

1

Crazy! – Verrückte Geschichten

Es liegt in meiner Natur, dass ich die leicht exzentrischen Geschichten aus den Naturwissenschaften denen vorziehe, die eine naheliegende Frage auf direktem und nahezu vorhersagbarem Wege beantworten. Die Art von Verrücktheit, die mich interessiert, kann aus den chaotischen Wegen entstehen, welche die Evolution in der Entwicklung des Lebens auf der Erde einschlug. Sie kann aber auch aus den Köpfen der Wissenschaftler kommen, die sich Herausforderungen stellen, denen jeder vernünftige Mensch aus dem Weg gehen würde. Es kann sogar beides vorkommen, oder etwas in der Mitte zwischen beiden Verrücktheiten. Es existiert ein breites Spektrum von der wissenschaftlichen Verrücktheit bis hin zur verrückten Wissenschaft.

Andererseits muss man anmerken, dass manche der hier vorgestellten Forschungsfelder ihre Laufbahn am exzentrischen Rand der modernen Wissenschaft begannen, dann aber zu respektablen Fachgebieten mit eigenen Abteilungen, oder gar mit kommerziellen Anwendungen evolvierten. Man kann vorher nicht wissen, was geschehen wird, und das macht diese exzentrischen Themengebiete noch spannender.

Bärtierchen – Überlebenskünstler unter Druck

Die verrückten Lebewesen an den Grenzen unserer Biosphäre faszinieren mich schon seit vielen Jahren. Da ich mich sowohl in meiner Doktorarbeit als auch in meinem zweiten Buch, *Exzentriker des Lebens*, mit diesem Thema auseinandergesetzt habe, bin ich nicht mehr ganz so leicht zu beeindrucken. Leben in kochendem Wasser, in Sandwüsten, im ewigen Eis oder im Toten Meer – alles schon bekannt. Doch die folgende Geschichte übertrifft alle Extreme, die mir bisher bekannt waren.

Können Lebewesen hohen Drücken standhalten, und wenn ja, wie? Diese Frage beschäftigt die Wissenschaft seit mehr als einem Jahrhundert. Im Jahre 1884 nämlich berichtete der Biologe A. Certes der Pariser *Académie des Sciences*, dass sich in den bei den Expeditionen der Forschungsschiffe *Travailleur* und *Talisman* gesammelten Proben vom Meeresboden lebende Mikroorganismen befanden. Der Arzt und Physiologe Paul Regnard nahm daraufhin gleich eine systematische Untersuchung quer durch die gesamte bekannte Biologie vor und untersuchte die Beständigkeit von Pflanzen, Hefen, Muscheln, Fischen, Blutegeln, Infusorien (Aufgusstierchen) und Krustentieren gegenüber Drücken von bis zu 600 Atmosphären. Bei seiner Generalinventur, von der er noch im selben Jahr der *Académie* berichtete, fand Regnard heraus, dass höhere Organismen offenbar empfindlicher sind als niedere. Die von ihm untersuchten Fische waren nach dem Druckschock »tot und steif«, die Infusorien und Blutegel verfielen lediglich in einen Schlaf, aus dem sie alsbald wieder erwachten, und den Hefen und löslichen Fermenten schien die Behandlung nicht weiter geschadet zu haben.

Heute wissen wir, dass nicht alle Fische so empfindlich und nicht alle Mikroorganismen so resistent sind wie die von Regnard untersuchten. Anhand von Fischen haben Hochdruckforscher und Meeresbiologen vor allem die physiologische Reaktion auf Druckunterschiede untersucht, etwa die Veränderung der Membranbausteine zur Aufrechterhaltung der optimalen Fluidität. Die etwas resistentere Mikroorganismen dienen vor allem zu biochemischen Untersuchungen unter der Fragestellung, wie die Maschinerie der Zelle mit Druck fertigwird. Allein dem von Regnard beobachteten »Schlafzustand« der Infusorien und Blutegel ist niemand gründlicher nachgegangen. Doch wie zwei japanische Wissenschaftler 1998 in einer Kurzmitteilung in *Nature* berichteten, finden sich gerade im Bereich der mikroskopisch kleinen Primitivtiere die erfolgreichsten Überlebenskünstler mit der erstaunlichsten Widerstandsfähigkeit gegenüber hohen Drücken.

Kunihiro Seki und Masato Toyoshima von der Kanagawa-Universität untersuchten die Druckresistenz zweier Arten aus dem Stamm der Bärtierchen (*Tardigrada*). Diese mikroskopisch kleinen Minimonster (Bild 1) werden höchstens einen halben Millimeter lang, fänden also auf einem i-Punkt noch reichlich Platz. Sie leben für gewöhnlich in Wassertröpfchen auf Moosen und Flechten und werden auf allen Kontinenten gefunden. Sie besitzen mindestens zwei verschiedene »Notprogramme«. Wenn ihr Lebensraum überschwemmt wird und Sauerstoffmangel droht, blähen sie sich zu einem ballonartigen Passivstadium auf, das für einige Tage im Wasser herumtreiben kann. Droht hingegen Wassermangel, so schrumpfen sie zu den sogenannten »Tönnchen«, einem sporenartigen Dauerstadium, in dem sie nachweislich mehr als 100 Jahre verharren können. (Man fand dies heraus, als man so alte Moosproben aus Museen in Wasser legte, und die Proben alsbald von Bärtierchen wimmelten.)

Bärtierchen in diesem Tönnchen-Zustand waren auch die Untersuchungsobjekte, welche die japanischen Forscher für ihre Hochdruck-Studien verwendeten. Weil die Anwesenheit von Wasser die Tierchen in ihren aktiven Zustand zurückversetzt hätte, wurden die Tönnchen in einem Fluorkohlenwasserstoff suspendiert und für eine Dauer von jeweils 20 Minuten Drücken von bis zu 6000 Atmosphären ausgesetzt – dem Sechsfachen des in den tiefsten Meerestiefen vorkommenden Wasserdrucks. Während Populationen im aktiven Zustand bereits bei 2000 Atmosphären vollständig abgetötet wurden,



Bild 1 Bärtierchen (Tardigrada) wie der hier gezeigte *Hysibius dujardini* finden sich fast überall auf der Erde in den Wassertröpfchen auf Moosen und Flechten. Hintergrundinformationen über die Biologie der Tierchen sind im Internet unter <http://www.kancrn.org/tardigrades/> zu finden.

betrug die Überlebensrate im Dauerstadium selbst bei 6000 Atmosphären für Tierchen der Art *Macrobiotus occidentalis* 95 Prozent, und für *Echiniscus japonicus* 80 Prozent.

Eine derartige Belastbarkeit war bisher im Tierreich nicht bekannt – lediglich Flechten und Bakteriensporen sind vergleichbar zäh. Fans der Bärtierchen wussten bereits, dass man die Dauerstadien problemlos in flüssigem Helium einfrieren kann – sie sind mindestens bis 0,5 Kelvin frostresistent. Detailgenau erklären lassen sich diese phänomenalen Leistungen noch nicht. Da die Tardigrada dem Menschen weder nützlich noch schädlich sind, ist über ihre Molekularbiologie vergleichsweise wenig bekannt. Man weiß immerhin, dass in den Dauerstadien hohe Konzentrationen des Zuckers Trehalose vorliegen, der auch der Bierhefe als Stressschutzmittel dient.

Angesichts der nahezu unbegrenzten Haltbarkeit der »Tönnchen« beginnen sich nun Mediziner dafür zu interessieren, ob sich das Erfolgsrezept der Bärtierchen auch auf die Haltbarmachung von Organen zu Transplantationszwecken übertragen ließe. In einem ersten Experiment auf dem Weg zur Entwicklung einer von den Tardigraden abgeguckten Konservierungsmethode haben Seki und seine Mitarbeiter Rattenherzen zunächst in Trehaloselösung »eingezuckert«, dann auf Silicagel getrocknet und schließlich in Fluorkohlenwasser-

stoff unter Luftabschluss aufbewahrt. Nach zehntägiger Lagerung bei Kühlschranktemperatur konnten sie die Herzen problemlos rehydrieren und wiederbeleben. Man hofft, dass sich aus diesen vielversprechenden Anfängen innerhalb einiger Jahre ein Lagerverfahren für menschliche Spenderorgane entwickeln lässt, das die bisher auf frischverstorbene Spender angewiesene Transplantationsmedizin revolutionieren könnte.

Auch als Hilfsmittel zur Haltbarmachung von pharmazeutischen Präparaten ist Trehalose bereits seit längerem im Gespräch. Die Neigung zuckeriger Lösungen, sich beim Abkühlen in einen Sirup und schließlich in eine glasartige Substanz zu verwandeln, könnte die Haltbarkeit vor allem jener Pharmaprodukte verbessern, die empfindliche Biomoleküle enthalten. Auch wenn diese nicht unbedingt ein Jahrhundert überleben müssen wie die Tardigraden im Museumsmoos, so wäre doch eine garantierte Haltbarkeit von einigen Jahren erstrebenswert.

Die schiere Unverwüstlichkeit der von den Bärtierchen selbst erzeugten Biokonserven dürfte auch all jene interessieren, die über eine mögliche Ausbreitung von Lebensformen durch den Weltraum spekulieren. Bisher galten Bakteriensporen als die aussichtsreichsten Kandidaten für solche Weltraumreisen. Doch die Tönnchen in Assoziation mit den ähnlich resistenten Flechten könnten möglicherweise ebenso gut andere Himmelskörper besiedeln.

(1999)

Literaturhinweise

M. Groß, *Exzentriker des Lebens*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997.
K. Seki, M. Toyoshima, *Nature*, 1998, 395, 853.

Was danach geschah

Sie werden es nicht glauben, aber Forscher an der Universität von Kristianstad in Schweden haben meinen Vorschlag, den ich in *Spektrum der Wissenschaft* und in der englischen Paperbackausgabe der *Exzentriker*, *Life on the Edge*, publiziert hatte, tatsächlich in die Tat umgesetzt und Bärtierchen ins All geschickt. Das nach der Zeitmaschine aus der Fernsehserie *Dr. Who* benannte Projekt TARDIS (Tardigrades in Space) war ein Bestandteil der Mission FOTON M-3, die

am 14. September 2007 startete und nach 189 Erdumkreisungen am 26. wohlbehalten wieder landete.

Die im September 2008 veröffentlichten Ergebnisse der tierischen Weltraummission zeigen, dass die Bärchen tatsächlich das Vakuum glänzend meistern. Etwas mehr zu schaffen macht ihnen jedoch die harte Strahlung im All. Mit Schutzfiltern, die nur UVA und UVB durchlassen überlebte noch ein Großteil der Tierchen. Von denen, die ungeschützt dem kompletten UV-Spektrum ausgesetzt waren, überlebten hingegen nur wenige Exemplare.

Tardigrada sind damit die ersten Tiere, die im Weltraum überleben können. Bisher gelang dies nur mit Flechten und bakteriellen Sporen.

Was lernen wir daraus: Falls jemand Bärtierchen zum Mars schicken will, kommt es auf den Druckanzug nicht an, aber ein ordentlicher Strahlenschutzschild wäre sinnvoll. Und vor Ort benötigt man natürlich zur Wiederbelebung der Biester etwas flüssiges Wasser.

Literaturhinweise

K. I. Jönsson et al., *Current Biology*, 2008, 18, R729.
<http://tardigradesinspace.blogspot.com>

Bakterien liegen uns schwer im Magen

Die Geschichte von den Bakterien, die Magengeschwüre auslösen und sogar Krebs begünstigen können, hat im Lauf der Jahre viele Wendungen erlebt. Was zunächst als verrückte Idee galt (schließlich weiß doch jeder, dass Magengeschwüre durch Säureüberschuss entstehen!), wurde bald zum neuen Dogma erhoben und mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Inzwischen gibt es bereits eine Gegenbewegung, die behauptet, dass uns die Bakterien nicht nur schaden, sondern auch nutzen. Die hier wiedergegebene Geschichte stammt aus der Frühzeit, als die verrückte Idee durch Experimente bestätigt wurde. Am Ende des verrückten Teils dieses Buches werde ich auf neuere Erkenntnisse eingehen.

Extrembedingungen wie hoher Druck, hohe Temperatur oder saures Milieu werden in der Lebensmittelkonservierung gerne zur Abtötung von Mikroorganismen eingesetzt. In begrenztem Maße ist auch unser Körper zu ähnlichen Maßnahmen befähigt. So dienen etwa die Säuren im Magen unter anderem dazu, mit der Nahrung eingenommene Bakterien abzutöten.

Doch die Forschung findet immer wieder neue Mikroorganismen, die sich an extreme Lebensbedingungen wie Salz, Säure, Hitze, Kälte, oder Hochdruck angepasst haben. So wie Halobakterien in gepökeltem Fleisch gedeihen und *Deinococcus radiodurans* die Sterilisation mit Gammastrahlen unbeschadet übersteht (wodurch diese beiden Extremisten im Einzelfall durchaus medizinisch relevant werden können), gibt es auch Bakterien, die sich im lebensfeindlichen Milieu des Magens einnisten können.

Ähnlich wie die Extremophilenforscher fand der australische Pathologe J. Robin Warren Bakterien an einem Ort, wo sie nach der bis-

herigen Lehrmeinung nicht hätten lebensfähig sein dürfen – in der Schleimhaut des menschlichen Magens. Die spiraligen Bakterien, die später als *Helicobacter pylori* klassifiziert wurden, hatten sich in die Schleimschicht zurückgezogen, welche die Magenwände auskleidet. Erst nach zahlreichen Fehlversuchen gelang es Warren und seinem Mitarbeiter Barry J. Marshall, die neuartigen Bakterien zu kultivieren. Nachdem sie ihre Ergebnisse im Jahre 1983 veröffentlicht hatten, bestätigten Wissenschaftler aus aller Welt das Auftreten ebendieser Bakterien insbesondere in der Magenschleimhaut von Patienten mit chronischer Oberflächengastritis.

Nun beweist die Anwesenheit von Bakterien in einem kranken Gewebe noch nicht, dass es sich bei ihnen um die Erreger der Krankheit handelt – sie könnten ja einfach die Schwäche des Körpers ausgenutzt und sich in dem durch andere Ursachen schon geschwächten Organ eingenistet haben. Dass dies bei *Helicobacter pylori* nicht der Fall ist, bewiesen Marshall und ein weiterer Freiwilliger im Selbstversuch. Die vorher gesunden Männer erkrankten nach der Einnahme dieses Bakteriums tatsächlich an Magenschleimhautentzündung. Offenbar führt die Infektion mit *Helicobacter* fast immer zu einer Oberflächengastritis, die allerdings oft nicht diagnostiziert und von den Betroffenen zum Beispiel einer unverträglichen Mahlzeit zugeschrieben wird. Wenn die Infektion bestehen bleibt und nicht rechtzeitig behandelt wird, kann sie langfristig zur Bildung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren führen.

Diese Erkenntnis löste das jahrhundertalte Dogma ab, dass Magengeschwüre ausschließlich durch übermäßige Säureproduktion des Magens ausgelöst würden. Bereits im ersten Jahrhundert nach Christus empfahl der römische Arzt Celsus säurearme Nahrung gegen Magengeschwüre. Seit den siebziger Jahren gibt es Medikamente, welche die Säureproduktion des Magens ohne allzu große Nebenwirkungen senken und tatsächlich auch die Magengeschwüre reduzieren. Doch wenn das Medikament abgesetzt wird, kehrt das Geschwür wieder. Mit Wismutpräparaten oder Antibiotika hingegen kann man *Helicobacter* ausrotten und die den Geschwüren zugrundeliegende Gastritis dauerhaft heilen.

Wie aber schafft es *Helicobacter pylori*, im menschlichen Verdauungssystem zu siedeln, ohne selbst verdaut zu werden? Entscheidend scheinen seine Beweglichkeit sowie chemische Besonderheiten seines Stoffwechsels zu sein. Beweglichkeit ist gefragt, wenn der Ma-

geninhalt in den Darm entleert wird. Die spiralförmigen, begeißelten Bakterien können schnell genug schwimmen, um dieser »Abfuhr« zu entgehen. Und ihr Stoffwechsel zeichnet sich durch eine auffallend hohe Produktion des Enzyms Urease aus, das den bei der Verdauung proteinhaltiger Nahrung anfallenden Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxid abbaut. Eine denkbare Erklärung für die Säureresistenz wäre, dass die Bakterien in ihrer direkten Umgebung die Magensäure mit Hilfe des produzierten Ammoniaks neutralisieren.

In diesem Fall ist der Mechanismus der Anpassung an Extrembedingungen von immenser medizinischer Bedeutung. Man schätzt, dass ein Drittel der Weltbevölkerung latent mit *Helicobacter* infiziert ist, das, ähnlich wie der Tuberkuloseerreger nur in einem Teil der Infektionsfälle zu einem diagnostizierbaren Krankheitsbild führt (Bild 2). Etwa zehn Prozent aller Menschen entwickeln irgendwann im Laufe ihres Lebens ein Magengeschwür. Nicht nur für diese Erkrankungen, auch für Magenkrebs scheint es eine Korrelation mit der Infektionsrate mit *Helicobacter pylori* zu geben, sowohl im Länderver-

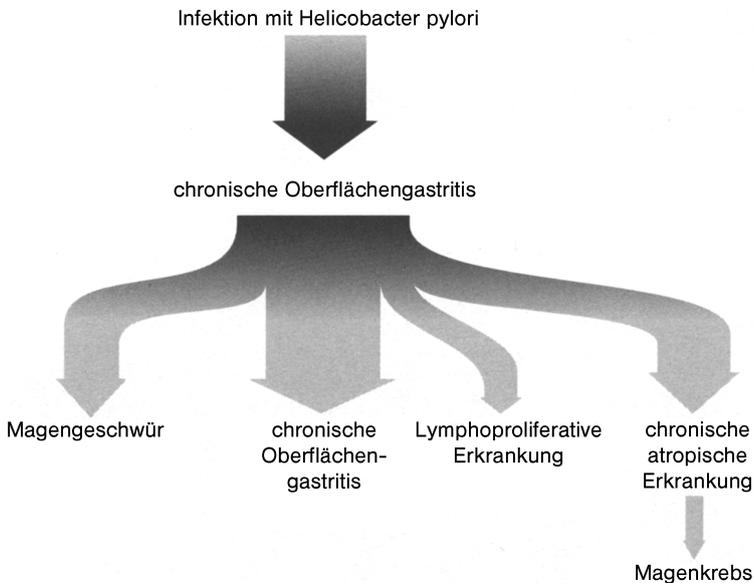


Bild 2 Auswirkungen einer Infektion mit *Helicobacter pylori*. Die verschiedenen Strichstärken der sich verzweigenden

Pfeile symbolisieren die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens der betreffenden Krankheiten.

gleich (in Entwicklungsländern sind beide häufiger als in westlichen Industrieländern) als auch in der zeitlichen Entwicklung. Eine umfassende Bekämpfung des Erregers könnte sich als wirksamste Maßnahme gegen Geschwüre und Krebserkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms erweisen.

(1996)

Literaturhinweise

M. Groß, *Exzentriker des Lebens*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997.

Was danach geschah

Im Jahre 1997 entschlüsselte Craig Venters Institute for Genome Research das vollständige Genom von *H. pylori*. Seitdem hat es Vorschläge gegeben, die Mikrobe und damit die von ihr ausgelösten Krankheiten auszurotten – die Genomsequenz dürfte es leicht machen, geeignete Ziele für Giftstoffe zu finden, die nur *Helicobacter* angreifen. Es gibt aber bereits eine Gegenbewegung von Forschern, die behaupten, dass *Helicobacter* auch positive Effekte bei der Vermeidung anderer Erkrankungen hat. Das würde erklären, warum sich das Bakterium so erfolgreich als Begleiter des Menschen etabliert hat. Da diese Frage noch nicht endgültig geklärt ist, steht seine Ausrottung gegenwärtig nicht auf dem Programm der Gesundheitsorganisationen.

Barry Marshall und Robin Warren erhielten 2005 den Nobelpreis für Medizin/Physiologie für ihre Entdeckung. Und im Jahr 2007 fanden Forscher noch etwas ganz Verrücktes über *Helicobacter* heraus, doch darauf komme ich später zurück...

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html

Spleiß Dich selbst

Vor vielen vielen Jahren (1996, um genau zu sein) schrieb ich einen Artikel über die Genomsequenz von *Methanococcus jannaschii*, den ersten Vertreter der Archäen unter den sequenzierten Arten. Als Abbildung schlug ich vor, einen kreisförmigen Gesamtüberblick über das Genom zu verwenden, der auch in der Originalpublikation enthalten war, und der verschiedene Arten von Genen und Funktionselementen des Genoms in verschiedenen Farben darstellte. Da die Abbildungen nicht zu meiner Aufgabe gehören, sah ich mir die Einzelheiten dieser komplizierten Graphik nicht näher an. Bis der zuständige Redakteur nachfragte: »Was, bitte, sind Inteine?« und ich natürlich keinen blassen Schimmer hatte, obwohl in der Abbildung offenbar Dutzende von Inteinen verzeichnet waren. Bei meinen Nachforschungen fand ich heraus dass diese mindestens ebenso interessant waren wie die berichtete Genomsequenz, so dass ich einen Monat später einen weiteren Artikel veröffentlichen konnte. Inzwischen sind Genomsequenzen von Einzellern längst nicht mehr spannend und oft im Dutzendpack billiger, aber Inteine haben sich nicht nur als ungewöhnlich sondern auch als nützlich erwiesen.

Proteine, welche die Fähigkeit besitzen, sich selbst aus einer längeren Aminosäurekette herauszuschneiden, und zusätzlich die Verbreitung ihres eigenen Gens begünstigen, galten bisher als Exotikum. Doch in einem kürzlich sequenzierten Genom tauchten in 14 verschiedenen Genen gleich 18 dieser vagabundierenden Sequenzen auf einmal auf.

Die erste vollständige Entschlüsselung des Erbguts eines Einzellers aus dem Urreich der Archaeobakterien, des Methanbildners *Methanococcus jannaschii*, hat eine ganze Reihe von neuen Erkenntnissen und

Vergleichsmöglichkeiten zwischen den drei Urreichen erbracht. Ganz besonders profitierte jedoch von der Sequenzierung ein noch junges Forschungsgebiet, das bisher nur einem kleinen Kreis von Spezialisten bekannt war. Die Zahl der Gene, die selbst-spleißende Proteine (sogenannte Inteine) codieren, hat sich nämlich mit einem Schlag mehr als verdoppelt. Kannte man vorher nur zehn solcher Gene, so förderte die Kartierung des *Methanococcus*-Genoms 14 weitere zutage.

Was aber sind Inteine? Der Name (und, wie wir sehen werden, noch einiges mehr) ist als Analogie zu den in Nucleinsäuren seit 1977 bekannten Introns zu verstehen. Introns sind DNA- oder RNA-Abschnitte, welche die sinntragenden (codierenden) Abschnitte (Exons) unterbrechen. Wie Arthur J. Zaugg und Thomas R. Cech im Jahre 1980 herausfanden, besitzen gewisse RNA-Introns eine katalytische Aktivität, die es ihnen ermöglicht, sich selbst aus dem RNA-Strang herauszuschneiden und die beiden Enden des Rest-Strangs (Exons) miteinander zu verbinden. Da diese Selbstspleiß-Prozesse zugleich das erste Beispiel für enzymartige Aktivitäten in RNA-Molekülen waren, sind sie sehr umfassend untersucht und beschrieben worden, und Cech erhielt für diese Entdeckung 1989 den Nobelpreis für Chemie.

