt ist, sondern eine Notwendigkeit der Natur, wie sie nun einmal ist. Sie ist als Vorstellung berechtigt, vor allem als Grundlage einer vernünftigen Verhaltensweise geeignet: Was können wir selbst tun; was sollten wir tun? Diese Art von Homöostase hat etwas mit dem Ausleseprinzip zu tun, Raum für frischen Ersatz von Gebrauchtem zu schaffen, um damit die Naturvorgänge im Körper zu entlasten, sie so lange wie möglich zu erhalten.

Man kann es die «Heilkraft der Natur» nennen. Ihre molekularbiologische Grundlage ist der Kreislauf der Proteine, unterstützt durch die Umwelt und damit unsere Lebensweise. Professor Pirlets leidenschaftliches Anliegen ist, durch Erkenntnis, Vorstellung und Rat auf wissenschaftlicher Grundlage den Leuten beizubringen, wie sie sich vernünftig verhalten sollen. Dass leider auch hier nur die bereits Gläubigen bekehrt werden, ist schade. Aber sie können es den Unbelehrten und Unbekehrten weitersagen.

Prof. Dr. phil. Lothar Jaenicke
Institut für Biochemie der Universität zu Köln

1 Vorwort und Vorgeschichte

Naturheilkunde ist Naturwissenschaft. Für manchen Leser eine provokante These. Ich will es noch präziser sagen: Natur-Heilkunde ist integraler Bestandteil der Natur-Kunde, der Biologie, der Lehre vom Leben. Wir Menschen sind ein Spross dieser sich seit Milliarden Jahren entwickelnden Natur. Und diese Natur, auch die Natur in uns, ist von den Naturwissenschaften einer subtilen Analyse und einer synoptischen Interpretation unterzogen worden. Was Naturwissenschaftler an Fakten und Konzepten zusammengetragen haben, das hilft Ärzten heute, die Natur des Kranken zu begreifen und schneller wieder «in Ordnung zu bringen», den Kranken zu heilen, den Gesunden heil zu halten.

Von diesem Wissen, von diesen Erfahrungen hat die Medizin «Kunde zu geben». Ärzte sind Glieder dieser Heilkunde, sind die Akteure dieser wissenschaftlichen Medizin. In entsprechender Weise müsste auch die Naturheilkunde wissenschaftlich begreifbar und lehrbar gemacht werden. Denn Naturheilkunde ist keineswegs ein Sammelbegriff für «nicht schulgemäße» Ansichten und Praktiken, kein Sammeltopf für «alternative Heilverfahren», auch wenn es so gesehen wird: von Mitbürgern, von Kollegen, von universitären Gremien, sogar von naturheilkundlich-wissenschaftlichen Gesellschaften. Naturheilkunde – bekomme ich zu hören – sei ein «düsteres» Kapitel in unserer so erfolgreichen und wissenschaftlich untermauerten Medizin. Und jetzt nun die These, auch Naturheilkunde sei Naturwissenschaft.

Jahrzehntelang bekam ich von dem Heidelberger Medizinhistoriker Prof. Schipperges zu hören: «Naturheilkunde wird falsch verstanden; Naturheilkunde ist keine Methodenlehre; die Naturheilkunde hat kein wissenschaftli-

ches Konzept; deshalb bleibt ihr die Anerkennung versagt.» Auf Drängen von Schipperges und auf Drängen von Prof. Hans Schaefer, dem früheren Heidelberger Physiologen, habe ich dieses Buch geschrieben. Ich werde Überlegungen und Konzepte anbieten, die der Naturheilkunde ein neues, ein wissenschaftliches Profil geben sollen.

Wer einen orientierenden Einblick in die Argumentation und Aussage dieses Buches bekommen will, der möge zunächst den mit Balken hervorgehobenen Text am Ende einzelner Abschnitte und die Schlussbetrachtung auf Seite 76 lesen.

Ich versuche in diesem Buch folgende Fragen zu beantworten – Fragen, die manchem Leser vielleicht banal erscheinen oder überraschend kommen:

- ◆ Wie ist es zu erklären, dass wir leben und immer weiter leben, Tag für Tag, Jahr für Jahr, ein Leben lang?
- ◆ Wie ist es zu erklären, dass wir über lange Zeit hinweg gesund bleiben, sofern wir mit dieser unserer Natur vernünftig umgehen?
- ◆ Wie ist es zu erklären, dass unsere Natur aus eigener Kraft aus einer krankhaften, chaotischen Situation zu einer gesunden stabilen Ordnung zurückfindet, oft auch ohne ärztliche Hilfe?
- ◆ Was müssen wir selbst tun, um gesund zu bleiben oder aus eigener Kraft wieder gesund zu werden? Was ist Aufgabe des Arztes?

Diese Fragen sind bislang weder von der wissenschaftlichen Medizin noch von den theoretischen Naturwissenschaften detailliert und präzise beantwortet worden. Ich musste gesundheitlich in eine geradezu ausweglose Situation geraten, um auf diese fast einfältigen Fragen zu stoßen und eben diese Fragen zum zentralen Thema meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit zu machen.

Ich habe lange gezögert, einen Bericht zu meiner Person in dieses Buch einzufügen. Aber immer wieder haben mich befreundete Kollegen gedrängt, diesen persönlichen Bezug nicht auszulassen. Ohne jahrelange schwere Erkrankung wäre ich nicht Arzt geworden, hätte ich mich diesen physiologischen und therapeutischen Fragen nicht gestellt. Da medikamentöse Hilfen

in den 1930er und 1940er Jahren nicht zur Verfügung standen, setzte ich auf vielseitigen Rat mein ganzes Vertrauen in eine naturheilkundliche Behandlung, in eine physikalische und diätetische Therapie. Der Erste, der mich eindringlich auf die Heilkraft meiner eigenen Natur hinwies, war Prof. Knipping, der damalige Ordinarius für Innere Medizin in Köln. Hätte mich die Frage nach dieser in mir wirkenden Heilkraft nicht ein Leben lang umgetrieben, könnte ich jetzt nicht den Versuch machen, eine Antwort zu geben. Viele glückliche Umstände haben mir geholfen. Ich darf diese Entwicklung über 60 Jahre kurz schildern:

1937 Appendixperforation mit nachfolgender schwerer Peritonitis; die Operation erst nach drei Tagen. Nach vier Wochen paralytischer Ileus und erneute Operation. Nach weiteren Wochen wieder ein Ileus. Daraufhin wurde eine Ileotransversostomie, eine Kurzschlussverbindung zwischen Dünndarm und Dickdarm hergestellt, durch die ein Dünndarm- und ein Dickdarmabschnitt ausgeschaltet wurden (sog. «Blindschlinge»). Von da ab bestand eine therapeutisch unbeeinflussbare diarrhoische Enterocolitis. Die Stagnation von Ingesta, von entzündlichen Sekreten in der Blindschlinge und deren bakterielle Zersetzung hatten eine schwere Intoxikation zur Folge. Es entwickelten sich ein entzündlicher Gelenkrheumatismus und ein entzündlicher Wirbelsäulenrheumatismus (HLA B27 positiv) mit Einsteifung der Wirbelsäule und nahezu aller Gelenke. Hinzu kam eine toxische Hepatopathie mit lang anhaltendem Ikterus und eine toxische Kardiomyopathie mit den ausgeprägten Symptomen einer Rechtsdekompensation: Präasacrale und prälumbale Ödeme im Liegen, später mächtige Fuß- und Unterschenkelödeme im Sitzen. Allgemeiner Marasmus.

Immer wieder Konsilien namhafter Kliniker. 1939 kam Prof. Knipping zu mir. Seine Worte ungefähr: «Wir wissen nicht, wie das alles zusammenhängt; wir können dir daher im Augenblick auch nicht helfen. Du musst dich am eignen Schopf aus dieser Misere herausziehen. Du bist jung, deine Natur wird das schon schaffen.»

Der Chirurg Prof. Eichhoff in Köln drängte gegen die Meinung der Internisten auf die Entfernung der Blindschlinge. 1940 wurde in mehreren operativen Schritten die Kurzverbindung zwischen Dünndarm und Dickdarm gelöst, die normale Passage wieder freigegeben. Danach begann das Wunder. Die Intoxikation war beseitigt. Die

Gelenke schwellen ab. Die Wirbelsäule wurde beweglich. Alles in Monaten, in Jahren. Auch Ikterus und Ödeme verschwanden mit der Zeit. Ich habe ein Leben gebraucht, um mit Darmtrakt und Gelenksystem wieder zurechtzukommen. Heute, mit über 83 Jahren, geht es mir so gut, dass ich vor Freude und Dankbarkeit jubeln möchte.

Mit viel Mühe und fremder Hilfe schaffte ich das Medizinstudium. Nach dem Krieg – einigermaßen wieder auf den Beinen – folgte die internistische und neurologische Ausbildung in Köln bei Prof. Schürmeier und Prof. Scheidt. 1951 fragten Prof. Lampert und Prof. Nonnenbruch, die früheren Ordinarien der Universität Frankfurt, an, ob ich nach Höxter an die Weserberglandklinik kommen wolle. Schon damals fragte ich mich ständig, wie wir dieses Heilwerden, diese Heilkraft in uns anregen und stärken könnten. Meine körperliche Not zwang mich zu dieser Frage. Die Antwort von Nonnenbruch hieß: Umschaltung im vegetativen, im neuroendokrinen System mit vegetativ umstimmenden Maßnahmen. Die Antwort von Lampert hieß: Steigerung der spezifischen und unspezifischen Abwehrkräfte mit den Methoden der physikalischen Therapie. Mit solch vagen Auskünften musste man sich Anfang der 1950er Jahre zufrieden geben.

1955 ging ich zu Prof. Pfeleiderer, Ordinarius für Physikalische Medizin und Bioklimatologie in Kiel, an das Forschungsinstitut in Westerland auf Sylt. Es folgten sieben Jahre intensiver physiologisch-experimenteller Arbeit zu den Themen Wärmehaushalt, Konstitutionsphysiologie, Atemphysiologie und Kreislaufregulation. Es lässt sich nicht aufzählen, wie oft Prof. Pfeleiderer, Prof. Jessel (mein Ko-Assistent) und ich über die Frage diskutiert haben, wie es unter unseren physikalisch-therapeutischen naturgemäßen Maßnahmen zur Besserung, zur Heilung so mancher Erkrankung kommt, was uns überhaupt Tag für Tag heil und gesund hält, auch ohne spezielle Therapie? Wir haben damals keine Antwort gefunden.

1962 wurde ich nach Frankfurt berufen. Das Abschiedsgespräch mit Prof. Pfeleiderer bekam für mich eine entscheidende Bedeutung: «Sie sind Kliniker, Internist. Sie haben jetzt 10 Jahre lang therapeutisch orientierte, physiologische Forschung betrieben. Das können Sie. Überlassen Sie das Experimentieren in Frankfurt mal Ihren Assistenten.

Sie aber setzen sich hin und denken nur noch darüber nach, was das ist, die Heilkraft der Natur. Sie werden die Lösung schon finden.»

Ich gab in Frankfurt dem Rektorat das Thema meiner Antrittsvorlesung bekannt: «Die Wirkprinzipien der physikalischen und diätetischen Therapie.» Durch Zufall bekam ich das Buch des Göttinger Anthropologen Prof. Gerhard Heberer [1960] in die Hand: «Was heißt heute Darwinismus?» Ich las es beiläufig. Erst Wochen später erkannte ich die Analogie, die Identität der Prinzipien: Die etablierte Naturkunde berichtet über die Entfaltung der Arten und Populationen in langen Zeiträumen; die Naturheilkunde sucht die Erhaltung, das Heilbleiben des Einzelwesens zu erklären. Das gemeinsame Wirkprinzip ist Auslese.

Erst nach drei Jahren (1966) hielt ich die öffentliche Antrittsvorlesung: «Was ist die Heilkraft der Natur? Ein natürlicher proteinmolekularer Ausleseprozess, still und unbeachtet in gesunden Tagen, dramatisch übersteigert und desintegriert in der Krankheit». Meine Überlegungen waren noch unbeholfen und nicht ohne Fehler. Das vorliegende Buch baut auf den damaligen Überlegungen auf, jetzt ergänzt durch die Erfahrungen einer langjährigen klinischen Tätigkeit im Zentrum der Inneren Medizin Frankfurt und unterbaut durch neueste molekularbiologische Fakten.

Eine weiterführende Bearbeitung dieser Thematik war mir erst nach meiner Emeritierung 1986 möglich. Um 1990 plante man plötzlich Lehrstühle und Lehrpositionen für Naturheilkunde. Naturheilverfahren sollten in die ärztliche Ausbildungsordnung eingefügt werden. Fragen wurden an mich herangetragen: Was fällt denn nun alles unter den Begriff Naturheilkunde? Soll man überhaupt mit diesem Begriff arbeiten? Gibt es diese immer wieder beschworene «Heilkraft der Natur»? Was heißt eigentlich «naturgemäß»? Ich grübelte über dem alten Konzept, sichtete die Fachliteratur, suchte viele Biochemiker und Molekularbiologen auf und debattierte mit ihnen. Wichtigstes Anliegen war mir, den therapeutischen Faden zu finden, der sich durch dieses «molekulare Wissensgebiet» zieht, das Prinzip zu erkennen, dem Ärzte und naturheilkundliche Therapeuten zu folgen haben, zu dienen haben. 10 Jahre systemphysiologische Forschung hatten mich keine Antwort auf die eingangs gestellten Fragen finden lassen.

Das Buch richtet sich an naturheilkundlich und wissenschaftlich interessierte Ärzte, vor allem an die jungen, noch in Ausbildung stehenden Kollegen. Die Kollegen anderer Disziplinen sollten aber schon durch eine kurze Einblicknahme erkennen, dass Naturheilkunde mehr ist als ein Sammelsurium von umstrittenen Außenseiterpraktiken. Naturheilkunde *ist* Naturwissenschaft. Das Buch soll anregen, über Naturheilkunde nachzudenken. Es soll helfen, der Naturheilkunde den ihr zustehenden Platz in der wissenschaftlichen Medizin zu geben.

Ich widme dieses Buch meiner Frau Renate. Sie hat 55 Jahre lang neben mir gestanden, hat mich in notvollen Zeiten getragen – immer zutiefst überzeugt von der Richtigkeit meines klinischen und wissenschaftlichen Weges. Ohne meine Frau gäbe es nicht dieses Buch.

2 Erhaltung und Entfaltung des Lebens

Die Kernaussage von Charles Darwin [1859] war: *Entfaltung* des Lebens in Populationen durch die natürliche Auslese von Teilgliedern, durch die Auslese von Individuen. Diesen Gedanken will ich ergänzen und sagen: *Erhaltung* des Lebens im Individuum, *Gesund-Erhaltung* des Individuums durch die natürliche Auslese von Teilelementen, durch die Auslese von Proteinen. Die dogmatisierte These vom zufallsbestimmten Abbau der Proteine ist falsch. Das Prinzip *Auslese im Proteinturnover* ist der entscheidende Baustein im wissenschaftlichen Fundament einer *naturgemäßen* Therapeutik.

Der Genetiker Dobzhansky [1973] hat gesagt: «Nichts in der Biologie ergibt Sinn, wenn man es nicht im Licht der Evolution betrachtet.» ('Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.'). Dieser These liegt folgender Gedanke zugrunde: Evolution kann in ihrem zeitlichen Ablauf zwar beschrieben werden, aber nur das Prinzip Auslese kann Evolution erklären, kann Evolution verständlich machen. Nur das Prinzip Auslese bringt Licht in die Fülle der Befunde und Daten; nur Auslese lässt uns das Werden dieser Lebensvielfalt begreifen [Mayr, 1979].

Die nachfolgenden Ausführungen wollen zeigen, dass ein weiterer Grundprozess der Natur, der intrazelluläre Proteinturnover dem Prinzip Auslese folgt. Auslese führt nicht nur zur Entfaltung des Lebens in Populationen; Auslese sichert auch die Erhaltung des Lebens im Einzelwesen, im Individuum. Die Arbeit bedient sich bekannter molekularphysiologischer Fakten und einfacher argumentativer Überlegungen.

Die Natur in uns hält sich aus eigener Kraft heil, Tag für Tag, Jahr für Jahr, sofern wir mit diesem Stück Natur vernünftig umgehen. Bei einer even-

tuellen Störung holt uns diese Natur auch aus eigener Kraft wieder in eine stabile Ordnung zurück, meist mit ärztlicher Unterstützung, oft auch ohne ärztliches Zutun. Die Medizin spricht, da sie es nicht präziser definieren kann, von der «Selbstheilungskraft unserer Natur». Die schlichte Frage lautet nun: Wie macht die Natur das denn; wie lässt sich diese heilende und heil haltende Kraft wissenschaftlich interpretieren? Diese Frage ist von der Medizin und von der Physiologie so konkret nie gestellt und daher auch nicht beantwortet worden. Die Physiologie, die Lehre von dieser unserer Natur, *beschreibt* die Vorgänge in den Organ- und Funktionssystemen, im zellulären und molekularen Bereich. Systemische und molekulare Physiologie haben aber Gesunderhaltung und Heilung bisher nicht *erklären* können.

Die Entfaltung des Lebens in Milliarden von Jahren aus einfachsten Vorstufen ist ein Faktum. Wir beschreiben die Vielfalt des Lebens auf diesem Planeten, in den großen Lebensgemeinschaften der Pflanzen und Tiere, das Miteinander, das Gegeneinander, das «Stirb und Werde» in der Natur. Wir wüssten die Entwicklung dieser Lebensvielfalt aber nicht zu erklären, wenn wir uns nicht auf den Grundgedanken von Charles Darwin berufen könnten: Auslese ist das tragende, das weiterführende Prinzip. Durch Mutation, Reifeteilung, Rekombination, Isolation und Nachkommenüberschuss ergibt sich eine unermesslich breite Variation. Und diese Variation, die Unterschiedlichkeit zwischen den Populationen, die Unterschiedlichkeit zwischen den Individuen, ist Voraussetzung für die Auslese der lebensstüchtigeren, der besser angepassten Individuen. Diese überleben und können sich fortpflanzen.

Die *Erhaltung* des Lebens (die Gesunderhaltung des Individuums) ist nun Voraussetzung für die *Entfaltung* des Lebens, denn das Einzelwesen steht gleichsam im Dienst dieser Evolution. Es muss heranreifen, gesunde Nachkommen zeugen und diese Nachkommen aufziehen. Auch der Mensch muss auszulesendes Erbgut an die nachfolgende Generation weitergeben. In der hierfür erforderlichen Lebenszeit – bei uns etwa 50 Jahre – gibt uns die Natur die Chance, gesund und heil zu bleiben, damit wir eben diese Aufgabe erfüllen können.

Die Frage jetzt: Ist es nur das Miteinander und Füreinander der Systeme in uns, das Zusammenspiel der Systeme – der Atmung, des Kreislaufs, der Stoffhaushalte, des neuroendokrinen Systems, des Immunsystems? Garantiert allein schon die Existenz dieser genetisch programmierten Systeme eine stabile Ordnung über 50 Jahre? Oder liegt dem Geschehen wie in der Evolution ein Prinzip, ein Algorithmus zugrunde, mit dem sich

Gesunderhaltung und Heilung im Individuum *erklären* ließen? Gibt es ein Prinzip, das für alle Lebewesen auf diesem Planeten Gültigkeit hat, auch für Lebewesen, von denen wir sagen, sie verfügten nicht in dem Maße wie wir über Geist und Intelligenz, über Psyche und Bewusstsein? Denn auch sie bleiben gesund. Ein solches Prinzip müsste also in den somatischen, in den zellulären, in den molekularen Prozessen eines jeden Individuums verankert sein.

Ein übergreifendes Prinzip ist nicht spürbar; nicht messbar; seine Gültigkeit ist mit einfacher experimenteller Methodik nicht beweisbar. Wir können es nur gedanklich erfassen.

Man hatte jahrzehntelang über das Darwin'sche Konzept gestritten. Argumente standen gegen Argumente. Wer nun das Prinzip Auslese auch im Individuum, im eigenen Körper, bei der ärztlichen Arbeit am Kranken zu entdecken glaubt, dem bleibt vorerst nichts anderes übrig, als Argumente zusammenzutragen und einen Indizienbeweis zu führen.

3 Kinetik des Proteinturnovers – Zufall oder Auslese?

Ein Kernsatz der Biologie lautet: Anpassung ist Auslese; Adaptation durch Selektion. Dabei heißt Auslesen: erst unterscheiden, dann auswählen. Unterschieden werden strukturgebundene Qualitäten wie angepasst oder nicht angepasst, jung oder alt, gesund oder krank. Das Prinzip Auslese ist überall im Evolutionsprozess erkennbar, auch in den zellulären und molekularen Umsetzungen des Individuums. Wenn die Natur Arbeitsleistungen zu erbringen hat, Grundleistungen wie den ständigen Aufbau und Abbau von Proteinen, dann kann sie nicht blind, nicht nach Zufall arbeiten.

Die Proteinsynthese in unserem Körper zeigt eine kaum vorstellbare Dynamik. Bei sehr zurückhaltender Schätzung ergibt sich: 2,5 Milliarden Proteinmoleküle pro Zelle, 50 Billionen Körperzellen (ohne 25 Billionen Erythrozyten), 3 Tage mittlere Lebensdauer (259.200 s). Das wären abgerundet $2,5 \times 10^9 \times 50 \times 10^{12} / 2,5 \times 10^5 \text{ s} = 5 \times 10^{17} = 500\,000\,000\,000\,000\,000$ = 500 Billiarden neu synthetisierte Proteinmoleküle pro Sekunde. Es könnten mehr sein, es könnten weniger sein. Pro Sekunde werden demnach etwa so viele Proteine synthetisiert, wie Sekunden seit dem Urknall vergangen sind – seit 15 Milliarden Jahren. In wenigen Tagen sind nahezu alle zellulären Proteine erneuert. Und Zellen, die nur einmal im Leben gebildet werden (z.B. Hirnzellen, Muskelzellen, Herzmuskelzellen), tauschen in 80 Jahren über 10 000-mal ihre Proteinbausteine aus.