Der analoge Prozess bei Proteinen – dass also ein sogenanntes *Intein* die enzymatische Aktivität besitzt, mittels derer es sich selbst aus dem Vorläuferprotein ausschneiden und die Enden der flankierenden *Exteine* verbinden kann – ist erst viele Jahre später (1990) entdeckt worden und hat bei weitem nicht so viel Beachtung erfahren wie die RNA-Introns. Obwohl heute die meisten bekannten Beispiele für Inteine aus dem Urreich der als exzentrisch bekannten Archaeobakterien stammen, wurde der Prototyp in einem umfassend erforschten Organismus entdeckt, welcher der Menschheit schon seit Jahrtausenden dienstbar ist – die Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Tom H. Stevens und seine Mitarbeiter an der University of Oregon in Eugene beobachteten, dass das TFP1-Gen der Hefe offenbar zwei Proteinprodukte codierte, wobei das kleinere in der Mitte des Gens repräsentiert ist und von den Sequenzen für die beiden Hälften des größeren flankiert wird.

Dieses Ergebnis allein hätte sich auch durch bekannte Mechanismen der Transkriptionssteuerung erklären lassen. Auffällig war jedoch, dass nur eine Boten-RNA auftrat, deren Länge der Summe der

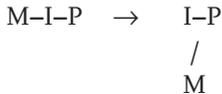
beiden Proteinprodukte entsprach. Stevens Gruppe vermutete daher, dass die Prozessierung erst nach der Proteinbiosynthese – also auf Proteinebene, und nicht, wie man vielleicht eher erwartet hätte, auf RNA-Ebene – erfolgt und konnten diese Hypothese auch mit indirekten Beweisen bestätigen, die etwa darauf beruhten, dass in dem mittleren Bereich eingeführte Mutationen Leserahmenverschiebungen in beiden Proteinen bewirkten. Da die Forscher andererseits das ungespaltene Protein nicht fassen konnten, vermuteten sie bereits, dass es sich um eine autokatalytische Reaktion handeln könnte, dass also die intervenierende Proteinsequenz selbst die Spaltreaktion beschleunigt.

Sehr bald wurden weitere Inteine entdeckt, darunter mehrere in extrem hitzeliebenden (hyperthermophilen) Archaeobakterien, etwa in den DNA-Polymerasen von *Thermococcus litoralis* sowie von verschiedenen *Pyrococcus*-Arten. Die Verfügbarkeit von Thermophilen-Inteinen erwies sich als ein Glücksfall – sie ermöglichte erstmals, das intakte Vorläuferprotein sowie verschiedene Zwischenstufen der Spleißreaktion dingfest zu machen.

Francine B. Perler und ihre Mitarbeiter bei der US-Firma New England Biolabs konstruierten um das Intein (I) aus der DNA-Polymerase von *Pyrococcus* herum ein artifizielles Selbstspleiß-System, indem sie das Gen für ein Maltose-bindendes Protein (M) davor schalteten (das sogenannte N-Extein), und ein Paramyosin-Gen (P; C-Extein) dahinter. Als die Forscher das Fusionsgen (MIP) bei Temperaturen zwischen 12 und 32 °C in dem Darmbakterium *Escherichia coli* exprimierten, stellten sie fest, dass die Spleißreaktion außerordentlich langsam ablief. Das war insofern kein Wunder, als die treibende Kraft, das Intein, ja von der Evolution an eine Normaltemperatur von 95 °C angepasst war, bei diesen kalten Temperaturen also extrem weit von seinem Funktionsoptimum entfernt war.

Tatsächlich war die Selbstspleißreaktion des Inteins durch diesen Temperaturunterschied so stark gebremst, dass die Forscher das ungespleißte Vorläuferprotein reinigen konnten, ohne dass es sich dabei selbst spaltete. Die Spleißreaktion konnte dann in Lösungen, die lediglich den Vorläufer MIP sowie geringe Mengen an Kochsalz und Phosphatpuffer enthielten, durch simple Temperaturerhöhung ausgelöst und gesteuert werden. Systematische Untersuchungen dieses Systems förderten eine Zwischenstufe (MIP*) der Spleißreaktion zutage, die ein paradoxes Verhalten zeigte. Sie schien ein höheres Mole-

kulargewicht als MIP zu haben, da sie langsamer durch ein Elektrophorese-Gel wanderte, enthielt alle drei Komponenten des Vorläufers, hatte aber zwei verschiedene Anfangs-Sequenzen. Alle diese Befunde ließen sich nur mit einer verzweigten Kettenstruktur erklären. (Wobei die verringerte Wanderungsgeschwindigkeit möglicherweise auf die Sperrigkeit der verzweigten Struktur zurückzuführen ist.) Offenbar hatte sich das N-Extein bereits mit dem C-Extein verbunden, wobei aber das Intein I ebenfalls an das C-Extein gebunden blieb:



Für den chemischen Mechanismus der Reaktion sind verschiedene Modelle vorgeschlagen worden, zwischen denen eine endgültige Entscheidung noch nicht möglich ist. Zunächst einmal muss noch geklärt werden, über was für eine chemische Bindung der verschobene Molekülteil M an das C-Extein P gebunden ist. Die strukturellen Details dieser instabilen Zwischenstufe könnten dann zusammen mit den aus Mutationsstudien bekannten Erfordernissen an die Aminosäuresequenz des Inteins die Lösung des Rätsels ermöglichen.

Eine ebenso pfiffige Methode zur Überlistung der Selbstspleißreaktion entwickelten die Arbeitsgruppen von Christopher Noren bei New England Biolabs und Peter Schultz an der University of California in Berkeley. Sie ersetzten die für die Reaktion unabdingliche Aminosäure Serin in der Startposition des Inteins durch eine ähnliche Verbindung, die sich durch Lichteinwirkung in Serin umwandeln lässt. Gegenüber der Temperaturmethode hat dieser photochemische Trick den Vorteil, dass sich die Selbstspleißreaktion mit einer Zeitgenauigkeit von Sekundenbruchteilen starten lässt, wenn man das blockierte Vorläufermolekül etwa einem Laserlichtblitz aussetzt.

Außer der Fähigkeit zu Selbstspleißreaktionen haben die Inteine mit den RNA-Introns jedoch noch eine weitere Eigentümlichkeit gemeinsam. Das Intein ist, ebenso wie die Proteine, die man durch Translation der in den RNA-Introns enthaltenen genetischen Information erhält, ein Enzym, welches die genetische Mobilität seines eigenen DNA-Abschnitts ermöglicht, eine sogenannte spezifische *homing*-Endonuclease. In dem Prozess, der traditionell als *intron homing* bezeichnet wird, aber für Inteine in genau derselben Weise abläuft,

erkennt die Endonuclease Kopien des »Heimat-Gens« des Introns/Inteins, denen die intervenierende Sequenz fehlt. Sie schneidet diese DNA an der betreffenden Stelle auf und setzt einen Reparaturmechanismus in Gang, durch den anhand der Vorlage eines Intron/Intein-haltigen Exemplars des Gens die intervenierende Sequenz hergestellt und eingefügt wird.

Zwar konnte dieses *intein homing* bisher nur für vier der bekannten Inteine direkt bewiesen werden, doch es lässt sich aus Sequenzvergleichen mit Sicherheit schließen, dass alle Inteinsequenzen sich zumindest von Endonucleasen ableiten, auch wenn manche von ihnen diese Aktivität inzwischen möglicherweise verloren haben. Die sporadische Verteilung von Inteinsequenzen über alle drei Urreiche legt auch nahe, dass es mit Hilfe eben dieser Endonuclease-Aktivität horizontale Gentransfers (Übertragung zwischen Species) gegeben hat.

Warum, so könnte man sich nun fragen, haben Inteine und Introns diese Funktion als *homing*-Endonucleasen entwickelt? Nun, diese Frage ist genau falsch herum gestellt. Dreht man sie hingegen um, dann ergibt sich die Antwort fast von selbst. Warum besitzen *homing*-Endonucleasen eine Selbstspleißaktivität, sei es auf RNA- oder auf Protein-Ebene? Ein Enzym, das ein Gen zerschneiden und seine eigene Erbinformation mitten hinein setzen kann, ist für die Zelle gefährlich, da es mit dieser seiner Aktivität über kurz oder lang ein lebenswichtiges Gen außer Gefecht setzen wird. Es sei denn, der Schaden kann auf RNA- oder auf Protein-Ebene repariert werden, indem die intervenierende Sequenz sich selbst herauschneidet und damit das richtige Genprodukt wieder herstellt.

Die Intein- oder Intron-Aktivität ist also die Bedingung, die eine bestimmte Art von mobilen genetischen Elementen erfüllen muss, damit sie von der Zelle toleriert werden kann. Genetische Elemente, die diese Bedingung nicht erfüllen, können entweder ihre Wirtszellen zugrunderichten und mit ihnen untergehen, oder aber auch die Fähigkeit zur Infektion anderer Zellen erlangen und sich damit zu einem Virus entwickeln. Vermutlich ist es kein Zufall, dass Selbstprozessierung auf Proteinebene auch in Viren weit verbreitet ist. Die Erbinformation des Aids-Erregers HIV codiert zum Beispiel für ein langes Kettenmolekül, in dem alle Proteine des Virus aneinandergehängt sind. Die in diesem Bandwurm (wissenschaftlich: »Polyprotein«) ebenfalls enthaltene HIV-Protease-Aktivität zerlegt das Molekül in die richtigen Einzelproteine.

Vielleicht ist der biologische »Sinn« der Inteine, die ja für die Zelle offenbar nutzlos sind und nur deshalb überleben, weil sie ihre eigene Vermehrung begünstigen können und dabei die Zelle nicht sonderlich schädigen, darin zu sehen, dass es sich hier um einen evolutionären Vorläufer von – oder um die friedlichere Alternative zu – einem Virus handelt. Man sollte sie auf jeden Fall im Auge behalten.

(1996)

Literaturhinweise

M. Groß, *Spektrum der Wissenschaft*, 1996, 11, 32.

C. J. Bult et al., *Science*, 1996, 273, 1066.

F. B. Perler, E. Adam, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2000, 11, 377.

Was danach geschah

Intein-Gene sind inzwischen kommerziell erhältlich – sie sind in sogenannten Expressions-Kits enthalten, die dazu dienen, ein gewünschtes Protein zu produzieren und dann in einem Schritt zu reinigen. Das Protein wird zunächst als mit einem zusätzlichen Anhängsel produziert, das eine hochspezifische Bindung zu einem besonderen Trennmaterial eingeht. Auf diese Weise kann das Produkt in einem einzelnen Chromatographie-Schritt aus dem Gemisch aller Zellbestandteile isoliert werden. Das Intein findet sich in diesem Konstrukt als Verbindung zwischen diesem Marker und dem eigentlichen Protein. Nach der Aufreinigung schneidet das Intein sich selbst heraus und setzt damit das Zielprotein frei.

Ein Hitzeschockprotein hilft der Evolution auf die Sprünge

Während meiner Zeit als Postdoktorand am Oxford Centre for Molecular Sciences befasste ich mich unter anderem auch mit molekularen Chaperonen, einer Gruppe von Proteinen, die anderen Eiweißstoffen bei der Strukturbildung helfen und sie vor schädlichen Kontakten schützen können. Deshalb war mir die biologische Bedeutung dieser Proteine durchaus bewusst. Doch die Entdeckung, dass sie eine Brücke zwischen Zellstress (Thema meiner Doktorarbeit) und Evolution schlagen können kam auch für mich als Riesenüberraschung.

Zwei der bekanntesten populärwissenschaftlichen Autoren im Bereich der Biologie unterhielten ihr Publikum im Jahr 1998 vor allem mit einem zwar nur aus der Ferne und meist schriftlich ausgetragenen, aber deftigen Streit. Richard Dawkins, seines Zeichens Evolutionsbiologe und Professor für Wissenschaftsvermittlung in Oxford, befand die Schriften seines werten Kollegen für »schädlich«. Der so beschimpfte Paläontologe Stephen Jay Gould von der Harvard-Universität gab zurück, Dawkins Argumente seien nicht nur unzureichend, sondern schlicht falsch. Die berühmten Gelehrten sind sich über Vieles uneins, nicht zuletzt über die Frage der Vereinbarkeit von Wissenschaft und Religion (Dawkins: nein; Gould: ja). Doch was die bisher nur indirekt geäußerten Meinungsverschiedenheiten bis in ganz und gar untypische Angriffe eskalieren ließ, war die Frage, ob die Evolution hauptsächlich durch die Darwinschen Prozesse der Mutation und Selektion von Genen bestimmt wird (Dawkins), oder ob bisher nicht näher bekannte Prozesse der Evolution einen sprunghaften Wechsel zwischen schneller Veränderung und langer Stagnation erlauben (Gould). Anhänger der Dawkinsschen Auffassung be-

schuldigen Gould, mit dem schwer fassbaren Konzept der Sprunghaftigkeit jenen Vorschub zu leisten, die mystische oder religiöse Ideen in die Evolutionslehre einschmuggeln wollen. Doch dann lieferte eine überraschende Entdeckung an Hitzeschockproteinen der Fruchtfliege (*Drosophila*) eine mögliche biochemische Erklärung für Evolutionssprünge, die Goulds Theorien mit einem soliden genetischen Fundament versehen könnten.

Die Hitzeschockantwort wurde in den sechziger Jahren zunächst als Auffälligkeit an Fliegenchromosomen entdeckt. Später fand man heraus, dass es sich hierbei um die durch den Schock ausgelöste Herstellung einer kleinen Gruppe von Proteinen, den Hitzeschockproteinen handelte, die universell in allen Lebensformen vorkommen. Und erst gegen Ende der 1980er Jahre stellte es sich heraus, dass viele Hitzeschockproteine eine bis dahin unbekannte Funktion ausüben: Sie können als »molekulare Anstandsdamen« (Chaperone) andere Proteine beschützen, die entweder neu synthetisiert oder durch den Hitzeschock entfaltet sind. Bei einigen Hitzeschockproteinen, wie etwa dem besonders umfassend untersuchten GroEL (HSP60) ist diese Chaperonfunktion wohl die wichtigste Aufgabe. Andere Mitglieder der Gruppe sind noch bei weitem nicht so gut verstanden, darunter das Protein HSP90, das jetzt überraschende Fähigkeiten an den Tag legte.

Im Gegensatz zu manchen anderen Hitzeschockproteinen, die vor allem im Notfall synthetisiert werden und in der stressfrei lebenden Zelle ganz abwesend sein können, ist HSP90 im Cytoplasma der Zellen höherer Lebewesen schon im Normalzustand eines der am häufigsten vertretenen Proteine. Bei erhöhten Temperaturen wird die Produktion noch weiter gesteigert, und das Protein kann auch, wie die Gruppe von Johannes Buchner an der Universität Regensburg im Jahre 1995 zeigen konnte, als Chaperon andere Proteine vor der Aggregation schützen. Die Rolle des Hitzeschockproteins bei Normaltemperatur wurde hingegen schon frühzeitig der Signaltransduktion zugeordnet. Die Erkennungsmoleküle (Rezeptoren) bestimmter Hormone, etwa der Steroide Androgen, Östrogen und Glucocorticoid, sind offenbar nur dann für ihr jeweiliges Hormon »aufnahmebereit«, wenn sie in einem komplizierten Gebilde vorliegen, das neben anderen Proteinen auch zwei Moleküle HSP90 enthält. Ende 1996 berichteten drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander, dass HSP90 in diesen Komplexen nicht das einzige Chaperonmolekül ist. Eben-

falls vertreten sind auch Moleküle aus der Klasse der Immunophiline wie etwa Cyclophilin und FKBP.

Dies alles schien darauf hinzudeuten, dass HSP90 – zusammen mit anderen, assoziierten Proteinen die Steroidrezeptoren, die ihrerseits wiederum die Transkription (DNA-abhängige RNA-Synthese) regulieren, in einen auf bestimmte Weise strukturierten Zustand bringen. Eine solche Funktion ist sicherlich wichtig für die Zelle, geht aber nicht wesentlich über die wohlbekanntere Wirkungsweise anderer Chaperone hinaus. Demgegenüber eröffnen die neueren Ergebnisse aus dem Labor von Susan Lindquist an der Universität von Chicago völlig neue Dimensionen und weisen dem HSP90 eine überaus wichtige Rolle sowohl in der Embryonalentwicklung als auch in der Evolution zu.

In der Arbeit, die sowohl von Nature als auch von Science ausführlich kommentiert wurde, untersuchten Suzanne Rutherford und Susan Lindquist Fruchtfliegen, deren HSP90-Gen durch Mutation in einem der zwei Chromosomensätze außer Gefecht gesetzt ist. Wenn beide Kopien des Gens mutiert sind (homozygote Mutanten), ist dies tödlich, doch die Fliegen mit einer intakten Version (heterozygote) sind nicht nur überlebensfähig sondern auch fruchtbar und können demnach zu Kreuzungsexperimenten verwendet werden. Die Anfangsbeobachtung der Amerikanerinnen war, dass in den für solche Versuche gehaltenen heterozygoten Stammlinien der Fliegen mit ungewöhnlicher Häufigkeit morphologische Missbildungen auftraten, etwa in den Strukturen der Augen oder der Flügel.

Vier Indizien bewogen die Forscherinnen zu der Annahme, dass die HSP90-Mutation für diese Missbildungen verantwortlich sein musste. 1) Mutanten verschiedener Herkunft mit ähnlichen Mutationen in HSP90 ergaben ähnliche Missbildungen. 2) Doppelmutanten, in denen beide Exemplare des Gens auf verschiedene Weise gestört sind weisen noch schwerere Missbildungen auf. 3) Fliegenstämme mit gesunden Genen (Wildtyp) brachten Nachkommen mit ähnlichen Veränderungen hervor, wenn sie mit einem Wirkstoff gefüttert wurden, der HSP90 spezifisch hemmt. 4) Derselbe Effekt konnte auch durch Anzucht der Wildtyp-Stämme bei besonders hohen oder bei besonders niedrigen Temperaturen erzielt werden.

Alle diese Indizien deuteten darauf hin, dass in Situationen, wo HSP90 in seiner Funktion geschwächt oder durch seine zweite Aufgabe in der Stressantwort in Beschlag genommen ist, dies zu einer ab-

norm hohen Häufigkeit morphologischer Veränderungen führt. Für einen solchen Zusammenhang wären mehrere Erklärungsansätze denkbar. Es könnte zum Beispiel sein, dass HSP90 eine bisher unbekannte Rolle im Zusammenhang mit der Verringerung der Fehlerhäufigkeit bei der Vervielfältigung der DNA spielt. Weitere Kreuzungsexperimente legten jedoch eine überraschendere Schlussfolgerung nahe: Offenbar waren die beobachteten Veränderungen schon als »stumme« genetische Variabilität in den gesunden Vorfahren der betroffenen Fliegen angelegt, etwa in Gestalt von Zufallsmutationen in den Transkriptionsfaktoren, die wichtige Rollen in der Steuerung der Embryonalentwicklung spielen. HSP90 muss demnach die möglichen Auswirkungen der Mutationen unterdrückt haben, vielleicht indem es in Chaperon-Manier den betroffenen Faktoren trotz ihrer veränderten Sequenz bei der Ausbildung der richtigen Struktur half. Wurde nun das Helferprotein durch Mutation, Hemmstoffe, oder Umweltstress an dieser Aufgabe gehindert, so kamen die möglicherweise bereits über viele Generationen »aufgestauten« Mutationen in Gestalt von Missbildungen zum Tragen.

Nach dieser Interpretation, die durch die vorliegenden Befunde zumindest für *Drosophila* schlüssig bewiesen zu sein scheint, dient HSP90 als Puffer für genetische Variabilität. Unter Normalbedingungen unterdrückt es die Auswirkungen von Mutationen und ermöglicht so die Bewahrung eines Veränderungspotentials auf der Genebene bei gleichzeitiger Einheitlichkeit auf der Umsetzungsebene, beim Phänotyp. Bei extremer Stresseinwirkung durch veränderte Umweltbedingungen hingegen, wird die Variabilität freigesetzt und resultiert in einer Vielzahl von neuen Phänotypen, deren Eigenschaften vererblich sind und – über mehrere Generationen hinweg – von der Unterdrückung der HSP90-Funktion unabhängig werden können. Obwohl diese Veränderungen für die Mehrzahl der betroffenen Individuen nachteilig sein dürften, ist dieser Mechanismus dennoch im Hinblick auf die Überlebenschancen der gesamten Spezies eine nützliche Strategie. Wenn Umweltbedingungen sich schlagartig in einer Weise ändern, dass die Schockproteine praktisch permanent gebraucht werden, dann würde die langsame, über Millionen von Generationen vollzogene Anpassung durch graduelle Evolution zu spät kommen. Eine rasche Aufspaltung in viele verschiedene Typen mit drastisch verschiedenen Eigenschaften eröffnet hingegen die Möglichkeit, dass einer von diesen unter den neuen Bedingungen gedei-

hen kann, selbst wenn alle anderen zum Aussterben verurteilt sind. Mithin wäre HSP90 die molekulare Sprungfeder, welche der Evolution in Krisenzeiten die von Gould schon lange postulierten Sprünge ermöglicht.

Bevor nun alle Biologiebücher eingestampft und neu geschrieben werden, muss man natürlich noch nachprüfen, ob dieser Mechanismus auch in anderen Arten und vielleicht sogar auch mit anderen Chaperonen funktioniert. Prominente Chaperon-Forscher haben bereits optimistische Prognosen abgegeben. Es sieht ganz so aus als ob diese Gruppe von Biomolekülen nicht nur Proteinen beim Falten, sondern auch der Evolution auf die Sprünge helfen kann.

(1999)

Literaturhinweise

S. L. Rutherford, S. Lindquist, *Nature*, 1998, 396, 336.

Was danach geschah

Einige Jahre später fanden Forscher heraus, dass HSP90 für die Vermehrung von Krebszellen essentiell ist. Folglich begann man damit, Hemmstoffe der HSP90-Funktion auf ihre Tauglichkeit als Krebsmedikament zu testen. Es war nur eine schwache Hoffnung, da die Hemmung eines auch für die gesunde Zelle so wichtigen Proteins vermutlich erhebliche Nebenwirkungen zeigen würde. Zur Überraschung aller stellte es sich jedoch in vorklinischen Tests heraus, dass ein von dem natürlich vorkommenden Antibiotikum Geldanamycin abgeleiteter HSP90-Hemmer, 17-Allylaminogeldanamycin (17-AAG) mit hoher Treffsicherheit Krebszellen angreift, während er für die normalen Zellen relativ ungiftig ist.

Francis Burrows und seine Mitarbeiter bei der kalifornischen Firma Conforma Therapeutics haben dieses Paradoxon näher untersucht und eine plausible Erklärung gefunden. Die Forscher wiesen nach, dass 17-AAG das Zielprotein in Krebszellen rund hundertmal wirkungsvoller hemmt als in normalen Zellen oder im Reagenzglas. Und das konnten sie darauf zurückführen, dass HSP90 in den Krebszellen typischerweise als Teil einer komplizierten »Multichaperonmaschine« vorliegt, während in der gesunden Zelle der überwiegende Teil der vergleichbar großen Gesamtmenge an HSP90 ungebun-

den ist. Messung des ATP-Verbrauchs ergab, dass das Hitzeschockprotein in Krebszellen auch wesentlich aktiver ist als in normalen Zellen. Offenbar brauchen Krebszellen das Chaperon so dringend, dass es ständig voll ausgelastet ist, ja es gibt sogar Hinweise darauf, dass in fortgeschrittenen Tumoren die HSP90-Synthese zusätzlich angekurbelt wird. Diese Befunde sind insofern plausibel, als die Liste der Stammkunden des HSP90 eine ganze Reihe von regulatorischen Proteinen enthält, die mit Krebs in Verbindung gebracht werden.

Es ist jedoch noch nicht ganz klar, warum der Bindungszustand des HSP90 seine Empfindlichkeit für den Hemmstoff so drastisch beeinflusst. Ein erster Anhaltspunkt ergibt sich aus einer Kristallstrukturanalyse eines HSP90-Fragments mit einem ähnlichen Antibiotikum. Offenbar ist die Konformation des gebundenen Geldanamycin-Gerüsts eine andere als die des Antibiotikums in Lösung. Die weiteren Chaperone in der HSP90-Maschine könnten also helfen, die mit dem Konformationswechsel verbundene Energiebarriere zu überwinden. Die Grundlagenforschung wird an den Feinheiten der HSP90-Funktion und ihrer Hemmung noch eine Weile zu knabbern haben, aber die Mediziner haben bereits jetzt einen außerordentlich vielversprechenden Kandidaten für ein neues Krebsmedikament, der gegenwärtig klinisch erprobt wird.

Literaturhinweise

A. Kamal et al., *Nature*, 2003, **425**, 407.

J. M. Jez et al., *Chem. Biol.*, 2003, **10**, 361.

Mini-Antikörper aus der Wüste

Diese Geschichte fing ganz unscheinbar an, mit einer Unterhaltung in meinem Büro im Oxforder Institut. Ein ehemaliger Kollege, André Matagne, war nach Oxford zurückgekehrt um einige Experimente auszuführen, es ging um ein Projekt, über das ich rein gar nichts wusste. Als ich ihn fragte, was er denn untersuchte, gab er zur Antwort, dass er die Wechselwirkung zwischen Lysozym und Antikörpern von Kamelen messen wollte. In dieser Antwort war »Lysozym« der vorhersagbare Teil: Nahezu jeder, der in diesem Labor arbeitete, hatte mit diesem klassischen Modellsystem der Faltungs- und Enzymforschung zu tun. Doch der andere Teil war mir neu, und deshalb spitzte ich die Ohren und fragte nach: »Kamele? Was ist Besonderes an den Antikörpern von Kamelen?« André erzählte mir dann die folgende Geschichte, die ich bestimmt ein Dutzend Mal in verschiedenen Formaten und Zusammenhängen nacherzählt habe, und die immer noch zu meinen Lieblingsgeschichten gehört.

Die Abwehrreaktion unseres Immunsystems gegen Krankheitskeime jeder Art bedient sich an vorderster Front jener relativ großen, Y-förmigen Proteinmoleküle, die man Antikörper oder Immunglobuline nennt. Sie besitzen an den Enden der beiden symmetrischen Arme des Y je einen höchst variablen Molekülbereich, welcher der Erkennung von Fremdstoffen und Krankheitserregern dient. Diese sogenannten variablen Domänen können Millionen verschiedener Typen ausprägen, während die Grundstruktur unverändert bleibt. Selbst zwischen verschiedenen Wirbeltier-Arten unterscheidet sich die Architektur der Moleküle nicht wesentlich.

Das dachte man zumindest, bis sich eines Tages, Anfang der 1990er Jahre, in einem Immunologiepraktikum der Freien Universität Brüssel eine Gruppe Studenten (aus Angst vor dem AIDS-Virus) weigerte, das seit Jahren übliche Antikörper-Experiment mit menschlichen Blutproben auszuführen. Unschuldige Mäuse wollte man aus Tierschutzgründen auch nicht opfern. Da fiel den Betreuern als letzter Ausweg eine Charge von mehreren Litern Dromedar-Serum ein, die bei einem Forschungsprojekt übrig geblieben war und nun unbeachtet in den Tiefen eines Gefrierschranks lagerte.

Die Studenten trennten die in dem Serum enthaltenen Proteine nach ihrem Molekulargewicht auf. Dabei sollten normalerweise drei Viertel der erhaltenen Antikörper dem leichtesten Typ Immunglobulin G (gamma-Globulin oder IgG) angehören. Das verbleibende Viertel teilen sich vier weitere Antikörperklassen (A, M, D und E), die allesamt ein höheres Molekulargewicht besitzen als IgG. Die Brüsseler Studenten fanden jedoch heraus, dass ein Teil der Dromedar-Antikörper kleiner waren als herkömmliches gamma-Globulin: Ihnen fehlten die sogenannten leichten Ketten, die normalerweise an der Bildung der beiden kurzen Arme des »Y« beteiligt sind.

Man hätte dieses Ergebnis bequem einer verdorbenen, zur Ausbil- dung der korrekten Struktur unfähigen Probe zuschreiben und zur Tagesordnung zurückkehren können, doch Raymond Hamers und Cécile Casterman vom biotechnologischen Institut der Freien Universität glaubten von Anfang an daran, dass es eine interessantere Erklärung geben müsse. Sie nahmen sich des merkwürdigen Phäno- mens an und wiederholten das Experiment mit frischen Proben ver- schiedener Tierarten. Die Ergebnisse bestätigten, dass alle Arten aus der Familie der Kamele (die *Camelidae*, darunter Trampeltier, Drome- dar und Lama) neben normalen IgG-Antikörpern auch solche her- stellen, die wesentlich einfacher aufgebaut sind und nur aus den schweren Ketten bestehen (Bild 3).

Herkömmliche Antikörper sind – bei all ihren positiven Eigen- schaften – außerordentlich unhandliche Proteine. Für viele Anwen- dungen, die man sich für Moleküle mit ihren außerordentlich spezi- fischen Bindungseigenschaften ausmalen könnte, sind sie ungeeig- net, weil sie zu groß, kompliziert, empfindlich und schwer klonierbar sind. Mehrere Arbeitsgruppen versuchten bereits in den achtziger Jahren, kleinere, möglichst leicht in Bakterien klonierbare Moleküle mit den hochspezifischen Erkennungsfähigkeiten der Antikörper

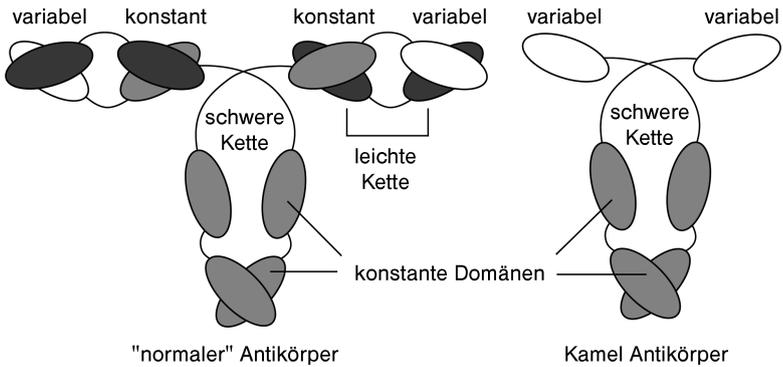


Bild 3 Schematischer Aufbau von Antikörpern. Ein „normaler“ Antikörper, wie er für das Immunsystem von Menschen und anderen Säugetieren typisch ist, hat die Form eines großen »Y« und besteht aus zwei schweren und zwei leichten Ketten (a). Das Bein des »Y« besteht lediglich aus schweren Ketten, während die Arme jeweils eine schwere und eine leichte Kette enthalten. An den äußeren Enden der Ar-

me finden sich die Bindungsstellen für Antigene (Fremdstoffe wie z. B. Krankheitserreger), für deren Funktion sowohl die schwere als auch die leichte Kette benötigt wird. Die leichteren Antikörper der *Camelidae* hingegen bestehen nur aus schweren Ketten (b). Deshalb besteht jede ihrer Bindungsstellen jeweils nur aus einem Molekül und bleibt funktionsfähig wenn das Bein des »Y« abgetrennt wird.

herzustellen. Doch dazu benötigte man die variablen Domänen sowohl der schweren als auch der leichten Kette. Wenn man aber die übrigen Molekülteile einfach abknipst, fehlt diesen beiden Domänen der nötige Zusammenhalt – sie gehen getrennte Wege und die Bindungsstelle ist perdu.

Zur Zeit des erwähnten Praktikumsversuchs mit Dromedarserum bemühte sich die Arbeitsgruppe von Serge Muyldermans und Lode Wyns an derselben Universität um die Herstellung klonierbarer Mini-Antikörper. Angesichts der genannten Schwierigkeiten war ihnen die Entdeckung von einfacher strukturierten Immunglobulinen hochwillkommen, und sie verfolgten die Kamelspur trotz anfänglicher Schwierigkeiten weiter. Zunächst mussten die Forscher zur Immunisierung eines einzelnen Kamels mehrmals nach Marokko reisen, um dann festzustellen, dass das kostbare Tier während der mehrmonatigen Inkubationszeit gestohlen worden war. Inzwischen ist jedoch, dank der Unterstützung des tiermedizinischen Forschungsinstituts das der Familie des Emirs von Dubai gehört, die Gewinnung von Kamelseren kein Problem mehr.

Als dieses Forschungsprojekt richtig in Schwung kam, stellten die Belgier bald noch weitere interessante Eigenheiten der Kamel-Antikörper fest. Aufgrund ihres veränderten Aufbaus können sie sich auch an schwer zugängliche Teile der zu erkennenden Fremdstoffe (Antigene) binden. Werden Kamele etwa mit einem Enzym immunisiert, so erhält man Antikörper, welche das aktive Zentrum des Enzyms erkennen und deshalb als Hemmstoff wirken. Gewöhnliche Antikörper würden das Enzym hingegen an leichter zugänglichen Stellen binden und es dadurch weniger effizient oder gar nicht hemmen.

Die Abwesenheit der leichten Kette bei den Antikörpern der *Camelidae* bedeutet auch, dass deren Bindungsstelle sich in einem eng definierten Bereich (der variablen Domäne) eines einzelnen Proteinmoleküls (nämlich der schweren Kette) befinden muss. Es zeigte sich bald, dass sich diese Domäne problemlos von dem Rest des Antikörpers trennen lässt und dann geradezu den Idealfall des lange gesuchten kleinstmöglichen Antikörpers repräsentiert. Die so erhaltenen Ein-Domänen-Antikörper lassen sich leicht in großen Mengen in Bakterien herstellen und weisen auch zahlreiche weitere Vorteile gegenüber konventionellen Antikörpern und den von diesen abgeleiteten Miniaturversionen auf (etwa hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Stabilität). Deshalb werden sie derzeit für mehrere medizinische und biotechnologische Anwendungen erprobt.

Bildgebende Verfahren, etwa in der Tumordiagnostik, würden davon profitieren, dass diese Erkennungsmoleküle so klein wie möglich sind und deshalb das Zielgewebe oder den Tumor gut durchdringen können, während ungebundene Moleküle ebenso schnell wieder ausgewaschen werden. Vorläufige Experimente haben überdies ergeben, dass die Ein-Domänen-Antikörper im Gegensatz zu normalen Fremdkörpern nicht als Fremdstoff erkannt werden und demnach keine Immunreaktion auslösen. (Abgesehen von dem Fehlen der Bindungsstellen für leichte Ketten, sind die Kamel-Antikörper den menschlichen immer noch sehr ähnlich. Die Zahl der Sequenzunterschiede ist so gering, dass manche Forscher sich für die Vorgehensweise entschieden haben, menschliche Antikörper mit gezielten Mutationen zu »kamelisieren«.)

Die geringe Größe dieser Domänen erlaubt es auch, zwei von ihnen zu einem janusköpfigen Wesen zu verbinden. Ein solcher Doppel-Antikörper könnte etwa dazu dienen, Killer-Zellen in die Nähe der

Tumor- oder Bakterienzellen zu bringen, die sie angreifen sollen. Auch die Kopplung einer Domäne mit anderen Arten von Molekülen, zum Beispiel Enzymen, könnte sich als nützlich erweisen. Schließlich wäre auch ein Einsatz dieser Moleküle innerhalb der Zelle, als sogenannte Intrabodies denkbar.

Mit der Umsetzung dieser Möglichkeiten in die Praxis hat die Freie Universität Brüssel, welche die Schlüsselpatente für diese Methoden besitzt, das Flämische Institut für Biotechnologie beauftragt. Dort wird derzeit eine Firma zur Weiterentwicklung dieser Ideen gegründet. Darüber hinaus befasst sich auch das Labor von Leon Frenken bei der Firma Unilever in Vlaardingen (Niederlande) mit den Anwendungsmöglichkeiten von Kamel-Antikörpern.

Doch was nützt dieser bemerkenswerte Sonderweg der Immunologie den Kamelen? Es ist bekannt, dass die Wüstentiere trotz ihrer harten Lebensbedingungen eine außerordentlich zähe Gesundheit besitzen. Dazu mögen die leichteren Antikörper, die mit geringem Aufwand ein weiteres Spektrum an Abwehrmöglichkeiten eröffnen, ihren Teil beitragen. Eine aktuelle Publikation des Brüsseler Labors untersucht die genetischen Grundlagen der Variabilität dieser Immunglobuline. Die genaueren Gründe, warum die Evolution diesen Weg nur in einer einzigen Familie des Tierreichs beschritten hat, bleiben allerdings noch zu erforschen.

(2000)

Literaturhinweise

S. Muyldermans et al., *Trends Biochem. Sci.*, 2001, 26, 230.

Was danach geschah

Seit 2002 hat eine neu gegründete Firma namens Ablynx damit begonnen, eine ganze Reihe von neuen Produkten zu entwickeln, die auf den besonderen Eigenschaften von Kamel-Antikörpern beruhen. Ablynx hat inzwischen mehr als 90 Angestellte und arbeitet mit mehreren großen Pharmafirmen zusammen. Das erste Medikament befindet sich bereits in klinischen Tests.

Literaturhinweise

T. N. Baral et al., *Nature Med.*, 2006, 12, 580.

Verknottete und verwobene Proteine

Als Teenager las ich mit Begeisterung Bücher über Unterhaltungsmathematik, etwa die von Martin Gardner, dessen Beiträge über Jahrzehnte hinweg in *Scientific American* und auch in *Spektrum der Wissenschaft* erschienen. Deshalb ist alles, was Gardners Welt mit meinem späteren Tätigkeitsfeld, der Proteinbiochemie, verbindet, gleich doppelt reizvoll. ProteinforscherInnen haben die schlechte Angewohnheit das Wort Topologie zu gebrauchen, wenn sie eigentlich Struktur meinen. In dieser Geschichte ist jedoch tatsächlich von der Topologie der Proteine im mathematischen Sinne des Wortes die Rede.

Seit Anfang der Neunzigerjahre haben supramolekulare Chemiker elegante Methoden entwickelt, um Moleküle miteinander zu verknotten oder zu verschlingen. Was zunächst nach Spielerei aussah, gilt inzwischen als wichtiger Beitrag auf dem Weg zu molekularen Schalt- und Speicherelementen für zukünftige Anwendungen der Nanotechnologie. Doch gibt es solche molekularen Verwicklungen auch in der Natur? Bei der DNA auf jeden Fall: Man denke nur an die ringförmigen Chromosomen vieler Bakterien. Hier sind zwei DNA-Stränge als Doppelhelix in Tausenden von Windungen umeinander geschlungen und dann jeder in sich zum Ring geschlossen. Ohne enzymatische Scheren und Entwirrer lässt sich das nicht auflösen. Proteine hingegen, obwohl in ihren Strukturen und Funktionen wesentlich vielfältiger als DNA, galten bisher als nicht so verwickelte Fälle. Teils zu Unrecht, wie zwei Arbeiten belegen.

Dass es für eine neue Entdeckung manchmal ausreicht, genauer hinzuschauen als andere es getan haben, belegt William Taylor aus London. Er suchte die Datenbank der bekannten Proteinstrukturen

systematisch nach Knoten ab. Zu diesem Zweck entwickelte er ein Programm, das die beiden Enden der Polypeptidkette unverändert an ihrem Platz belässt, die Kette zwischen ihnen aber schrittweise verkürzt und somit strafft und begradigt. Unverknottete Ketten führen dabei zu einer geraden Verbindungslinie zwischen den Termini. Dies war in den meisten Strukturen das erwartete Ergebnis. In manchen Fällen erhielt Taylor jedoch einen festgezurrten Knoten, bei einem Pflanzenenzym sogar einen mehrfach verschlungenen Knoten in Gestalt der Ziffer acht, einen sogenannten Achtknoten.

Der Nachweis vielfach verschlungener Ringe (Catenane) aus Proteinmolekülen gelang hingegen der Arbeitsgruppe von John Johnson am Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien, anhand einer Röntgenstrukturanalyse, die sie durchgeführt hatten. Die Amerikaner hatten die Struktur der ikosaedrischen Proteinhülle eines Bakteriophagen (also eines Virus, das Bakterien befällt) namens HK97 bestimmt. In einem spektakulären Fall von Selbstassoziation verbinden sich 420 chemisch identische Proteinmoleküle zu der ersten Vorstufe des Viruskopfes. Während des graduellen Reifungsprozesses kommt es dann zur Ausbildung von ungewöhnlichen kovalenten Querverbindungen zwischen einer bestimmten Lysin-Seitenkette eines jeden Moleküls und einer bestimmten Asparagin-Seitenkette seines Nachbarn.

An dieser Reaktion nehmen alle 420 Moleküle teil, so dass letzten Endes jedes von ihnen mit zwei Nachbarn verknüpft und dadurch in einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring eingebunden ist. Darüber hinaus sind die jeweils benachbarten Ringe ineinander verschlungen, so dass die ganze Struktur sozusagen einen Ball aus Maschendraht darstellt. Dieser Befund stellt nicht nur den ersten Beleg eines natürlich vorkommenden Protein-Catenans dar, sondern erklärt auch die verblüffende Stabilität der Virushülle, der man mit üblichen Auftrennungsmethoden wie SDS-Gelelektrophorese nicht beikommen konnte.

Dabei ist die Virushülle dünner als die entsprechenden Strukturen anderer Viren. Die vielfache Verknüpfung ermöglicht es also, bei der Konstruktion mit weniger Material auszukommen. Dieser Fingerzeig der Natur dürfte wiederum Wissenschaftler interessieren, die sich mit supramolekularer Chemie und Nanotechnologie beschäftigen.

(2003)

Literaturhinweise

W. R. Taylor, K. Lin, *Nature*, 2003, 421, 25.

Was danach geschah

Im Jahr 2006 berichteten Forscher am MIT von dem bisher kompliziertesten Protein-Knoten. Sie strafften mehr als 30 000 bekannte Proteinstrukturen nach der oben erläuterten Methode und erhielten so mehrere Knoten mit drei oder vier Kreuzungsstellen, aber nur einen mit der Rekordzahl von fünf (Bild 4). Bei dem verknoteten Molekül handelt es sich um das Enzym Ubiquitin-Hydrolase. Dieses spielt eine wichtige Rolle bei der Markierung von Proteinen, die dazu verurteilt sind, in der Recyclinganlage der Zelle, dem Proteosom, abgebaut zu werden. Genauer gesagt entfernt die Hydrolase den verhängnisvollen Marker und rettet damit Proteine vor dem Reißwolf. Die Entdecker des fünffachen gekreuzten Knotens spekulieren, dass dieser die Hydrolase davor schützt, selbst in die Fänge der Recyclingmaschine zu geraten.

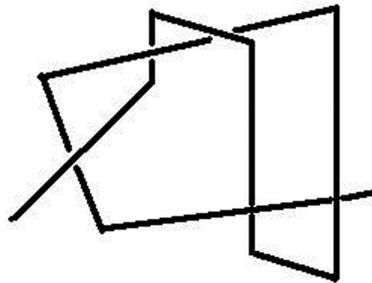


Bild 4 Verknotetes Protein. Forscher benutzen Computerprogramme um die graphische Darstellung der Raumstruktur (a) zu straffen und herauszufinden, ob sie

verknotet ist oder nicht. In diesem Fall kam ein Knoten zum Vorschein (b). Proteinstruktur Protein Data Bank.

Gute Gründe einen Frosch zu küssen

Als ich noch ein unschuldiger kleiner Student war und in Regensburg an meiner Diplom- und Doktorarbeit herumbastelte, hatte unsere Arbeitsgruppe ein wöchentliches Literaturseminar, wo unter anderem auch Themen präsentiert wurden, die ein wenig abseits der Arbeitsgebiete des Labors lagen. Ich erinnere mich deutlich, wie ein Mitarbeiter ankündigte, er werde über Peptide aus der Haut von Fröschen sprechen, und ich erinnere mich auch ebenso deutlich, dass mir diese Ankündigung sehr rätselhaft vorkam und sich meine innere Reaktion etwa in dem Wort »Häääh??« zusammenfassen ließ. Der Vortrag überzeugte mich allerdings, dass diese Peptide wirklich wichtig sind und ich mehr darüber wissen sollte. Als dann einige Jahre später ähnliche Moleküle auch in der menschlichen Haut entdeckt wurden, war ich bereits besser darauf vorbereitet.

Die Haut der Frösche ist eine Pharmafabrik der Natur. Die Naturvölker Afrikas und Amerikas benutzten sie jahrhundertlang, um Heilmittel herzustellen, und die Wissenschaft kennt inzwischen eine Reihe von spezifischen Antibiotika aus dieser Quelle, deren Prototyp das Peptid Magainin aus der Haut des Krallenfroschs *Xenopus laevis* war. Angesichts der Gefahren, die etwa von einer Wundinfektion ausgehen, macht es Sinn, dass die Haut als erste Barriere gegenüber den Mikroben der Außenwelt mit solchen Stoffen ausgestattet ist.

Dennoch dauerte es bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen länger, bis diese entdeckt wurden. Inzwischen kennt man zwei Familien von antibakteriellen Peptiden, die auch in der Haut der Säugetiere vorkommen: die β -Defensine und die Cathelicidine. Diese kurzen Peptide werden sowohl von Hautzellen (Keratinocyten) als

auch von Zellen des Immunsystems durch proteolytische Spaltung größerer Vorläuferproteine hergestellt, und ihre Produktion wird in der Umgebung einer Wunde noch angekurbelt.

Obwohl ihre antibiotische Wirkung im Reagenzglas erwiesen war, konnte ihre Funktion als Schutzschild in der Natur erst vor kurzem demonstriert werden. Die Arbeitsgruppe von Richard Gallo an der University of California in San Diego untersuchte die Rolle eines Cathelicidins der Maus namens CRAMP (das dem LL-37 des Menschen ähnelt). Die Forscher konnten nachweisen, dass Mäuse, denen CRAMP fehlt, obwohl ansonsten gesund, anfälliger für Hautinfektionen sind. Umgekehrt demonstrierten sie auch, dass Bakterienstämme, die gegen CRAMP resistent sind, bei normalen Mäusen leichter eine Infektion auslösen.

Ein neuartiges antibakterielles Peptid, das keiner der beiden Gruppen angehört, tauchte in direkter Nachbarschaft zur Haut auf: im menschlichen Schweiß. Birgit Schittek und ihre Mitarbeiter an der Universität Tübingen isolierten ein Gen, dessen Funktion sie zunächst nicht kannten. Erst nachdem sie mehr als 50 Gewebearten auf die Expression des Gens hin untersucht hatten, stellten sie fest, dass es offenbar ausschließlich in den Schweißdrüsen aktiv ist. Dort wird gemäß der Gensequenz ein kleines Protein mit 110 Aminosäuren hergestellt, das Dermcidin. Im Schweiß findet sich allerdings nicht dieses Protein, sondern ein kürzeres Fragment davon, DCD-I, welches die letzten 47 Aminosäuren der DCD-Sequenz enthält.