Ich will die Überlegungen dieser Arbeit an einer Modellkurve anschaulich machen (Abb. 1, S. 11), der Lebenskurve einer einheitlichen, strukturierten Proteingruppe. Die neu synthetisierten Proteinmoleküle sind stabil. Nach einer gewissen Lebens- und Arbeitszeit (die Plateaustrecke der Kurve) werden gealterte, strukturgeschädigte, funktionsuntüchtige Proteine in

Proteinkinetik als Ausleseprozess – Modellkurve (einheitliche Molekülgruppe)

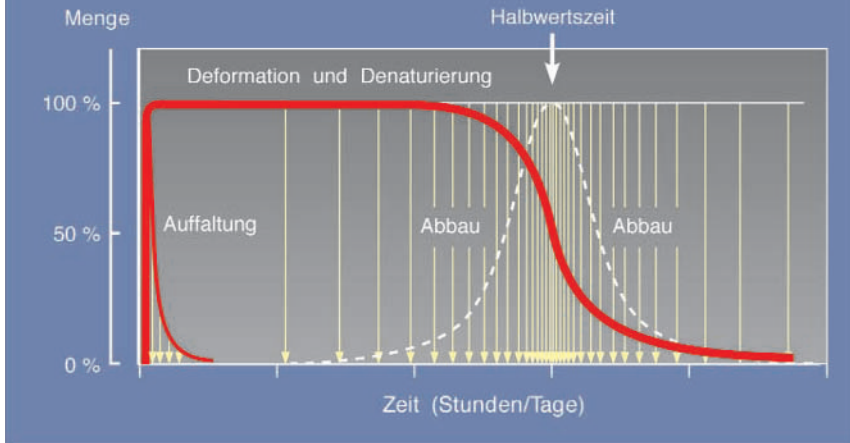


Abb. 1. Postulierte «Lebenskurve» einer einheitlichen, zunächst strukturintakten Proteingruppe. Beispiel: 100 Proteinmoleküle werden innerhalb von 10 Minuten aufgefaltet und sind 2 Tage lang strukturstabil und funktionsfähig. Dann kommt es zu Deformation und Rückfaltung der einzelnen Proteinmoleküle, schließlich zu irreparabler Destruktion. Die Pfeile zeigen den Abbau in zunehmender und wieder abnehmender Zahl. Bei der Auffaltung (links) erreichen bis zu 5% der Proteinmoleküle nicht die erforderliche Raumkonfiguration. Diese werden nach einer Kinetik 1. Ordnung wieder zerlegt.

zunehmender Zahl abgebaut und ausgesondert (die nach unten gerichteten Pfeile). Neu gebildete, strukturintakte, funktionstüchtige Proteine bleiben erhalten, werden ausgelesen.

Eine solche Lebenskurve finden wir in gleicher Form bei menschlichen Populationen (Abb. 2, S. 13), Labortieren (Abb. 3, S. 14), Zellkulturen (Abb. 4, S. 15), Erythrozyten und auch bei kompartimentierten Proteinen wie Hämoglobin (Abb. 5, S. 16) und Rhodopsin (Abb. 6, S. 17). Menschen und Nutztiere leben unter zivilisatorischem und technischem Schutz, also unter «unnatürlichen» Bedingungen. Proteine sind geschützt durch Kompartimentierung in Zellen, etwa in Erythrozyten oder in Netzhautzellen. Rhodopsin zeigt aber auch in gelöster Form diesen Kurvenverlauf (Abb. 6). Das initiale Plateau der Kurven ist jeweils Ausdruck struktureller und funktioneller Stabilität. Dieser auslesetypische «Lebenslauf» von Hämoglobin und Rhodopsin-Proteinen wird auf Seite 37 erklärt.

Dem steht nun entgegen, dass zahlreiche Untersuchungen zum Abbau von Zellproteinen und zur Bestimmung der Halbwertszeiten eine exponentielle Verlaufskurve zeigen (Abb. 7, S. 18). Dieser angeblich zufallsbestimmte Abbau wird bis heute als feststehende Tatsache behandelt, die keiner neuerlichen Erörterung bedürfe [Bohley, 1995; Jennissen, 1995]. Dabei wird immer wieder auf die grundlegenden Arbeiten von Poole et al. [1969] und Poole [1971] hingewiesen. Danach sei die Elimination von radiomarkiertem Leucin ein Maß für den Abbau der Katalase in den Peroxisomen der Leberzelle. (Katalase zerlegt anfallendes toxisches Wasserstoffsuperoxyd in O_2 und H_2O .)

Aus all diesen Mitteilungen wurde die fast dogmatisierte These entwickelt, dass der Abbau einer einheitlichen, strukturintakten Proteingruppe ein zufallsbestimmter Prozess sei, der einer Kinetik 1. Ordnung folge. Eine solche Zufallskinetik entspricht der Eliminationscharakteristik von Kleinmolekülen, z.B. Pharmaka, Toxika und Farbstoffen, von Stoffwechselprodukten und anderen Substanzen (Abb. 8, S. 19).

Das Wort Zufall hat in der Evolutionsbiologie einen hohen Stellenwert. Hier sind es die «zufälligen Unfälle» in den Zellen der Keimbahn, Veränderungen an den Nukleinsäuren des genetischen Codes, die die notwendige Variation für die «weiterführende Selektion» schaffen. Die Evolutionsbiologie kann sagen: Zufall, Variation *und* Auslese wirken zusammen.

Fortsetzung S. 20

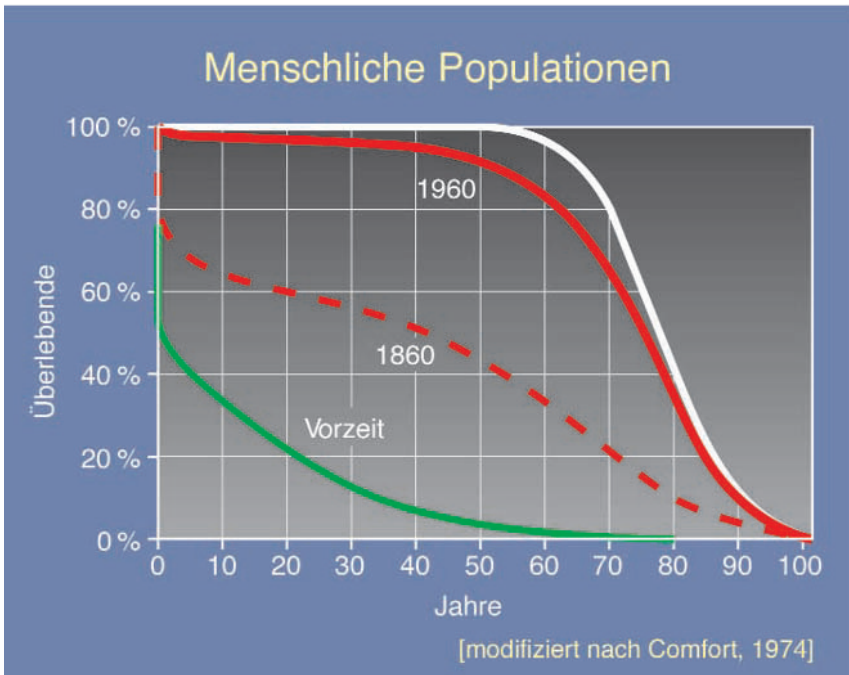


Abb. 2. Vier Überlebenskurven menschlicher Populationen: In der «Vorzeit» mit hoher Kindersterblichkeit und kurzer mittlerer Lebenserwartung; 1860 mit 25% Neugeborenensterblichkeit; 1960 Bevölkerung in England mit hoher mittlerer Lebenserwartung von 75 Jahren. Die oberste Kurve entspricht einer theoretisch «optimalen» Überlebenskurve ohne Kindersterblichkeit, ohne Unfälle, ohne krankheitsbedingte Todesfälle und ohne genetische Schäden.

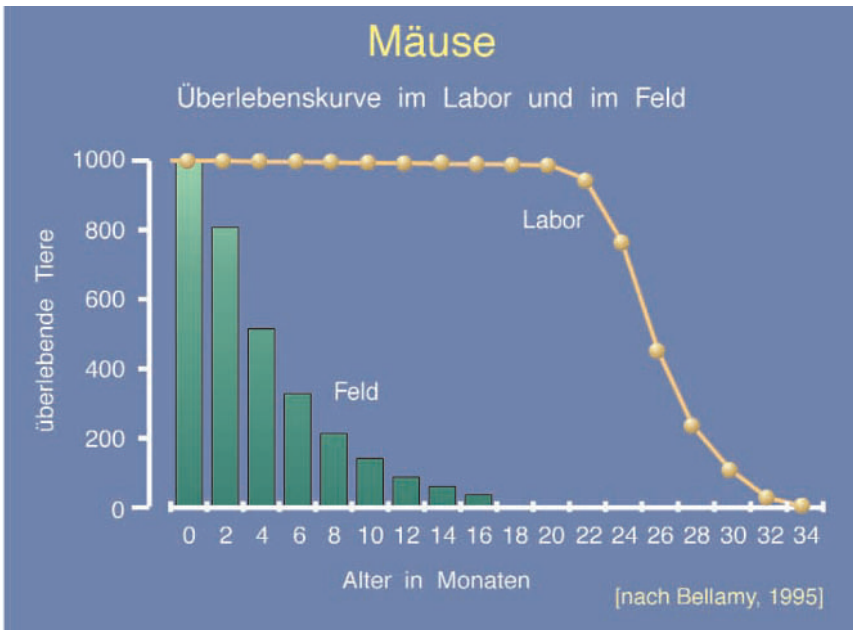


Abb. 3. Überlebenskurve von Mäusen im Labor und im freien Feld. Nur im Labor (bei ausreichender Nahrung, unter klimatischem Schutz, ohne Feinde) lassen Mäuse die Fähigkeit erkennen, 2 Jahre zu überleben (Auslesekurve). Im freien Feld dezimiert der Kampf ums Dasein die Population. Nur wenige Tiere können sich behaupten und Nachkommen haben.

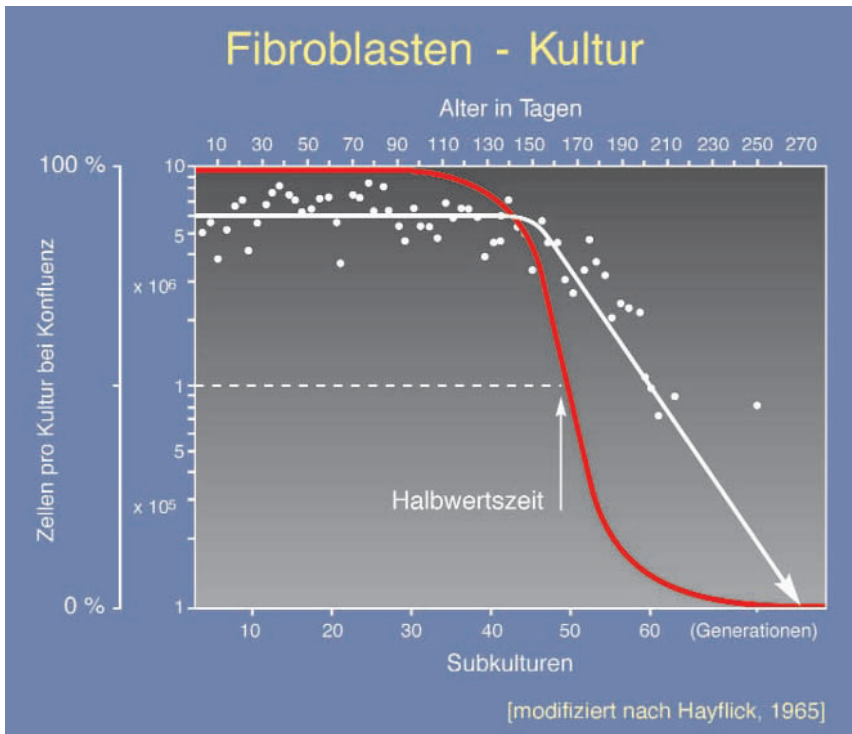


Abb. 4. Das Altern von menschlichen embryonalen Lungenfibroblasten in einer Zellkultur. Die Zellen teilen sich alle 3–4 Tage, bleiben aber aneinander haften (Konfluenz als Ausdruck physiologischer Intaktheit). Nach 40 Subkulturen verlangsamt sich die Teilungsrage; die schnell kleiner werdende Zellzahl erlaubt keine Konfluenz mehr; die Population stirbt ab. Im linearen Koordinatensystem eine Auslesekurve (rot).

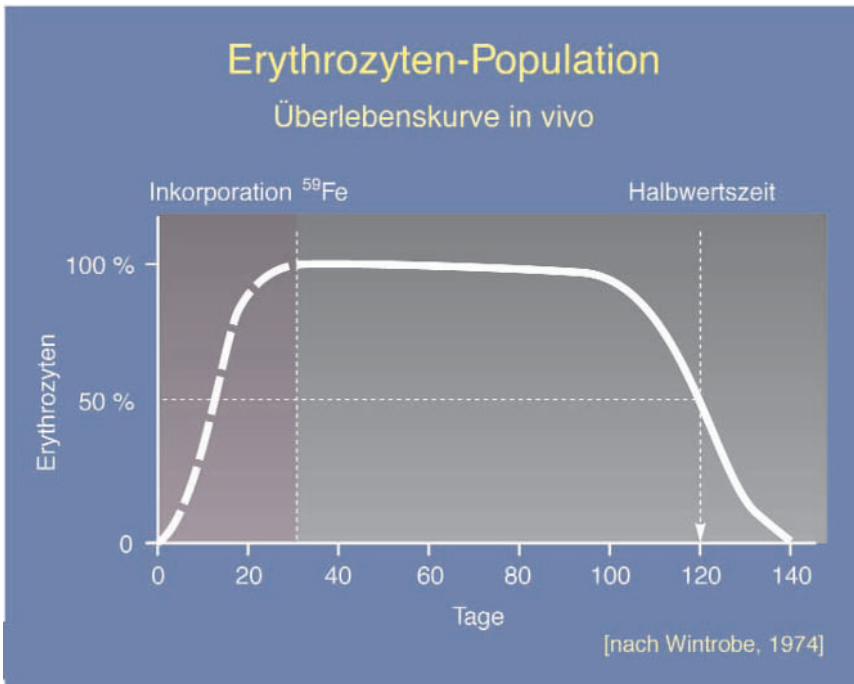


Abb. 5. Die Überlebenskurve von radiomarkierten Erythrozyten. Die mittlere Lebenserwartung (Halbwertszeit) beträgt etwa 100 Tage. Bei gesunden jugendlichen Menschen beträgt die Sauerstoffsättigung des in den Erythrozyten liegenden Hämoglobins etwa 95%. Ein Beleg dafür, dass die Hämoglobinmoleküle über die ganze Lebenszeit der Erythrozyten hinweg Sauerstoff binden – trotz zunehmender irreversibler Glykosylierung, trotz Anbindung von toxischen Substanzen.

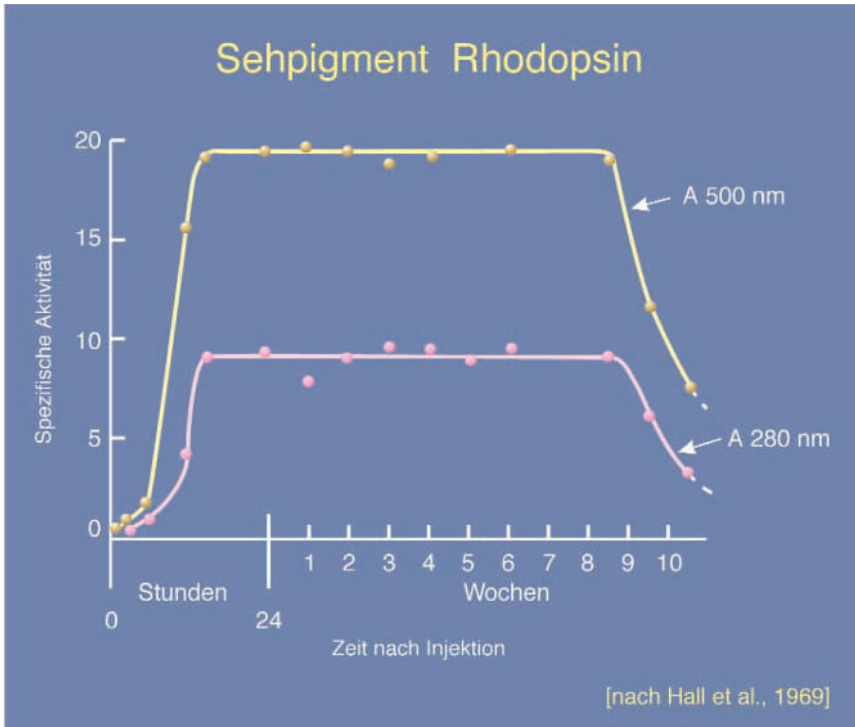


Abb. 6. Das Sehpigment Rhodopsin in den membranumhüllten Lamellen der Netzhaut-Stabzellen bleibt 10 Wochen lang funktionstüchtig. Dann wird Rhodopsin mit den Membranen vom Pigmentepithel phagozytiert. Auch gereinigtes, gelöstes, radiomarkiertes Rhodopsin zeigt auf zwei Absorptionsbanden eine Überlebenszeit von 10 Wochen [Hall et al., 1969; in Waterlow et al., 1978]. Kurven mit Auslesecharakter.

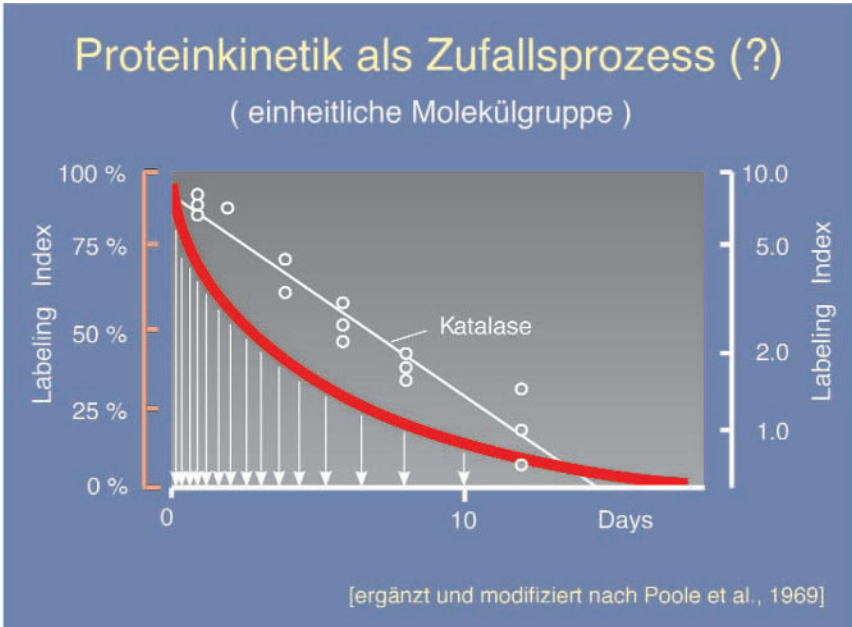


Abb. 7. Abnahme der Radioaktivität von Katalase-Proteinen in Peroxisomen der Leberzelle von Ratten; gemessen wurde die Elimination von radiomarkiertem Leucin. Bei semilogarithmischer Darstellung ergibt sich eine Gerade mit Streubereich der Einzelwerte, bei linearer Darstellung eine Exponentialkurve. Die Pfeile zeigen die initiale Häufung der eliminierten radiomarkierten Leucinmoleküle.

Elimination kleiner Fremdmoleküle (halblogarithmische Darstellung)

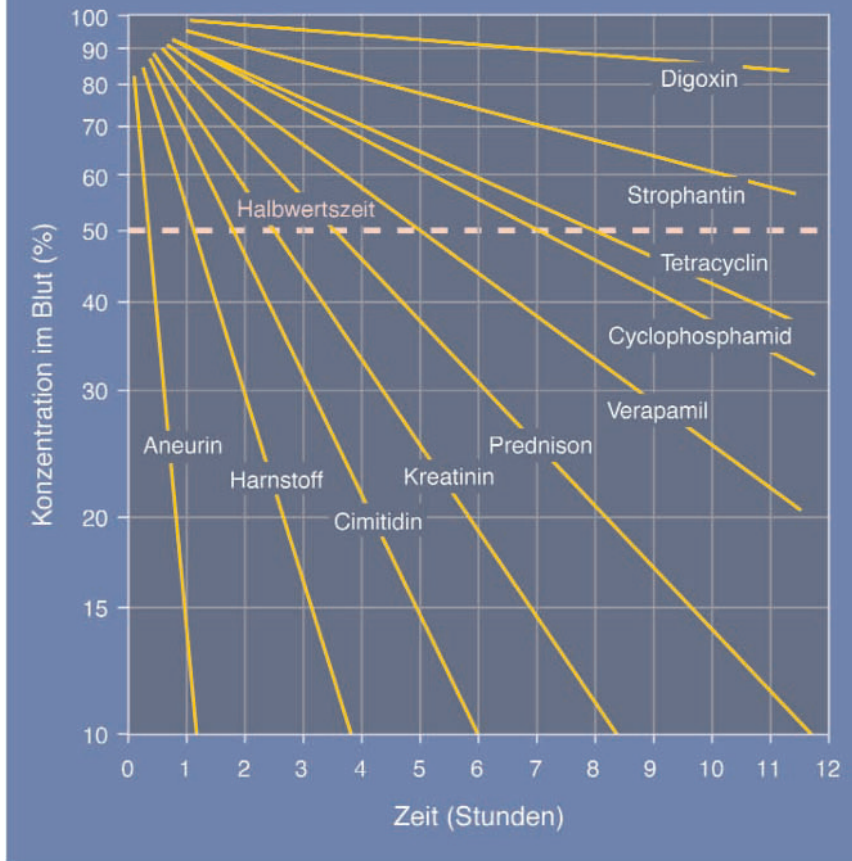


Abb. 8. Halblogarithmische Darstellung der Elimination von Kleinmolekülen: Pharmaka, Vitamine, Stoffwechselprodukte. Jeweils eine Kinetik 1. Ordnung. Zusammengestellt aus den Lehrbüchern für Pharmakologie und Toxikologie von Forth et al. [1987], Mutschler [1991], Marquardt und Schäfer [1994].

Hingegen führen «zufällige Unfälle» an Proteinen und Nucleinsäuren der Somazelle, also der ausgereiften Zelle des Individuums, zur Funktionsminderung der Proteine und zur Alterung der Zelle, keinesfalls jedoch zur Verbesserung von Struktur und Funktion. Durch vielerlei Beschädigungen der Proteinmoleküle (s. Kap. 5.3 und 5.5) ergibt sich damit aber eine breite Variation an strukturgebundenen Qualitäten jeweils in fließenden Übergängen: jung oder alt, konfiguriert oder dekonfiguriert, nativ oder denaturiert, funktionstüchtig oder funktionsgestört.

Würde sich aber beim Abbau der Proteinmoleküle der Auslesemodus bestätigen (Abb. 1), dann wären auch zwei Voraussetzungen für eine solche Auslese gegeben: die breite Variation der auszulesenden Elemente, der Proteinmoleküle, und – analog zum Evolutionsprozess – das zufällige Zustandekommen der proteinmolekularen «Unfälle». Auch die Molekularbiologie könnte dann sagen, dass im Turnover der Proteine Zufall, Variation und Auslese zusammen wirken. Das «Rätsel des intrazellulären Proteinabbaus», wie es Jennissen noch 1995 diskutiert hat, würde sich lösen lassen. Deshalb frage ich immer wieder:

Zufall *oder* Auslese? Ist der Abbau der Proteine ein zufallsbestimmter oder ein auslesender Prozess? Folgt der Proteinabbau dem Kurvenverlauf in Abbildung 1 oder dem Kurvenverlauf in Abbildung 7? In Abbildung 9 habe ich Auslesekinetik und Zufallskinetik gegenübergestellt, mit unterschiedlichen Zeitabszissen und gleichen Halbwertszeiten.