Anhand dreier synthetischer Peptide konnten die Tübinger Forscher zeigen, dass DCD-I, nicht aber die andere Hälfte des Vorläuferproteins Bakterien wie *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* und *Candida albicans* wirkungsvoll abtötet. Es entfaltet diese Wirkung nicht nur unter üblichen Laborbedingungen, sondern auch in einem Puffer, dessen Zusammensetzung dem menschlichen Schweiß entspricht. Wo und wie der Schnitt stattfindet, der aus dem inaktiven Vorläuferprotein das antibakterielle Peptid erzeugt, bleibt noch zu erforschen. Auch dessen Struktur, den Modellrechnungen zufolge vermutlich eine α -Helix, sowie der Wirkungsmechanismus müssen noch aufgeklärt werden.

(2002)

Literaturhinweise

- C. L. Bevins, M. Zasloff, *Annu. Rev. Biochem.*, 1990, 59, 395.
V. Nizet et al., *Nature*, 2001, 414, 457.
B. Schitteck et al., *Nature Immunol.*, 2001, 2, 1133.

Was danach geschah

Im Jahr 2006 erzeugten israelische Forscher eine neue Art von antimikrobiellen Peptiden, indem sie Eigenschaften von zwei verschiedenen Arten von Mikrobenkillern zu einem minimalistischen Design verbanden. Die neuen Substanzen enthalten nur vier Aminosäuren und eine Fettsäure.

Yeichiel Shai und seine Mitarbeiter am Weizmann-Institut in Rehovot kreierten ihre »ultrakurzen Lipopeptide« als Mittelding zwischen den zwei Gruppen natürlich vorkommender antimikrobieller Substanzen, nämlich den Peptiden, die meist aus 12 bis 50 Aminosäuren bestehen und insgesamt eine positive Ladung tragen, sowie den Lipopeptiden, welche eine fettartige Substanz und ein kurzes Peptid (sechs oder sieben Aminosäuren) mit negativer Ladung enthalten.

Als sie untersuchten, was die Mindestvoraussetzungen für antimikrobielle Wirkung seien, stellten die Forscher zu ihrer Überraschung fest, dass selbst Peptide mit nur vier Aminosäuren, in Verbindung mit einer Fettsäurekette von 12 bis 16 Kohlenstoffatomen, Wirkung zeigten. Da die Verbindung zwischen der Fettsäure und dem Amino-Ende des kurzen Peptids chemisch betrachtet nichts anderes ist als eine weitere Peptidbindung, kann man das ganze Molekül problemlos und kostengünstig mit einem kommerziell erhältlichen automatischen Peptid-Synthesizer herstellen.

Trotz ihrer geringen Größe scheinen diese neuartigen Moleküle die Zellmembran der Bakterien auf ähnliche Weise zu durchlöchern wie die bisher bekannten Mikrobenkiller. Als Beweis hierfür gilt zum Beispiel, wenn Farbstoffe, für welche die Membran vorher undurchdringlich war, in die Zelle eindringen können. Die spezifische Wirksamkeit der Substanzen gegen bestimmte Gruppen von Bakterien oder Fungi kann man, so die Wissenschaftler, durch Variation sowohl der Aminosäuren als auch der fettigen Komponente feinjustieren.

Literaturhinweise

- A. Makovitzki, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 15997.

Der Gesundheitsminister warnt: Ihr Körper ist womöglich instabil

In den Lehrbüchern steht geschrieben, dass die Evolution die Stabilität unserer Proteine so »eingestellt« hat, dass ihr Schmelzpunkt einige Grad über der normalen Körpertemperatur liegt. Eine genauere Untersuchung der Sache ergab allerdings, dass das Strukturprotein Kollagen, welches zum Beispiel Haut, Sehnen, und Fingernägel bildet, eigentlich bereits knapp unterhalb von 37 °C instabil wird. Sollten wir uns Sorgen machen?

Ein vielzitiertes Dogma aus der Anfangszeit der Molekularbiologie besagt, dass Proteine nur dann biologisch aktiv sein können, wenn sie ihren jeweils einzigartigen, und durch die Sequenz eindeutig festgelegten dreidimensional gefalteten Zustand annehmen, den sogenannten Nativzustand. Wenn man diese Struktur durch geeignete Chemikalien, Hitze, oder mechanische Kräfte durcheinanderbringt, erhält man eine ungeordnete Aminosäurekette, die inaktiv und nutzlos ist. Dachten wir zumindest.

Gegen Ende der neunziger Jahre fanden Wissenschaftler jedoch heraus, dass der entfaltete Zustand einer Proteinkette längst nicht so chaotisch ist, wie sie immer gedacht hatten, und dass er sogar eine biologische Funktion haben kann. Eine stetig wachsende Zahl von Proteinen widersetzt sich dem Dogma und existiert unter physiologischen Bedingungen in einem eindeutig ungefalteten Zustand. In vielen dieser Fälle handelt es sich um eine Art Wartestellung, und das Protein kann einen zweiten, ordentlicher strukturierten Zustand annehmen, wenn es einem passenden Bindungspartner, etwa einem Liganden oder Rezeptor begegnet. Bindungen zwischen Proteinen und anderen Molekülen können unter Umständen sehr viel stärker sein, wenn sich das anfänglich ungefaltete Protein um den Partner

herum strukturieren kann, als wenn es ihm mit einer vorab vorhandenen Passform nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip begegnet.

Zu der Liste von mittlerweile über 100 Proteinen, die höchstwahrscheinlich auch in physiologischer Umgebung in ungefaltetem Zustand vorkommen, muss man vielleicht nun auch einen Überraschungskandidaten hinzufügen, nämlich das Strukturprotein Kollagen. Dieses ist einer der Hauptbestandteile von vielen Geweben, die unseren Körper zusammenhalten, wie etwa Sehnen, Haut, Fingernägel, und es spielt auch an vielen weniger offensichtlichen Stellen eine wichtige Rolle. Beim Menschen wie auch bei anderen Wirbeltieren stellt es mehr als ein Drittel des Proteingehalts.

Man würde deshalb davon ausgehen, dass diese extrem wichtige molekulare Stütze unseres Körpers perfekt strukturiert, allzeit stabil, und unverwüstlich ist. Dennoch ergab eine sehr sorgfältig ausgeführte Untersuchung der durch Erhitzen ausgelösten Entfaltung von Kollagen aus menschlichem Lungengewebe, dass der natürliche Zustand dieses Proteins bei 37 Grad Celsius der entfaltete Zustand ist.

Die Arbeitsgruppe von Sergey Leikin am NIH in Bethesda im US-Bundesstaat Maryland verwendete die Methode der Kalorimetrie, wobei die Wärmekapazität einer Probe gemessen wird, also wie viel Energie man benötigt, um sie um einen bestimmten Betrag zu erwärmen. Ähnliche Untersuchungen der Entfaltung von Kollagen waren zwar bereits vorher durchgeführt worden, doch Leikins Gruppe fand heraus, dass die vorhergegangenen Untersuchungen zu schnell stattgefunden hatten. Nach jeder Temperaturerhöhung braucht die Probe eine gewisse Zeit, um sich auf den neuen Gleichgewichtszustand einzustellen. Die sorgfältigere Untersuchung ergab, dass dieser Vorgang zu langsam ist, als dass man mit der üblichen Vorgehensweise ein korrektes Ergebnis erzielen könnte. Mit Hilfe von extrem langsamen Experimenten und zusätzlicher rechnerischer Extrapolation zur Ermittlung des »wahren Gleichgewichts« kamen Leikin und Kollegen zu dem Schluss, dass die Entfaltung des Kollagens bereits bei 36 Grad Celsius stattfinden müsse. Leben wir also alle am Rande des biochemischen Abgrunds? Verdanken wir unser Leben nur der Tatsache dass die Einstellung des unstrukturierten Gleichgewichtszustandes so extrem langsam abläuft?

Obwohl ein kleiner Teil unseres Kollagens tatsächlich durch Entfaltung verloren gehen kann, sollten wir uns über dieses Ergebnis nicht zu viele Sorgen machen. Ähnlich den oben erwähnten Bin-

dungsproteinen, die ihren Partner umso besser ergreifen können, weil sie im ungebundenen Zustand flexibel sind, bildet Kollagen beständigere Strukturen wenn es auf seinesgleichen trifft und jene Kollagenfasern bildet, die den menschlichen Körper zusammenhalten. Die beobachtete Instabilität betrifft die Kollagen-Moleküle also vor allem in der begrenzten Zeitspanne zwischen ihrer Biosynthese und ihrem Einbau in Fasern.

In der Zelle gibt es sogar ein molekulares Chaperon (siehe Seite 19), das allein dazu dient, Kollagen und seinen unreifen Vorläufer Prokollagen zu schützen. Nachdem sie allerdings die Zelle verlassen haben, sind die Moleküle ungeschützt und nach Leikins Ergebnissen zumindest teilweise entfaltet, bis sie sich bei der Ausbildung von Kollagenfasern erneut falten.

Es ist beruhigend zu wissen, dass die Stabilität des Kollagens sich drastisch verbessert, sobald es in Fasern eingebaut ist. Demnach hat die Evolution die Abwägung zwischen Flexibilität und Stabilität doch richtig hinbekommen, auch wenn die Auffindung dieses Gleichgewichts im Labor nicht ganz so einfach ist, wie man früher gedacht hatte.

(2002)

Literaturhinweise

K.W. Plaxco, M. Groß, *Nature Struct. Biol.*, 2001, 8, 659.

K.W. Plaxco, M. Groß, *Nature*, 1997, 386, 657.

V.N. Uversky et al., *Prot. Struct. Funct. Genet.*, 2000, 41, 415.

E. Leikina et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 1314.

Was danach geschah

Gerüchte über das unmittelbar bevorstehende Zerschmelzen aller Menschen auf der Erde haben sich nicht bewahrheitet. Die Idee, dass Proteine in natürlicher Umgebung in entfaltetem Zustand auftreten und biologische Funktion ausüben können hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen. Intrinsisch ungefaltete Proteine sind inzwischen aus zahlreichen Zusammenhängen bekannt, von denen einige auch medizinisch relevant sind.

Bakterien halten zusammen

Es macht immer Spaß, die traditionelle Sichtweise anzugreifen, dass wir Menschen die höchststehende Lebensform auf unserem Planeten seien und alle anderen Arten mehr oder weniger primitive Fehlversuche der Evolution. So berichte ich immer wieder gerne darüber, wenn Forscher überraschend komplexes Verhalten bei vermeintlich primitiven Lebensformen entdecken. Bakterien können zum Beispiel ihre Aktivitäten räumlich, zeitlich, und mit ihren Artgenossen koordinieren. Verrückt, nicht?

Die Unterscheidung zwischen Einzellern (Bakterien, Archäen, Hefen) und den »höheren« weil vielzelligen Organismen, zu denen alle Tiere und Pflanzen zählen, scheint eine der grundlegendsten und einfachsten Einteilungen der Biologie zu sein. Bei genauerem Hinsehen entpuppt sich diese Abgrenzung jedoch als trügerisch. Der Mensch beginnt seinen Lebenslauf ebenso wie zahlreiche andere Vielzeller als Einzeller. Die Amöbe *Dictyostelium* durchläuft einen komplizierten Lebenszyklus, in dessen Verlauf sie mal als Kolonie von Einzellern, mal als pflanzenartiger Vielzeller auftritt. (Erst nach eingehender Untersuchung ihrer Genomsequenz konnte die Amöbe definitiv in den Stammbaum des Lebens eingeordnet werden.) Und wie sieht es mit den Bakterien aus?

Nach alter Lehrbuchweisheit sind Bakterien Einzelzellen, die in der Gegend herumschwimmen und sich nach einer gewissen Zeit in zwei Tochterzellen aufteilen, solange sie genug Nährstoffe haben. Dieses vorhersagbare Muster des exponentiellen Wachstums gilt zumindest für kultivierbare Bakterien, wenn sie im Labor gezüchtet werden. Doch draußen in der freien Natur sieht ihr Lebensstil möglicherweise ganz anders aus. Viele von ihnen treten überhaupt nicht

als Einzelkämpfer in Erscheinung, sondern sind normalerweise in Kooperativen mit anderen Lebewesen eingebunden, zum Beispiel in symbiotische Beziehungen mit anderen Arten (z. B. Verdauungsbakterien, photosynthetische Bakterien in Flechten).

Doch auch mit ihren eigenen Artgenossen können Bakterien Verbände bilden, die erstaunlich organisiert sind. Gewisse Gemeinschaftsaktionen, etwa Lumineszenz oder Erzeugung von Giftstoffen, die ihren Wirt angreifen, unternehmen sie erst, wenn sie so zahlreich sind, dass es sich auch richtig lohnt. Um festzustellen, wie viele ihrer Artgenossen anwesend sind, benutzen die Mikroben eine Art der chemischen Kommunikation, die man *Quorum Sensing* nennt. Sie scheiden einen Signalstoff (Autoinducer oder Pheromon) aus und messen dann mittels eines spezifischen Rezeptors die Konzentration dieses Stoffs. Sind nur wenige Artgenossen anwesend, so verflüchtigt sich das Pheromon durch Diffusion schneller als sie nachliefern können. Ist hingegen eine gewisse »kritische Dichte« der Population überschritten, so baut sich eine nachweisbare Konzentration des Signalstoffs auf.

Entdeckt wurde dieses Phänomen bei den Leuchtbakterien der Art *Vibrio fischeri*. Diese schalten ihr Licht erst an, wenn genügend von ihnen anwesend sind. In den achtziger Jahren wurden der zugehörige Signalstoff und die für seine Wirkung verantwortlichen Gene identifiziert. *Vibrio* wurde zum klassischen Modell dieses Kommunikationssystems, das man in jener Zeit noch für eine Besonderheit der Leuchtbakterien hielt. Erst in den neunziger Jahren fanden britische Wissenschaftler der Universitäten Warwick und Nottingham heraus, dass auch die Synthese von Antibiotika in *Erwinia carotovora* auf ähnliche Weise reguliert wird. Seitdem haben weitere Entdeckungen gezeigt, dass Quorum Sensing auch in zahlreichen Arten und Zusammenhängen auftritt. Ein wichtiges Beispiel ist das Verhalten von Krankheitserregern, welche die Produktion ihrer Angriffswaffen erst ankurbeln, wenn genügend von ihnen im Wirtsorganismus versammelt sind.

Obwohl die genetischen Voraussetzungen der Bakterienkommunikation umfassend beschrieben worden sind, blieben die genauen molekularen Wirkungsweisen der Signalstoffe und ihrer Rezeptoren bis vor kurzem im Dunkeln. In diesem Jahr wurden erstmals zwei solche Rezeptoren zusammen mit den zugehörigen Pheromonen per Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. In beiden Fällen gab es überraschende Ergebnisse.

Die Arbeitsgruppe von Frederic Hughson an der Princeton-Universität hatte besonderes Glück, als sie ein Rezeptorprotein namens LuxP aus dem Leuchtbakterium *Vibrio harveyi* kristallisierte. Bei der Analyse der Daten fanden die Forscher nicht nur die Struktur des Proteins, sondern auch die des daran gebundenen »Autoinducers-2« (AI-2), dessen chemischer Aufbau bis dahin unbekannt gewesen war, obwohl es sich um einen Signalstoff handelt, der von vielen Arten benutzt wird und möglicherweise sogar der Kommunikation zwischen verschiedenen Spezies dient. In dem überraschend aufgefundenen Signalmolekül verbarg sich eine weitere Überraschung – das erste in einem Biomolekül nachgewiesene Auftreten des Elements Bor. Man wusste zwar schon lange, dass Bor für manche Organismen ein essentielles Spurenelement ist und demzufolge eine biologische Funktion haben muss, doch worin diese bestehen könnte war völlig offen.

Nur wenige Monate später berichtete die Arbeitsgruppe von Andrzej Joachimiak am Argonne National-Laboratorium im US-Bundesstaat Illinois die Struktur einer weiteren bakteriellen Kommunikations-Antenne, allerdings aus einem ganz anderen Zusammenhang. Der Pflanzenschädling *Agrobacterium tumefaciens* verdankt seinen Namen der Beobachtung, dass der Befall mit diesem Bakterium bei Pflanzen tumorartige Wucherungen auslöst. Ein kompliziertes Netz aus Signalwegen garantiert, dass das Bakterium sein auf die Infektion von Pflanzen spezialisiertes Genprogramm erst anwirft, wenn es sich tatsächlich in einer Pflanze befindet und auch genügend Artgenossen mitmachen.

Verspürt die Mikrobe die Anwesenheit gewisser von der Wirtspflanze produzierter Nährstoffe, so schaltet sie die Produktion eines Proteins namens TraR an, um Funkkontakt mit den Mitstreitern aufnehmen zu können. Dieses Protein fungiert als Antenne für den artspezifischen »Autoinducer«, ist aber gleichzeitig auch ein Schalter für die Ablesung gewisser Gene. Während Signalwege in Tieren und Pflanzen typischerweise eine ganze Reihe von Schritten vom Rezeptor in der Zellmembran bis zur Aktivierung der Gene im Zellkern zurücklegen müssen, stellt TraR eine direkte Verbindung vom Signalempfang zur Genexpression dar.

Dementsprechend kristallisierten Joachimiak und seine Mitarbeiter das Protein in Anwesenheit von »Autoinducer« und einem geeigneten DNA-Fragment, und es gelang ihnen tatsächlich, die Struktur eines vollständigen Komplexes aus allen drei Komponenten zu lösen.

Auf je eine DNA-Doppelhelix kamen zwei Moleküle des Proteins, von denen jedes ein Molekül des Signalstoffs so fest umschlossen hielt, dass dieser unmöglich entkommen könnte. Diese Beobachtung legt nahe, dass das Protein in Abwesenheit des Signalstoffs in sehr viel ungeordneterer Form auftritt und sich die Flexibilität bewahrt, mit der es sich praktisch um das kleinere Molekül herumwinden kann. Auf diese Weise lassen sich zahlreiche andere biochemische Beobachtungen erklären, wie etwa die Empfindlichkeit des ungebundenen Proteins gegenüber Verdauungsenzymen, sowie die Unumkehrbarkeit der Bindung an den »Autoinducer«. Darüber hinaus kann auf diese Weise auch die Kopplung der Rezeptorfunktion an die Endwirkung, die Funktion als Transkriptionsfaktor erklärt werden. Nur wenn es sich um das »Gerüst« des »Autoinducers« herumgewickelt hat, nimmt das Protein die richtige Doppelkopf-Struktur an, welche die angepeilte DNA-Sequenz bindet, und damit die Genfunktion anknüpft.

Trotz dieser bemerkenswerten Einblicke steht die Erforschung der Kommunikation zwischen Bakterien in mancher Hinsicht erst am Anfang. Es ist noch weitgehend unklar, welche Befunde artspezifisch und welche allgemeingültig sind, und die fortschreitende Erkundung dieses Gebiets wird vermutlich mit vielen weiteren Überraschungen aufwarten. Es zeichnet sich jedoch jetzt schon ab, dass Mikroben oft gar nicht so dumm sind, wie wir in unserer menschlichen Überheblichkeit geglaubt hatten.

(2002)

Literaturhinweise

<http://www.nottingham.ac.uk/quorum/>

X. Chen et al., *Nature*, 2002, 415, 545.

R. Zhang et al., *Nature*, 2002, 417, 971.

Was danach geschah

Im Sommer 2008 gab es in schneller Folge drei spannende neue Entwicklungen im Gemeinschaftsleben der Bakterien, die ich für Spektrum der Wissenschaft berichten durfte:

Das Grundelement jedes Zusammenlebens ist, wie jeder Deutsche weiß, der Verein. Auch Bakterien der Art *Proteus mirabilis* können

sich zu Verbänden zusammenrotten und gegenüber anderen Gruppen von Mikroben derselben Art abgrenzen.

Bereits im Jahre 1946 berichteten Forscher zum ersten Mal von der eigenartigen Schwärbewegung dieser Bakterien, wobei verschiedenartige Kolonien derselben Art bei ihrer Ausbreitung auf Agarplatten sichtbare Grenzen bilden. Das Phänomen dient in der Klinik heute noch der Klassifizierung dieser Mikroben.

Jahrzehnte später fanden Forscher heraus, dass die sich gegeneinander abgrenzenden Schwärme der Bakterien verschiedene Proteine aus der Familie der Protocine herstellen, die für manche Artgenossen tödlich wirken können. Doch diese chemische Kriegsführung konnte die Abgrenzung zwischen Bakterienstämmen nicht vollständig erklären, da diese auch dann funktioniert, wenn keiner der beiden Stämme derartige Toxine herstellt.

Die Arbeitsgruppe von Peter Greenberg an der University of Washington in Seattle hat dieses Paradoxon jetzt mit genetischen Methoden untersucht und eine Gruppe von sechs Genen identifiziert, deren Mutation, Entfernung, oder Verdoppelung Auswirkungen auf die Gruppenidentität der betroffenen Bakterien hat. Die Forscher gaben diesem Genlocus den geradezu freudianisch anmutenden Namen *ids*, für »identification of self«; die einzelnen Gene heißen demnach jetzt *idsA* bis *idsF*.

Greenbergs Team erzeugte Bakterienstämme, denen einzelne, mehrere, oder alle dieser *ids*-Gene fehlten und untersuchten ihr Abgrenzungsverhalten gegenüber der Ausgangspopulation und gegenüber den anderen Mutanten. Es ergibt sich ein kompliziertes Muster von Abhängigkeiten und Kombinationen, welches den Forschern ermöglicht, die Verträglichkeit von Bakterienstämmen vorherzusagen und sogar zu programmieren. Zum Beispiel verträgt sich eine Bakterienkolonie, der alle *ids*-Gene fehlen, mit vier verschiedenen Varianten, denen jeweils alle Gene außer einem (B, C, D, oder E) auf einem Plasmid (ringförmige DNA, die ein Bakterium zusätzlich zu seinem eigenen Genom aufnehmen und benutzen kann) wieder hinzugefügt wurden. Die *ids*-lose Kolonie und ihre vier Vereinsbrüder grenzen sich aber gegenüber Kolonien ab, deren Plasmid alle Gene außer A, oder alle außer F trägt.

Bisher ist es Greenberg und Kollegen allerdings noch nicht gelungen, die von den *ids*-Genen abgelesenen Proteine aufzuspüren. Somit können sie auch den genauen molekularen Mechanismus der bakte-

riellen Vereinsbildung und der Abgrenzung gegenüber anderen Vereinen bisher noch nicht ergründen.

Der Erfolg eines Bakterienkollektivs hängt, wie eingangs erwähnt, oft vom *Quorum sensing* ab, einer chemischen Kommunikation, aus der die Bakterien ermitteln können, ob eine hinreichende Zahl ihrer Artgenossen anwesend ist. Das funktioniert so, dass jedes einzelne Bakterium einen chemischen Botenstoff in die Umgebung freisetzt, und dann überprüft wie viele Artgenossen dasselbe getan haben, indem es die Konzentration dieses Botenstoffs misst.

Als Botenstoff dienen hierbei oft Verbindungen aus einer Fettsäure und Homoserinlacton (HSL), wobei ein Enzym die Fettsäuren, welche die Zelle ohnehin als Bausteine für ihre Zellmembran herstellt, mit dem HSL-Molekül koppelt.

Die ebenfalls an der University of Washington angesiedelte Arbeitsgruppe von Caroline Harwood hat nun, in Kollaboration mit dem oben erwähnten Peter Greenberg, herausgefunden, dass bei dem photosynthetischen Bakterium *Rhodospseudomonas palustris* dasselbe Enzym, das sonst zelleigene Fettsäuren mit HSL verknüpft, in diesem Fall Cumarsäure verwendet, welche das Bakterium nicht selbst herstellt sondern aus der Umgebung aufnimmt. Cumarsäure, ein Derivat der Zimtsäure, ist Bestandteil der Lignocellulose in den Zellwänden der Pflanzen.