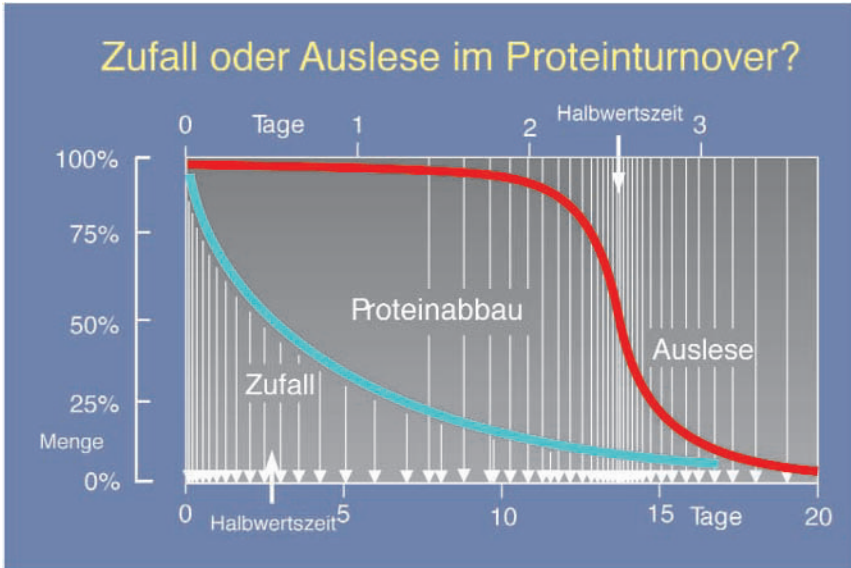


Abb. 9. Auslesemodus und Zufallsmodus des Proteinabbaus gegenübergestellt – mit unterschiedlichen Zeitabszissen und mit gleichen Halbwertszeiten (2,5 Tage).

4 Einwände gegen den Zufallsmodus

Man kann anhand von molekularbiologischen Fakten vorerst nur argumentativ eine Klärung der anstehenden Frage suchen. Auch Darwin hat sein Konzept mit deduktiven Schlussfolgerungen und daraus abgeleiteten Argumenten erarbeitet; er konnte keinen schlüssigen Beweis für die Gültigkeit des Prinzips Auslese im zurückliegenden Evolutionsprozess liefern [Mayr, 1979]. So hat es die Evolutionsbiologie bis heute halten müssen [Popper, 1978]. Doch die «Beweislast» der in langen Jahren zusammengetragenen Indizien und Argumente lässt keinen Zweifel mehr an dem Darwin'schen Konzept aufkommen.

Die Untersucher des Proteinturnovers, die Verfechter des Zufallsmodus, hatten eine Eliminationscharakteristik 1. Ordnung gefunden (vgl. Abb. 7, S. 18). Demzufolge würden die abbauenden Systeme der Zelle (etwa das Ubiquitin-Proteasom-System) ein einzelnes Proteinmolekül blind herausgreifen und zerlegen, gleichgültig ob dieses Proteinmolekül neu gebildet, strukturintakt und funktionstüchtig ist oder alt, strukturgeschädigt und funktionslos. So lautet die Interpretation der exponentiellen Kurven bei Poole, de Duve und allen anderen Autoren.

Wäre der Abbau der Proteine jedoch ein streng vom Zufall bestimmter Prozess, dann wäre die Funktionsqualität der Zelle stark reduziert. Zu viele neu gebildete, funktionstüchtige Proteine würden gleich nach ihrer Auffaltung wieder verworfen (vgl. Abb. 7 und 9, die Pfeile nach unten). Es gäbe keine Entscheidung, keine Wahlmöglichkeit zwischen strukturintakt und strukturgeschädigt, und die Zelle müsste noch über 10–20 Tage funktionsuntüchtige, nicht mehr benötigte Moleküle tolerieren.

In der Systemphysiologie (Kreislaufregulation, Thermoregulation usw.) war ich immer wieder gehalten, die Richtigkeit einer experimentell gestützten biologischen Modellvorstellung an einem analogen Modell aus dem technischen Bereich zu prüfen [Pirlet, 1969a; experimentell durchgeführt 1959].

Wie werden Autos aus dem Verkehr gezogen?

In einer Woche laufen 1000 Autos eines bestimmten Typs vom Band. Die Autos sind stabil und haltbar. Sie werden immer wieder inspiziert und repariert. Die mittlere Lebenserwartung dieser Autos liegt bei 10 Jahren oder 200 000 km. Wenn die Schäden nach längerer Laufzeit zu groß werden und wenn sich Reparaturen nicht mehr lohnen, werden die Wagen verschrottet und recycelt. Die Lebenskurve dieser 1000 Autos entspräche der Proteinabbaukurve in Abbildung 1 (S.11). Das Gleiche gilt für zahllose andere technische Systeme, die der Mensch schafft, nutzt und weiterentwickelt!

Die 1000 Autos werden also nicht nach stochastischem Muster aus dem Verkehr gezogen. Stochastischer Abbau hieße ja, dass in jedem Zeitabschnitt der gleiche Prozentsatz der verbliebenen Wagen, zum Beispiel jedes Jahr 10% (entsprechend Abb. 7, S. 18) aus dem Verkehr gezogen würden. In den ersten sechs Jahren würden dann nur fahrtüchtige, «gesunde» Autos verschrottet, etwa die Hälfte der produzierten Wagen. Aber das machen wir nicht. Wir lassen die fahrtüchtigen Wagen weiterfahren.

Ein zufallsbestimmter Abbau der Proteine ließe sich auch nicht in Einklang bringen mit dem ungeheuren Aufwand, mit dem jede Zelle innerhalb weniger Tage Milliarden neuer Proteinmoleküle aufbaut und dann wieder abbaut (ein äußerst komplizierter Prozess), um der Zelle die für den «Wechsel der Stoffe» benötigten Proteine zur Verfügung zu stellen. Proteine sind die aktiven Elemente der Zelle. Sie sind für alles zuständig, was innerhalb und außerhalb der Zelle zu geschehen hat. In den 35 000 Genen der DNA-Helix sind 35 000 verschiedene Proteine programmiert. Durch weitere Verarbeitung und «Dekorierung» entstehen – so wird vermutet – insgesamt etwa 100 000 Proteine. Jedenfalls nur Proteine! Keine anderen Moleküle! Proteine sind die so titulierten «Lebens-Moleküle» [Sitte, 1988], die feinst ersonnenen Moleküle, die man kennt; ‘the most sophisticated molecules

known' [Alberts et al., 1994]. Und diese Lebensmoleküle sollen nun blind und zufällig wieder zerlegt werden, so wie es die Pfeile in Abbildung 7 (S. 18) und 9 (S. 21) zeigen?

Ich bezweifle das. Was aber könnte an dieser Interpretation der Kurven von Poole und Mitarbeitern nicht stimmen? Die logarithmische Unterteilung der Ordinate ergibt eine Gerade, wie wir sie bei der Elimination von Kleinmolekülen zu sehen bekommen – bei Pharmaka, Stoffwechselprodukten und toxischen Substanzen (Abb. 8, S. 19). Bei linearer Unterteilung der Ordinate ist es eine Exponentialkurve. Das ist die anschaulichere Darstellung. Man erkennt, wie abrupt unmittelbar nach der Synthese der Proteinabbau einsetzen soll (Abb. 7, S. 18, und Abb. 9, S. 21). Meine Frage: Zeigen diese Kurven eventuell nur die Rezyklisierung und die Elimination der radiomarkierten Aminosäuren? Für diese Annahme sprechen viele Argumente.

Zur experimentellen Methodik

Die radiomarkierte Testamino­säure (Leucin) wurde von Poole intraperitoneal appliziert und nach Resorption in alle Zellen, in alle Proteine des Versuchstieres eingebaut, so auch in die Leberzelle und in die Katalasemoleküle der Peroxisomen. Poole wie auch andere Untersucher, die bei Zellkulturen nach dem Modus «pulse and chase» vorgegangen waren, haben aber kaum bedacht, dass die Markersubstanzen gar nicht so schnell aus dem Zellinnern herausgewaschen werden können. Im Zytoplasma einer Leberzelle liegen etwa 5 Millionen Ribosome («Proteinfabriken») dicht gedrängt beieinander (vgl. Abb. 11, S. 27). Mitten zwischen diesen Ribosomen werden aus etwa 100 000 Proteasomen («Verdauungskörperchen») ständig markierte und unmarkierte Aminosäuren freigesetzt. Ehe die markierten Aminosäuren den Zellraum verlassen könnten, sind sie von den zahlreichen umliegenden Ribosomen zur Synthese neuer Proteine, auch neuer Testproteine herangezogen worden. Rezyklisierung reiht sich an Rezyklisierung! Diese Rezyklisierung lässt sich auch in Zellkulturen durch «washing» nicht vermeiden. Daher ist es meines Erachtens nicht erlaubt, aus der Kurve und aus der Geraden in Abbildung 7 (S. 18) auf einen zufallsbestimmten Charakter des Proteinabbaus zu schließen. Nach 10–20 Tagen, nach mehrfacher Rezyklisierung, sind die inkubierten Testamino­säuren ver-

stoffwechselt; die Markerelemente sind ausgeschieden. Bei wiederholter Rezyklisierung ergeben sich dann Eliminationskurven, die einer Kinetik 1. Ordnung gleichen (s. Kap. 8, S. 52–55).

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt: Der erwachsene Mensch synthetisiert täglich etwa 400–500 g Proteine. Das sind fast 10-mal mehr Proteine, als er sich mit der Nahrung zuführen müsste. Hieraus kann geschlossen werden, dass bis zu 90% der beim Proteinabbau freierwerdenden Aminosäuren rezykliert werden – so auch das radiomarkierte Leucin, eine essentielle, für die Proteinsynthese «kostbare» Aminosäure.

Auch Poole [1971] hatte erklärt, man müsse schon zur Halbwertszeit mit einer erheblichen Rezyklisierung rechnen. Dann würde aber der Anteil rezyklisierter Aminosäuren an den Messwerten nach der Halbwertszeit sehr schnell zunehmen. Und das würde heißen: Mit den Messwerten im rechten Teil der Kurve (Abb. 7, S. 18) werden nicht mehr diejenigen Proteinmoleküle erfasst, die bei der Inkubation zu Anfang markiert worden waren. Der These, dass nach der Inkubation alle später entstehenden Proteine keine Radioaktivität mehr aufweisen [de Duve, 1984], dieser These muss ich widersprechen. Außerdem gibt es keine Messdaten, die über den Proteinabbau in der ersten Phase (Inkubation bis Halbwertszeit) genaue Auskunft geben könnten. Denn die Inkorporation der beigemischten markierten Aminosäure Leucin ist erst kurz vor der Halbwertszeit abgeschlossen [Poole, 1971; Pirlet und Arthur-Goettig, 1999]. Poole selbst hatte darauf hingewiesen, dass durch die Rezyklisierung von Testamino-säuren auch die Halbwertszeit (auf das Doppelte) verlängert würde. Zum weiteren Verlauf der Eliminationskurve nahm er aber keine Stellung mehr. Er beharrte, wie alle nachfolgenden Autoren, auf dem zufallsbestimmten Modus des Proteinabbaus.

Der exponentielle Charakter der Kurve in Abbildung 7 scheint die mehrfache Rezyklisierung und die lang währende Elimination der radiomarkierten Aminosäure Leucin widerzuspiegeln. Abbildung 7 zeigt demnach *nicht* den zeitbezogenen Abbaumodus der untersuchten Proteinsorte Katalase. Abbildung 7 kann keine genauen Angaben über die Halbwertszeit derjenigen Proteinmoleküle machen, die unmittelbar nach der Inkubation markiert wor-

Zelle und Zellorganellen

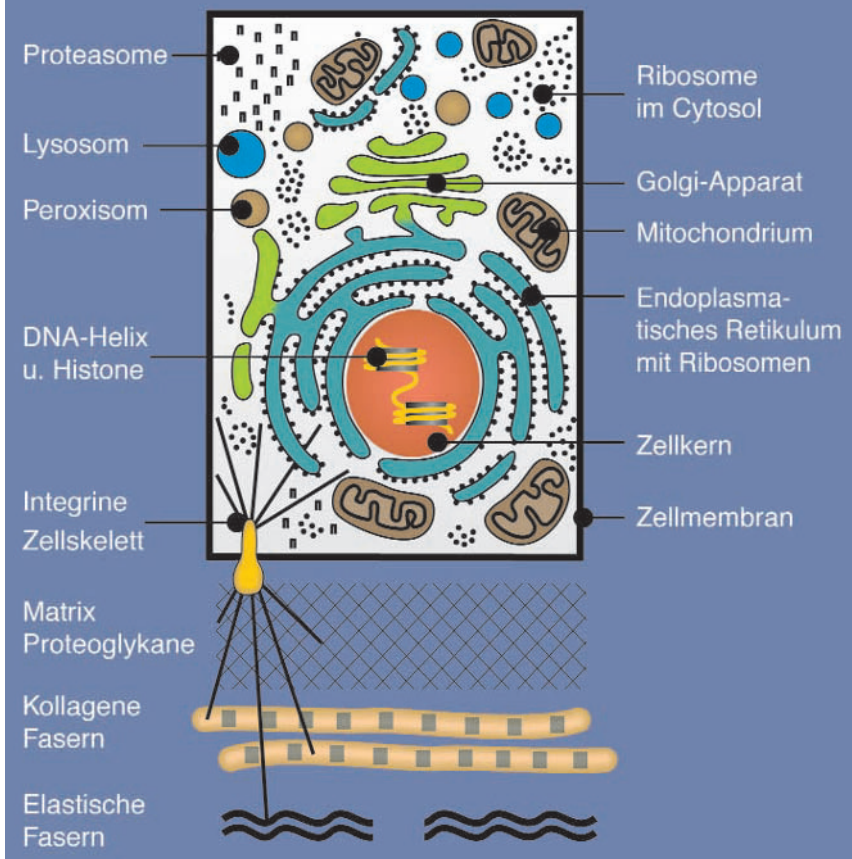


Abb. 10. Schematische Darstellung der Zellorganellen. Ein Zellskelett (Tubuli und Filamente) durchzieht den Zellraum, fixiert die Organellen in ihrer Lage und ist über die in der Zellwand eingebauten Integrine mit den Netz- und Haltestrukturen des extrazellulären Raumes verbunden (Proteoglykane, kollagene und elastische Fasern). Man könnte sagen: Organellen werden in der Zelle festgezurr, die Zelle mit den extrazellulären Strukturen, und in diesem Netzwerk Zelle mit Zelle. Das Ganze zugfest und elastisch. (S. Text S. 40f)

Leberzelle

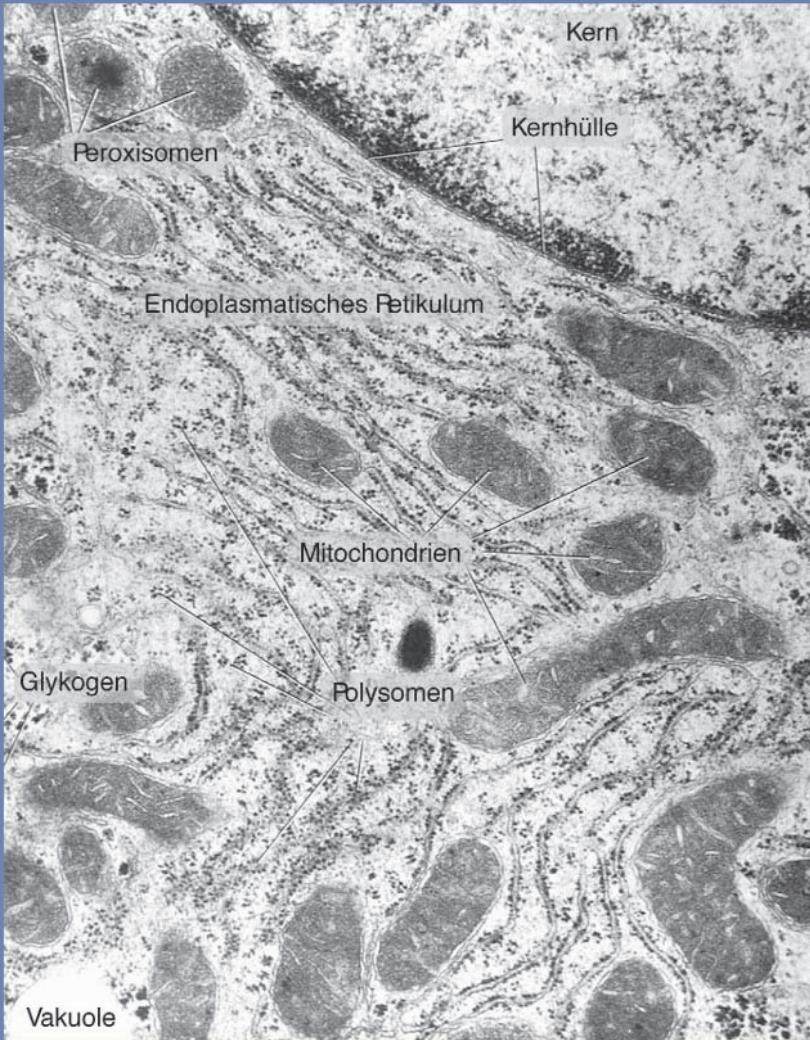


Abb. 11. Elektronenmikroskopischer Ausschnitt einer Leberzelle.
(S. Text S. 40f)

den waren. Aus dem falsch interpretierten rechten Teil der Kurve (nach der Halbwertszeit) kann nicht auf die Abbaucharakteristik der initial markierten Proteine geschlossen werden, etwa durch Extrapolation auf den Zeitpunkt Null hin. Alle bis heute publizierten «Proteinabbaukurven» und deren Interpretation bedürfen einer kritischen Überprüfung.

Die Untersuchungen mit radiomarkierten Aminosäuren liefern keinen Beleg dafür, dass einheitlich codierte, strukturintakte Proteinmoleküle in der ungestört arbeitenden Zelle nach dem Zufallsprinzip abgebaut würden.

5 Argumente für den Auslesemodus

Auch der in dieser Arbeit postulierte Auslesemodus entzieht sich derzeit jedem Versuch einer experimentellen Prüfung, denn das Recycling der Testamino­säuren lässt sich bei den bisherigen Markierungsmethoden nicht ausschalten. Recycling gäbe der Messkurve dann den lang geschwungenen Verlauf – entsprechend einer Kinetik 1. Ordnung. Nur argumentativ kann man eine Klärung suchen. Dazu werden bekannte, experimentell gesicherte Fakten zu einem anderen Bild zusammengefügt.

5.1 Lebensdauer der Proteinmoleküle

Die mittlere Lebenserwartung, die Halbwertszeit einer bestimmten Proteinspezies, ist durch die genetische Codierung festgelegt. Alle Mitglieder einer Gruppe haben die gleiche Aminosäuresequenz und den gleichen aminoterminalen Rest. Diese bestimmen mit über die Lebenserwartung eines Proteinmoleküls. Die mittlere Lebensdauer aller dieser Proteinmoleküle ist also programmiert. Man könnte vergleichsweise von einem «Protein-Klon» sprechen. Unterschiede der Lebensdauer innerhalb der Molekülgruppe resultieren aus der zufälligen finalen Beschädigung eines jeden Individuums dieses Klons.

Ein Modell: Würde man den Lebenslauf von 100 gleichartigen, strukturintakten Molekülen aufzeichnen (alle innerhalb weniger Minuten aufge­faltet), dann ergäbe sich eine «Lebenskurve», die der in Abbildung 1 (S.11) entspräche. Die langfristige Erhaltung von Struktur und Funktion dieser Proteinmoleküle wird gesichert durch die programmierte initiale Stabilität, durch das Refolding der Chaperone und Chaperonine und durch die Restaurationsleistung spezieller Enzymkomplexe (siehe Kapitel 5.4, S. 32).

Die Lebensdauer von Proteinmolekülen ist durch die genetische Codierung festgelegt. Sie ist von Proteinsorte zu Proteinsorte verschieden. Durch die ebenfalls programmierte Stabilität verfügt die Zelle über einen hohen Bestand an strukturintakten und funktionstüchtigen Proteinen.

5.2 Stabilität der Proteinmoleküle

Proteinmoleküle sind nach ihrer Faltung zu korrekten Tertiärstrukturen «äußerst stabil» [Alberts et al., 1994; Darnell et al., 1995; de Duve, 1986; Karplus und Mc Cammon, 1988; Lehninger et al., 1993]. De Duve schreibt 1986 (über Proteine): «Das Gewebe des Lebens besteht hauptsächlich aus sehr widerstandsfähigen Molekülen, die nicht weniger stabil sind als Polystyrol oder Polyvinylchlorid; der biologische Abbau kann keinem zufälligen, spontan ablaufenden Prozess anvertraut werden.» Also wäre es doch kein sofort einsetzender, zufallsbestimmter Abbau neu aufgefalteter Proteine, keine Kinetik 1. Ordnung. Das hieße dann aber: Bevorzugter Abbau der erst später(!) destabilisierten und deformierten Proteinmoleküle. Und das würde auf eine Kinetik hinweisen, wie sie in Abbildung 1 (S. 11) zur Darstellung kommt – eine Kinetik, wie sie sich in allen Bereichen der Natur bei grundlegenden und anspruchsvollen Leistungen zeigt – bei Menschen, Tieren und Zellen, bei kompartimentierten Proteinen wie Hämoglobin und Rhodopsin (Abb. 2–6, S. 13–17).

Auch die bekannten, oft wiederholten und bestätigten Untersuchungen von Anfinsen [1973] belegen, dass Proteinmoleküle über eine hohe Stabilisierungskraft verfügen. Proteine, durch mechanische, thermische und chemische Alterationen entfaltet und «denaturiert», finden, wenn sie wieder in ein physiologisches Milieu verbracht werden, aus eigener Kraft mehr oder weniger schnell zu ihrer alten Konformation und Aktivität zurück. Hier erkennt man den fundamentalen Unterschied zwischen «feinst ersonnenen Lebensmolekülen» [Alberts et al., 1995] und «quasi-toten» Kleinmolekülen (Stoffwechselprodukte und Pharmaka). Kleinmoleküle werden dann auch nach stochastischem Muster ausgeschieden, nach einer Kinetik 1. Ordnung, wie in der Abbildung 8 (S. 19) zu sehen ist.

Ein Höchstmaß an proteinmolekularer Leistung wird erreicht durch initiale Stabilität der Proteine sowie durch präzise und bewahrende Auslese der strukturintakten und funktionstüchtigen Proteine.

5.3 Vulnerabilität der Proteinmoleküle

Neugefaltete Proteinmoleküle haben eine stabile Struktur, eine stabile Raumkonfiguration. Ihr inneres Gefüge ist aber flexibel, muss flexibel bleiben [Karplus und Mc Cammon, 1988]. Dadurch sind Proteine verletzlich. Diese Schäden summieren sich und tragen zur Alterung der Proteine bei. Die Peptidschlingen *rotieren* in einem Winkel von 20–40° milliardenmal pro Sekunde um ihre Längsachse [Karplus und Mc Cammon, 1988]. Enzymproteine *pulsieren* nach Maßgabe ihrer Wechselzahl 100- bis 100 000-mal pro Sekunde mit Konformationsänderungen im Pikometer- und Nanometerbereich. Sie *vibrieren* millionenfach pro Sekunde unter den thermodynamischen Kontaktstößen von Adenosintriphosphat und anderen Kleinmolekülen des Zytosols [Alberts et al., 1994]. Durch *reversible Phosphorylierung* (Einhängen und Aushängen von Phosphatmolekülen an den Aminosäuren Lysin, Tyrosin und Threonin) wird die Raumkonfiguration der Proteinmoleküle ständig verändert; Proteine werden je nach Bedarf aktiviert oder ruhig gestellt.

Diese Bewegungsvielfalt muss vom Molekül aufgefangen und koordiniert werden [Karplus und Mc Cammon, 1988]. Beschädigungen der Peptidschlingen durch Sauerstoffradikale oder durch Anbindung von Fremdmolekülen (Glukose, Pharmaka, exogene und endogene Toxika) stören diese Koordination. Polare Bindungen zwischen den einzelnen Peptidschlingen (verantwortlich für die Stabilität der Proteinmoleküle) werden gelöst und unter Umständen nicht wieder geschlossen. Dann lockert die Proteinstruktur auf; ihre Stabilität geht mehr und mehr verloren. Endgültige Destruktion und Dekonfiguration führen – unter Mitwirkung des Ubiquitin-Proteasom-Systems – zur raschen Zerlegung des Proteinmoleküls – so wie es Abbildung 1 (S. 11) darzustellen versucht.

Proteinmoleküle sind hohen Belastungen ausgesetzt. Die initiale Stabilität geht verloren. Die Funktion lässt nach.

5.4 Reparatur der Proteinmoleküle

Proteinmoleküle werden ständig alteriert, dekonfiguriert und damit destabilisiert. Sie werden aber von zelleigenen Systemen wieder restauriert. Sie werden wieder in Form gebracht und damit in Funktion gehalten – durch Chaperone, Chaperonine und spezielle Enzymkomplexe [Lindquist, 1986; Hartl, 1996; Hartl et al., 1992; Sies, 1986; Levine et al., 1996; Welch, 1992]. Viele Autoren sprechen von einer «Reparatur» der Proteine. Bei der DNA-Helix kommt es auf die korrekte Basenfolge an. Wird die Helix beschädigt, so wird das Teilstück ersetzt. Wir sprechen von DNA-Reparatur. Bei Proteinen kommt es auf die richtige räumliche Konfiguration, auf die richtige Konformation an. Wird ein Proteinmolekül deformiert (durch Wärme, Dehnung, Stressfaktoren und anderes), dann kann die korrekte Konformation durch so genannte Hitzeschockproteine (Stressproteine, Chaperone und Chaperonine) wiederhergestellt werden. Sie biegen und formen das Molekül zur nativen Konformation wieder zurecht [Hartl, 1996; Hartl et al., 1992; Welch, 1992]. Das wäre dann eine dem Proteinmolekül angemessene «Reparatur».

Auch diese Fähigkeit der Zelle, Schäden an den kostbaren Lebensmolekülen zu beseitigen, spricht für den Auslesecharakter im Proteinturnover und gegen den zufallsbestimmten, exponentiellen Abbaumodus. Denn man kann mit einer Wiederherstellung von Struktur und Funktion eher an flexiblen, noch einigermaßen intakten Proteinen rechnen, kaum an destruierten, denaturierten Proteinen. Man erkennt das Bemühen der Zelle, die Strukturqualität und die Funktionstüchtigkeit der Proteinmoleküle auf hohem Niveau zu halten (analog dazu die Repair-Leistung an der DNA-Helix). Argumente, die für die Plateaubildung in Abbildung 1 (S. 11) sprechen.

■ Proteinmoleküle werden repariert und in Form gehalten.

5.5 Alterung der Proteinmoleküle

De Duve weist 1986 noch einmal darauf hin, dass die Zelle ihre Bausteine, die Proteine, selbst verdaut: «Autophagie-Prozesse erhalten die Zelle jung und machen sie anpassungsfähig; dank des ständigen Umsatzes werden alte Zellbestandteile laufend durch neue ersetzt; die Zelle kommt dadurch dem Ideal ewiger Jugend ziemlich nahe.»

Genau das ist der Gedanke, den ich in dieser Arbeit vermitteln will: Anpassung ist Auslese – auch im proteinmolekularen Bereich! Um alt zu werden – davon spricht de Duve –, braucht es Zeit. Und in dieser Zeit summieren sich die Schäden. Glykierung vernetzt die Peptidschlingen. Toxische Substanzen, Stoffwechselmetabolite, Medikamente binden an die freien Valenzen der Proteinmoleküle. Sauerstoffradikale setzen Schäden. Wärmebewegungen sowie Verformungen durch Druck und Zug zerren am molekularen Strukturgefüge der Proteine. Proteine altern! Die Funktionsleistung lässt nach – bis das Proteinmolekül eben als alt, als endgültig destruiert erkannt und aus dem Verkehr gezogen wird [Sies, 1986]. Strukturintakte, funktionstüchtige Proteine werden ständig neu gebildet, aber nicht sofort abgebaut. Sie werden durch die Wegnahme der gealterten denaturierten Proteine ausgelesen.

■ Proteinmoleküle altern und werden abgebaut. Junge, strukturintakte Proteinmoleküle werden damit ausgelesen.

5.6 Abbau der Proteinmoleküle

Proteinchemiker weisen gelegentlich darauf hin, dass beschädigte, denaturierte Proteine bevorzugt abgebaut werden. Alberts und Mitarbeiter [1994] widmen in ihrem Buch dem «selektiven Proteinumsatz» ein ganzes Kapitel. Diese Darstellung wurde präzisiert in den Arbeiten von Jentsch und Schlenker [1995], die über eine «selektive Protein-Degradation» berichten. Selektiv wird hier als gezieltes Wegsortieren verstanden, als Wegnahme der denaturierten, der ausgedienten Proteinmoleküle. Entscheidend ist aber das Ergebnis, das wichtigste Kennzeichen eines jeden Ausleseprozesses: Es verbleiben die neu gebildeten, die strukturintakten, die funktionstüchtigen Proteine. Diesen wird gleichsam Platz geschaffen. [Jaenicke, siehe Geleitwort]. Nur so versteht die Evolutionsbiologie die Worte Selektion und Auslese. Darwin interpretierte den Begriff Auslese folgendermaßen [1859]:

■ «Unter natürlicher Auslese verstehe ich die Beibehaltung der vorteilhaften Abweichungen und die Eliminierung, die Verwerfung der nachteiligen Abweichungen.» [Darwin]

Die Zelle (das Ubiquitin-System, auch ein Protein) erkennt die Strukturdefekte am Proteinmolekül. Die äußere Schale des Proteinmoleküls (bestehend aus hydrophilen Aminosäuren) ist aufgelockert. Die hydrophoben Aminosäuren des Proteinkerns stülpen zur Oberfläche hin vor. Das Ubiquitin-System hängt Kleinproteine (E1, E2, E3) an diese Aminosäuren. Damit wird das Proteinmolekül auseinander gefaltet und im Proteasom (in einer Art Verdauungsschlauch) zerlegt. Die graphische Darstellung eines solchen selektiven Proteinabbaus würde der Kurve in Abbildung 1 gleichen, nicht der Zufallskurve in Abbildung 7.

Folgt man evolutionsbiologischen Vorstellungen, vor allem dem Konzept von Eigen [1987], so war Auslese schon in der frühen biomolekularen Welt vor 4 Milliarden Jahren das entscheidende Prinzip. Nukleinsäuren als Informationsträger und Peptide als agierende Partner wiesen Unterschiede in Leistung und Stabilität auf. Es waren die Faktoren Variation und Auslese, die die Entwicklung weitergetragen haben – bis zu dem heute optimierten und komplizierten Zusammenspiel von Legislative und Exekutive in jeder einzelnen Zelle (Gene und Proteine). Auslese wäre dann die für Ordnung, Anpassung und Weiterentwicklung zuständige Exekutive.

Der Proteinumsatz kann nur dann der Erhaltung von Struktur und Funktion dienen, wenn er dem Prinzip Auslese folgt. Keine Evolution ohne genetische Auslese; aber auch keine Evolution ohne Auslese auf proteinmolekularer Ebene.

5.7 Rezyklisierung der Aminosäuren

Viele Substanzen, die wir mit der Nahrung aufnehmen, werden im Körper mehrfach umgesetzt, in komplexe Strukturen eingebaut, dann ausgebaut, wieder eingebaut, bis zu 100-mal – etwa Mineralstoffe wie Eisen und Zink. Der Körper geht sparsam mit den angebotenen Stoffen um.

Unsere Nahrung enthält Proteine. Mit den Proteinen nehmen wir Aminosäuren auf. Auf sie kommt es an: etwa 10 nichtessentielle Aminosäuren, die von jeder Zelle auch selbst hergestellt werden können, und 10 essentielle Aminosäuren, die die Zelle nicht herstellen kann und die wir deshalb mit der Nahrung zuführen müssen.

Die Frage ist: Wie sparsam geht die Zelle mit Aminosäuren um? Werden sie – analog zu den Mineralstoffen – auch mehrfach für die Proteinsynthese genutzt? Werden sie rezykliert?

Wenn Proteinmoleküle im Proteasom zerlegt werden, fallen Einzelbausteine an – Peptide und dann Aminosäuren. Mit den Aminosäuren kann zweierlei geschehen: Sie werden entweder enzymatisch zerlegt, zu CO_2 , H_2O und NH_3 verstoffwechselt; oder sie werden rezykliert, das heißt sie werden von den vielen umliegenden Ribosomen in neue Proteine eingebaut. Ein schnelles Rückströmen in den extrazellulären Raum ist kaum möglich.

Die Rezyklisierung von Aminosäuren, speziell von essentiellen Aminosäuren, wird von vielen Proteinchemikern als geradezu selbstverständlich hingestellt, auch wenn der direkte experimentelle Nachweis bisher nicht gelungen sei. Aber schon Poole, Leighton und de Duve hatten 1969 in ihren Studien mit radioaktivem Leucin erklärt, sie müssten mit einer Rezyklisierung von erheblichem Ausmaß rechnen. Eine Bestätigung des Phänomens Rezyklisierung erfolgte bei Waterlow et al. [1978].

Für die Rezyklisierung von Aminosäuren sprechen auch klinisch-therapeutische Beobachtungen. Ich habe schwergewichtige Patienten bis zu 60 Tage fasten lassen – ohne Eiweißzufuhr und bei bestem Wohlbefinden. Nach einer begrenzten Zahl von Tagen sind nahezu alle zellulären Proteine mindestens einmal abgebaut, und bis zum Ende der Fastenperiode müssen die von jeder Zelle immer wieder benötigten Proteine mehrmals synthetisiert werden – aus Aminosäuren, die vorher beim Proteinabbau angefallen waren.

Unser Organismus setzt 10-mal mehr Proteine (Aminosäuren) um, als ihm mit der Nahrung zugeführt werden. Auch hier lautet der zwingende Schluss: Die beim Proteinabbau freiwerdenden Aminosäuren werden mehrfach rezykliert. Bei der Inkubation werden die Testamino­säuren in alle Proteinsorten der Leberzelle eingebaut. Nach Stunden oder Tagen werden sie beim Abbau der Proteine freigegeben, teils dann verstoffwechselt, teils von Ribosomen in neue, in andere Proteine eingebaut. Sie wandern von kurzlebigen zu langlebigen Proteinen, von langlebigen zu kurzlebigen Proteinen. Und sie werden auch immer wieder in neu synthetisierte Testproteine eingebaut – zu unterschiedlichen Zeitpunkten – bis die Testamino­säuren in den kurzen Zeitspannen zwischen Abbau und Neueinbau restlos verstoffwechselt worden sind. Die bisher praktizierten Markierungsmethoden sind völlig ungeeignet, Auskunft über den Abbaumodus von Proteinen zu geben und

präzise Angaben über die Halbwertszeiten der einzelnen Proteinsorten zu machen.

Aminosäuren, die der Körper für die ständige Erneuerung seiner Proteine benötigt, werden in der Zelle mehrfach wiederverwendet. Aminosäuren werden rezykliert.

Ein Rückblick

Poole, Leighton und de Duve hatten 1969 zeigen wollen, wie radiomarkierte Proteine in der Zelle abgebaut werden. Ihre Interpretation der exponentiellen Kurve (Abb. 7, S. 18) war: Proteine werden nach einem rein zufälligen Modus zerlegt. Durch weitere Untersuchungen anderer Autoren schienen sich dieser Abbaumodus und diese Interpretation immer wieder zu bestätigen: Überall fanden sich ein deutlicher oder angedeuteter exponentieller Kurvenverlauf und eine entsprechende Halbwertszeit. Die weitaus meisten Halbwertszeiten lagen zwischen 1 und 3 Tagen. Lange Listen wurden publiziert von Waterlow et al. [1978], von Rogers und Rechsteiner [1988a, 1988b], von Jennissen [1995]. Auf zwei Thesen legte man sich fest: 1. Die Lebensdauer von Proteinen ist unterschiedlich. 2. Proteine werden zufallsbestimmt abgebaut. Die Phänomene Auslese und Rezyklisierung wurden nicht mehr diskutiert. Offen blieb die Frage: Wer erkennt und wer bestimmt in der Zelle, welches Proteinmolekül aus welcher Proteinsorte (bei unterschiedlich codierter Lebenserwartung) zu einem bestimmten Zeitpunkt zerlegt werden soll? Jennissen gab 1995 seiner Arbeit den Titel «Ubiquitin und das Rätsel des intrazellulären Proteinabbaus».

Ich behaupte, das Rätsel wird bleiben, solange die Prinzipien Auslese und Rezyklisierung nicht akzeptiert und nicht in die Vorstellungen vom Proteinturnover eingebaut werden. Man geht diesen Fragen aus dem Weg. 1995 hat Bohley das «Schicksal der Proteine in Zellen» beschrieben. Er schildert aber nur die in Sekunden oder wenigen Minuten ablaufenden Aufbau- und Abbauvorgänge. Über den «Schicksalsweg» der Proteine [Bohley], über die tausendfach längere Zeitspanne zwischen Nativfaltung und Auseinanderfaltung wurde nichts gesagt. Und gerade über diese «Funktionszeit», über diese «Arbeitszeit» der Proteine möchte der therapeutisch tätige Kliniker Näheres erfahren. Auf diese Zeitspanne richtet sich das besondere Interesse meiner eigenen Überlegungen.

Ich habe viele Biochemiker aufgesucht. Immer wieder kam die Anforderung, Grundlagenarbeiten aus den 1970er Jahren zu studieren; dort fände sich der «hundertfache Beweis» für den stochastischen Charakter des Proteinabbaus [Bohley]. Diese Arbeiten hatte ich gedreht und gewendet, hatte aber nichts Neues gefunden. Ein Beispiel: Die empfohlene zusammenfassende Darstellung über den Proteinturnover von Waterlow et al. [1978]. Bei 800 Seiten auf nur 2 Seiten die «Life-span-Kinetik», die Zeitspanne zwischen Synthese und Abbau. Nur zwei Proteine wurden angeführt: der Blutfarbstoff Hämoglobin in Erythrozyten und der Sehpurpur Rhodopsin in freier Lösung. Und gerade bei diesen beiden Proteinen hatte sich ein auslesender Abbaumodus gefunden (Abb. 5, S. 16, und Abb. 6, S. 17).

Ich bin oft gefragt worden, warum nur Hämoglobin und Rhodopsin diesen auslesetypischen Lebenslauf zeigen – nicht die anderen Proteine. Hier die Erklärung: Hämoglobin wird im Knochenmark synthetisiert, aber weitab vom Knochenmark in Milzzellen zerlegt. Rhodopsin wird in Photorezeptorzellen, in den Zapfen aufgebaut, aber außerhalb der Zapfen von Pigmentzellen verstoffwechselt. An diesen Abbaustellen stehen keine Ribosomen bereit, die aus den anfallenden Aminosäuren neues Hämoglobin bzw. Rhodopsin synthetisieren könnten. Hier gibt es also keine Rezyklisierung! Und ohne Rezyklisierung kommt jetzt das Kernphänomen im Proteinturnover, der Auslesemodus zur Darstellung (Abb. 5, S. 16, und Abb. 6, S. 17).

5.8 Ökonomie des Proteinumsatzes

Seit Milliarden Jahren ist festgelegt, wie in der DNA-Helix vier Basen zu langkettigen Genen verknüpft werden. 35 000 Gene codieren beim Menschen für 35 000 verschiedene Proteine. Nach ihrer Synthese und Faltung sind die Proteinmoleküle strukturintakt, funktionstüchtig, vor allem stabil. Aufkommende Schäden werden beseitigt. Ein abrupter, initialer Abbau auch intakter Proteine wäre sehr unökonomisch. Doch allenthalben hatte man die These vom zufallsbestimmten Abbau der Proteine übernommen und ermittelte mit radioaktiven Markern im semilogarithmischen Koordinatensystem meist nur noch die Halbwertszeiten. Halbwertszeit heißt aber nicht unbedingt Zufallskinetik – wie etwa in der Pharmakochemie (Abb. 8, S. 19). Halbwertszeit entspricht dem Begriff «mittlere Lebenserwartung». Und die mittlere Lebenserwartung in biologischen Systemen

(bei Menschen, Tieren, Zellen, Proteinen) ist an eine Auslesekinetik gekoppelt (Abb. 2–6, S. 13–17).

Im Naturgeschehen hat Ökonomie höchste Priorität. Wo wir diese Ökonomie nicht zu erkennen glauben, da haben wir das verflochtene Gesamtgeschehen nicht verstanden. Wir haben entweder nicht richtig gemessen oder wir haben die Zusammenhänge nicht richtig durchdacht. Unökonomisch arbeitende Systeme werden von der Natur immer verworfen; sie werden ausgemerzt [de Duve, 1995]. Auslese ist Ausdruck dieser Ökonomie! Denn Auslese bedeutet sparsames Umgehen mit den neu synthetisierten, funktionstüchtigen Lebensmolekülen, mit diesen «Werkzeugen der Evolution». Auch die Rezyklisierung von Aminosäuren spricht für die hohe Ökonomie im Proteinumsatz.

Die Natur sucht die Leistung jeder Zelle, die Leistung aller zellulären Systeme, durch ständigen Abbau und Wiederaufbau der Proteine und durch sorgfältige Auslese strukturintakter, funktionstüchtiger Proteine so effizient wie möglich zu halten.

6 Lebensgeschichte der Proteinmoleküle

6.1 Auslese und Anpassung im Proteinturnover

Was hält uns gesund? Was hält uns am Leben? Meine Antwort 1963 schien logisch und überzeugend. Auslese hat das Leben auf unserer Erde zu dem werden lassen, was wir heute in seiner unermesslichen Vielfalt bewundern können. Wir selbst sind Ergebnis dieser Evolution. Wenn unser Leben nun 80 Jahre andauern soll, dann muss Auslese – das war meine Überzeugung – auch in uns wirksam sein. Und wo sollte dieses Prinzip Auslese zu finden sein? Die Antwort konnte nur heißen: in der Zelle, und zwar in jeder Zelle, in allen Zellen eines jeden Funktionssystems. Hier aber nicht in den genetischen Strukturen, denn Gene sind passiv. Sie können sich im Individualleben nicht mehr «anpassen». Sie evolvieren nicht mehr. Auslese kann nur im rasanten Turnover der Proteine zu finden sein. Nur hier, im proteinmolekularen Bereich einer jeden Zelle ist Anpassung an die unzähligen Aufgaben des täglichen Lebens möglich. Und Anpassung, sagt die Biologie, wird möglich durch Auslese.

Die folgenden Abbildungen sollen einen Einblick in die Wunderwelt des Proteinturnovers vermitteln. Diese sichtbar gemachten Wunder sollen davon überzeugen, dass das Prinzip Auslese hier zu suchen ist und dass nur der Proteinturnover erklären kann, warum wir am Leben bleiben, was uns gesund hält und was uns gegebenenfalls auch wieder gesund werden lässt. Proteine leben und haben als die Akteure des Lebens eine eigene Lebensgeschichte. Proteine werden von der Zelle, von der Natur anders behandelt als die quasi-toten Moleküle, die wir als Fremdstoffe und Abfallstoffe aus unserem Körper (nach relativ einfachen chemischen Gesetzen) herausfließen lassen.

6.2 Komplexität des Proteinturnovers

Abbildung 10 (S. 26) bringt die schematische Darstellung einer Zelle und ihrer Organellen (der kleinen Zellorgane). Die Organellen füllen 50% des Zellraumes aus. Zwischen ihnen befindet sich das Zellwasser, das Zytosol, das Zytoplasma, gefüllt mit Proteinen, Nährstoffen und Abbauprodukten. Die Organellen dienen ausschließlich dem Proteinturnover, also der Synthese, der Reparatur, dem Abbau und der erneuten Synthese von Proteinen. Ihre Wand besteht aus Proteinen und Lipiden; der Innenraum ist mit Proteinen gefüllt. Organellen teilen und vermehren sich, werden von Proteinen repariert, später abgebaut und metabolisiert. Welche Aufgaben diese Organellen haben, ist dem nachfolgenden Text, den Abbildungen und den Legenden zu entnehmen. Vieles muss außer Betracht bleiben. Ich bringe nur das, was der Leser wissen sollte, um meinen Überlegungen und Argumentationen folgen zu können.

Das Programm zur Synthese von Proteinen wird an der DNA-Helix im Zellkern abgelesen. Ribonukleinsäuren (RNA) fließen durch Kernporen ins Zytoplasma und geben die codierte Meldung an die Ribosomen weiter. Ribosomen sind die Synthesefabriken für Proteine (die schwarzen Punkte, großenteils in der Wand des Endoplasmatischen Retikulums verankert; 5 Millionen in einer Leberzelle). Die von Ribosomen produzierten Proteinketten werden ins Innere des Endoplasmatischen Schlauchsystems gegeben, dort weiter präpariert, konfiguriert, auf ihre jeweilige Aufgabe vorbereitet und dann ins Zytosol entlassen. Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle; eine Leberzelle enthält etwa 2000 Mitochondrien. Sie liefern den Proteinen die notwendige Energie in Form von Adenosintriphosphat (aus der stillen Verbrennung von Zucker und Fettsäuren mit Sauerstoff). Proteasome (etwa 100 000 pro Leberzelle) sind Verdauungsschläuche; sie zerlegen gealterte und unbrauchbare Proteine in ihre Teilbausteine. Lysosome verdauen das Grobe: Membranen, Fremdpartikel, ganze Mitochondrien. Peroxisome zerlegen anfallendes toxisches Wasserstoffsuperoxid in H_2O und O_2 .