Obwohl *R. palustris* allein von der Photosynthese leben kann, widmet es sich auch dem Recycling von Pflanzenmaterial. Das Cumarsäure-HSL-Signal teilt den Artgenossen zweierlei mit: Es muss Cumarsäure vorhanden sein (und somit verrottendes Pflanzenmaterial, an dem sich die Bakterien gütlich tun können), und es müssen genügend Bakterien vorhanden sein, welche die Säure aufgenommen und in den Botenstoff umgewandelt haben, also auch genügend Artgenossen, um einen Angriff auf das besagte Pflanzenmaterial zu starten.

Diese Entdeckung stellt somit eine interessante Verbindung zwischen der Kommunikation zwischen Bakterien und der Wahrnehmung ihrer Umgebung her.

Darüber hinaus wird das Arsenal von möglichen Signalstoffen erheblich erweitert, da die bisher vermutete Beschränkung auf geradkettige Fettsäuren, wie sie in Membranen verwendet werden, entfällt.

Ein rätselhafter Aspekt der Zusammenarbeit zwischen Bakterien ist die Selbstaufopferung einzelner Individuen zum Wohle der Ge-

meinschaft. Dieses Phänomen wird zum Beispiel bei der Infektion mit *Salmonella typhimurium* beobachtet, einem Bakterium, das häufig Lebensmittelvergiftungen verursacht. Die erfolgreiche Etablierung eines Infektionsherds hängt davon ab, dass einige der Bakterien sich auflösen und dabei einen Giftstoff freisetzen. Doch wenn alle Bakterien der infizierenden Stoßtruppe genetisch identisch sind und auch identische Umweltbedingungen vorfinden, sollten sie sich auch gleich verhalten. Wie kann ein Bakterium »entscheiden«, dass es sich zum Wohl der Gemeinschaft opfert?

Martin Ackermann und Wolf-Dietrich Hardt mit ihren Kollegen an der ETH Zürich haben in Zusammenarbeit mit Michael Doebeli an der University of British Columbia in Vancouver jetzt eine Erklärung für dieses Paradoxon gefunden. Nach ihren theoretischen Modellstudien, die sie dann durch experimentelle Befunde erhärten konnten, geschieht die Aufteilung in Selbstmörder und Nutznießer rein zufällig, unter Ausnutzung der Unvollkommenheiten in der Verbindung zwischen genetischer Information und ihrer Umsetzung in biologische Realität den sogenannten Phänotyp.

Bei der untersuchten Art, *Salmonella typhimurium*, haben alle Bakterien die genetische Veranlagung (Genotyp), die sie zur Aufopferung führen könnte, doch da die Umsetzung des Genotyps in den selbstmörderischen Phänotyp mit zufälligen Fehlern und »Rauschen« behaftet ist, setzen nur 10 % der Population diese genetische Veranlagung auch um, und die anderen 90 % profitieren davon, indem sie sich in dem Infektionsherd erfolgreich vermehren.

Diese drei nahezu gleichzeitig erschienenen Publikationen zeigen, dass die Welt der scheinbar primitiven Bakterien noch ungeahnte Zusammenhänge und Mechanismen verbirgt. Da der Erfolg von pathogenen Bakterien wie etwa Salmonellen für uns oft fatale Konsequenzen hat, liegt es in unserem Interesse, die Geselligkeit und Kooperation der Einzeller besser zu verstehen.

Literaturhinweise

K. A. Gibbs et al., *Science*, 2008, 231, 256.

A. L. Schaefer et al., *Nature*, 2008, 454, 595.

M. Ackermann et al., *Nature*, 2008, 454, 987.

Ypsilon mit Gimmicks

Einer der Schwachpunkte, die unseren Anspruch auf die »Krone der Schöpfung« ad absurdum führen, ist das Geschlechtschromosomenpaar. Insbesondere das Männer-exklusive Y-Chromosom ist alles andere als eine Sternstunde der Evolution. Es ist degeneriert, verkrüppelt, mit genetischem Müll und nutzlosen Mehrfachkopien überladen (Bild 5). Wenn man seine Entwicklung in die Zukunft extrapoliert, ist es eindeutig auf dem Weg ins Aus, und womöglich wird es unsere Species mit in den Abgrund reißen. Wir Männer sollten wirklich aufhören, uns über die äußeren Merkmale unserer Männlichkeit Gedanken zu machen, und uns stattdessen verschärft um unser Y-Chromosom sorgen. Der Genetiker Steve Jones hat ein ganzes Buch darüber geschrieben, doch ich will mich hier kurz fassen und es bei einem einzigen Kapitel belassen.

Mann und Frau unterscheiden sich auf molekularbiologischer Ebene vor allem dadurch, dass männliche Körperzellen ein bisschen weniger DNA abbekommen als weibliche. Statt eines zweiten X-Chromosoms besitzen sie nur ein sehr viel kleineres Y-Chromosom. Zählt man nur die Basen – ohne Rücksicht darauf, ob sie aktive Gene tragen oder nicht – dann fehlen dem Manne etwa 3 % der weiblichen DNA, die mit etwa 1 % typisch männlichem Genmaterial ersetzt sind.

Die molekulargenetische Forschung brachte allerdings nicht viel Positives über dieses eine Prozent Männlichkeit. Zwar fand man dort den geschlechtsbestimmenden Faktor, sowie einige für die Fruchtbarkeit nötige Gene, aber es blieben erstaunlich wenige. Der Großteil des Y-Chromosoms schien aus Evolutionsmüll zu bestehen: endlose Wiederholungen und inaktive Pseudogene. Immerhin konnte der ge-

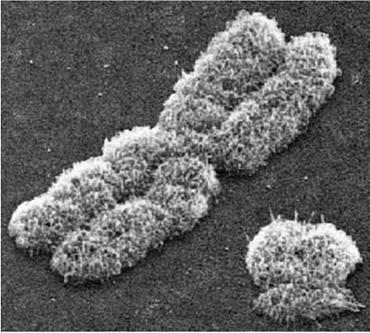


Bild 5 Elektronenmikroskopische Aufnahme eines menschlichen X- (links) und Y-Chromosoms. Vergrößerung ungefähr 10 000-fach.

kränkte Mannesstolz in der Erkenntnis Trost finden, dass von den beiden X-Chromosomen der Frau eines zum größten Teil inaktiviert ist, so dass das Ungleichgewicht an aktivem Genmaterial doch nicht so gravierend ausfällt.

Der hohe Anteil an Sequenzwiederholungen machte das Sequenzieren des Y-Chromosoms schwieriger als das des restlichen menschlichen Genoms. Die ansonsten höchst effiziente Schrotschussmethode, nach der man das Erbmaterial in Zufallsfragmente spaltet, diese sequenziert, und am Ende das Zusammenpuzzeln dem Computer überlässt, gerät ins Schleudern, wenn es zu viele Verwechslungsmöglichkeiten gibt. Auch die traditionelle Methode (Gene erst kartographieren, dann einzeln klonieren und sequenzieren) greift hier nicht.

Deshalb mussten die Forscher aus drei Laboratorien in Amsterdam, St. Louis, und Cambridge (Massachusetts), unter Federführung von David Page am MIT eine neue Strategie entwickeln, um den beim Humangenom-Projekt ausgesparten hochgradig repetitiven Teil des Chromosoms zu sequenzieren. Sie beschränkten sich zunächst auf das Y-Chromosom eines einzelnen Mannes und rückten diesem mit einem iterativen Prozess zuleibe, der aus abwechselndem Kartographieren und Sequenzieren bestand. Entgegen den Befürchtungen vieler, dass dieses Chromosom den Aufwand nicht wert sei, erhielten sie interessante und neuartige Einblicke in die Evolution des kleinen Unterschieds.

Vor langer Zeit, als die Evolution der Säugetiere gerade erst anfang, waren X und Y ein normales, identisches Chromosomenpaar. Wie bei den anderen 22 Chromosomenpaaren (Autosomen) des heutigen menschlichen Genoms auch, konnte es durch den Vorgang des »*Crossing-Over*« zu Austauschen von DNA-Abschnitten zwischen den beiden Chromosomen kommen. Dieser Vorgang ist wichtig für die Durchmischung des genetischen Materials bei der Fortpflanzung, und für die Konstanz des Inhalts eines gegebenen Chromosoms. Die Struktur des Y-Chromosoms zeigt was passiert, wenn *Crossing-Over* nicht mehr stattfindet.

Heute ist ein kleiner Teil des Y-Chromosoms immer noch an *Crossing-Over* mit dem X-Chromosom beteiligt. (Dieser Bereich heißt auch pseudo-autosomaler Bereich, weil sich dort X und Y wie Autosomen verhalten.) Der schwierig zu sequenzierende, hochgradig repetitive Teil des Chromosoms ist allerdings der andere, der keinen Gen-Austausch mit dem X-Chromosom mehr unterhält. David Page und seine Mitarbeiter schlagen vor, diesen Bereich, der bisher als *Non-Recombining region* (NRY) bekannt war, in *Male Specific region* (MSY) umzutaufen, da ihre Sequenzierung Rekombinationsereignisse anderer Art zutage förderte. Die MSY-Region umfasst 95 % der Gesamtlänge des Y-Chromosoms.

Die Sequenzdaten zeigen, dass der aktive Teil des genetischen Materials in der MSY ein Mosaik aus drei sehr verschiedenen Arten von DNA-Abschnitten ist. Am einfachsten einzuordnen sind die »X-transponierten« Bereiche, die lediglich zwei der insgesamt 76 Gene der MSY-Region enthalten. Diese sind offenbar das Resultat eines einzelnen Gentransfers vom X- auf das Y-Chromosom, der vor etwa vier Millionen Jahren stattgefunden haben muss, also kurz nach der Artentrennung zwischen Hominiden und Schimpansen. Sie sind damit die jüngsten Zuwanderer in der MSY-DNA.

Die »ältesten« Gene, das heißt diejenigen, die schon am längsten »typisch männlich« und vom X-Chromosom abgekoppelt sind, finden sich in der zweiten Gruppe, die Page et al. als »X-degeneriert« bezeichnen. Diese Gruppe enthält 14 funktionierende Gene (darunter den geschlechtsbestimmenden Faktor SRY) sowie 13 offenbar nicht transkribierte Kopien von Genen, sogenannte Pseudogene. Alle 27 DNA-Sequenzen zeigen deutliche Verwandtschaft (60–96 % Identität) mit entsprechenden Abschnitten auf dem X-Chromosom. Diese waren offenbar paarweise auftretende autosomale Gene, und began-

nen sich auseinander zu entwickeln, sobald in dem betreffenden Bereich das *Crossing-Over* aufhörte. Die Unterschiede zwischen den beiden Versionen dienen als molekulare Uhr, anhand derer man die fortschreitende »Entfremdung« zwischen X und Y nachvollziehen kann.

Die Entdeckung, dass seit Beginn der Säugetier-Evolution knapp die Hälfte der 27 Gene in der zweiten Gruppe ihre Funktionsfähigkeit verloren haben, weist auf ein chronisches Problem hin: Während die Vermischung des Erbguts bei der sexuellen Fortpflanzung mit der Möglichkeit des *Crossing-Over* die genetische Konstanz garantiert, ist der MSY-Bereich des Y-Chromosoms von diesen Mechanismen ausgeschlossen. Ironischerweise pflanzt sich ausgerechnet der geschlechtsbestimmende Teil unseres Genoms ungeschlechtlich fort, von Vater zu Sohn. Damit besteht die Gefahr, dass sich verderbliche Mutationen in diesem Teil des Chromosoms ungehindert anreichern. Die Gegenmaßnahme der Evolution, die einem solchen Verfall vorbeugt, fanden die Forscher in der dritten Gruppe von Sequenzen, den sogenannten ampliconischen DNA-Abschnitten.

Ein Amplicon ist ein DNA-Abschnitt, der amplifiziert, also vervielfältigt wird. Und Vervielfältigung gibt es in der MSY-Region in Umengen. Mit einer Gesamtlänge von über 10 Megabasen ist die ampliconische DNA die größte der drei Gruppen, und macht fast die Hälfte der Gesamtlänge der MSY-Region aus. Sie enthält 60 aktive Gene, die allesamt ausschließlich oder hauptsächlich in den Hoden exprimiert werden also vermutlich alle in irgendeiner Weise der Fruchtbarkeit dienen. Große Teile dieses Sequenzbereichs treten als Palindrome auf, d. h. auf einen gegebenen DNA-Abschnitt folgt direkt ein spiegelbildlicher Abschnitt mit derselben genetischen Information im Gegenstrang. Das längste Palindrom dieser Art erstreckt sich über 2,9 Megabasen und enthält innerhalb seiner Sequenz zwei kleinere Palindrome – verwirrende Mehrfachspiegelungen der genetischen Information.

Die Herkunft der Gene in diesem genetischen Spiegelkabinett ist bunt gemischt. Bereits in den 90er Jahren fand Page heraus, dass eine Gruppe von Genen namens DAZ, deren Ausfall zur männlichen Unfruchtbarkeit führt, ursprünglich auf dem Chromosom 3 beheimatet war. Im Laufe der Evolution wurden diese und andere mit der männlichen Fortpflanzungsfunktion verbundene Gene in das Y-Chromosom aufgenommen. Dies ist das einzige Beispiel eines Chromosoms, das sich auf eine Funktion spezialisiert und zugehörige Ge-

ne »sammelt«. Die Anordnung der Gene in den übrigen Chromosomen ist überwiegend zufällig.

Genauere Untersuchung der vielfachen Spiegelungen und Kopien im ampliconischen Bereich ergab eine überraschende Antwort auf das Problem des fehlenden *Crossing-Over*. Die Spiegelungen dienen offenbar als Sicherheitskopie und Austauschpartner in derselben Weise, wie bei den Autosomen das zweite Chromosom. Anstatt des – aufgrund mangelnder Übereinstimmung unmöglich gewordenen – *Crossing-Over* mit dem X-Chromosom greift das Y-Chromosom zur Selbsthilfe und betreibt Rekombination innerhalb seines eigenen DNA-Strangs. Und dieser Vorgang scheint schon seit vielen Millionen Jahren im Gange zu sein, denn in einer zweiten Arbeit in *Nature* berichten Page und Mitarbeiter, dass sechs der acht großen Palindrome auch beim Schimpansen vorliegen, also mehr als 5 Millionen Jahre alt sind.

Weitere Vergleichsstudien mit anderen Säugetieren (und mit mehr als einem Vertreter unserer Species!) werden nötig sein, um das über Hunderte von Millionen Jahren hinausgezogene Auseinanderdriften von X und Y genauer zu verstehen. Doch es steht jetzt schon fest: Endlose Wiederholungen, auch wenn sie den Forschern das Leben schwermachen, müssen nicht nutzlos und langweilig sein.

(2003)

Literaturhinweise

- S. Jones, *Der Mann, ein Irrtum der Natur?*, Rowohlt, 2003.
H. Skaletsky et al., *Nature*, 2003, 423, 825.
S. Rozen et al., *Nature*, 2003, 423, 873.

Was danach geschah

Die Erforschung des Männer-Genoms hat kürzlich einen enormen Schub erhalten, da bereits mindestens zwei Prachtexemplare unseres Geschlechts, nämlich der Doppelhelix-Entdecker James Watson, und der Genomik-Pionier Craig Venter, ihre höchst persönliche Genomsequenz in Empfang nehmen durften. Wie es genau in dem genetischen Spiegelkabinett dieser beiden Herren aussieht, weiß ich allerdings leider nicht.

DNA als Spielzeug

Molekularbiologen haben etliche Werkzeuge entwickelt (oder von der Natur geborgt), die es ihnen erleichtern, das Erbmateriale zu untersuchen. Als Nebenwirkung dieses Strebens haben Wissenschaftler auch die Fähigkeit erworben, neuartige DNA herzustellen und damit zu spielen. Das Gebiet der DNA-Nanotechnologie begann zunächst als eine leicht exzentrische Übung im Querdenken, und deshalb taucht es auch hier in der »verrückten« Rubrik auf. Nur wenige Jahre später wurden jedoch aus den verrückten DNA-Spielzeugen überaus nützliche DNA-Werkzeuge. Deshalb werden wir diesem Gebiet, in seiner reiferen Form, im letzten Teil des Buchs wieder begegnen.

Proteine sind diejenigen Moleküle der Zelle, die komplizierte Strukturen bilden und chemisch diffizile Funktionen ausführen. DNA ist im Vergleich dazu ein eher eintöniges Molekül, das nur vier verschiedene Bausteine besitzt und dessen höhere Strukturen einzig und allein dem Zweck der platzsparenden Unterbringung des genetischen Materials dienen.

Doch daraus, dass DNA in der Natur »nur« als Informationsspeicher dient, folgt noch nicht, dass man mit diesem Baukasten nicht noch andere Dinge bauen könnte. Ein wesentlicher Vorteil dieses Baumaterials ist der, dass man mit der Polymerase-Kettenreaktion eine Methode zur raschen Vervielfältigung von Unterstrukturen, und mit den Restriktions-Enzymen höchst spezifisches Schneidwerkzeug zu seiner Bearbeitung bereit hat.

Das seien doch ideale Voraussetzungen, fand Nadrian Seeman von der New York University, um aus DNA interessante dreidimensionale Strukturen aufzubauen. Und er machte sich im Jahre 1990 daran, zu-

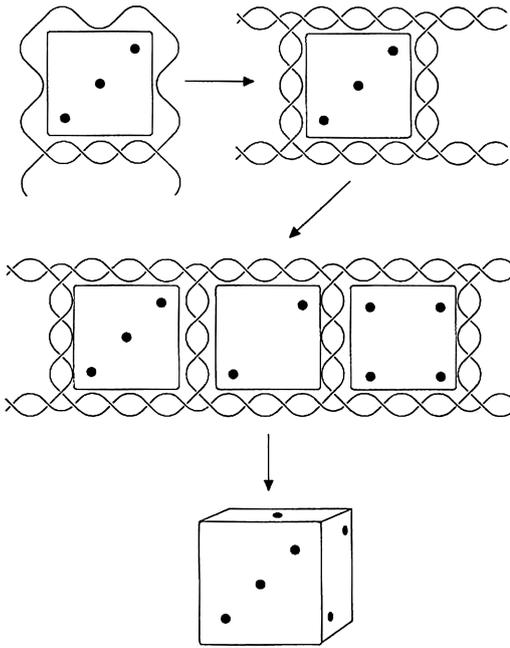


Bild 6 Wie man aus DNA einen Würfel aufbauen kann. Jede Fläche des Würfels ist durch einen DNA-Ring definiert, jede

Kante durch eine Doppelhelix, welche die DNA-Stränge benachbarter Ringe miteinander bilden.

sammen mit J. Shen einen Würfel aus DNA zu entwerfen und zu synthetisieren. (Bild 6) Jede der sechs Flächen des fertigen Würfels wurde von einem ringförmigen DNA-Molekül aus 80 Nucleotiden umschlossen. Jede der zwölf Kanten bestand aus einer Doppelhelix aus 20 Basenpaaren, was genau zwei Windungen der Doppelhelix entspricht. An jeder der acht Ecken trafen sich drei Doppelhelices zum Partnertausch

Ausgehend von zehn offenkettigen DNA-Einzelsträngen benötigten die Forscher insgesamt fünf Schritte der Zyklisierung, Doppelstrangbildung, Verknüpfung und Zwischenreinigung, um das Endprodukt zu erhalten, dessen Würfel-Topologie sie mittels spezifischer Erkennung der Doppelstränge durch Restriktionsenzyme nachwiesen. Topologie bedeutet, dass die sechs Ringe genau in der Weise miteinander verschlungen sind, die nötig ist, um einen Würfel zu bilden. Ob das »Objekt« tatsächlich würfelförmig ist, was man aufgrund von

Modellrechnungen vermutet, oder ob die Doppelhelices vielleicht so gekrümmt sind, dass es sich eher um eine Kugel handelt, konnten die Forscher mangels Masse noch nicht feststellen.

Das hinderte sie jedoch nicht daran, nach Höherem zu streben und noch kompliziertere Strukturen mit ihrem DNA-Baukasten herzustellen. Im Jahre 1994 konnten sie dann die Synthese eines Supramoleküls mit der Geometrie eines Oktaederstumpfs berichten, das, ebenso wie der Würfel, Kanten aus 20 Nucleotid-Paaren enthält. Insgesamt besteht diese neueste Kreation aus 1440 Nucleotiden, bei einem Molekulargewicht von knapp 800 000. Das entspricht den großen natürlichen Proteinkomplexen wie etwa der »molekularen Anstands dame« GroEL und dem 20S-Proteasom. Dieses Supermolekül enthält sogar freie Anschlussstellen, die sich möglicherweise zum Aufbau eines porösen endlosen Gitters nach Art der Zeolithe (Aluminium-Mineralien) aufbauen ließen.

Sollte es sich herausstellen, dass Seemans Konstrukte die von der Topologie vorgegebene Struktur auch mit hinreichender Stabilität realisieren, so eröffnen die für molekulare Maßstäbe riesigen inneren Hohlräume und die Möglichkeit der chemischen Modifikation der Bausteine eine ganze Reihe von Anwendungsperspektiven, zum Beispiel als Transporter für Pharmaka oder als Baugerüst für andere molekulare »Bauarbeiten«, oder, in Kombination mit angekoppelten Katalysatoren, als Nano-Fabrik.

Doch nicht nur als »mechanisches« Gerüstmaterial ist DNA für Chemiker wieder interessant geworden. Es sieht auch so aus, als ob das Innere der Doppelhelix ein bemerkenswert guter elektrischer Leiter ist. Bereits 1993 fand Jackie Barton am California Institute of Technology (Caltech), dass die Geschwindigkeit der Elektronenübertragung durch die übereinandergestapelten aromatischen Elektronensysteme der Stickstoffbasen im Inneren der Doppelhelix für ein biologisches System extrem schnell ist. Der Nachteil war – die von ihr angegebenen Geschwindigkeiten waren so hoch, dass man ihr Ergebnis nicht glaubte. Anfang 1995 präsentierten Thomas Meade und Faiz Kayyem, die ebenfalls am Caltech arbeiten, neue Beweise für die schnelle Elektronenleitung in DNA, mit etwas kleineren Zahlen, die dann auch Anerkennung und Beachtung fanden.

Metallorganische Komplexe des Schwermetalls Ruthenium dienen in dem Experiment von Meade und Kayyem sowohl als Sender als auch als Empfänger des schnellen Stromstoßes. Der Sender wird

durch einen Laser-Lichtblitz aktiviert, und die Ankunft des Elektrons in dem zweiten Ruthenium-Komplex macht sich durch eine Änderung der spektroskopischen Eigenschaften des Moleküls bemerkbar. Möglicherweise ist die komplizierte Architektur des ersten Komplexes, die das Elektron erst durchdringen muss, bevor es zu der »Schnellstraße« durch die gestapelten aromatischen Ringe gelangt, der Grund dafür, dass die Weitergabe etwas langsamer verläuft als in Bartons Experiment. Zumindest Jackie Barton glaubt jedoch daran, dass ihre Untersuchungen, bei denen die Elektronen direkt in dem Inneren der Doppelhelix freigesetzt werden, wirklich die Geschwindigkeit des Elektronentransports in DNA demonstrieren.