Abbildung 11 (S. 27) zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme einer Leberzelle. Was Abbildung 10 schematisch gezeigt hat, ist in Abbildung 11 elektronenmikroskopisch, quasi «in natura» zu sehen. Oben rechts befindet sich der Zellkern. Die Schlingen der DNA-Doppelhelix sind mit dieser Technik nicht kenntlich zu machen. Die DNA-Helix ist einen Meter lang, ihr Durchmesser beträgt 2-millionstel Millimeter. Würde man

sie 10 Millimeter dick machen, so dick wie einen Kugelschreiber, und sie entsprechend verlängern, dann reichte diese Schnur, 10 000 Kilometer lang, vom Nordpol bis zum Äquator.

Die schmalen Schläuche des Endoplasmatischen Retikulums werden wegen der vielen aufgesetzten Ribosomen als rauhes Endoplasmatisches Retikulum bezeichnet. Ribosome gruppieren sich als Polysome auch im freien Zytosol. Darüber hinaus sind Mitochondrien und Peroxisome erkennbar. Weitere Organellen sind nicht zur Abbildung gekommen.

Der Gesamteindruck: ein Hexenkessel, ein Zauberkessel. Proteine werden auf- und abgebaut. In jeder Sekunde werden 10 000–20 000 neue Proteine an der DNA-Helix dieser Zelle abgelesen. In einer Leberzelle kommen 5–10 Milliarden Proteinmoleküle ihren vielfältigen Aufgaben nach. Wieder sorgen Proteine dafür, dass alles bereit gestellt wird, was Proteine für ihre Arbeit brauchen.

Die Struktur der DNA-Spirale ist jedem Leser bekannt. In Abbildung 12 (S. 43) habe ich den Werdegang vom Gen zum Protein noch detaillierter dargestellt. Die RNA-Polymerasen-Proteine wandern in knappen Abständen über die DNA-Doppelhelix, lösen kurzfristig die Bindung zwischen den Basen auf und lesen die Basenfolge von einem der beiden Stränge ab (Transkription). Wegen der strengen Komplementarität der Basen zueinander genügt das, um diesen Genabschnitt zu identifizieren. Noch im Kern wird diese einsträngige RNA-Kette von Proteinen zerschnitten. Nicht-codierende Teile (Introns) werden verworfen; codierende Teile (Exons) werden von Proteinen wieder zusammengefügt (Spleißen). Die jetzt verkürzte RNA-Kette schwimmt aus dem Kern ins Zytoplasma. Hier lesen Ribosome (die Proteinfabriken) die RNA-Kette ab, übersetzen die Ribonukleinsäuren in Aminosäuren (Translation) und knüpfen Hunderte und Tausende dieser Aminosäuren in ganz bestimmter Reihenfolge aneinander (Polypeptide). Diese immer länger werdenden Aminosäureketten lösen sich vom Ribosom und falten sich mit Unterstützung von Faltungshelfern (auch Proteine) zu meist spiralförmigen Schlingen auf. Alles knäuelnd sich zu einem fest gefügten Proteinmolekül zusammen (Synthese).

Als Beispiel diene das Computerbild eines Proteins, der Mangan-Superoxid-Dismutase (Abb. 13, S. 44): Tausende Aminosäuren, und vier Manganatome im Kern des Moleküls. Die Mangan-Superoxid-Dismutase ist ein von jeder Zelle produziertes Protein, das aggressive Sauerstoffradikale

abfängt. Wie viele dieser Proteine pro Zelle es gibt, ist nicht genau bekannt; in jeder Leberzelle bei grober Schätzung zwischen 5000 und 10 000 Exemplare.

Abbildung 14 (S. 45) zeigt ein so genanntes Proteasom zum Abbau, zur Verdauung gealterter denaturierter Proteine; hier bei einem Einzeller, bei der Hefezelle. Beim Menschen ist dieses Proteasom wesentlich größer, vor allem länger, jeweils 10 000–20 000 Aminosäuren, innen mit Proteasen, mit Protein spaltenden Enzymen ausgekleidet. Jede Leberzelle enthält etwa 100 000 Exemplare dieser mächtigen Verdauungsmaschinen: Ein Ring, ein Schlauch; oben werden die vom Ubiquitin-System entfalteten Proteinschlingen eingefädelt; unten fallen die Einzelbausteine heraus, Peptide und Aminosäuren.

Abbildung 15 (S. 46) zeigt die physiologische Regulierung der Proteinaktivitäten. Die Zelle hat drei Möglichkeiten, die Aktivität einzelner oder mehrerer Proteingruppen zu erhöhen oder zu reduzieren.

1. Steuerung über die Proteinsynthese (Abb. 15, links): Transkriptionsproteine blockieren die Ablesung des Gens oder geben den RNA-Polymerasen den Weg zur Ablesung frei.
2. Steuerung über den Proteinabbau (Abb. 15, rechts): Beschleunigter Abbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System, wenn Proteine nicht mehr in der bisherigen Menge benötigt werden.
3. Steuerung der proteinmolekularen Aktivität durch «reversible Phosphorylierung» (Abb. 15, Mitte). Adenosintriphosphate liefern Phosphatmoleküle an. Kinasen hängen Phosphate in die Proteinmoleküle ein, Phosphatasen nehmen sie wieder weg. Dadurch wird die räumliche Konfiguration der Proteinmoleküle, auch der regulatorischen Zentren verändert. Die Aktivität der Proteine wird erhöht oder verringert, wenn nötig sehr feinstufig (die weißen, nach oben und unten gerichteten Pfeile).

Die Zelle verfügt also über eine Vielzahl von Möglichkeiten, um eine geregelte Größe – etwa den Kalziumspiegel oder den Glukosespiegel – auf dem für die Zelle dienlichen Niveau zu halten.

In Abbildung 16 (S. 47) sind auf der linken Seite diejenigen Einflüsse schematisch zusammengefasst, die zur Alterung der Proteine beitragen.

Fortsetzung S. 48

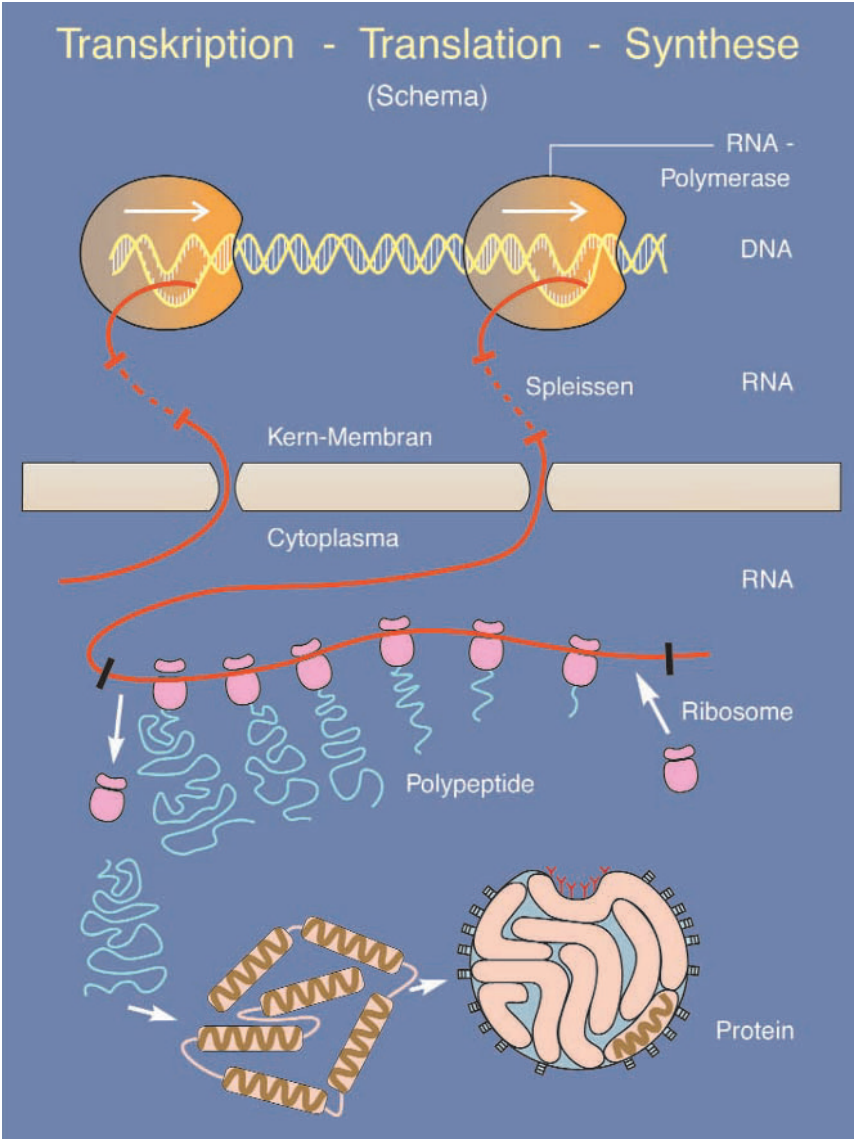


Abb. 12. Transkription, Translation und Synthese.

Mangan - Superoxid - Dismutase

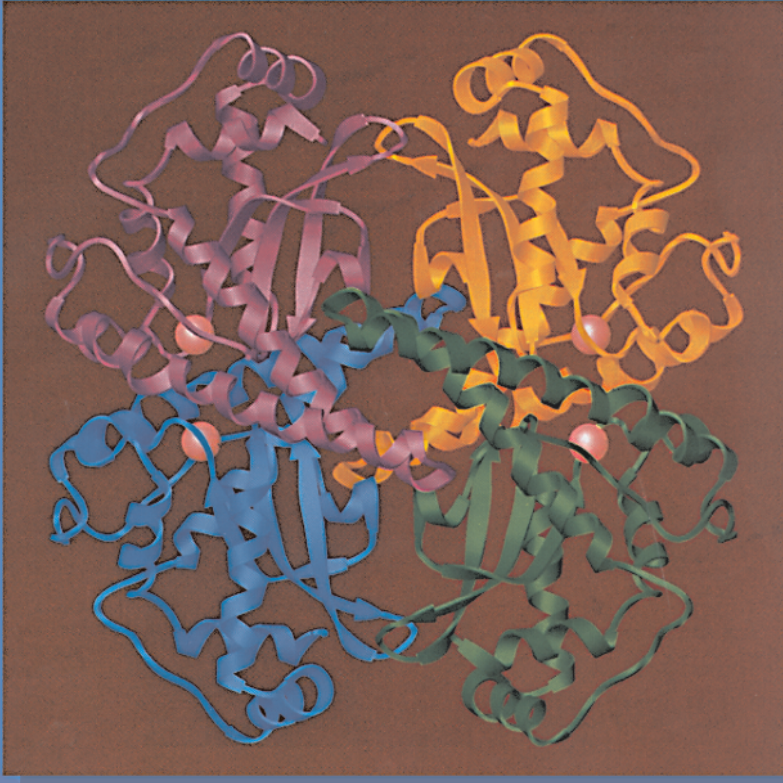


Abb. 13. Computerbild der Mangan-Superoxid-Dismutase. Ein Radikalfänger. Die 4 rosa Kugeln zeigen die Lage der Mangan-Atome.

Proteasom der Bäckerhefe

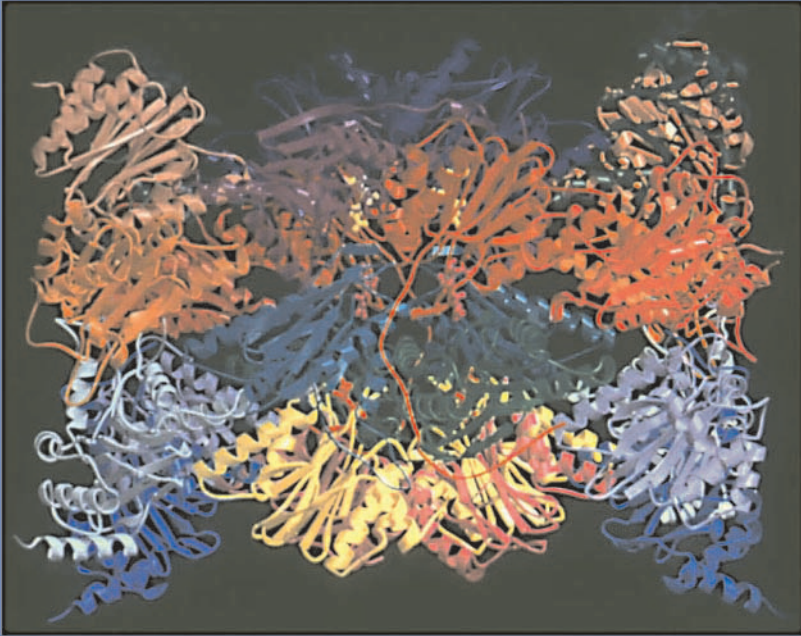


Abb. 14. Computerdarstellung eines Proteasoms der Bäckerhefe – eines Proteinsystems, das Proteine in Peptide und Aminosäuren zerlegt.

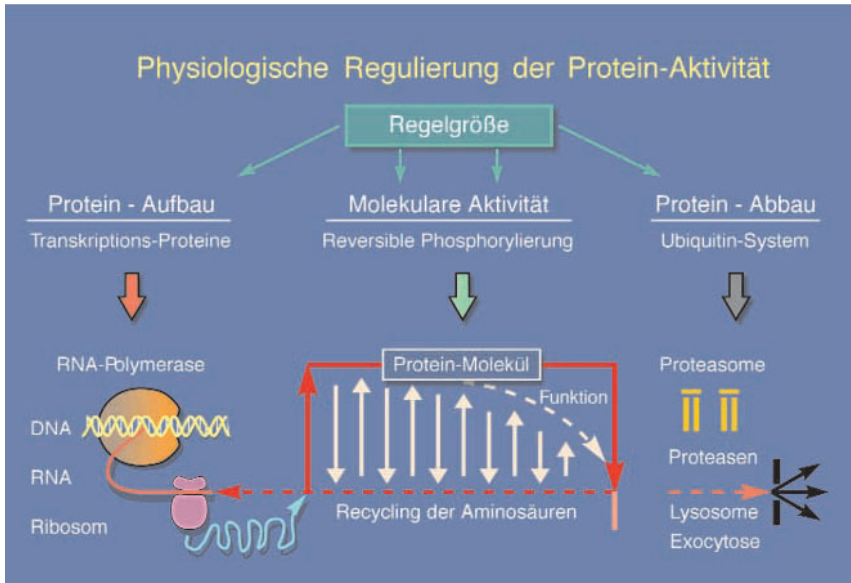
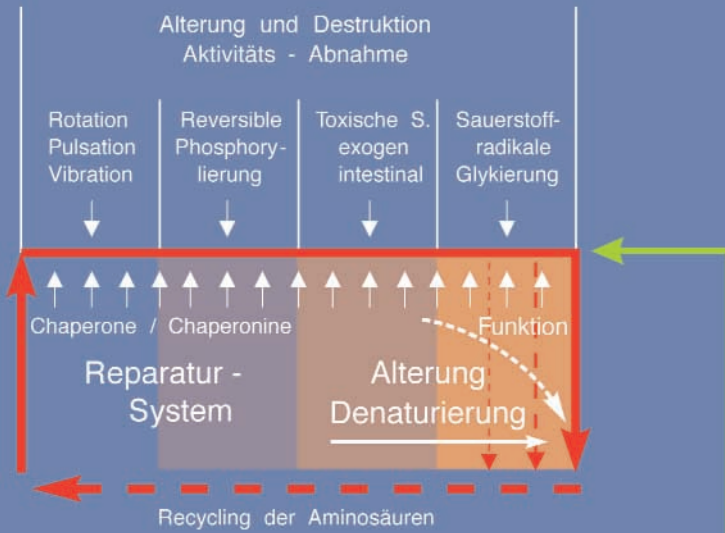


Abb. 15. Zusammenfassende Darstellung der physiologischen Regulierungsmöglichkeiten von Proteinaktivitäten. Links unten sind Transkription, Translation und Synthese knapp zusammengestellt. Darauf folgt die «Lebensstrecke» des Proteinmoleküls mit später nachlassender Funktionsleistung. Schließlich erfolgen Abbau und Zerlegung in Proteasomen durch Proteasen sowie die Wiederverwendung (Rezyklisierung) der Aminosäuren in Ribosomen (die gestrichelte Linie unten nach links).

Abb. 16. Alterung und Abbau der Proteine. Links oben die Umstände und Einflüsse, die zur fortschreitenden Destruktion der Proteinmoleküle führen. Darunter die Reparatursysteme, die aber die endgültige Denaturierung nicht aufhalten können. Im grünen Feld rechts die ständig wirkenden physiologischen Einflüsse, und in der senkrechten Reihe rechts außen die daraus abgeleiteten physiologisch-therapeutischen Maßnahmen. (S. Text S. 42, 48, 67f.)

Alterung der Proteine



„Therapeutischer Abbau“

Einflüsse →	Physio-Therapie
Kälte Wärme	Hydro-Therapie Wärme-Therapie
Druck - Zug Deformierung	Massage-Therapie Bewegungs-Therapie
Nahrung Hunger	Diätetische Therapie Fasten-Therapie
Licht Reizung	Licht-Therapie Reiz-Therapie
Denken Fühlen	Geistige Orientierung Seelische Orientierung

Proteinmoleküle sind nach ihrer Synthese, nach ihrer Auffaltung zunächst stabil (die waagerechte rote Linie); sie sind aber vielen Belastungen unterworfen (Mitte oben). Rotation, Pulsation und Vibration zerren an den inneren Binde- und Haltevorrichtungen (s. Kap. 5.3, S. 31). Auch die reversible Phosphorylierung führt zu erheblichen Konformationsänderungen. Bindungen zwischen den Peptidschlingen werden gelöst und wieder geschlossen, bleiben aber immer häufiger offen. Sauerstoffradikale beschädigen Peptidketten. Glukosemoleküle vernetzen die Peptidschlingen (Glykierung). Toxische Substanzen, die mit der Nahrung oder mit der Atemluft aufgenommen werden oder im Gastrointestinaltrakt entstanden sind, binden an Proteine und verändern die für ihre Funktion so wichtige räumliche Konfiguration. Die Schäden summieren sich. Die physiologische Raumstruktur geht mehr und mehr verloren. Das Proteinmolekül altert. Chaperone und Chaperonine reparieren zwar (Mitte unten); aber die endgültige Denaturierung ist nicht aufzuhalten. Das Proteinmolekül wird vom Ubiquitin-System als destruiert erkannt und im Proteasom blitzartig abgebaut (der rote Pfeil nach unten).

Schädigende Einflüsse treffen die Proteinmoleküle zufällig und unterschiedslos! Chemikalien aus unserer Umwelt (Zigaretten, Alkohol, Nahrungszusätze), Substanzen des körpereigenen Stoffwechsels (bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder intestinaler Intoxikation), bei hohem Anfall von Sauerstoffradikalen (im Experiment, bei hohen Temperaturen, bei Entzündungen, bei Funktionsexzessen). Dann «lahmen» die Aktivitäten der Proteine auf allen Ebenen. Die Proteinsynthese liefert Proteinmoleküle, die nicht mehr zu funktionstüchtigen Tertiärstrukturen aufgefaltet werden können. Lädierte Proteinmoleküle werden nicht mehr als lädiert erkannt, werden nicht mehr abgebaut und rezykliert, sondern bleiben funktionslos in der Zelle liegen. Bis zu 50% der Zellproteine – zeigt das Experiment – sind außer Betrieb. Sie behindern all die Aufgaben, denen die Zelle nachzukommen hätte (siehe Geleitwort von Prof. Jaenicke). Es ergibt sich das Bild der Zelldegeneration, wie es von der allgemeinen Pathologie beschrieben worden ist [Letterer, 1959]. Die Zelle stirbt.

7

Proteine – die Werkzeuge des Lebens

In jeder der 100 Billionen Zellen unseres Körpers sind Proteine am Werk. 100 000–150 000 verschiedene Proteinsorten kommen 100 000–150 000 verschiedenen Aufgaben nach. Um nur einige zu nennen: die Verdopplung der DNA-Helix, das Ablesen der DNA-Helix, die Synthese der Proteine in Ribosomen. Weitere Aufgaben: die unzähligen und unterschiedlichsten Kopplungs- und Entkopplungsvorgänge beim «Wechsel der Stoffe». Tausende Rezeptoren nehmen in der Zellwand Meldungen entgegen. Proteine steuern den Einstrom von Mineralien und Nährsubstanzen in die Zelle. Schließlich der Abbau in Proteasomen und Lysosomen; alles von Regulationsproteinen gesteuert; alles äußerst komplizierte Prozesse.

Man kann sagen, Proteine stellen Proteine her. Proteine garantieren den optimalen Proteinbestand in jeder Zelle. Proteine sichern der Zelle die Anpassung an die wechselnden Aufgaben. Proteine sichern das Leben jeder Zelle. Alberts und Mitarbeiter [1994; dt. 1995] formulieren: «Aus chemischer Sicht sind Proteine die feinst-ersonnenen Moleküle, die man kennt.» Eigentlich kann man gar nicht von «Molekülen» im üblichen Sinne sprechen. Proteine sind mehr. Nach Monod und Eigen sind sichere Kriterien für lebende Systeme: Genetische Programmierung (die haben wir bei Proteinen); spezifische Leistung (steht außer Zweifel); Energiezufuhr (durch reversible Phosphorylierung); Abbau und Wiederaufbau (wie dargestellt). Proteine erfüllen diese vier Bedingungen. Auch Proteine leben, muss man sagen. Neuerdings gibt es eine Proteom-Biologie, eine Biologie der Proteine.

Und wir müssen bedenken, nur Proteine sind im Erbmaterial verschlüsselt, keine anderen Moleküle, keine anderen Nachrichten – soweit wir heute wissen. Und das seit Milliarden von Jahren in der gesamten Natur, im

Bakterium wie im Menschen, in der Pflanze wie in jedem Tier. Erst durch ihre Arbeit entstehen die übrigen Zellbausteine. Die Bausteine werden zusammengesetzt und ergeben die funktionsfähige Zelle. Es sind Proteine, die die Vorstufen und endgültigen Strukturelemente des parazellulären Raumes produzieren (kollagene und elastische Fasern, Sehnen, Knochen, Knorpel usw.).

Gene und Proteine sind «Lebens-Moleküle» [Sitte, 1988]. Gene sind aber passiv. Sie lassen ihre Informationen nur ablesen, eben wieder von Proteinen. Ununterbrochen werden in jeder Zelle neue Proteine gebildet; in jedem Körper in jeder Sekunde etwa 500 Billionen Proteinmoleküle. In jeder Sekunde so viele Proteine, wie Sekunden seit dem Urknall vergangen sind, seit 15 Milliarden Jahren. In jeder Sekunde! In jedem von uns!

Das beschädigte und gealterte Genom, die DNA-Spirale, wird erst zerlegt, wenn die Zelle stirbt. Und die Zelle stirbt, wenn die Proteine ihren Aufgaben nicht mehr nachkommen. Diesen natürlichen, genetisch programmierten Abbau von gealterten Zellen (z.B. von Leberzellen, Nierenzellen, Mesenchymzellen) nennt man Apoptose. Auch diese Apoptose ist ein typischer Ausleseprozess (s. Kap. 9, S. 56). Zellen, die nur einmal im Leben gebildet werden und 80 Jahre lang durchhalten müssen – Herzmuskelzellen, Hirnzellen, Nervenzellen, Muskelzellen – tauschen 10 000-mal ihre alten Proteine gegen neue Proteine aus. In Milliarden Jahren hat sich diese Zusammenarbeit von informierenden Genen und aktiv tätigen Proteinen entwickelt.

Proteine sind die Werkzeuge der Evolution; sind die Werkzeuge des Lebens. Die Natur wirft diese «Lebens-Moleküle» nach ihrer Synthese nicht un-ausgelesen wieder weg. Proteine lesen strukturgesunde, funktionstüchtige Proteine aus.

Nicht der Zufall bestimmt, welche Proteine abgebaut werden und welche nicht, sondern Proteine, z.B. Entsorgungssysteme wie das Ubiquitin-System, erkennen selbst, was geeignet, was nicht mehr geeignet ist, was erhalten, was zerlegt werden soll.

An die bessere molekulare Qualität der Zelle knüpft sich dann die bessere Funktionsqualität der Zelle. Die Natur hält, durch Auslese, die Leistung einer jeden Zelle auf hohem Niveau – die Leistung der Hirnzelle, der Herzmuskelzelle, der Leberzelle. Jede einzelne Zelle wird in die Lage versetzt, das zu tun, was ihr von der DNA-Informationszentrale oder durch nervale, hormonale und andere Meldungen an Aufgaben zugewiesen wird. Sie kann jetzt das leisten, was sie als kleine Einheit in einem großen Zellverbund an Aufgaben zu übernehmen hat. Dementsprechend gilt: Ein Organsystem, ein Regulationssystem, ist auf die molekulare Integrität aller Teilelemente angewiesen, auf die Funktionsqualität jeder einzelnen Zelle.

8

Neuinterpretation des proteinmolekularen Umsatzes

Die Argumente, die für den Auslesemodus im Proteinturnover sprechen, habe ich in Kapitel 5, 6 und 7 vorgetragen. Nichts deutet auf einen zufallsbestimmten Abbaumodus hin. Dennoch wurde mir am Schluss vieler Diskussionen immer wieder ein «Beweis» für den stochastischen, zufallsbestimmten Abbau der Proteine vorgehalten. Es hieß, die «klassischen» Arbeiten von Poole, Leighton und de Duve [1969] und von Poole [1971] zeigten eindeutig eine Eliminationskinetik 1. Ordnung (vgl. Abb. 7, S. 18), und diese stochastische Eliminationskinetik sei durch weitere biochemische Untersuchungen immer wieder bestätigt worden.

An der Richtigkeit der Messwerte habe ich keinen Zweifel, aber die Interpretation der Kurven ist falsch. Die Natur wirft diese Lebensmoleküle nach ihrer Synthese nicht unausgelesen wieder weg. Ein zufallsbestimmter Abbaumodus wäre unökonomisch, wäre von der Evolution unnachlässig ausgegessen worden. Leben – so wie wir es um uns herum bewundern können – wäre gar nicht möglich gewesen.

Drei Fakten sind es, die in einem Konzept des Proteinabbaus miteinander verknüpft werden müssen (vgl. Abb. 17, S. 53).

1. Der Proteinturnover folgt dem Prinzip *Auslese* – symbolisiert durch die gleich bleibend hohen hellen Säulen (zeichnerisch modifiziert im kleinen Feld oben rechts). Die Synthesen von Proteinmolekülen einer bestimmten Proteinsorte folgen im Abstand von wenigen Sekunden oder Minuten – hier einzelne Gruppen im Abstand von 2 Tagen. Der gleich bleibende Bestand an diesen Proteinen ist gesichert.

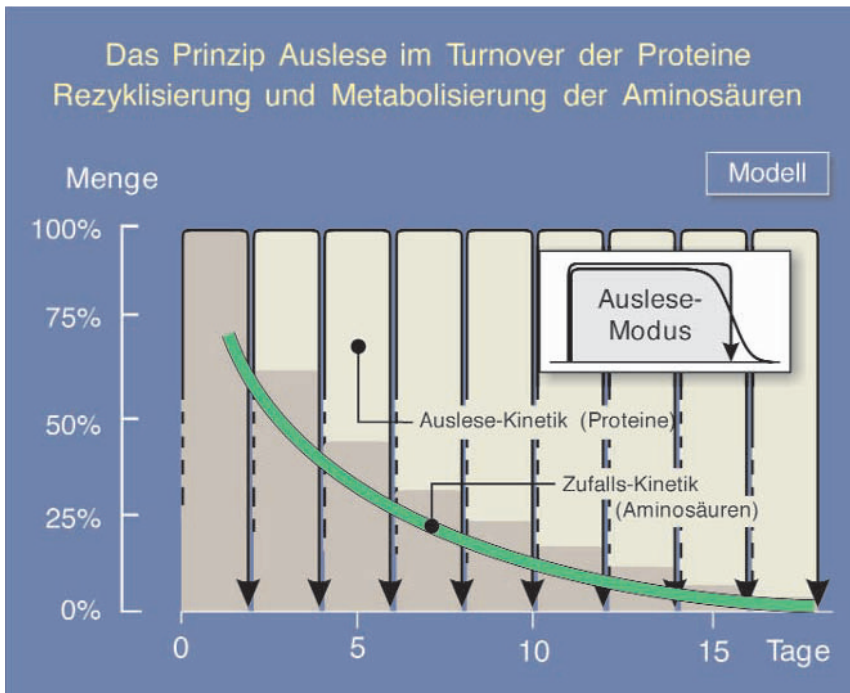


Abb. 17. Der postulierte Auslesemodus des Proteinturnovers, rechts oben vereinfacht als Rechteck gezeichnet. Aufbau und Abbau der Proteine als hohe Säulen – dargestellt an kleinen Einzelkohorten. Die Testaminoazide werden nach Abbau der Proteine teils rezyklisiert, teils metabolisiert. Durch die Metabolisierung wird die Menge der zur Verfügung stehenden Testaminoazide kleiner und kleiner (grüne Kurve). Damit verringert sich die Menge der markierten Proteine (dunkel schattiert). Es sind Proteine, die eben nicht zu Beginn der Untersuchung, sondern erst später synthetisiert und dann erst markiert worden waren. Der exponentielle Charakter dieser Kurve beweist nicht, dass Proteine nach einer Kinetik 1. Ordnung abgebaut würden.

2. Die Bausteine der Proteine, die Aminosäuren, auch die radioaktiven Testaminosäuren, werden beim Abbau der Proteine von den Proteasomen ins zytosolische Plasma ausgeschüttet. Hier wird ein Teil dieser Aminosäuren (10–20%) *metabolisiert*, nach einer Kinetik 1. Ordnung zerlegt – analog der grünen Kurve. Die Endprodukte (z.B. von Leucin: CO_2 , H_2O , NH_3) werden von der Zelle ausgeschieden.
3. Die nicht metabolisierten Aminosäuren (80–90%) werden von Ribosomen wieder in Proteine eingebaut: Aminosäuren werden *mehrfach rezykliert*, 5- bis etwa 10-mal. Die Menge der für den Wiedereinbau zur Verfügung stehenden radioaktiven Aminosäuren wird kleiner und kleiner, entsprechend einer Kinetik 1. Ordnung (siehe Punkt 2). Damit nimmt die Menge der durch radioaktive Aminosäuren neu markierten Proteine ab – ebenfalls nach einer Kinetik 1. Ordnung (die dunkel getönten unteren Säulenabschnitte).

Die in Proteine wieder eingebauten Aminosäuren werden der zytosolischen Metabolisierung quasi entzogen. Sie werden in diesen Proteinen für längere Zeit festgehalten: Zum Beispiel in Katalase 1 Tag, in Aldolase 3 Tage, in Arginase 5 Tage (sofern man mit diesen Halbwertszeiten noch arbeiten kann). Von der Lebensdauer der neu markierten Proteine hängt ab, wie lange es braucht, bis die Testaminosäuren in den kurzen zytosolischen Phasen (zwischen Freigabe aus Proteasomen und Wiedereinbau in neue Proteine) restlos verstoffwechselt sind. Man misst also die Eliminationszeit der Aminosäuren und erhält damit ein relatives Maß für die Lebensdauer der untersuchten Proteinsorte. Poole [1971] hatte mit einer hoch angereicherten Katalaselösung experimentiert. Das Ergebnis war dann auch eine Kinetik 1. Ordnung (Abb. 7, S. 18). Die Unterschiede der ermittelten Halbwertszeiten sind ein vager Anhalt für Unterschiede der mittleren Lebensdauer von Proteinen. Die Gerade und die Kurve in Abbildung 7 besagen jedenfalls nicht, dass Proteine nach einem Zufallsmodus abgebaut werden. Die Messdaten in Abbildung 7 sind zwar richtig, aber falsch interpretiert.

Es wird den Leser überraschen: Akzeptiert man den von mir postulierten Auslesemodus im Proteinturnover, so ergibt sich auch hier ein Messergebnis, das nach Zufall aussieht, aber eben auch nur aussieht! Diesen Kurventypus (semilogarithmisch eine Gerade) haben viele Untersucher in den letzten 30 Jahren gefunden – von Poole et al. [1969] bis Nissler et al. [1999]. Man hat die Metabolisierung und die Rezyklisierung der beim Proteinabbau anfallenden Aminosäuren gelegentlich zwar erwähnt, aber nicht detailliert in

Rechnung gestellt. Und es waren gerade diese zeichnerischen Ergebnisse, die immer wieder als «Beweis» für den zufallsgeprägten Abbau der Proteine vorgelegt wurden. Für einen zufallsbestimmten Abbau der Proteine gibt es aber kein einziges Indiz.

■ Alle Argumente und alle experimentellen Befunde sprechen für die Auslesekinetik im Proteinturnover!

Kritik muss ich an dem Begriff «selektiver Proteinabbau» üben [Alberts et al., 1994]. Die gealterten und destruierten Proteine werden verworfen, nicht selektiert. Selektiert, ausgelesen, werden die neu synthetisierten, die strukturiert intakten, die noch leistungstüchtigen Proteine. Nur so wurden die Begriffe Selektion und Auslese von Darwin, von Mayr, von Dobzhansky und vielen anderen Evolutionsbiologen verstanden (siehe die Interpretation durch Darwin, S. 33). Bei dieser Interpretation sollten wir bleiben. Die grüne Kurve in Abbildung 17 (S. 53) wie auch die Gerade und die Kurve in Abbildung 7 (S. 18) zeigen nur die Elimination der radioaktiven Aminosäuren. Sie geben keine Auskunft über den Abbau derjenigen Proteine, die bei der Inkubation mit radioaktiven Aminosäuren markiert worden waren.

■ Die dogmatisierte These vom stochastischen, zufallsbestimmten Abbau der Proteine ist falsch. Der Proteinturnover folgt dem Prinzip Auslese. Das ist der entscheidende Baustein im wissenschaftlichen Fundament einer naturgemäßen Therapeutik.

9 Turnover der Zellen

Auch viele Zellen sind einem physiologischen Turnover unterworfen (Leberzellen, Schleimhautzellen, Mesenchymzellen und andere). Letztlich ist es aber immer die Leistungsminderung, die Desintegration des proteinmolekularen Systems, die zur Apoptose, gegebenenfalls zur pathologischen Nekrose führt, sei es dass die äußere trophische Situation der Zelle beeinträchtigt ist, sei es dass die DNA-Helix irreversibel beschädigt ist, sei es dass die Proteine von toxischen Substanzen oder Sauerstoffradikalen destruiert sind.

Die physiologische Apoptose

Die Zellen des reifen Organismus leben unterschiedlich lange. Wenn sie gealtert sind, beeinträchtigt in Struktur und Funktion, wenn sie nicht mehr benötigt werden (wie Immunzellen nach einem abgelaufenen Infekt), dann bauen sie sich nach einem eigenen genetischen Programm ab, ohne entzündliche Begleitreaktion. Der Lebenslauf von Leberzellen zeigt: etwa 1 Tag für Zellneubildung durch Mitose; 2–4 Jahre (zirka 1000 Tage) Lebens- und Arbeitszeit; dann 1 Stunde Abbau durch Apoptose. Und pro Sekunde werden wieder 1000 neue Leberzellen gebildet (in grober Annäherung). Die «Life-Span-Kinetik», die Überlebenskurve dieser 1000 neuen Leberzellen würde der Kurve in Abbildung 1 gleichen; es wäre eine Auslese-Kurve.

■ Der Abbau von Zellen nach Art der physiologischen Apoptose ist ein natürlicher Ausleseprozess.

Aber Apoptose allein, die Auslese im zellulären Turnover, kann die Gesunderhaltung des Organismus nicht erklären. Denn mehr als die Hälfte aller Körperzellen (quergestreifte Muskelzellen, Herzmuskelzellen, Hirnzellen und Nervenzellen) werden nur einmal im Leben gebildet. Der Turnover anderer Zellen verläuft langsam, in Wochen, in Monaten, in Jahren. Nur der rasante Turnover der Proteine in allen(!) Zellen ermöglicht eine schnelle und optimale Anpassung an die rasch wechselnden Aufgaben, die dem Organismus und seinen Funktionssystemen gestellt werden.

■ Nicht die Apoptose von Zellen, sondern der Turnover von Proteinen garantiert den bleibend hohen Leistungsstand der Zellsysteme. Der Proteinturnover muss aber dem Prinzip Auslese folgen.

10 Evolutionsbiologische Aspekte

Ich zitiere noch einmal Dobzhansky [1973]: «Nichts in der Biologie ergibt Sinn, wenn man es nicht im Licht der Evolution betrachtet.»

Die wechselnden Konstellationen in der Umwelt, die großen, die langzeitigen Änderungen der Lebensbedingungen, sie machen Evolution erst möglich: Änderung der Nahrungsressourcen, Änderung des Klimas und andere Faktoren. Sie fordern die Anpassung der Populationen heraus, eben durch Auslese der jeweils besser angepassten Individuen. Dieser Anpassungsdruck, dieser Selektionsdruck kann stark sein. Dann erfolgen prägnante Evolutionsschritte. Wir sprechen von einer richtunggebenden, von einer *weiterführenden Selektion*. Ändern sich über lange Zeit die mittleren Lebensbedingungen nicht (eine von vielen Varianten), dann entfallen größere und schnellere Entwicklungsschritte. Aber auch hier garantiert die weiterlaufende Selektion die Erhaltung dieser Population, etwa einer bestimmten Spezies. Wir sprechen dann von einer stabilisierenden, von einer *erhaltenden Selektion* [Mayr, 1979].

Analog dazu die Erhaltung des Individuums – und zwar für eine begrenzte Lebenszeit. Die notwendige Selektion zeigt sich auch hier an Teilgliedern, an Teilelementen, eben im Proteinturnover einer jeden Zelle – auch in all den Zellen, die nur einmal im Leben gebildet werden. Evolutive Schritte sind in den Somazellen des reifen Organismus nicht mehr möglich. Hier kann nur das zur strukturellen und funktionellen Ausprägung kommen, was in der befruchteten Eizelle als Programm festgelegt worden war und was jeder weiteren Zelle übermittelt worden ist.

Im zeitlich begrenzten Leben des Individuums sind es die kurzzeitigen Änderungen, die «oszillierenden Einflüsse» der Umwelt, die die Funktion aller Zellsysteme, aller Organ- und Regulationssysteme in Anspruch nehmen, ihren Strukturumsatz anheben, den Abbau der gealterten destruierten Proteine beschleunigen und damit die Auslese strukturintakter Proteine forcieren.

Ununterbrochen wirkt die Umwelt auf alle Lebewesen ein. Auch der Mensch kann sich diesen Einflüssen nicht entziehen. Er darf sich ihnen nicht entziehen. Aufzuführen sind alle funktionssteigernden und stimulierenden Einwirkungen: Nahrungsverarbeitung, Wärme, Kälte, Bewegung, Druck, Zug, Licht, jede nervliche, seelische und geistige Aktivierung, auch jeder zelluläre und molekulare Notstand. Sie alle führen zu relativ lang anhaltenden Konformationsänderungen der Proteinmoleküle insgesamt. Diesen induzierten Konformationsänderungen, gerade an spezifischen Funktionsstellen, halten gealterte, geschädigte, deformierte Proteine nicht stand; sie werden abgebaut. Stabile, strukturintakte und damit funktionstüchtige Proteine werden ausgelesen.

Es sind Umwelteinflüsse, die in Millionen Jahren zur Entwicklung von Sinnesorganen und Funktionssystemen geführt haben – Umweltbedingungen, die diese Systeme aber auch durch ständige Beanspruchung in Funktion gehalten haben, jeweils für die Dauer eines individuellen Lebens.

Evolutionsbiologische Befunde

Hingewiesen sei auf evolutionsbiologische Befunde, die eine Analogie zu physiologischen und therapeutischen Phänomenen beim Individuum erkennen lassen. Im Verlauf der Evolution haben sich Sinnesorgane und Funktionssysteme zurückgebildet, wenn sie nicht mehr in Anspruch genommen wurden. Eindrucksvolle Beispiele: Die Knochen von Extremitäten und Becken bei Schlangen und Walen, Augen und Pigmentbildner bei Höhlenfischen. Hier kommt die stabilisierende, die erhaltende Selektion nicht mehr zum Tragen. Im Evolutionsprozess gilt: Ohne Funktion keine Selektion! Und ohne Selektion, ohne Auslese führen mutative und toxische

Schädigungen (etwa durch Sauerstoffradikale) zu regressiven Veränderungen an genetischen und zellulären Strukturen. Höhlenfische sind blind und farblos; die Stellen der Augen sind von Haut überzogen. Die Folgen sind: Strukturverlust und Leistungsverlust.

Das Analogon beim Individuum: Organe und Funktionssysteme müssen physiologisch adäquat («ihrer Natur gemäß») beansprucht werden, damit auch hier durch ständige Selektion ein hoher Leistungsstand der zellulären Teilelemente, der Proteine garantiert wird.

In allen Zellen des Körpers bedarf es der ständigen Auslese auf proteinmolekularer Ebene. Bei fehlender Inanspruchnahme lässt die Leistung der Zellen und Organsysteme nach, wie jeder Arzt aus zahllosen Beobachtungen weiß. Es kommt zur Atrophie, zur Dystrophie, zur Destruktion in Muskel, Knochen, Herz, Darm und Gehirn. Die Folgen sind auch hier: Strukturverlust und Leistungsverlust.

11

Medizinische und therapeutische Überlegungen

Ich habe zu zeigen versucht, dass der Proteinturnover dem Prinzip Auslese folgt. Nicht Zufall, sondern Auslese prägt diesen rasanten Erneuerungsprozess, dieses «Stirb und Werde» in uns. Dieser Ausleseprozess wird durch physiologisch adäquate Einflüsse in Gang gehalten und durch naturgemäße therapeutische Einflüsse forciert. Ohne Auslese im proteinmolekularen Bereich wäre Leben – so wie wir es kennen – gar nicht möglich.

Die Medizin hat die Aufgabe, gerade auch den Gesunden auf diesen steilen Erneuerungs- und Verjüngungsprozess in uns aufmerksam zu machen und ihn, den «Noch-Gesunden» entsprechend zu beraten. Präventiv zu beraten, immer wieder! Doch der Arzt wird vorwiegend mit Störungen dieser physiologischen Ordnung konfrontiert, eben mit Krankheiten, mit Krankheiten verschiedenster Organ- und Funktionssysteme. Um hier zu helfen, stellt ihm die wissenschaftliche Medizin ein riesiges Behandlungsrepertoire zur Verfügung. In die Wirkmodalitäten all dieser therapeutischen Methoden will ich ein wenig Ordnung hineinbringen. Dazu das folgende Kapitel.

11.1 Der Wirkmodus therapeutischer Maßnahmen

Ein kurzer Rückblick: Nach Kriegsende gab es neue Medikamente – etwa Kortison und Antibiotika. Auf Pyramidon und Prontosil konnte man jetzt verzichten. Über neue Operationsmethoden wurde berichtet: am Herzen, an Gefäßen, am Zentralnervensystem – mit immer geringerem Risiko, dank antibiotischem Schutz, dank besserer Anästhesieverfahren. Aber: Die Zahl der Diabetiker, der Hypertoniker nahm rapide zu; man brauchte Anti-Dia-

betika, man brauchte Anti-Hypertonika. Die Liste der medikamentösen Hilfen wuchs und wuchs. Die Ärzte waren stolz auf das, was sie ihren Patienten in immer größerer Fülle anbieten konnten. Was sollten da noch physikalische und diätetische, also naturheilkundliche Behandlungspraktiken? Weder ließ sich – nach üblichem statistischem Muster – zeigen, dass sie therapeutisch etwas brachten, noch konnte man ihren Wirkmodus erklären. Man hörte nur die altbekannten Formulierungen: Wir regen die Selbstheilungskräfte, die Selbstordnungskräfte des Organismus an; wir vertrauen auf die Heilkraft der Natur. Und wie die Interpretationen sonst noch lauteten.

Ich habe damals (um 1955) versucht, die vielen therapeutischen Möglichkeiten zu ordnen, ihren «Wirkmodus» darzustellen. Ich kam auf die Einteilung *Exclusio*, *Substitutio*, *Directio* und *Stimulatio*. Diese Einteilung hat sich bis heute bewährt, und sie konnte in den vergangenen 50 Jahren durch wissenschaftliche Details präzisiert werden. Sie fand Eingang in Diskussionen, wenn es darum ging, die Besonderheit naturgemäßer Behandlungsverfahren (physikalische und diätetische Therapie) vom Wirkmodus der operativen und medikamentösen Behandlungsmethoden abzugrenzen. Heute gehört diese Einteilung zum Repertoire vieler naturheilkundlicher Dozenten, ohne dass man jedoch etwas über die speziellen Wirkeffekte medikamentöser und naturheilkundlicher Maßnahmen erfahren würde. Insbesondere ist völlig unklar geblieben, was sich hinter dem vagen Begriff «Heilkraft der Natur» konkret und wissenschaftlich belegbar verbergen könnte. Ich habe mich in diesem Buch bemüht, eine Antwort zu geben.