Wie dem auch sei, die Tatsache, dass das DNA-„Kabel« nur funktioniert, wenn ein Doppelstrang vorliegt, auch wenn Sender und Empfänger an denselben Strang der Doppelhelix gebunden sind, eröffnet die Möglichkeit, einen spezifischen Biosensor für DNA-Sequenzen zu entwickeln. Man könnte den zu der nachzuweisenden Sequenz komplementären Gegenstrang synthetisieren, mit den beiden Rutheniumkomplexen koppeln, und dann auf die Suche nach DNA-Fragmenten gehen, die per Doppelstrang-Bildung den schnellen Elektronentransport-Effekt hervorrufen. Zwar müssen die Forscher noch nachprüfen, inwieweit die charakteristische Leitfähigkeit des Doppelstrangs durch falsche Basenpaarungen gestört wird. Stellt es sich heraus, dass der Effekt bereits durch eine einzelne Fehlpaarung merklich gestört wird, so könnte die neue DNA-Sonde tatsächlich besser und spezifischer werden als alle bisher verfügbaren Methoden. Praktische Anwendungen in der medizinischen Diagnostik, der Forensik oder der Suche nach Krankheitserregern im Trinkwasser würden dann wahrscheinlich rasch realisiert werden.

Nicht genug damit, dass DNA Elektronen leiten kann, sie kann möglicherweise auch unser liebstes elektronisches Gerät, den Computer, ganz schön alt aussehen lassen. Im November 1994 berichtete Leonard Adleman von der Universität von Südkalifornien, dass er aus DNA eine Art »Chemischen Computer« konstruieren konnte, der immerhin eine einfache Version des klassischen »Handelsreisenden-Problems« lösen konnte, das darin besteht, die kürzeste Route durch eine Anzahl von Städten zu finden. Wie ein elektronischer Computer kann DNA Information in einem Code speichern, man kann die Information mittels molekulargenetischer Methoden lesen, kopieren, vervielfältigen, nach verschiedenen Kriterien sortieren. Jeder einzel-

ne dieser Schritte dauert natürlich in dem chemischen System (insbesondere außerhalb der Zelle) erheblich länger als im Mikrochip. Der Vorteil der DNA gegenüber dem elektronischen Computer ist jedoch der, dass man in einem Reagenzglas leicht 10^{19} verschiedene DNA-Stränge, mithin 10^{19} verschiedene Datensätze gleichzeitig handhaben kann. Richard Lipton von der Universität Princeton schlug im April 1995 aufgrund theoretischer Überlegungen vor, dass diese enorme Kapazität zur Ausführung paralleler Rechnungen es dem DNA-Computer ermöglichen könnte, Probleme zu lösen, an denen herkömmliche elektronische Rechner scheitern.

Diese Prognose hat die Computerwissenschaftler, die von Adlemans molekularbiologischem Primitivrechner nur mäßig beeindruckt waren, aufhorchen lassen. Möglicherweise entsteht hier, an der Grenze zwischen Informatik und Molekularbiologie ein völlig neues Forschungsgebiet, das noch mit einigen Überraschungen aufwarten könnte.

Was danach geschah

Siehe Seite 222.

Auferstehung nach Milliarden Jahren

Genetiker können heute mit Leichtigkeit aus den Vergleichsuntersuchungen an Genen und Genomen lebender Organismen Rückschlüsse auf deren gemeinsame Vorfahren ziehen. Von diesem Ausgangspunkt ist es nur ein logischer, doch leicht verrückter Schritt, den vor Jahrmillionen verschwundenen gemeinsamen Vorfahren wieder zum Leben zu erwecken. Ein solches Vorgehen wäre im Augenblick vielleicht noch zu schwierig im Bezug auf ganze Organismen, doch es kann bereits auf einzelne Gene und die entsprechenden Proteine angewandt werden, selbst wenn diese zuletzt vor einer Milliarde Jahren auftraten.

Untersuchungen der Evolution und der Verwandtschaft zwischen heutigen Arten bauen hauptsächlich auf dem Vergleich von Genen (und inzwischen auch Genomen) auf. Aus den genetischen Unterschieden zwischen den Arten können Wissenschaftler ableiten, wann der letzte gemeinsame Vorfahre lebte, und sie können bemerkenswert zuverlässige Stammbäume der Evolution zeichnen.

Aber man kann auch einen Schritt weiter gehen, überlegte sich der US-amerikanische Biochemiker Steven Benner, man kann auch die Gene des extrapolierten gemeinsamen Vorfahren synthetisieren, dann die zugehörigen Proteine herstellen, und schließlich die Biologie von Lebewesen studieren, die schon seit vielen Millionen Jahren nicht mehr existieren.

Benner und seine Mitarbeiter an der Universität von Florida in Gainesville probierten diese Idee erst am Beispiel der Wiederkäuer aus. Sie rekonstruierten Verdauungsenzyme aus der Zeit, als die Evolution die Vorfahren unserer Kühe mit zusätzlichen Mägen ausstattete. Im Jahr 2003 drang Benner dann noch viel weiter in die Vergangen-

heit vor, und versuchte, Proteine wiederzubeleben, die zuletzt im Präkambrium auftraten, also vor mehr als einer Milliarde Jahren.

Benner und seine Kollegen gingen der Frage nach, in welchem Temperaturbereich der letzte gemeinsame Vorfahre aller heute lebenden Bakterien gedieh. Über diese Frage hat es bereits lange Diskussionen gegeben, da einige der tiefsten (also ältesten) Abzweigungen am Stammbaum des Lebens zu heutigen Arten führen, die an extrem hohe Temperaturen angepasst sind. Die Forscher extrapolierten die urzeitliche Sequenz eines Helferproteins aus der Biosynthese der Proteine, nämlich des Elongationsfaktors EF-Tu. Wie der Name schon andeutet (Tu steht für temperature-unstable), ist dieses Protein empfindlich gegenüber Temperaturveränderungen und ist in allen bisher untersuchten Arten sehr präzise an die optimale Wachstumstemperatur des Organismus angepasst.

Benners Gruppe konnte das extrapolierte Uralt-Protein erfolgreich in modernen Bakterien herstellen und seine Stabilität und Funktion bei verschiedenen Temperaturen untersuchen. Sicherheitshalber wiederholten sie auch das ganze Verfahren mehrmals mit verschiedenen Versionen des Stammbaums der Evolution. Alle bei dieser Arbeit erhaltenen mutmaßlich urtümlichen Proteine waren an hohe, aber nicht extrem hohe Temperaturen angepasst. Sie lagen im Bereich von 55 bis 60 Grad Celsius.

Was beweist, dass man auch mit scheinbar verrückten Unterfangen durchaus vernünftige und plausible Ergebnisse erhalten kann. Das Resultat ist umso überzeugender als es gegenüber der zur Kontrolle durchgeführten Variation des Inputs erstaunlich robust ist.

(2003)

Literaturhinweise

E. A. Gaucher et al., *Nature*, 2003, 425, 285.

David A. Liberles (Hrsg.), *Ancestral Sequence Reconstruction*, Oxford University Press, 2007.

Was danach geschah

Benner und andere haben auch weitere urtümliche Proteine zu neuem Leben erweckt, doch die Wiederbelebung von Dinosauriern steht noch aus.

Jetzt ist aber Schluss!

Manchmal lese ich in wissenschaftlichen Zeitschriften Dinge, die einfach zu verrückt erscheinen, um wahr zu sein. Dann kneife ich mir in den Arm; ich überprüfe das Titelblatt der Zeitschrift: Ja das scheint wirklich Nature zu sein, und das Heft trägt auch nicht das Datum vom ersten April, und ich träume offenbar nicht. Eine dieser Gelegenheiten war eine Gruppe von drei Publikationen, die im Jahr 2004 erschienen und ein höchst kompliziertes biologisches System beschrieben, das es den Molekülen der Zelle ermöglicht, einem übers Ziel hinausgeschossenen Kopierenzym hinterherzurennen und es mit Gewalt zum Anhalten zu zwingen. Wie im Wilden Westen, mit Lasso und wildem Hufgetrappel. Für mich bieten diese verrückten Geschichten natürlich einen willkommenen Anlass, selbst ein wenig über die Stränge zu schlagen...

Es ist gut zu wissen, wann man aufhören muss. Wenn ich zum Beispiel diesen Satz, obwohl ich meine Aussage schon formuliert habe, immer weiter schreiben würde, und weiter und weiter und weiter und es käme nur noch Blödsinn dabei heraus und Sie würden mich langsam für verrückt erklären und denken warum hört er denn nicht endlich auf ... Und so weiter. Es wäre die reinste Verschwendung von Zeit und Druckerschwärze. Genauso ergeht es aber offenbar jenem Enzym, das von unseren Genen die Umschrift in Boten-RNA erstellt, der RNA-Polymerase II. Obwohl es in jedem Gen klare Anzeichen des bevorstehenden Endes gibt, nämlich zuerst das Stopp-Codon, das die Proteinbiosynthese beendet, und dann die genau markierte Stelle, wo die fertige Boten-RNA mit einem Poly-A-Schwanz markiert wird, fährt die Polymerase einfach weiter und synthetisiert nutzlose RNA,

wenn die eigentliche Boten-RNA schon längst abgeschnitten und ihrer weiteren Verarbeitung zugeführt worden ist. Bisher konnte kein DNA-Abschnitt identifiziert werden, der dieses Enzym zum Anhalten bringt.

Mehrere Arbeitsgruppen haben jetzt sowohl bei der Hefe als auch beim Menschen herausgefunden, wie die Zelle die übers Ziel hinausgelaufene Polymerase zur Vernunft bringt. Sie fanden Beweise für den sogenannten Torpedo-Mechanismus, der bisher lediglich als exotische Hypothese galt. Demnach erkennt ein RNA-verdauendes Enzym, eine Exonuclease, das freie Ende der im Überschuss produzierten RNA und macht sich im Eiltempo daran, diese wieder in ihre Bausteine zu zerlegen. Da die Exonuclease schneller vorankommt als die Polymerase, holt sie diese schließlich ein und bringt sie auf noch ungeklärte Weise zum Anhalten.

Die Arbeitsgruppe von Stephen Buratkowski in Harvard untersuchte dieses Phänomen bei der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Die US-Forscher identifizierten die zuständige Exonuclease, Rati und zwei assoziierte Hilfsproteine, welche Rati mit der Polymerase verbinden, wo diese dann auf das verräterische freie RNA-Ende wartet (im Gegensatz zu Endonucleasen kann eine Exonuclease die Nucleinsäure nur vom Strangende her abbauen). Hefekulturen ohne Rati sind zwar überlebensfähig, weisen aber erhebliche Mengen sinnloser RNA-Transkripte auf, die auf ein ungebremstes Weiterlaufen der RNA-Polymerase hinweisen. Selbst wenn das Protein Rati strukturell intakt vorhanden, aber seine Nuclease-Funktion durch Austausch einer einzigen Aminosäure blockiert ist, tritt dasselbe Problem auf. Damit kann es als gesichert gelten, dass Rati hinter der Polymerase herläuft, obwohl es noch nicht klar ist, was genau passiert, wenn sich die beiden Proteine begegnen.

Beim Menschen scheint ein ähnlicher Mechanismus zu existieren, doch fanden die Arbeitsgruppen von Nick Proudfoot und Alexandre Akoulitchev an der Sir William Dunn School of Pathology in Oxford eine zusätzliche Komplikation. Zumindest bei dem von den Oxforder Forschern untersuchten menschlichen Globin-Gen bildet nämlich die hinter dem eigentlichen Ende der Boten-RNA gelegene RNA-Ab-schrift ein selbstspleißendes Ribozym, also einen nur aus RNA bestehenden Katalysator, welcher das Herausschneiden seiner selbst aus dem unnötigerweise weiterwachsenden RNA-Strang katalysiert (Bild 7).

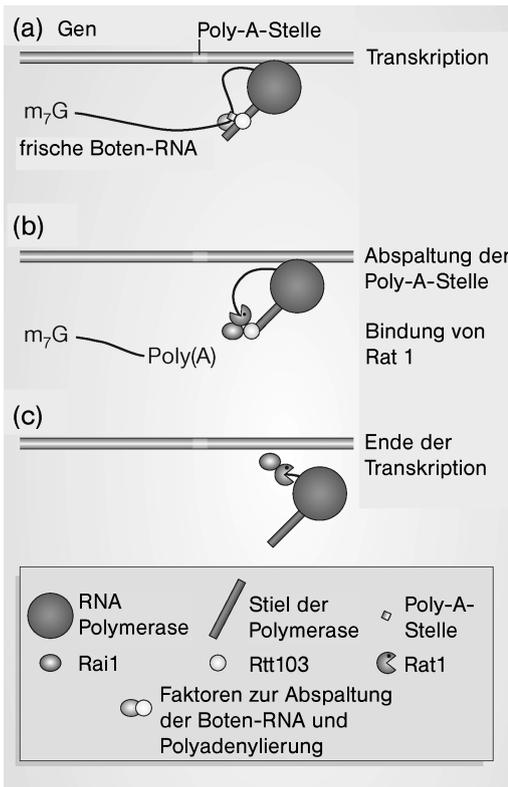


Bild 7 Die Endphase der Transkription (Herstellung von Boten-RNA) in der Hefe *S. cerevisiae*.

(a) Die Transkription hat das Ende der Boten-RNA erreicht, eine bestimmte Basenabfolge, die als Ankopplungsstelle für den Poly-A-Schwanz dient. Der lange dünne »Stiel« der Polymerase (die C-terminale Domäne des Proteins) trägt die Enzyme (grün und gelb), welche an dieser Stelle die RNA aufschneiden und das Ende der eigentlichen Botschaft mit poly-A koppeln. (b) Die Exonuclease Rat1 kann sich mit

Hilfe der Proteine Rtt103 und Rai1 an den freigewordenen Stiel der Polymerase binden, wo sie mit hoher Wahrscheinlichkeit über kurz oder lang das freie Ende der überflüssigerweise weitersynthetisierten RNA zu fassen kriegt und diese schrittweise abbaut.

(c) Die Exonuclease hat die Polymerase eingeholt und beendet (auf unbekannte Weise) die Transkription. Da das Ergebnis des Wettlaufs Schwankungen unterworfen ist, liegt die Endstation der Polymerase nicht immer an derselben Stelle.

Homo sapiens besitzt eine dem Rat1 der Hefe entsprechende Exonuclease, die auf den Namen Xrn2 hört. Alexandre Akoulitchev und seine Mitarbeiter untersuchten das Zusammenwirken des Ribozym mit der Nuclease. Durch umfassende Mutationsexperimente kreisten sie den kleinsten für die Ribozym-Aktivität hinreichenden Sequenz-

abschnitt ein und wiesen dann nach, dass eine erfolgreiche Beendigung der Transkription von der Aktivität des Ribozyms abhängig ist. Das nach Abtrennung der Boten-RNA verbleibende Strangende, das von dem Hefe-Enzym Rat1 erkannt wird, ist für Xrn2 offenbar kein geeigneter Anfangspunkt.

Es ist auch nicht so, dass man ein beliebiges Ribozym einsetzen könnte. Die Arbeitsgruppe von Nick Proudfoot ersetzte zum Beispiel den DNA-Abschnitt der für das menschliche Ribozym codiert, durch den entsprechenden Abschnitt für das Hammerhead-Ribozym, das eine chemisch unterschiedliche Schnittstelle erzeugt, woraufhin Xrn2 das freigewordene Ende verschmähte.

Jetzt habe ich eigentlich schon alles geschrieben, was Sie über dieses Thema wissen wollten, aber wo ich schon mal in Fahrt bin und mir das Schreiben doch so Spaß macht, denke ich darüber nach, wie es wäre, wenn mein Computer eine elektronische Rat1-Endonuclease hätte, dann käme jetzt auf dem Bildschirm eine Art Mini-Pacman hinter meinen völlig überflüssigen Buchstaben hergeschossen, und fräße sie alle auf, viel schneller, als ich sie schreiben kann, und irgendwann würde er mich einholen und dann wäre jetzt wirklich und endgültig Schluss.

(2005)

Literaturhinweise

M. Kim et al., *Nature*, 2004, 432, 517.

S. West et al., *Nature*, 2004, 432, 522.

A. Ramadass et al., *Nature*, 2004, 432, 526.

Was danach geschah

Seit diese Arbeiten für Aufregung sorgten, habe ich nicht mehr viel über dieses Thema gehört. Vielleicht habe ich die ganze Geschichte doch nur geträumt? Aber vermutlich dauert es einfach etwas länger, die Einzelheiten eines so komplizierten Mechanismus genau zu erforschen, und überdies herauszufinden, bei welchen Arten er auftritt.

Der Zellstrahl drucker

Eine der faszinierendsten Erfindungen unserer Zeit ist ohne Zweifel der Tintenstrahl drucker. Bedenken Sie nur dass ein solches Gerät – nagelneu, mit einem Paar Tintenpatronen, sowie eingebautem Scanner und Fotokopierer – heutzutage oft billiger zu kaufen ist als die beiden Patronen ohne den Drucker. Angesichts dieser Verrücktheit erscheint es geradezu vernünftig, zum Drucken etwas Erschwinglicheres zu verwenden als Druckertinte, zum Beispiel lebende Zellen. Oder wird der neu erfundene Zellstrahl drucker die Forscher mit zahllosen Fehlermeldungen in den Wahnsinn treiben?

Handelsübliche Tintenstrahl drucker haben sich in jüngster Zeit auch im Labor nützlich gemacht, etwa bei der Herstellung von sogenannten DNA-Arrays, wo verschiedene Moleküle des Erbmaterials mit mikroskopischer Genauigkeit an definierten Stellen einer Unterlage verankert werden. Wenn man mit empfindlichen Biomolekülen drucken kann, würden vielleicht sogar ganze Zellen den Weg durch die Druckerdüse überstehen? Das Team von Thomas Boland an der Clemson-Universität im US-Bundesstaat South Carolina ging der Frage nach und druckte zuerst mit Bakterien, dann sogar mit Säugerzellen.

Obwohl das Drucken mit Biomolekülen statt Tinte inzwischen bereits Routine ist, stellte die Verwendung von Zellen die Forscher vor ganz neue Herausforderungen. Je nach Art des gewählten Tintenstrahl druckers können die Zellen Vibrationen, Hitze oder Druck in tödlichem Ausmaß ausgesetzt werden. Bolands Gruppe zog sowohl piezoelektrische als auch die mit Hitze arbeitenden sogenannten Bubble-Jet-Drucker in Erwägung, mussten aber feststellen, dass die Vibrationen bei dem ersteren Typ zu stark waren. In Bubble-Jet-Dru-

ckern kann die Temperatur bis zu 300 Grad Celsius ansteigen, doch die Forscher hofften, dass die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeit dafür sorgen werde, dass die Zellen nicht zu lange in der Gefahrenzone verweilen.

Nachdem sie bereits gezeigt hatten, dass Bakterien den Druckvorgang überleben, haben Boland und Mitarbeiter jetzt die größere Herausforderung angenommen, ihren Drucker mit Zellen von Säugtieren zu beladen. Sie wählten Zellarten die bereits routinemäßig in Kultur gehalten und vermehrt werden (sodass keine Tiere zu Schaden kamen), nämlich CHO-Zellen (die sich von den Eierstöcken von chinesischen Hamstern ableiten), sowie Motoneuron-Zellen von Ratten.

Um den Zellen eine sanfte Landung zu ermöglichen, ersetzten sie auch das Druckerpapier durch ein speziell für diesen Zweck entwickeltes Gel. Als die Forscher dann ihren Drucker mit biologischer »Tinte« und passendem »Papier« in Betrieb nahmen, stellten sie fest, dass 90 % der Zellen den Vorgang überlebten. Darüber hinaus kultivierten sie die gedruckten Zellen auf den Gelen für einige Wochen und konnten für jede Art von Zellen das jeweils normale Verhalten beobachten. So stellten zum Beispiel die Nervenzellen neue Verbindungen zueinander her.

Bisher haben die Forscher die Zellen lediglich in einer ringförmigen Anordnung gedruckt. Die nächste Herausforderung besteht darin, die Anwendung der neuen Methode auf biologisch sinnvolle Muster auszuweiten, etwa Anordnungen wie sie in Geweben und Organen auftreten, sowie Kombinationen von mehreren Arten von Zellen. Mit einer umgebauten Vier-Farben-Tintenpatrone und einem farbcodierten Schema auf dem Bildschirm wird man womöglich schon bald lebensfähige Gewebe ausdrucken können. Vielleicht wird man eines Tages sogar ganze Organe als Ersatzteile für Patienten auf ähnliche Weise erzeugen können.

(2005)

Literaturhinweise

E. A. Roth et al., *Biomaterials*, 2004, 25, 3707.

T. Xu et al., *Biomaterials*, 2005, 26, 93.

Was danach geschah

Künstlich erzeugte Gewebe sind ein wichtiges Fernziel in der heutigen biomedizinischen Forschung. Ein Knackpunkt ist die Entwicklung geeigneter biokompatibler Unterlagen, auf die man lebensechte Muster drucken kann. Also werfen Sie Ihren alten Tintenstrahldrucker nicht weg – warten Sie einfach bis das richtige Papier auf den Markt kommt.

Überraschungen aus dem Fress-Sack

Röhrenwürmer sind sozusagen das Maskottchen der Extrembiotope und faszinieren Experten und Laien gleichermaßen. Da es extrem schwierig ist, sie im Labor zu züchten, ist die Erforschung ihres ungewöhnlichen Lebensstils nur sehr langsam vorangekommen, was für mich den Vorteil hat, dass es auch heute noch zu dicken Überraschungen kommen kann.

Röhrenwürmer (*Riftia pachyptila*) sind die auffälligsten Bewohner der Tiefsee-Biotope rund um warme Quellen und Schwarze Raucher, deren Nahrungsketten nicht auf die Photosynthese sondern auf die Oxidation von Schwefelwasserstoff und Sulfiden zurückgehen. Die Würmer umgeben sich mit einer weißen Kalkröhre, aus deren oberem Ende ein Paar leuchtend roter Kiemen herausragt (Bild 8).

Sie besitzen keines der im Tierreich üblichen Instrumente der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung, weder Mund noch Magen noch Darm. Ihre Energie und Nährstoffe beziehen sie von Schwefelbakterien, mit denen sie in Symbiose leben. Diesen Bakterien bieten sie in einer Art Sack am Fuß der Röhre, dem Trophosom (wörtlich: »Fress-Sack«), Herberge und eine geregelte Versorgung mit Schwefelwasserstoff, Sauerstoff und weiteren Rohstoffen.

Wie nun die Ernährung dieser ungewöhnlichen Lebensgemeinschaft genau vonstatten gehen soll, blieb weitgehend unklar, da die Röhrenwürmer nur schwer in Gefangenschaft zu halten sind, und die Schwefelbakterien bis heute nicht kultiviert werden konnten.