Der Modus *Exclusio*

Wir schalten aus. Wir beseitigen das, was nicht heilen will, was nicht heilen kann, was einer spontanen Heilung im Wege steht. Einfache Beispiele: Der Chirurg reseziert die vereiterte Gallenblase, den Blinddarm, den geschwürigen Dickdarm. Er entfernt die Krebsgeschwulst, die Absiedlungen in Leber und Lymphknoten. Gegen Bakterien und Viren, derer sich der Organismus oft nicht erwehren kann, haben wir Antibiotika und Virostatika. Die Aufzählung dieser «ausschaltenden» Verfahren füllt die Lehrbücher und Zeitschriften. Spitzenleistungen der wissenschaftlichen Medizin!

Aber schon 1959 kam die sehr ernst gemeinte Mahnung des Bonner Internisten Prof. Paul Martini, wir dürften die *vis medicatrix naturae*, die Heilkraft der Natur nicht übersehen, dank derer die Kranken auch ohne ärztliche Hilfe gesund werden; diese *vis medicatrix naturae* sei die wichtigste Voraussetzung für das Wirksamwerden jeder operativen und medikamentösen Therapie! Die Operationswunde schließt sich wieder. Die Bakterienwelt in unserem Organismus findet zu ihrer alten «Symbiose» zurück. Verdauungsorgane und Stoffwechselsysteme zeigen wieder eine geordnete, leistungsstarke Arbeitsweise. Der Kreislauf stabilisiert sich. Dass der Körper das schafft, wissen wir: Die Wunde heilt. Der Kranke steht nach schwerem Infekt wieder auf den Beinen. Aber wie unsere Natur das letztlich zustande bringt, das wissen wir nicht!

Der Modus *Substitutio*

Wir ersetzen. Wir geben dem Körper die Stoffe, die er selbst nicht mehr ausreichend zu bilden vermag: Fermente des Verdauungssystems (Proteasen, Lipasen, Amylasen), Wirkstoffe des inneren Drüsensystems (Schilddrüsenhormone, Insulin, Nebennierenrindenhormone), Abwehrstoffe bei der passiven Immunisierung, vegetative Wirksubstanzen in modifizierter Form (Sympathiko-Mimetika, Parasympathiko-Mimetika), Dopamin beim Parkinson-Syndrom.

Weitere Formen der *Substitutio*: Wir ersetzen ein krankes Herz durch ein fremdes Herz. Wir ersetzen kranke und zerstörte Organe durch Kunstprodukte (Augenlinsen, Hüftprothesen, Gefäßprothesen) – Spitzenleistungen der operativen Medizin. Wir wundern uns kaum noch darüber, dass der Körper sich das alles gefallen lässt, dass er mitmacht, dass wir auf seine Mithilfe bauen können.

Der Modus *Directio*

Wir dirigieren. Wir zwingen pathologisch abweichende Funktionsgrößen medikamentös in den physiologischen Normbereich zurück. Wir heben den Blutdruck mit Sympathikotonica, wir senken den Blutdruck durch Blockierung des Angiotensin-Converter-Enzyms. Wir weiten die Herzkranzgefäße mit Nitraten. Wir öffnen mit Digitalis die Ionenkanäle der

Herzmuskelzelle für Kalzium. Wir schließen wiederum die Ionenkanäle in der Wand der Gefäßmuskelzellen mit Kalziumkanal-Blockern. Wir drosseln die Produktion der Magensalzsäure mit Antihistaminika und Protonenpumpenhemmern. Wir stellen den überaktiven Darm mit Loperamid ruhig. Wir dämpfen Entzündungsprozesse mit Antiphlogistika. Wir blockieren die Aktivitäten des Immunsystems mit Immunsuppressiva. Wir hemmen die Cholesterinproduktion. Wir lösen Depressionen auf. Wir erzwingen Schlaf. Wir geben Schmerzfreiheit. Die Liste ließe sich beliebig verlängern. – Spitzenleistungen der therapeutischen Medizin. Erfolge jahrzehntelanger, weltweiter klinischer und pharmakologischer Forschung. In unserem Körper ist vieles manipulierbar geworden.

Wir müssen uns allerdings darüber im Klaren sein – und das ist auch jedem Pharmakologielehrbuch zu entnehmen: Wir blockieren, wir supprimieren, wir hemmen, wir unterbinden. Wir sprechen von Bakterio-Stase und Zyto-Stase, von Anti-Allergika und Anti-Phlogistika. Krankheitssymptome sind beherrschbar geworden. Alle diese Arzneistoffe kommen an Proteinmolekülen zur Wirkung. Sie haften zielgenau an den regulatorischen Zentren von speziellen Enzymproteinen, von Kanal- und Rezeptorproteinen. Damit wird die physiologische Kopplung und Entkopplung von Stoffwechselsubstraten unterbunden. Die spezifische Leistung der jeweiligen Proteinsorte wird blockiert!

Der Wirkmodus ist begreifbar. Die Effekte sind erwünscht. Der Schmerz wird beseitigt; das Krankheitsrisiko wird abgebaut – eben durch gezielte Proteinblockade. Nach den ätiogenetischen und pathogenetischen Hintergründen wird zunächst nicht gefragt. Wir kennen sie oft auch nicht. Die Not des Kranken zwingt zu schnellem und effektivem Handeln. Wir können nicht dankbar genug sein, dass uns heute dieses Riesenrepertoire schnell wirkender und gut dosierbarer Medikamente zur Verfügung steht. Wo stünden wir heute, hätten wir nicht diese medikamentösen Hilfen zur Verfügung: Antibiotika, Antihypertonika, Antithrombotika, Antidepressiva, Antiphlogistika usw.

Als «Alternative» wird heute die Phytotherapie hoch gelobt – oft verbunden mit der provokanten Frage: Chemie oder Natur? Als wenn die Pflanze nicht auch alles in ihren Blättern und Blüten synthetisieren würde – tausende Substanzen, toxische und weniger toxische, Kanzerogene und Pestizide, alles zu ihrem eigenen Bedarf und zu ihrem eigenen Schutz, zu ihrem eigenen Nutzen. Derart komplex zusammengesetzte Pflanzen-

präparate mögen therapeutisch wirksame Substanzen enthalten. Außer Zweifel steht aber, dass auch diese Leitsubstanzen und Wirkstoffgemische an Proteinmolekülen haften und deren spezifische Aktivität blockieren! Sie müssen an Proteinmolekülen haften, müssen Enzyme und Rezeptoren blockieren – sonst hätten sie keine arzneiliche Wirkung. Man ist doch immer dankbar, wenn *das* Enzym- oder Rezeptorprotein gefunden ist, das von dem pflanzlichen Wirkstoff in seiner Aktivität gedrosselt wird.

Der Modus *Stimulatio*

Wir regen die körpereigenen Heilkräfte an. Alle Stoffe, die als Medikamente im Körper wirksam werden, haften an Proteinmolekülen, blockieren gezielt deren Funktion. Wir nutzen diese Proteinblockade. Soweit wir aber heute sagen können, gibt es keine Substanz, weder aus der Retorte noch aus einer Pflanze, die in der Lage wäre, gezielt spezielle Proteinaktivitäten zu verstärken. Es fehlt jeglicher Beweis dafür, dass mit einem Medikament das Immunsystem, die Abwehrkraft des Körpers, die «Heilkraft der Natur» stimuliert werden könnte. Ich beobachte diesbezügliche Bemühungen seit über 50 Jahren, höre jahraus jahrein die Behauptungen und Versprechungen. Nichts hat sich bestätigen lassen. Aus vielerlei Gründen mag es dem Patienten nach einiger Zeit besser gehen. Sicher fühlt sich der Patient auch «stimuliert», wenn er unter Kortison wieder schmerzfrei laufen kann; wenn er dank Antibiotika und Prokinetika seine Oberbauchbeschwerden, seine Refluxösophagitis losgeworden ist; wenn wir ihm mit Antibiotika eine bakterielle Invasion – etwa in der Lunge – weggezaubert haben. Tausende von Beispielen wären hier aufzuführen.

Medikamentös brechen wir aus einem komplexen, oft nicht durchschaubaren Krankheitssyndrom ein oder zwei Facetten heraus und siehe da – der Patient wird beschwerdefrei, steht wieder auf den Beinen. Er ist – wie er meint – wieder gesund, wieder heil. «Sein Doktor hat ihn gesund gemacht.» Aber Ärzte *machen* nicht gesund. Gesundheit kann nicht rezeptiert werden, kann nicht injiziert werden. Gesundheit kann der Patient nicht in der Apotheke kaufen. Ärzte können nur gesund werden *lassen*. Sie können mit Operationen und Medikamenten Hindernisse aus dem Wege räumen. Das nachfolgende Abheilen der Operationswunde, das Wiederfinden einer relativ heilen und stabilen Ordnung – das kann nur der Körper selbst, das kann nur die Natur in uns. Und wie sie das macht, das habe ich zu erklären versucht.

Mehrfach habe ich darauf hingewiesen, dass jedes Organ- und Funktionssystem, letztlich jede einzelne Zelle physiologisch adäquat (ihrer Natur gemäß) beansprucht werden muss, damit die physiologische Ordnung aufrechterhalten oder wiederhergestellt werden kann. Es bedarf der *forcierten Auslese* im proteinmolekularen Umsatz durch Einflüsse, mit denen sich das Leben schon seit Millionen Jahren auseinander zu setzen hatte (Nahrungsverarbeitung, Bewegung, Kälte, Wärme usw.). Auslese hat die Evolution, die Entwicklung der großen Lebensgemeinschaften geprägt. Und Auslese im zellulären Biochemismus sichert das Leben in jedem Individuum, in jedem Tier, in jeder Pflanze. Nur Auslese sichert jeder Zelle einen Höchstbestand an strukturgesunden und funktionstüchtigen Proteinen zu. Optimale Strukturqualität garantiert dann optimale Funktionsqualität, garantiert geordnetes Zusammenspiel der miteinander vernetzten Organ- und Regulationssysteme, garantiert Koordination, garantiert die Fähigkeit, den sich ständig ändernden Bedingungen unseres Alltags gewachsen zu sein.

Das ist der prinzipielle Unterschied zwischen medikamentöser und naturheilkundlicher Behandlung: Mit keinem medikamentösen Stoff können wir gezielt den Umsatz definierter Proteingruppen anheben. Nur physiologisch adäquate, naturgemäße Ansprüche, maßvoll dosiert, heben die Proteinaktivität an, erhöhen den Proteinumsatz, intensivieren den proteinmolekularen Auslese- und Erneuerungsprozess. Nur stimulierte funktionsorientierte Auslese fördert gesundes Leben.

11.2 Die Natur liest aus – wir helfen ihr dabei

Jede Zelle unseres Körpers enthält potentiell das gesamte genetische Programm der aus Samen- und Eizelle entstandenen Zygote. In dieser Stammzelle ist die Entwicklung zu den unterschiedlichsten Formen und Funktionen von Molekülen, Zellen und Organen festgelegt, ein ganzes Leben mit seiner individuellen Eigenart. Eindrucksvolles Beispiel: die eineiigen Zwillinge.

In diesem genetischen Programm ist aber auch festgelegt, was jede Zelle, jedes Organ unter *pathologischen* Bedingungen zu tun hat – bei Verletzung und Wundheilung, bei bakteriellem Angriff und entzündlicher Abwehr, bei Mehrbelastung, bei adaptiven Umbauvorgängen. Und es hängt unter ande-

rem von der proteinmolekularen Ausstattung jeder beteiligten Zelle ab, wie gut und wie schlecht ein Funktionssystem diesen Aufgaben nachkommen kann.

Abbildung 16 (Seite 47) kann auch die naturheilkundlich-ärztliche Hilfe verständlich machen. Im oberen Teil die Schadenseinflüsse: toxische Substanzen, Sauerstoffradikale, Stoffwechselprodukte und anderes mehr. Darunter angedeutet die Reparaturmöglichkeiten durch Chaperone und Chaperonine. Die Alterung, die Destruktion der Proteinmoleküle ist aber nicht aufzuhalten (siehe den gebogenen weißen Pfeil).

Das grüne Feld unten («Therapeutischer Abbau») zeigt in der ersten senkrechten Spalte all die Einflüsse, denen die lebenden Systeme seit Millionen Jahren unterworfen sind: Wärme und Kälte, Druck und Zug, Bewegung im Schwerfeld der Erde, Verformung der Zellen und Proteine durch die Kontraktion muskulärer Elemente bei Atmung, Herzschlag und Gefäßpulsation, dann Licht und Dunkel, Schall im Luftmantel der Erde, die Verarbeitung aller Nahrungsstoffe in allen Zellen, jede nervliche, seelische und geistige Aktivierung, der Drang, der Zwang zur sozialen Eingliederung, auch die entzündliche Abwehr von Bakterien, die Heilung von Wunden. – Funktionsansprüche und Funktionssteigerungen aller Art!

Wie schon gesagt: Es sind *die* Umweltbedingungen, die in Millionen Jahren zur Entwicklung von Sinnesorganen und Funktionssystemen geführt haben. Es sind *die* Umweltbedingungen, die diese Systeme durch ständige Beanspruchung aber auch in Funktion gehalten haben – jeweils für die Dauer eines individuellen Lebens.

Die heute zur Verfügung stehenden Messmethoden (zum Beispiel die Positronen-Emissions-Tomographie und ihre Weiterentwicklungen) zeigen: Jede Beanspruchung, jede Steigerung von Zell- und Organfunktionen – von Herz, von Muskel, von Gehirn – führen zu einer Erhöhung der lokalen Durchblutung, zu einer Erhöhung der Sauerstoffaufnahme, zu einer Erhöhung des Glukoseeinstroms. Die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, müssen mehr ATP synthetisieren, um den Bedarf der in Anspruch genommenen Proteine an Energie liefernden Phosphaten zu decken. Die Proteinaktivität ist gesteigert; der Proteinumsatz, der Aufbau und Abbau von Proteinen ist erhöht. Gealterte, beschädigte, destruierte Proteine werden schneller eliminiert. Vermehrt gebildete junge, funktionstüchtige Proteine werden ausgelesen. Dadurch wird der Leistungszustand der Zelle verbessert.

Allerdings nur für eine begrenzte Zeit – gebunden an die mittlere Lebenszeit der Proteine. Und diese liegt – soweit wir heute annehmen dürfen – zwischen 1 und 3 Tagen. Also müssen Leistungsansprüche in kurzen Zeitabständen wiederholt werden, um eben diesen besseren Leistungszustand aufrechtzuerhalten. Das zeigt ja auch die tägliche ärztliche Erfahrung: Man darf nicht aus der Übung kommen. Was rastet, das rostet.

Ohne Funktion, ohne ständige Funktionsbeanspruchung, keine ausreichende Selektion, keine wirksame proteinmolekulare Auslese.

Ohne Selektion, ohne Auslese führen mutative und toxische Schädigungen zu regressiven Veränderungen an genetischen und zellulären Strukturen. Die Natur löscht das aus, lässt das zugrunde gehen, was nicht mehr in Anspruch genommen wird, was nicht mehr gebraucht wird, was besseren, konkurrierenden Entwicklungen im Wege steht. In allen Zellen bedarf es der ständigen Auslese strukturintakter, funktionstüchtiger Proteine. Bei fehlender Inanspruchnahme lässt die Leistung der Zellen und Organe nach. In der senkrechten äußeren Spalte von Abbildung 16 (S. 47) unten stehen die entsprechenden therapeutischen Aktivitäten.

Wir forcieren – wenn nötig – diese Auslese auf proteinmolekularer Ebene, wir beschleunigen durch Funktionssteigerung den Abbau strukturgeschädigter, funktionsuntüchtiger Proteine. Wir lesen damit gesunde, neu strukturierte, funktionstüchtige Proteine aus.

Was die Natur schon von sich aus macht, das intensivieren, das optimieren naturheilkundliche Therapeuten. Schon der Zwang zur täglichen Nahrungsaufnahme, der Wechsel aller Stoffe in jeder Zelle, hält eben diese Zellen in Aktion. Naturheilkundliche Therapeuten vermeiden jede exogene, intestinale und intermediäre Intoxikation. Und dann: Physiologisch adäquat, «unserer Natur gemäß» die Physiotherapie im engeren Sinne: Die Behandlung mit Wärme, Kälte, Licht, Bewegung, Gymnastik, Massage, durch nervale Reize, durch eine individuell angepasste Ernährungsweise, durch seelischen Zuspruch, durch geistigen Anspruch und viele andere Möglichkeiten.

Wir haben die Chance, wir haben die Pflicht, Gesundheit zu erhalten und Gesundheit wieder werden zu lassen. Die Natur zeigt uns den Weg. Die Natur macht es uns vor.

Die eingangs gestellte Frage lautete: Wie hält sich die Natur in uns heil? Wie beseitigt die Natur eine Struktur- und Funktionsstörung aus eigener Kraft? Nochmals meine Antwort: Die Natur tauscht mit hoher Dynamik die molekularen Grundbausteine aus, die Proteine, die aktiven Elemente jeder Zelle. Sie beseitigt aber nur das Alte, das Denaturierte. Sie beseitigt all das, was den anstehenden Aufgaben der Zelle nicht mehr dienlich ist.

■ Die Natur beseitigt das Kranke! Sie liest das Gesunde aus! Und wir helfen ihr dabei!

Generell lässt sich sagen: Leben ist auf Gesundheit angelegt. Tag für Tag werden wir zu neuer Gesundheit geboren – auf der proteinmolekularen Ebene jeder einzelnen Zelle. Doch der Tod bleibt unausweichlich. Denn die Schäden an der DNA-Helix, an den Informationszentralen werden nicht alle behoben. Die beschädigte DNA-Helix wird im Gegensatz zu den Proteinen nicht ausgetauscht. Bei Zellteilungen werden diese Schäden von Zellgeneration zu Zellgeneration weitergegeben. Wir altern auf den Tod zu.

11.3 Die Natur repariert durch proteinmolekulare Auslese

Vor 2400 Jahren hat der griechische Philosoph Demokrit gesagt: «Die Menschen erbitten sich Gesundheit von den Göttern; dass sie aber selbst Gewalt über ihre Gesundheit haben, wissen sie nicht.» Diesem Gedanken, dieser ärztlichen Einsicht, haben die Großen der Medizin immer Ausdruck gegeben, bis zum heutigen Tag. Mich hat immer wieder das Wort von Paracelsus beeindruckt: «Die Kraft des Arztes liegt in der Natur des Kranken.» Viele von uns haben schon oft gedacht und gesagt: *Medicus curat, natura sanat*. Aber die Natur heilt uns nicht nur, sie hält uns auch heil. Sie tut das, indem sie im zellulären, im molekularen Bereich repariert. *Reparare* heißt Ersetzen, Erneuern, Wiederherstellen, Verjüngen [Menge-Güthling, 1963]. Die Zelle synthetisiert ihre Bausteine, die Ribonukleinsäuren, die Proteine selbst. Ribosome nennt man auch Proteinfabriken, Proteasome nennt man auch

Verdauungsschläuche. Da wird inspiziert, repariert, ausgetauscht, wiederverwendet, erneuert. Und alles durchwirkt, getragen, geprägt vom Prinzip Auslese!

Sonderbarerweise gibt es die abfällige Bemerkung, gerade auch von naturheilkundlicher Seite, die «universitäre» Medizin sei eine «Reparatur-Medizin»; naturheilkundliche, naturgemäße Behandlungsverfahren würden im Gegensatz dazu die Selbstheilungskräfte des Körpers anregen; man setze einen *Reiz*, die *Reaktion* würde es dann bringen.

Und was sehen wir jetzt? Die Natur repariert! Mit all den Taktiken und Praktiken, die auch wir Menschen zu nutzen gelernt haben – bei der ärztlichen Arbeit, in jedem Handwerksbetrieb, in jedem Industriesystem, bei allem, was wir uns täglich zur Aufgabe machen. Wir inspizieren den Kranken; wir erkennen – analog zum zellulären Ubiquitin-System – was krank, was noch gesund ist. Wir schrauben medikamentös die Proteinaktivitäten rauf und runter, wie das die reversible Phosphorylierung in der Zelle auch macht. Wir ersetzen Herz, Nieren, Gelenke und andere Organe – demnächst vielleicht sogar aus genetisch gleichem Material.

Sicher – unsere Medizin repariert! Wir reparieren, wie es uns jede Zelle hier und heute und seit Millionen Jahren vormacht. Wir können keine neuen Taktiken erfinden – etwa die Rezyklisierung, die mehrfache Wiederverwendung gebrauchten Materials. Die Natur lebt ja auch auf dieser dünnen Erdkruste von der ständigen Rezyklisierung all der Stoffe, die zum Aufbau des Lebens benötigt werden, dann aber wieder in die Erde zurücksinken. Wir machen es allerdings – wenn wir auf eine solche Arbeitsstrategie stoßen – wir machen es zunächst unbeholfen und schwerfällig, aber wir lernen es. Um ein Beispiel zu bringen: Autos, Kühlschränke, Bierdosen können wir heute zu 30% rezyklisieren, morgen vielleicht zu 90%. Also nichts Neues auf diesem Planeten.

Unsere Natur ist in jeder Zelle um «Reparatur» bemüht. Reparatur bedeutet: Ersetzen, Erneuern, Wiederherstellen, Verjüngen. Unsere Natur erreicht diese Erneuerung, diese Verjüngung durch das im Proteinumsatz verankerte Prinzip Auslese.

12 **Der Mensch realisiert und lebt dieses Prinzip Auslese**

Um nun die Analogie komplett zu machen: Auch wir selbst – als urteilende und handelnde Individuen – sind dem Prinzip Auslese unterworfen – mit allem, was wir denken und tun. Wir leben das Prinzip Auslese! Alles was wir bisher geschrieben, erfunden, entwickelt, genutzt haben – alles schieben wir zurück, lassen es liegen, alles Bisherige wird von uns verworfen. Wir sind von dem Wunsch getrieben, in Zukunft alles besser zu machen. Wir denken immer im Komparativ!

Für den Sportler gilt, immer höher, immer weiter, immer schneller. Die Autos, die Flugzeuge, die Informationstechniken sollen immer bequemer, immer eleganter, immer schneller, immer haltbarer werden, immer besser an unsere Wünsche angepasst. Selbstverständlich geworden ist für uns: Immer höheres Einkommen, immer größerer Besitz, immer häufiger Urlaub. Wir können immer weiter zurückdenken, zurück zur ersten Sekunde nach dem Urknall. Wir sehen immer tiefer in den Makrokosmos hinein; 10 Milliarden Lichtjahre machen uns heute kaum noch Schwierigkeiten. Und wir analysieren immer präziser den Mikrokosmos unseres eigenen Körpers. Die Beispiele ließen sich beliebig vermehren. Alles immer im Komparativ: Die Orientierung unserer Wünsche, die Zielsetzung unseres Tuns! Der Mensch lebt dieses Prinzip Auslese! Die Worte von Plato und Goethe komprimieren diese Hinweise: Wir leben «dem Wahren, dem Schönen, dem Guten». Diesen Zielen näher zu kommen, danach strebt der Wissenschaftler, der Künstler, jeder der sich in die menschliche Gemeinschaft eingebunden fühlt.

Ein philosophischer Nachgedanke

Wir sprechen von der Schöpfung, von der Natur, die schöpferisch ist – zumindest auf unserem Planeten. Goethe – im Alter von 30 Jahren – sagt in Maximen und Reflexionen über die Natur: «Leben ist ihre schönste Erfindung, und der Tod ihr Kunstgriff, viel Leben zu haben.» Ich ergänze: neues und neu-artiges Leben, damit viel-fältiges Leben. Und diese Natur, dieses Leben breitet sich in unermesslicher Fülle, in unfassbarer Schönheit vor uns aus. Man könnte sagen: Die Schöpfung offenbart sich dem Menschen. Und wir sind ein Teil, ein Spross dieser Schöpfung. Wir übernehmen Verantwortung für dieses Leben, das da unmittelbar um uns ist, das Ärzte Tag für Tag um Hilfe bittet, übernehmen auch Verantwortung für das Leben, das noch nach uns kommen will.

Alles Leben, das sich in Jahrmilliarden entwickelt hat, alles was in uns lebt, Proteine, Zellen, Seele, Geist, alles was wir an dieser Welt, an uns selbst, am Mitmenschen zu ändern suchen, alles Gute, auch alles Böse mit seinen oft diabolischen Exzessen, alles ist durchdrungen, geprägt vom Prinzip Auslese. Das Prinzip Auslese ist wie ein Naturgesetz in uns.

13 Naturheilkunde ist Naturkunde ist Naturwissenschaft

Leben steht auf zwei Säulen: *Erhaltung*, *Gesunderhaltung* des Lebens im Individuum und *Entfaltung* des Lebens in Populationen während langer Zeiträume. Ohne Gesunderhaltung des Einzelwesens gäbe es keine Entfaltung der großen Lebensgemeinschaften, keine Entwicklung der Arten. Ohne Auslese im proteinmolekularen Bereich wäre Leben gar nicht möglich. Es gäbe uns nicht.

Die Modellkurve in Abbildung 1 (S. 11) spiegelt die Grundthesen meines Konzeptes wider. Nach diesem Zeitmodus verlaufen alle wesentlichen Prozesse in der Natur: bei Individuen, bei Zellen und eben auch bei Proteinen. Diesem Ausleseprinzip haben Ärzte bei jeder präventiven Empfehlung, bei jedem therapeutischen Eingriff Rechnung zu tragen. Dann handeln sie, dann behandeln sie «unserer Natur gemäß». Dann helfen sie dem Leben in uns heil zu bleiben und zu einer heilen Ordnung zurückzufinden. Und wir haben dankbar zu sein, dass eine hoch entwickelte Medizin immer bereitsteht, uns in kritischen Augenblicken aufzufangen und zu tragen – dann, wenn diese «Kraft der Natur» es alleine nicht mehr zu schaffen vermag.

Abbildung 18 (S. 75) zeigt, dass Naturheilkunde ein integraler Bestandteil der Naturkunde ist, ein integraler Bestandteil der Biologie. Der evolutionsbiologische Begriff «Selektions-Druck» (roter Kreis) und der medizinische Begriff «Heil-Kraft» (grüner Kreis) weisen auf die ungeheure Dynamik dieser Naturprozesse hin. Sie lassen sich nicht wie physikalische Größen mit Maß und Zahl belegen. Gefordert ist vielmehr die Bereitschaft zu einer theoretischen, zu einer synoptischen Betrachtung dieser Naturphänomene.

Naturheilkunde ist Naturwissenschaft, ist Wissenschaft von dieser unserer Natur. Naturheilkunde reicht tiefer an die Wunder des Lebens heran als irgendeine andere medizinische Disziplin.

Abb. 18. Die prinzipielle Zusammengehörigkeit von Naturkunde und Naturheilkunde. Naturkunde beschreibt und erklärt die Entfaltung des Lebens in langen Zeiträumen. Naturheilkunde beschreibt und erklärt die Erhaltung des Lebens im Individuum (hier und heute), erklärt das Heil-Werden und das Heil-Bleiben unter physiologischen und physiologisch-therapeutischen Einflüssen.

Grund - Prinzipien der Natur

NATUR - KUNDE

Natur - Kunde erklärt die Entwicklung des Lebens :
Evolution durch Variation und Selektion
der Individuen und Populationen

Wir sprechen vom

Entwicklungs - Prinzip

vom

Selektions - DRUCK der Evolution

NATUR - HEILKUNDE

ist integraler Bestandteil
der Natur - Kunde

Natur-Heilkunde erklärt die Erhaltung des Lebens:
Heil-Werden und Heil-Bleiben des Individuums
durch protein-molekulare Auslese

Wir sprechen vom

Erhaltungs-Prinzip

von der

Heil - KRAFT der Natur

14

Schlussbetrachtung

Die Leistung des Organismus, die Leistungen aller Organe und Regulationssysteme, jede endokrine, parakrine und nervale Verständigung zwischen Zellen und Organen, auch die Produktion von extrazellulären Strukturen, alles ist die Leistung von Zellen. Leistungsträger in der Zelle sind zwei Arten von Makromolekülen: Nukleinsäuren und Proteine. Sie prägen die Struktur und die Funktion der Zelle. Von ihnen hängt die Funktionsqualität, die Regulationsgüte großer übergeordneter Systeme wie Herz, Leber, Niere und Nervensystem ab. Die Nukleinsäuren (als DNA-Doppelhelix) enthalten das Programm. Das Programm wird abgelesen; die DNA-Helix bleibt passiv. Wird die Helix beschädigt, so wird sie mit hoher Präzision repariert.

Proteine sind die aktiven, die ausführenden Elemente der Zelle. Neugebildete junge Proteine sind stabil. Sie werden ständig beansprucht, beschädigt, dekonfiguriert, aber durch Reparatursysteme wieder in Form gebracht, damit in Funktion gehalten. Doch nicht alle Schäden können behoben werden. Proteine altern. Sie werden instabil; ihre Aktivität nimmt ab. Nach Stunden oder Tagen werden sie zerlegt und durch strukturgesunde, funktionstüchtige Proteine ersetzt. Ein ständiges Reparieren. Ein ständiges Abbauen und Neuaufbauen. Das über Allem stehende Prinzip ist Auslese: Wegnahme der gealterten funktionsuntüchtigen Proteine und damit Auslese der jungen strukturintakten und funktionstüchtigen Proteine.

An die bessere proteinmolekulare Qualität der Zelle knüpft sich dann die bessere Funktionsqualität der Zelle. Die Natur hält damit die Leistung einer jeden Zelle auf hohem Niveau – die Leistung der Hirnzelle, der Herzmuskelzelle, der Leberzelle, der Mesenchymzelle, auch der Immunzelle. Jede einzelne Zelle wird in die Lage versetzt, all das zu tun, was ihr von der

eigenen DNA-Informationszentrale oder durch nervale und hormonale Meldungen von außen an Aufgaben zugewiesen wird. Sie kann jetzt das leisten, was sie als kleine Einheit in einem großen Zellverbund an Aufgaben zu übernehmen hat. Dementsprechend ist ein Organsystem, ein Regulationssystem auf die molekulare Integrität aller Teilelemente, auf die Funktionsqualität jeder einzelnen Zelle angewiesen.

Die spontane natürliche Heilung pathologischer Zustände

Jede Zelle unseres Körpers enthält das gesamte genetische Programm der aus Samen- und Eizelle entstandenen Zygote. In dieser Stammzelle ist die Entwicklung zu den unterschiedlichsten Formen und Funktionen von Molekülen, Zellen und Organen festgelegt, ein ganzes Leben mit seiner individuellen Eigenart. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür sind die eineiigen Zwillinge. In diesem genetischen Programm ist auch festgelegt, was jede Zelle, jedes Organ unter pathologischen Bedingungen zu tun hat – etwa bei Verletzung und Wundheilung, bei bakteriellem Angriff und entzündlicher Abwehr, bei Mehrbelastung und adaptiven Umbauvorgängen. Es hängt unter anderem von der proteinmolekularen Ausstattung jeder beteiligten Zelle ab, wie gut und wie schlecht ein Funktionssystem diesen Aufgaben nachkommen kann.

Es ist das spezielle Anliegen des naturheilkundlich arbeitenden Arztes, gemeinsam mit dem Kranken für eine optimale molekulare Ausstattung der Zellsysteme zu sorgen: Durch ein maßvolles Angebot aller benötigten Nahrungsstoffe, durch Vermeidung jeder exogenen, intestinalen und intermediären Intoxikation sowie durch Steuerung des auslesenden molekularen Umsatzes in jedem Organ, in jeder Zelle – eben durch eine physiologisch adäquate, durch eine unserer Natur gemäße Inanspruchnahme. Neben Diätetik sind es vor allem Bewegung und Ruhe, Wärme und Kälte, seelische und geistige Orientierung.

Die eingangs gestellte Frage lautete: Wie hält sich die Natur in uns heil? Wie beseitigt die Natur eine Struktur- und Funktionsstörung aus eigener Kraft? Meine Antwort: Die Natur tauscht mit hoher Dynamik die molekularen Grundbausteine aus, die Proteine, die aktiven Elemente der Zelle. Sie beseitigt aber nur, zumindest bevorzugt, das Alte, das Denaturierte. Sie beseitigt all das, was den anstehenden Aufgaben der Zelle nicht mehr dienlich ist. Sie liest das Gesunde aus. Die viel gerühmte «Heilkraft der Natur»

ist ein proteinmolekularer Ausleseprozess, der in allen Zellen unseres Körpers ununterbrochen wirksam ist.

Man ist versucht zu sagen, dass wir auf Gesundheit angelegt sind, dass wir Tag für Tag zu neuer Gesundheit geboren werden. Der Tod bleibt aber unausweichlich. Denn die Schäden an der DNA-Helix, an der Informationszentrale jeder Zelle, werden nicht alle behoben. Die beschädigte DNA-Helix wird – im Gegensatz zu den Proteinen – nicht ausgetauscht. Bei Zellteilungen werden diese Schäden von Zelle zu Zelle weitergegeben. Wir altern auf den Tod zu.

Das Konzept des Lebens steht auf zwei Säulen: *Erhaltung* des Lebens im Individuum (Gesunderhaltung des Individuums) und *Entfaltung* des Lebens in Populationen. Ohne die zeitlich begrenzte Gesunderhaltung des Lebens gäbe es keine Entfaltung des Lebens. Ohne Auslese im proteinmolekularen Bereich wäre Leben – so wie wir es kennen – gar nicht möglich. In diesem proteinmolekularen Ausleseprozess wurzeln Leben, Gesundheit und Heilung.

Läge ein stochastischer, ein zufallsbedingter Prozess vor (wie die Molekularbiologie behauptet), dann hätten physikalisch-therapeutische und diätetisch-therapeutische Maßnahmen keinen heilenden, keinen heilhaltenden Effekt. Erst mit dem Auslesekonzept lernen wir verstehen, wie naturgemäße Behandlungsverfahren zur Wirkung kommen. Wir brauchen nicht mehr vage von «Selbstheilungskräften» oder «Selbstordnungskräften» zu sprechen. Naturheilkunde ist präventiv und therapeutisch genutzte Physiologie. Naturheilkunde ist kein Sammelbegriff für so genannte naturgemäße Heilmethoden, erst recht kein Sammeltopf für umstrittene Außenseiterpraktiken.

■ Naturheilkunde ist Naturwissenschaft, ist Wissenschaft von dieser unserer Natur. Naturheilkundliche Therapie ist eine unserer Natur gemäße Therapie.

15

Zusammenfassung

Der Kerngedanke im Konzept von Charles Darwin war: Entfaltung des Lebens in *Populationen* durch die natürliche Auslese von Teilgliedern, von Individuen. Das Konzept der vorliegenden Arbeit ist: Erhaltung des Lebens im *Individuum* durch die natürliche Auslese von Teilelementen, von Proteinen. Die Gültigkeit eines übergreifenden Prinzips wie etwa Auslese lässt sich nicht experimentell unter Beweis stellen. Ein Prinzip zur Erklärung biologischer Phänomene kann nur argumentativ auf seine Gültigkeit hin geprüft werden.

Der Proteinturnover folgt dem Prinzip Auslese. Durch die bevorzugte Wegnahme alter, destrukturierter, funktionsuntüchtiger Proteine werden junge, strukturintakte, funktionstüchtige Proteine ausgelesen. Damit hält die Zelle ihren Proteinbestand auf einem hohen Leistungsniveau. Nur das Prinzip Auslese macht die enorme Dynamik des zellulären Proteinumsatzes verständlich. Ohne Auslese im proteinmolekularen Bereich wäre Leben – so wie wir es kennen – gar nicht möglich. Das Dogma vom zufallsbestimmten Abbau der Proteine ist falsch.

Umweltbedingungen – wie Nahrung, Bewegung, Wärme, Kälte, Licht, soziale Einbindung – haben in Millionen Jahren zur Entwicklung von Sinnesorganen und Funktionssystemen geführt. Diese Einflüsse, ihre kurzzeitigen, ihre oszillierenden Änderungen halten auch für die Dauer des individuellen Lebens alle Systeme in Funktion. Sie heben und senken den zellulären Strukturumsatz, beschleunigen den Abbau gealterter destrukturierter Proteine und forcieren damit die Auslese junger funktionstüchtiger Proteine. In diesem physiologisch stimulierten Ausleseprozess wurzeln Leben, Gesundheit und Heilung.

This page intentionally left blank

Dank

Mein besonderer Dank gilt Prof. Lothar Jaenicke, em. Ordinarius für Biochemie an der Universität Köln, für jahrelangen freundschaftlichen Kontakt, hilfreiche Kritik und stete Ermutigung.

Ich danke Prof. Hugo Fasold, em. Ordinarius für Biochemie an der Universität Frankfurt. Er bestätigte mir schon vor Jahren, dass der Proteinabbau einen auslesenden Charakter haben müsse.

Ich danke Prof. Ernst Mayr, Harvard-Universität Cambridge, USA, für den freundlichen Briefwechsel. Er äußerte zunächst Bedenken, stimmte mit mir dann aber darin überein, dass das Prinzip Auslese eben nicht nur die genetische Evolution trägt, sondern auch im proteinmolekularen Umsatz und in jeder bewussten verantworteten Entscheidung des Menschen zum Ausdruck kommt.

Ich danke Prof. Friedrich Cramer, em. Direktor des Max-Planck-Instituts für Experimentelle Medizin in Göttingen. Er bestätigte mir die Richtigkeit meines molekularphysiologischen Konzeptes: So sei es – und nicht anders.

Mein Dank gilt vor allem auch Prof. Herbert Jennissen, Ordinarius für Physiologische Chemie, Universität Essen. Wir haben in vielen Stunden um eine Antwort gerungen: Zufall oder Auslese im Proteinturnover?

Zwar an letzter Stelle, aber besonders herzlichen Dank sage ich meiner Sekretärin, Frau Brigitte Böckler. Sie hat mir mit großer Geduld und mit großem technischem Geschick über 15 Jahre ihre Hilfe gegeben.

Literatur

- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: *Molecular Biology of the Cell*, ed 3. Garland, New York, 1994 (dt: *Molekularbiologie der Zelle*. Weinheim, VCH-Verlag, 1995).
- Anfinsen CB: Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 1973;181:223–230.
- Bellamy D: *Ageing. Biomedical Perspective*. Chichester, Wiley, 1995.
- Bohley P: Intrazelluläre Proteolyse. *Naturwissenschaften* 1968;55:211–217.
- Bohley P: The fates of proteins in cells. *Naturwissenschaften* 1995;82: 544–550.
- Buddecke E: *Grundriss der Biochemie*. Berlin, de Gruyter, 1985.
- Comfort A: *The Biology of Senescence*. London, Routledge and Kegan Paul, 1964.
- Darnell J, Lodish H, Baltimore D: *Molecular Cell Biology*, ed 3. New York, Freeman, 1995.
- Darwin C: *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life*. London, John Murray, 1964 (Faksimile der Ausgabe von 1859), deutsch: Mayr E (Hrsg): *Die Entstehung der Arten*. Stuttgart, Reclam, 1995.
- Dobzhansky TH: Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach* 1973;35:125–129.
- de Duve C: *Die Zelle. Expedition in die Grundstruktur des Lebens*. Heidelberg, Spektrum der Wissenschaft, 1986.
- de Duve C: *Vital Dust. Life as a Cosmic Imperative*. Christian René de Duve Trust, Basic Books, 1995.
- Eigen M: *Stufen zum Leben. Die frühe Evolution im Visier der Molekularbiologie*. München, Piper, 1987.
- Forth W, Henschler D, Rummel W: *Pharmakologie und Toxikologie*, ed 5. Mannheim, Wissenschaftsverlag, 1987.
- Hall MO, Bok D, Bacharach AD: Biosynthesis and assembly of the rod outer segment membrane system. Formation and fate of visual pigment in the frog retina. *J Mol Biol* 1969;45:397–406.

- Hartl FU, Martin J, Neupert W: Protein folding in the cell: The role of molecular chaperones Hsp70 and Hsp60. *Ann Rev Biophys Biom* 1992;21: 293–322.
- Hartl FU, Hlodan R, Langer TH: Molecular chaperones in protein folding: The art of avoiding sticky situations. *Trends Biochem Sci* 1994;19: 20–25.
- Hartl FU: Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* 1996; 381:571–580.
- Hayflick L: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965;37:614–636.
- Jennissen HP: Ubiquitin and the enigma of intracellular protein degradation. *Eur J Biochem* 1995;231:1–30.
- Jentsch S, Schlenker S: Selective protein degradation. *Cell* 1995;82: 881–884.
- Karplus M, Mc Cammon IA: *Die Moleküle des Lebens. Das dynamische Verhalten von Proteinen.* Heidelberg, Spektrum, 1988.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM: *Principles of Biochemistry.* New York, Worth Publishers, 1993.
- Letterer E: *Allgemeine Pathologie.* Stuttgart, Georg Thieme, 1959.
- Levine RL, Mosoni L, Berlett B, Stadtman E: Methionine residues as endogenous antioxidants in proteins. *Biochemistry* 1996;93:15036–15040.
- Lindquist S: The heat-shock response. *Ann Rev Biochem* 1986;55: 1151–1191.
- Marquardt H, Schäfer S: *Toxikologie.* Mannheim, Wissenschaftsverlag, 1994.
- Mayr E: *Evolution and the Diversity of Life.* New York, Heidelberg, Berlin, Springer, 1979.
- Mayr E: *Toward a New Philosophy of Biology.* Cambridge, Belknap Press of Harvard University Press, 1988.
- Menge-Güthling (Hrsg): *Enzyklopädisches Wörterbuch der lateinischen und deutschen Sprache, ed 14.* Berlin-Schöneberg, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, 1963.
- Mutschler E: *Arzneimittelwirkungen.* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1991.
- Nissler K, Strubel W, Kreuzsch S, Rommerskirch W, Weber E, Wiederanders B: The half-life of human procathepsin S. *Eur J Biochem* 1999; 263:717–725.

- Pirlet K: Die Wirkprinzipien der physikalisch-diätetischen Therapie – ein Beitrag zur Theorie der Medizin. *Med Welt* 1968;19:2782–2788.
- Pirlet K: Experimentelle Studien des menschlichen Wärmehaushaltes beim kalten Seebad. *Arch Phys Ther* 1969a;21:41–49.
- Pirlet K: Die Wirkprinzipien der Physikalischen Medizin aus pathophysiologischer und therapeutischer Sicht (Analyse und Synopsis). *Arch Phys Ther* 1969b;21:267–271.
- Pirlet K: Die Erhaltung des Lebens im Individuum durch protein-molekulare Auslese. *Naturwiss Rundsch* 1998;51:127–130.
- Pirlet K: Naturheilkunde – Was ist das eigentlich? in Pirlet-Gottwald M, Falkenbach A (Hrsg): *Die Erhaltung von Leben und Gesundheit*. Hamburg, Kovač-Verlag, 2003.
- Pirlet K: Konstitution und Individualität; in Pirlet-Gottwald M, Falkenbach A (Hrsg): *Die Erhaltung von Leben und Gesundheit*. Hamburg, Kovač-Verlag, 2003.
- Pirlet K: Präventive und therapeutische Diätetik; in Pirlet-Gottwald M, Falkenbach A (Hrsg): *Die Erhaltung von Leben und Gesundheit*. Hamburg, Kovač-Verlag, 2003.
- Pirlet K, Arthur-Goettig A: Maintaining life and health by natural selection of protein molecules. *J Theor Biol* 1999;201:75–85.
- Pirlet K, Pirlet-Gottwald M: Von der Theorie zur Praxis – Von der Naturkunde zur Naturheilkunde; in Pirlet-Gottwald M, Falkenbach A (Hrsg): *Die Erhaltung von Leben und Gesundheit*. Hamburg, Kovač-Verlag, 2003.
- Poole B: The kinetics of disappearance of labeled leucine from the free leucine pool of rat liver and its effect on the apparent turnover of catalase and other hepatic proteins. *J Biol Chem* 1971;246:6587–6591.
- Poole B, Leighton F, de Duve C: The synthesis and turnover of rat liver peroxisomes. *J Cell Biol* 1969;41:536–546.
- Popper K: *Objektive Erkenntnis. Ein evolutionärer Entwurf*. Hamburg, Hoffmann und Campe, 1978.
- Rogers SW, Rechsteiner MC: Degradation of structurally characterized proteins injected into HeLa cells 1. *J Biol Chem* 1988a;263:19833–19842.
- Rogers SW, Rechsteiner MC: Degradation of structurally characterized proteins injected into HeLa cells 2. *J Biol Chem* 1988b;263:19843–19849.
- Rogers SW, Rechsteiner MC: Degradation of structurally characterized proteins injected into HeLa cells 3. *J Biol Chem* 1988c;263:19850–19862.
- Sies H: *Biochemie des oxydativen Stress*. *Angew Chemie* 1986;98:1067–1075.

- Sitte P: Die Moleküle des Lebens. Heidelberg, Spektrum, 1988.
- Waterlow JC, Garlick PJ, Millward DJ: Protein Turnover in Mammalian Tissues and in the Whole Body. Amsterdam, North-Holland Publishing, 1978.
- Welch WJ: Mammalian stress response. *Physiol Rev* 1992;72:1063–1081.
- Wintrobe M: Clinical Hematologie. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974.