Im Jahr 2005 löste die Arbeitsgruppe von Jason Flores an der Pennsylvania State University einen Teilaspekt der Ernährungsfrage innerhalb der Lebensgemeinschaft. Durch Aufklärung der molekularen Struktur des Hämoglobins aus *Riftia pachyptila* konnten die Forscher

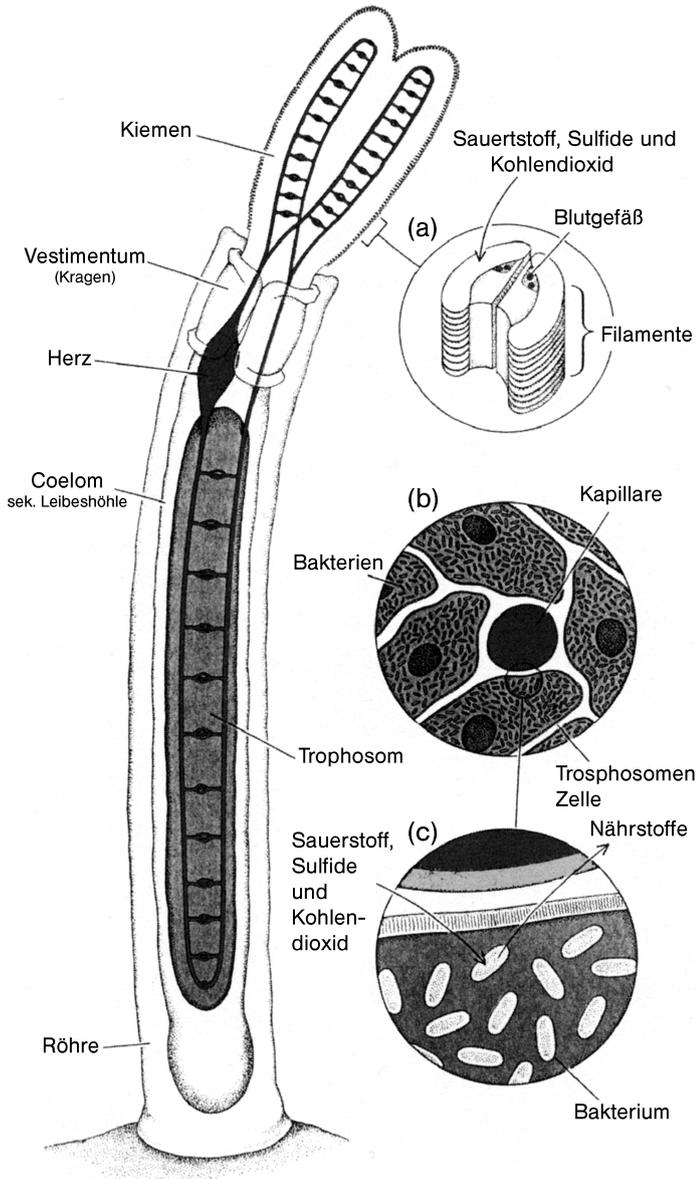


Bild 8 Schematischer Aufbau eines Röhrenwurms (*Riftia pachyptila*) mit dem Trophosom, einem Kompartiment, in dem

symbiotische Bakterien leben (aus *Exzentriker des Lebens*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997).

erklären, wie es den Würmern gelingt, Schwefelwasserstoff und Sauerstoff gleichzeitig von den Kiemen zum Trophosom zu transportieren, ohne dass es vorzeitig zu einer »Verbrennung« kommt, bei der die chemische Energie nutzlos verpuffen würde. Zusätzlich zu den Eisenionen, die in unserem und allen anderen bekannten Hämoglobinen als Andockstelle für den Sauerstoff dienen, enthält die Version des Röhrenwurms zwölf Zinkionen die einen großen Teil der Sulfidfracht binden (aber womöglich gibt es noch einen zusätzlichen, bisher unerkannten Bindungsart).

Doch was passiert am Ende dieses Transportweges, wenn die Bakterien ihren Chemiebaukasten aus Schwefel, Kohlenstoff und Sauerstoff geliefert bekommen, und daraus dann etwas Nützliches zusammenbauen sollen? Thomas Schweder und seine Arbeitsgruppe am Institut für Marine Biotechnologie in Greifswald, zusammen mit Kollegen in Kalifornien, haben jetzt einen ersten Einblick in den Stoffwechsel der Schwefelbakterien im Trophosom erhalten.

Da die Kultivierung der Bakterien in Reinkultur noch nicht gelungen ist und womöglich nie gelingen wird, mussten die Forscher sich an das Material halten, das sie direkt aus dem Trophosom der Röhrenwürmer gewinnen konnten. Zum Glück erwies sich dieses als hochgradig rein – es enthielt nachweisbare Biomoleküle von lediglich einer einzigen Spezies, nämlich dem gesuchten, bisher namenlosen Symbiosepartner des Wurms.

Um genauer zu verstehen welche Stoffwechselwege die Bakterien benutzen, untersuchten die Forscher die Gesamtheit der Proteine, die sie herstellen, das sogenannte Proteom. Sie trennten die Proteine durch zweidimensionale Gelelektrophorese auf, einem Verfahren bei dem zwei verschiedene Kriterien der Auftrennung (etwa: Masse und Ladung) nacheinander angewandt werden und zu einer Verteilung über die gesamte Fläche des benutzten Gels führen. Unterschiedliche Proteine erscheinen dann als getrennte Punkte in der Fläche und können durch Färbung sichtbar gemacht werden und/oder einer Sequenzanalyse (also Bestimmung der Abfolge der Aminosäurebausteine) unterworfen werden.

Mehr als 220 der so aufgetrennten Proteine konnten die Forscher bereits durch Sequenzvergleich identifizieren. Sie fanden zahlreiche Stoffwechsellzyme, von denen einige erwartet wurden, andere aber für Überraschung sorgten.

Eine naheliegende Vermutung besagt, dass die Bakterien, die ja in der Tiefsee sozusagen die Pflanzen als Primärproduzenten vertreten, ebenso wie die Pflanzen den Calvin-Zyklus zum Aufbau von Kohlenstoffverbindungen aus CO₂ benutzen – nur mit dem kleinen Unterschied dass sie die Energie nicht aus der Photosynthese sondern aus der Oxidation von Schwefelverbindungen beziehen. Im Einklang mit dieser Vermutung fanden die Greifswalder Forscher tatsächlich auch die nötigen Enzyme des Calvin-Zyklus.

Doch das Enzym Rubisco (Ribulose-1,5-bisphosphat-Carboxylase), das im Calvin-Zyklus den Schritt katalysiert, in dem das Kohlendioxid an ein Zuckermolekül gebunden wird, war nur spärlich vorhanden. Während es in Pflanzen mit einem Anteil von bis zu 50 % das häufigste Protein überhaupt ist, und somit auch die größte Eiweißmenge auf der Erde ausmacht, stellt es in den Bakterien des Trophosoms nur einen recht geringen Anteil des Gesamtproteins, den die Forscher auf etwa 1 % schätzen.

Mit so wenig Rubisco kann der Calvin-Zyklus nicht der einzige Weg zu Biomolekülen sein. Aber wie sonst sollen die Bakterien Kohlendioxid in Zucker und Aminosäuren verwandeln? Die Analyse der 2D-Gele förderte einen kompletten Enzyimbaukasten für einen weiteren prominenten Stoffwechsel-Zyklus zutage, nämlich den Zitronensäurezyklus, der nach seinem Entdecker auch als Krebs-Zyklus bekannt ist. Dieser dient normalerweise, etwa in unseren Mitochondrien, dem Abbau von Kohlenstoffverbindungen.

Allerdings lässt sich der Zyklus bei geeigneten Konzentrationsverhältnissen auch rückwärts fahren, also zum Aufbau von Biomolekülen verwenden. Ein solcher inverser Krebs-Zyklus würde sogar weniger Energie verbrauchen als der Calvin-Zyklus, und würde gleichzeitig das Mengenverhältnis der stabilen Kohlenstoff-Isotope erklären, das von dem der Pflanzen abweicht.

Doch warum leisten sich die Bakterien zwei Stoffwechselwege zum Aufbau von Biomolekülen, wo einer genügen würde? Schweder und seine Mitarbeiter vermuten, dass diese Doppelgleisigkeit es den Bakterien ermöglicht, ihren Stoffwechsel an verschiedene Umweltbedingungen anzupassen. Wenn viel Schwefel als Brennstoff zur Verfügung steht, wird offenbar der weniger energiesparende Calvin-Zyklus bevorzugt. In Notzeiten wird hingegen der inverse Krebs-Zyklus stärker beansprucht. Erste Experimente scheinen diese Hypothese zu bestätigen.

Natürlich ist mit dieser Untersuchung die exzentrische Lebensweise der Röhrenwürmer und ihrer Bakterien noch nicht restlos aufgeklärt. Es zeigt sich jedoch einmal mehr, dass sich die Erforschung ungewöhnlicher ökologischer Nischen lohnt, da sie auch ungewöhnliche Ergebnisse bringt.

(2005, 2007)

Literaturhinweise

M. Groß, *Exzentriker des Lebens*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997.

J. F. Flores et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**, 2713.

S. Markert et al., *Science*, 2007, **315**, 248.

Schwimmende Sternbilder

In den vergangenen Jahren habe ich mehrere Artikel über Forschungsprojekte geschrieben, die sich der Unterstützung von Earthwatch erfreuen. Diese gemeinnützige Organisation wurde 1971 in Boston gegründet und hat praktischerweise eine Zweigstelle an meinem Wohnort. Earthwatch rekrutiert freiwillige Helfer für arbeitsaufwendige Projekte im Naturschutz, die ohne solche Hilfe nicht durchgeführt werden könnten. Inzwischen können Earthwatch-HelferInnen an weit über hundert verschiedenen Projekten rund um die Welt teilnehmen, die alle ihre Attraktionen haben. Kaum eins mutet allerdings auf den ersten Blick so verrückt an wie die Unterwasser-Astronomie, um die es hier geht.

Der Walhai (*Rhincodon typus*), mit einer Länge von bis zu 15 Metern die größte lebende Fischart, zeichnet sich durch ein charakteristisches Muster von kleinen hellen Flecken auf dunklem Untergrund aus – fast wie der Sternenhimmel in einer klaren Nacht, nur etwas regelmäßiger (Bild 9). Diese Ähnlichkeit hat jetzt Forscher dazu animiert, Methoden aus der Astronomie zur Identifizierung einzelner Walhaie zu verwenden.

Der australische Meeresbiologe Brad Norman von der Murdoch University, der amerikanische Software-Experte Jason Holmberg und der NASA-Astronom Zaven Arzoumanian taten sich zusammen und modifizierten den Groth-Algorithmus – eine unter Astronomen weit verbreitete Rechenvorschrift zur Mustererkennung in Photographien des Sternenhimmels – dergestalt, dass er sich zur Identifizierung einzelner Walhaie eignete. Sie bauten den neuen Algorithmus dann in eine Foto-Datenbank ein, mit der jetzt Forscher aus aller Welt ihre Walhai-Beobachtungen abgleichen können.



Bild 9 Walhaie sind harmlose Tiere. Die charakteristischen Muster von hellen Flecken auf einem dunklen Untergrund ermöglichen es, einzelne Tiere zu identifizieren. (Brad Norman/Earthwatch)

Die Unterscheidung von Individuen ist ein überaus wichtiger, aber oft auch schwieriger Prozess bei vielen Forschungsaufgaben im Bereich der Ökologie. Ein wichtiger Vorteil des neuen Algorithmus gegenüber früheren Methoden, etwa Fangen, Markieren und Freilassen einzelner Fische, liegt darin, dass man jetzt eine sehr viel größere Anzahl von Individuen auf schonende Weise beobachten und ihre Lebensweise erforschen kann. Allerdings braucht man zur Beobachtung von vielen Walhaien auch viele Augen.

Die Augen stellt jetzt die internationale gemeinnützige Forschungsorganisation Earthwatch zur Verfügung, die seit ihrer Gründung im Jahre 1971 die Beteiligung von zahlenden freiwilligen Helfern an Forschungsprojekten vorangetrieben hat. Was zunächst als Notlösung in Zeiten knapper Forschungsgelder erdacht wurde, ist heute eine weltumspannende Organisation, die Jahr für Jahr rund 3500 Freiwillige in über 140 Projekten einsetzt. Dabei handelt es sich vor allem um Projekte im Bereich Ökologie / Artenschutz, aber im geringeren Umfang werden auch Archäologie, Paläontologie und Klimaforschung unterstützt.

Seit 2006 ist auch Brad Norman mit seinen Walhaien im Earthwatch-Projektkatalog vertreten. Zwischen April und Juni dürfen acht Gruppen von sechs bis acht Freiwilligen im Naturschutzgebiet

Ningaloo Marine Park, vor der Westküste Australiens, die Riesenfische beobachten und fotografieren, um die online-Datenbank und den Sternen-Algorithmus mit weiteren Daten zu füttern. Man braucht übrigens keine Angst vor den Tieren zu haben – Walhaie ernähren sich durch Filtrieren des Meerwassers und sind trotz ihren bis zu 15 Tonnen Lebendgewicht ausgesprochen harmlos.

In Australien ist die Beobachtung von Walhaien und anderen Meeresbewohnern (Wale, Delphine) inzwischen eine wirtschaftlich relevante Touristenattraktion. Normans Projekt beschäftigt sich unter anderem mit der Frage, wie der Tourismus und andere Veränderungen in den Umweltbedingungen die als bedroht eingestuften Walhaie beeinflussen. Einzelheiten zur Teilnahme an dem Projekt findet man auf der Earthwatch-Website unter dem Projekttitel »Whale Sharks of Ningaloo Reef«.

Trotz der auffallenden Ähnlichkeit der Walhaie mit dem Sternenhimmel versichern die Forscher, dass die astronomische Methode auch auf andere gefleckte Tiere anwendbar ist. Wenn Sie also bei der nächsten Safari die Geparde einzeln mit Vornamen ansprechen wollen, oder wenn Sie zuhause bei Ihren 101 Dalmatinern den Überblick verloren haben, sollten Sie das Fleckenprogramm in Betracht ziehen.

Literaturhinweise

Z. Arzoumanian et al., *J. Appl. Ecol.*, 2005, 42, 999.

<http://photoid.whaleshark.org>

<http://www.earthwatch.org/europe>

Was danach geschah

Die Benutzung von Software zur Mustererkennung und Identifizierung von Individuen hat sich in den vergangenen Jahren in vielen Bereichen der Naturschutzforschung bewährt. Zum Beispiel förderte im Jahr 2007 die britische Behörde zur Verringerung von Tierversuchen ein Projekt, bei dem auf ähnliche Weise einzelne Frösche identifiziert werden können. Durch nichtinvasive Identifizierung kann man die Lebensqualität von Fröschen in der Forschung verbessern, da die Tiere am liebsten in großen Gruppen leben, und man sie bisher einzeln herausgreifen und markieren musste. Auch für Löwen und Pinguine sind Mustererkennungsprogramme in Vorbereitung.

Die Sprache der Proteine

Im Jahre 1996 publizierte ich eine theoretische Studie über »Linguistische Analyse der Proteinfaltung«. Bei der Vorbereitung der Publikation konnte ich keine andere Überschrift finden, welche die Stichwörter Protein und Linguistik vereinte (obwohl es bereits »linguistische Untersuchungen von DNA« gab). Später fand ich allerdings heraus, dass ein weiterer Artikel zu diesem Thema etwa einen Monat vor meinem erschienen war. Danach blieb dieses verrückt interdisziplinäre Gebiet jahrelang unerforscht, doch zehn Jahre später interessierten sich andere Wissenschaftler dafür, was mir die Gelegenheit gibt, für meinen uralten Artikel zu werben, der seiner Zeit offenbar zehn Jahre voraus war.

Buchstaben, überall Buchstaben. Ständig werden neue Genom-Sequenzen publiziert, und Forscher leiten daraus Tausende von neuen Protein-Sequenzen ab. Deshalb benötigt die Wissenschaft dringend neue Methoden, um diesen Informationsschwall auszuwerten und zu interpretieren. Der italienische Proteinforscher Mario Gimona hat vorgeschlagen, dass Methoden aus der Linguistik die Analyse und Annotation der Genomdaten und ihre Umsetzung in Proteindaten revolutionieren könnte.

Obwohl die linguistische Analyse von Genen bereits seit langem etabliert ist, wurden ähnliche Vorgehensweisen für Proteine erst 1996 vorgeschlagen. Die Analogie ist eigentlich naheliegend, da Proteinsequenzen ebenso wie Sätze, z. B. der deutschen Sprache, üblicherweise durch Buchstaben repräsentiert werden. Im ersteren Fall stehen die Buchstaben für die 20 Aminosäuren, im letzteren für Laute und Lautkombinationen. Die Herausforderung liegt in der Inter-

pretation, also darin, herauszufinden, wie in der Sprache der Proteine die Wörter, Wendungen, und Sätze definiert sind. Dieses Problem ist eng mit dem sogenannten Vorhersageproblem der Proteinfaltung verwandt. Im Idealfall sollten Forscher imstande sein, eine Abfolge von Aminosäuren zu lesen und ihre »Bedeutung« zu erfassen, so wie Sie jetzt diesen Satz lesen.

Zu diesem Zweck müsste man erst die Grammatik von Proteinstruktur und -faltung verstehen lernen. Eine konsistente Grammatik, die alle Ebenen von der einzelnen Aminosäure bis hin zur Wechselwirkung zwischen Proteinen umfasst, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Gimona schlägt vor, dass sogenannte Protein-Module, also Bauelemente, die sich unabhängig von ihrer Umgebung zu ihrer dreidimensionalen Struktur auffalten können und im Lauf der Evolution vielfach dupliziert und wiederverwendet wurden, eine Schlüsselrolle bei dem Verständnis der Grammatik der Proteine spielen werden. Er ist optimistisch, dass diese Vorgehensweise bald zu neuen Erkenntnissen führen wird.

(2006)

Literaturhinweise

M. Groß, *FEBS Lett.*, 1996, 390, 249.

M. Gimona, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 2006, 7, 68.

Was danach geschah

Bis jetzt noch nicht viel, aber ich hoffe immer noch, dass die Verwendung von linguistischen Methoden in der Strukturbiologie der Proteine einen großen Durchbruch erlebt, damit auch mein alter Artikel wieder zu Ehren gelangt.

Urzeitliches Enzym im Auge

Einige Jahre lang war ich als »science writer in residence« mit der Fakultät für Kristallographie des Birkbeck College in London verbunden. Birkbeck entstand im 19. Jahrhundert als Weiterbildungsinstitut für Berufstätige, und bietet auch heute noch Abendkurse und Fernstudium an. Darüber hinaus ist es allerdings auch eine normale Universität, mit dem vollen Programm in Forschung und Lehre. Die Abteilung Kristallographie geht auf den Gründungsdirektor John Desmond Bernal (1901–1971) zurück, der als Universalgenie des 20. Jahrhunderts galt und mehrere seiner Schüler zu Projekten inspiriert hat, die später mit Nobelpreisen ausgezeichnet wurden. Einer der Schwerpunkte der aktuellen Forschung dort sind die Proteine der Augenlinse. Diese sind schon seit langem für ihre ungewöhnliche Stabilität bekannt, doch die folgende verrückte Geschichte aus diesem Bereich kam trotzdem überraschend.

Die Proteine der Augenlinse haben seit langem das Interesse der Forscher geweckt, da dieses Gewebe nicht erneuerbar ist und sich mit seinem Proteingehalt ein Leben lang bewahren muss. Mindestens ebenso verblüffend wie ihre lebenslange Stabilität ist aber auch ihre Evolutionsgeschichte. Forscher kennen bereits mehrere Beispiele von Enzymen, die in der Augenlinse wieder auftauchen, dort aber eine andere Funktion ausüben.

Oft handelt es sich dabei einfach um einen Nebenjob – ein Protein dient demselben Organismus in einem Organ als Enzym, in einem anderen als Strukturbaustein. Die Arbeitsgruppen um Graeme Wistow am National Eye Institute in Bethesda, Maryland und Elena Orlova am Birkbeck College, London, haben jetzt jedoch ein solches

»Nebenerwerbs-Linsenprotein« aufgespürt, das in seiner eigentlichen Funktion schon seit Jahrmilliarden ausgestorben ist, also lange bevor das Auge der Wirbeltiere überhaupt entstand.

Es geht um das Protein Lensin, welches Wistows Arbeitsgruppe im Rahmen einer systematischen Erfassung aller menschlichen Gene, die mit der Augenlinse im Zusammenhang stehen, entdeckt hatte. Mit genetischen und strukturbiologischen Vergleichsuntersuchungen zeigen die Forscher nun, dass dieses Protein in die Familie der Glutamin-Synthetasen vom Typ GS I einzuordnen ist. Bisher hatte man geglaubt, dass diese Enzyme nur bei Bakterien und Archäen existierten, da bei den Eukaryonten (also allen Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern aufweisen; dazu gehören alle Tiere und Pflanzen) diese Funktion von den anders strukturierten Enzymen der Familie GS II übernommen wurde.

Sowohl der Vergleich zahlreicher Gensequenzen von Lensin-Varianten aus verschiedenen Wirbeltieren mit GS I und GS II Enzymen, als auch die von Elena Orlova am Birkbeck College ermittelte räumliche Struktur des Lensin-Moleküls der Maus lassen keinen Zweifel daran aufkommen, dass es sich um einen nahen Verwandten des bakteriellen GS I Enzyms handelt. Ebenso wie die Glutaminsynthetasen der Mikroben bildet Lensin einen sternförmigen Komplex aus 12 identischen Untereinheiten.

An den Einzelheiten der Struktur lässt sich auch bereits die Verschiebung der Funktion ablesen. Die Aminosäuren, die man in der GS I Familie für unabdingbar hält, sind beim Lensin teilweise abhanden gekommen. Im Einklang damit blieben Tests einer eventuellen enzymatischen Aktivität ohne Erfolg. Was allerdings die genaue – vermutlich strukturelle – Rolle des Lensin in der Augenlinse ist, muss die Forschung noch herausfinden.

Womöglich hat das Protein in der Vergangenheit sogar noch eine dritte Funktion ausgeübt. Anders wäre es kaum zu erklären, wie das Gen die lange Zeitspanne von der Urzeit der Eukaryonten, als es von GS II aus seiner ursprünglichen Funktion verdrängt wurde, und der erst vor relativ kurzer Zeit einsetzenden Entwicklung des Wirbeltierauges überlebte.

Welche Funktion das Lensin in einem augenlosen Eukaryonten erfüllt, wird hoffentlich bald durch Untersuchungen an Seeigeln aufgeklärt werden, denn im Genom dieses Wirbellosen fand man inzwischen auch ein Gen, das eng mit dem des Lensins verwandt ist.

Eine weitere Verwandtschaftsbeziehung zwischen Linsenproteinen und augenlosen Tieren hatten die Londoner erst ein Jahr zuvor entdeckt. Sie fanden eine Version des $\beta\gamma$ -Kristallins (eines Hauptbestandteils unserer Augenlinse) in der primitiven Schlauchaszidie (*Ciona intestinalis*), einer Seescheide aus dem Mittelmeer, deren Evolution sich von derjenigen der Wirbeltiere lange vor der Entwicklung von Augen trennte.

All diese Befunde verstärken den Eindruck, dass unsere Augen vor allem durch Recycling existierender Bausteine zustande kamen, denen die Evolution eine zweite oder womöglich dritte Aufgabe zu teilte.

(2006)

Literaturhinweise

H. Bloemendal et al., *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, 2004, **86**, 407.

K. Wyatt et al., *Structure*, 2006, **14**, 1823.

M. Groß, *Nachr. Chem.*, 2006, **54**, 131.

Neandertaler-Genom in Reichweite

Im Jahr 2001 war das menschliche Genom mehr oder weniger vollständig sequenziert, nach einem massiven international choreographierten Kraftakt, der beinahe ein Jahrzehnt gedauert hatte. Nur fünf Jahre später nahmen Forscher das Genom unseres ausgestorbenen Verwandten, des Neandertalers in Angriff. (Bild 10) Wie wir alle wissen, laufen von unserer Spezies mehr als sechseinhalb Milliarden Exemplare auf unserem Planeten herum, also wird es an DNA-Proben keinen Mangel geben. Das Neandertaler-Projekt stützt sich hingegen auf eine verrottete, zerstückelte, und vom Zahn der Zeit sehr angegriffene DNA-Probe aus einem einzelnen Knochen, die nur 50 Milligramm auf die Waage bringt. Wenn das kein verrücktes Vorhaben ist... Als Bonusmaterial füge ich diesem Kapitel einen bisher unveröffentlichten Bericht über eigene Ausgrabungsarbeiten bei.

Genforschung an ausgestorbenen Arten wurde bisher oft belächelt und ins Reich der Fiktionen a la *Jurassic Park* verwiesen. Nur wenige fossile Knochen sind so gut erhalten, dass sich aus ihnen DNA ihres ursprünglichen Besitzers isolieren ließe. Wenn überhaupt vorhanden, dann ist die urzeitliche Erbsubstanz hochgradig fragmentiert und mit der von anderen Arten, z. B. Bodenbakterien, vermischt.

An diesen fundamentalen Schwierigkeiten hat sich in den letzten Jahren nicht viel geändert. Doch die Methoden der Genomforschung sind jetzt so weit fortgeschritten, dass man mit ihnen fertig werden kann. Fragmentiert wird die DNA bei der modernen Sequenzanalyse sowieso, und die DNA von anderen Organismen, z. B. Bodenmikroben, kann man erkennen, wenn genügend Genominformation von Vergleichsorganismen zur Verfügung steht, anhand derer



Bild 10 Der Neandertaler (*Homo neanderthalensis*) starb vor etwa 30 000 Jahren aus. Sein Genom ist nicht nur für historische Fragestellungen relevant, vielmehr

hilft es uns auch, die genetische Vielfalt in der heutigen Bevölkerung zu verstehen.
© Neanderthal Museum/M. Pietrek.

man sequenzierte Fragmente einer Organismengruppe zuordnen kann.

Aufgrund dieser Überlegungen machte sich Svante Pääbo am Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig mit seinen Mitarbeitern an die Erforschung der Kern-DNA aus Knochen unseres engsten Verwandten, des Neandertalers. In diesem Fall ist die schlimmste Kontamination natürlich die durch DNA moderner Menschen, etwa von den Fingern der Ausgräber, die sich nicht von vornherein von der gesuchten Hominiden-DNA unterscheiden lässt.

Um Proben mit möglichst geringer Kontamination durch *Homo sapiens* zu finden, griff Pääbo auf die mitochondriale DNA des Neandertalers zurück, deren markante Unterschiede zu unserer eigenen bereits umfassend erforscht sind. Die Leipziger Arbeitsgruppe begann die Suche nach der perfekten Probe mit 70 Knochen und Zähnen von verschiedenen Fundorten, aus denen sie dann aufgrund des Erhaltungsgrads von Aminosäuren die sechs aussichtsreichsten Kandidaten auswählte.

Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion untersuchten die Forscher das Mengenverhältnis zwischen der mitochondrialen DNA von Neandertaler und *Homo sapiens* in jeder dieser Proben. Obwohl in den meisten Proben die menschliche Kontamination die überwältigende Mehrheit der vorhandenen DNA darstellte, konnten die Forscher in einem einzigen Knochen – der aus der Vindija-Höhle in Kroatien

stammt und als Vi-80 bezeichnet wird – nahezu reine Neandertaler-DNA nachweisen.

Zur genaueren Analyse dieses Glücksknochens kam der Leipziger Arbeitsgruppe dann eine neu entwickelte Sequenziermethode gerade recht, die nicht nur die Sequenziergeschwindigkeit um zwei Größenordnungen erhöht, sondern es auch ermöglicht, die einzelnen Fragmente »im Auge zu behalten« und zum Beispiel jederzeit zu wissen, von welchem der beiden Stränge die untersuchte Sequenz stammt.

Bei dieser neuen Methode, die von Jonathan Rothberg und seinen Mitarbeitern bei der Firma 454 Life Sciences im US-Bundesstaat Connecticut entwickelt wurde, beruht die Sequenziermethode im Wesentlichen auf dem Einbau einer bestimmten Base bei der Synthese des Gegenstrangs, sowie auf der Freisetzung von Pyrophosphat (deshalb auch als Pyrosequencing bezeichnet). Rothbergs Gruppe entwickelte ein komplettes System, welches diese Art der Sequenzierung anhand von immobilisierten Einzelsträngen in Reaktionsmulden von Picoliter-Volumen ausführt.

Das Verfahren funktioniert am besten mit Fragmenten von etwa 100 Basen Länge. In einem einzigen Durchgang von vier Stunden Dauer kann das 454-System 25 Millionen Basen sequenzieren, wie Rothbergs Gruppe belegte, indem sie kurzerhand das Genom von *Mycoplasma genitalium* – 1995 als zweites Bakteriengenom überhaupt von Venter mit der Schrotschuss-Methode erlegt – kurzerhand noch einmal sequenzierte.

Diese neue Sequenziermethode kam für Pääbo wie gerufen. Unterm Strich kann sie hundertmal schneller und sogar genauer sequenzieren als die klassische Sanger-Methode, die heute mit Fluoreszenzmarkern und Kapillarelektrophorese betrieben wird. Sie zieht aber den Kürzeren, wenn man die Länge der sequenzierbaren DNA-Fragmente vergleicht. Für Urzeit-Forscher wie Pääbo hingegen ist der letztere Vergleich gegenstandslos, da die aus alten Knochen gewonnenen DNA-Fragmente ohnehin selten mehr als 100 Basenpaare umfassen.

Folglich setzten die Leipziger Forscher die neue Technik frohgemut auf ihre alten Knochen an. Sie sequenzierten rund eine Viertelmillion verschiedene DNA-Fragmente, die sie aus dem Vi-80-Material erhalten hatten, und versuchten, diese durch Sequenzvergleich jeweils einer Organismengruppe zuzuordnen. Für vier Fünftel (200 000) blieb dieser Versuch erfolglos. Von den rund 50 000 DNA-Sequenzen, welche die Forscher zuordnen konnten, wurden rund 17 000

(6,8 % der Gesamtzahl) den Bakterien der Klasse Actinomycetales zugeordnet, die sich offenbar auf dem vermodernden Knochen breitgemacht hatten.

Doch bereits an zweiter Stelle in der Trefferstatistik treten Sequenzen auf, die sich den Primaten, also unserer weiteren Verwandtschaft zuordnen lassen. Unter diesen 15 701 mutmaßlichen Neandertaler-Sequenzen identifizierten die Forscher zunächst einmal die 41 mitochondrialen Abschnitte, um sich erneut zu vergewissern, dass es sich bei dem untersuchten Primaten nicht etwa um einen schnöden *Homo sapiens* handelt. Alle 41 bestanden den Test. Zusätzlich dienten diese Sequenzen dazu, die bereits vorhandenen Kenntnisse über die mitochondriale DNA der Neandertaler zu vervollständigen, sowie einen Schätzwert für den Zeitpunkt zu erhalten, als sich die Populationen von *Homo sapiens* und *Homo neanderthalensis* trennten. Demnach muss die Aufspaltung der Arten vor 461 000 bis 825 000 Jahren stattgefunden haben.

Nach erfolgreicher Analyse der Mitochondrien-DNA wandten die Forscher sich dem eigentlichen Ziel ihrer Untersuchungen zu, der bisher noch unerforschten Kern-DNA des Neandertalers. Die in der Nature-Publikation berichtete Sequenzinformation von einer Million Basenpaaren entspricht etwa 0,036 % des Genoms, mit etwas geringerer Ausbeute bei den Geschlechtschromosomen. (Da sowohl X- als auch Y-Fragmente gefunden wurden, gehörte der Knochen Vi-80 offenbar einem Neandertal-Mann.) Inzwischen haben die Leipziger bereits ein Vielfaches dieser Basenzahl sequenziert.

Diese erste Million unterwarfen die Forscher einer eingehenden Vergleichsuntersuchung mit den vorliegenden Genomen von *Homo sapiens* und dem gewöhnlichen Schimpansen, *Pan paniscus* (siehe Seite 155). Die überwiegende Mehrheit der DNA-Buchstaben stimmte natürlich zwischen allen drei Vettern überein.

Mit Hilfe des Schimpansengenoms als Vergleichspunkt lassen sich viele Unterschiede zwischen unserem eigenen Genom und dem des Neandertalers der evolutiven Veränderung einer der beiden Arten zuordnen. Zum Beispiel weicht unsere Erbinformation in 434 Positionen von dem Konsens zwischen Neandertaler und Schimpanse ab. Umgekehrt sollte der Neandertaler, dessen Mutationsrate sich vermutlich nicht drastisch von unserer unterschied, eine ähnliche Zahl von Abweichungen gegenüber der Konsensversion von Schimpanse und Mensch haben.

Entgegen dieser Annahme fanden die Forscher jedoch rund achtmal so viele Neandertal-spezifische Mutationen wie Menschen-spezifische. Sie folgerten daraus, dass ein großer Teil der beim Neandertaler gefundenen Abweichungen vom Konsens unter den anderen Primaten durch Schäden an der urzeitlichen DNA ausgelöst sein muss. Deshalb verwarfen sie diese Abweichungen fürs erste und konzentrierten sich bei der weiteren Analyse lediglich auf die in unserem eigenen Genom gefundenen Abweichungen gegenüber den anderen Primaten. Es bleibt allerdings zu hoffen, dass spätere Untersuchungen mit umfangreicheren Proben von Neandertaler-DNA dieses Problem lösen werden.

Aufgrund dieser Sequenzvergleiche datieren Pääbo und seine Mitarbeiter nun die Trennung von *Homo sapiens* und Neandertaler auf ca. 516 000 Jahre vor unserer Zeit. Sie weisen ausdrücklich darauf hin, dass diese Zahl empfindlich von der Richtigkeit des angenommenen Trennungsdatums zwischen Mensch und Schimpanse abhängt (6,5 Millionen Jahre).

Weitere Ergebnisse aus der vorläufigen Untersuchung des Neandertaler-Genoms betreffen die effektive Größe der Gründer-Population – Neandertaler und *Homo sapiens* scheinen im Gegensatz zu anderen Primaten von relativ kleinen Gruppen mit rund 10 000 Mitgliedern abzustammen. Auch über die Ursprünge menschlicher SNPs (*single nucleotide polymorphisms*, also Positionen, in denen sich die vorhandene Base von Mensch zu Mensch unterscheidet) können die vorhandenen Neandertaler-Daten bereits neue Erkenntnisse liefern.

Nahezu gleichzeitig erschien eine zweite Publikation über das Neandertaler-Genom in Science. Edward Rubin und seine Mitarbeiter an verschiedenen Forschungseinrichtungen der USA haben DNA-Proben aus demselben Knochen auf etwas andere Weise untersucht. Sie haben zwar nur 62 500 Basen sequenziert, doch diese sind zielstrebig ausgewählt und enthalten womöglich eine vergleichbare Menge relevanter Informationen wie die vom Zufall zusammengewürfelten DNA-Fragmente der Leipziger Studie.

Aufgrund dieser vorläufigen Ergebnisse und der demonstrierten Machbarkeit der Genomuntersuchung an urzeitlichen Knochen argumentieren Pääbo und Mitarbeiter vehement für die Sequenzierung des gesamten Neandertaler-Genoms. Eine das gesamte Genom umfassende Vergleichsstudie zwischen modernen Menschen, Neandertalern und Schimpansen würde massive Fortschritte in unserem Ver-

ständnis der menschlichen Evolution und genetischen Vielfalt bringen.

Vergleichsmöglichkeiten würden sich nicht nur auf SNPs sondern auch auf andere Arten der genetischen Vielfalt, etwa die *Copy Number Variation* (also Unterschiede darin, wie oft ein repetitives genetisches Element wiederholt wird) beziehen.

Die heiß diskutierte Frage ob die Neandertaler nach der langen Phase der Isolation und Aufspaltung der Arten nicht doch wieder mit *Homo sapiens* in Kontakt kamen und vielleicht auch ein wenig Genaustausch betrieben (siehe Kasten), kann mit einer Genomsequenz besser untersucht werden. Zu guter Letzt wird das Neandertaler-Genom uns einen bisher nicht möglichen Einblick in die Biologie unseres nächsten Verwandten erlauben. Bis 2008, so schätzt Pääbo, könnte dieser noch vor kurzem unmöglich erscheinende Traum Realität werden.

(2006)

Literaturhinweise

M. Krings et al., *Nature Genet.*, 2000, 26, 144.

R.E. Green et al., *Nature*, 2006, 444, 330.

M. Margulies et al., *Nature*, 2005, 437, 376.

J. P. Noonan et al., *Science*, 2006, 314, 1113.

R. Redon et al., *Nature*, 2006, 444, 444.

Wer ist's? Der Neandertaler

Homo neanderthalensis war unser nächster Verwandter im Stammbaum der Hominiden. Vor rund einer halben Million Jahren trennte sich diese Spezies von unserer, als sie Europa besiedelte und sich dort an unwirtlich kalte Bedingungen anpasste, während unsere Vorfahren vorerst in Afrika blieben. Damit beträgt der evolutionsgeschichtliche Abstand zwischen diesen beiden Hominiden-Arten nur weniger als ein Zehntel der Entfernung zum Schimpansen.

Der namensgebende Fund wurde vor 150 Jahren im Neandertal in der Nähe von Düsseldorf gemacht. Unglücklicherweise wurde dieser Ur-Neandertaler allerdings nicht ordentlich ausgegraben. Seine ehemalige Wohnhöhle fiel einem großflächigen Steinbruch

zum Opfer und die ersten Knochen wurden im Abraum gefunden. In den 1990er Jahren gelang es dann, den Verbleib dieses Abraums zu klären und weitere Knochen zu bergen.

Einige Jahre nach ihrer Entdeckung wurden die Knochen aus dem Neandertal aufgrund der vom *Homo sapiens* deutlich abweichenden Schädelform mit den Augenbrauenwülsten und der fliehenden Stirn als neue Art klassifiziert. Ausgrabungen in ganz Europa und im Nahen Osten haben seitdem zahlreiche weitere Knochenfunde zutage gebracht. Neandertaler-Skelette treten oft in Verbindung mit einer bestimmten Art von Steinwerkzeugen zusammen auf, welche die Kulturstufe des Moustérien (nach der Fundstelle in Le Moustier in der Dordogne) definieren.

Vor rund 40 000 Jahren kam der moderne Mensch von Afrika nach Europa. Vor etwa 30 000 Jahren starb der Neandertaler aus. Die große Herausforderung der Hominiden-Forschung liegt darin, herauszufinden, was in jenen 10 000 Jahren geschah. Zogen sich die Neandertaler angesichts der technisch überlegenen Konkurrenz immer weiter zurück? Oder haben unsere Vorfahren sie gar gewaltsam ausgerottet? Wie lange dauerte die Ko-Existenz zweier Hominiden-Arten in Europa, gab es Begegnungen, oder gar Vermischung?

Die jüngste spektakuläre Entdeckung in diesem Gebiet – Moustérien-Werkzeuge aus einer Höhle in Gibraltar, die auf ein Alter von 28 000 Jahren datiert wurden – zeigt, dass sich die letzten Überlebenden der Art offenbar in den Bergen Südspaniens vor unseren Vorfahren Zuflucht fanden, und dass die Zeitspanne der Ko-Existenz womöglich noch länger war als man bisher für möglich hielt.

Selbst die von vielen Experten bereits verworfene Vermutung, dass es sich bei dem 24 500 Jahre alten Skelett eines Kindes aus Lagar Velho (Portugal) um einen Mischling zwischen Neandertaler und modernem Menschen handeln könne, erscheint plötzlich nicht mehr ganz ausgeschlossen. Die Erforschung unseres nächsten Verwandten bleibt spannend.

R. W. Schmitz, J. Thissen, *Neandertal – die Geschichte geht weiter* Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2000.

C. Finlayson et al., *Nature* 2006, **443**, 850.

C. Duarte et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**, 7604.

Der Zahn des Neandertalers

Es war ein heißer Julinachmittag, als Ihr ergebenster Kolumnist und seine 12-jährige Tochter irgendwo in Südspanien aus dem klimatisierten Zug stiegen, um sich auf die Suche nach den sterblichen Überresten der Neandertaler zu machen. Mit rund einem Dutzend weiterer Freiwilliger und fünf AssistentInnen durften wir unter der Aufsicht eines Professors der Paläoanthropologie in einer Höhle herumkratzen, die in den letzten zehn Jahren schon immerhin an die hundert Knochen und Zähne unserer Vettern mit den knochigen Augenbrauenwülsten hervorgebracht hat.

Da uns beide ein bisschen Felsenklettereier nicht erschreckt (anders als einige der Archäologiestudis) kommen wir gleich am ersten richtigen Arbeitstag zu dem Vergnügen, an der Knochen-Quelle zu arbeiten – zwei jeweils einen Quadratmeter große Ausgrabungsfelder, welche unterhalb des oberen Höhlenausgangs gelegen sind und von jeweils bis zu drei Personen (für mehr ist nicht Platz) zentimeterweise abgetragen werden. Das lockere Sediment ist ein regelrechter Kuchen der mit zahlreichen Knochen durchsetzt ist. Schade nur, dass 99 Prozent der Knochen von Hasen und ähnlichem Kleingetier stammen. Was gleich als Knochen erkannt wird, kommt in den Kasten für Fundstücke, der gesamte Rest kommt in Säcke, deren weiteren Werdegang wir später kennen lernen.

Nach 14 Uhr kann in der Höhle wegen der Hitze nicht mehr gearbeitet werden, deshalb gibt es eine ausgedehnte Mittagspause, mit Essen, Schwimmbad und Siesta, und dann geht es zum nächsten Arbeitsschritt. Der in den Säcken gesammelte Abraum (mit Datum und Koordinaten versehen) wird zu einem Marmorsteinbruch auf der anderen Seite des Bergs geschafft, wo es einen Wasserschlauch mit besonders hohem Druck gibt. Das Material wird aufgeschlämmt und durch einen Satz von drei Sieben getrieben, von etwa 8 mm bis 2 mm Porengröße. Und in jedem der Siebe gibt es dann wieder Unmengen an Hasenknochen, die von den uninteressanten Steinen getrennt und – vorläufig unsortiert – in Kästen gelegt werden.

An Sonn- und Feiertagen entfällt das Nasssieben, da der Steinbruch geschlossen bleibt. Stattdessen bauen wir ein großes Schaukelsieb auf und sieben ein Paar Zentner des Schutts durch, welchen Bergleute vor dem unteren Ende der Höhle aufgeschüttet haben. Dieses Material ist zwar nicht wissenschaftlich exakt einzuordnen, aber

dafür ist die Ausbeute an größeren Stücken, etwa Knochen und Geweihstücken von Hirschen erheblich besser.

Abends beginnt dann der letzte Schritt der Prozedur – die Funde aus den ersten Nasssieben werden nach rund zehn verschiedenen Kriterien sortiert (Kleinvieh, Großvieh, verbrannte versus unverbrannte Knochen, Zähne, Steine ...) Die Hunderte von nicht klassifizierbaren Kleintierknochen (z. B. Fragmente eines Knochenschafts ohne Gelenk) landen letztendlich alle in einer Tüte, die vermutlich nie wieder jemand anschaut. Jeder prinzipiell identifizierbare Knochen bekommt eine eigene Tüte und ein eigenes Schildchen. Ein Biologe wird viele Monate zu tun haben, herauszufinden, welche Kleintiere in der Höhle des Neandertalers aus und eingingen, oder womöglich gar in seinem Kochtopf landeten. Andererseits ist es gut möglich, dass auch Füchse und Eulen einen Teil der Hasen auf dem Gewissen haben. Es zeichnet sich schon bald ab, dass die Verteilung der Knochen nicht der Proportionalität ihres Vorkommens im Säugetier entspricht, so finden wir zum Beispiel viel zu wenig Wirbel. Daraus werden die Biologen womöglich ableiten können, wer den größten Teil des Hasenbratens angeschleppt hat.

Am dritten Abend trägt der Professor über seine bisherige Arbeit vor und zeigt den Faustkeil herum, der vor einigen Wochen in der anderen Höhle gefunden wurde. Es ist ein Schock, zu sehen, dass der Keil nur relativ wenige Bearbeitungsspuren hat, nur entlang der scharfen Kante sieht man die Abschlagstellen. Ich befürchte, dass ich möglicherweise bereits fünf solche Faustkeile beim Trockensieben weggeworfen habe.

Montag ist bereits unser letzter Arbeitstag, da wir nur für eine der insgesamt drei Wochen dabei sind. Am Morgen sind wir mit einem neu angekommenen Helfer an der Ausgrabungsfläche, und der Glückspilz findet sofort die Kugel eines Hüftgelenks. Kann von einem Neandertaler sein, kann aber ebenso gut von jedem anderen größeren landlebenden Säugetier stammen. Das müssen die Biologen noch ausknobeln. Am Nachmittag geht's wieder zum Nasssieben in die Marmorfabrik. Als wir uns das allerletzte Sieb vornehmen, greift meine Tochter hinein und streckt mir etwas entgegen: »Das könnte doch ein menschlicher Zahn sein, oder nicht?« Für mich als absoluten Laien in Zahnfragen sieht es aus wie ein seit vielen Jahren nicht geputzter menschlicher Zahn, also stelle ich dem Assistenten dieselbe Frage. Er schaut mich an, als hätte ich einen dummen Witz ge-

macht. Dann schaut er den Zahn an und überlegt es sich anders. Ja, es ist der Zahn eines Neandertalers, verkündet er der ganzen Gruppe.

Den Rest des Glückssiebs haben wir – in der Hoffnung auf den Rest des Gebisses – besonders gründlich durchgekämmt, aber dieser Zahn bleibt bis zum Ende der Woche der einzige eindeutig menschliche Überrest aus der diesjährigen Ausgrabungsaktion. Wir haben uns am Dienstag in Richtung Strand abgesetzt, aber der Rest der Mannschaft hat noch zwei Wochen Zeit den Rest von »unserem« Neandertaler zu finden.

Was danach geschah

Im Herbst 2007 gab es Streit um die Qualität von Pääbos Proben. Weitere Kontrollexperimente werden erforderlich sein, um zu klären, welche Daten als hundertprozentig dem Neandertaler zugeordnet werden können. Die ursprünglich für 2008 angepeilte Vollendung des gesamten Neandertaler-Genoms dürfte sich dadurch etwas verzögern. Immerhin konnten die Leipziger bereits im Frühjahr 2008 die vollständige Sequenz der Mitochondrien des Neandertalers publizieren.

Unabhängig davon benutzten andere Forscher die Kohlenstoffdatierung, um mögliche Zeitpunkte des Aussterbens der Neandertaler direkt mit Klimaveränderungen abzugleichen (anstatt beide Ereignisse mit einem Kalender zu vergleichen, was die Ungewissheiten verdoppelt). Nach dieser Untersuchung gibt es keine klare Verbindung zwischen Klimawandel und dem Verschwinden der Neandertaler.

Im November 2008 schlug das Mammut (*Mammuthus primigenius*) unseren Vettern im Rennen um die erste Genomsequenz einer ausgestorbenen Art. Webb Miller und Stephan C. Schuster an der Pennsylvania State University veröffentlichten einen zu 80% vollständigen Entwurf der Genomsequenz des haarigen Dickhäuters. In einem Kommentar zu der Mammut-Publikation gab sich Pääbos Institutskollege Michael Hofreiter optimistisch, dass das Genom des Neandertalers immerhin das zweite einer ausgestorbenen Art sein wird. Im Februar 2009 kündigte Pääbo an, seine Arbeitsgruppe habe den Neandertaler vollständig sequenziert und werde die vorläufigen Ergebnisse vor Jahresende veröffentlichen. Dinosaurier müssen noch etwas länger warten.

Und zum Schluss bleibt nur noch anzumerken, dass die oben erläuterte Sequenziermethode, welche dem Neandertaler-Projekt hervorragende Dienste erwies, inzwischen auch dazu verwendet wurde, das »persönliche« Genom von James Watson zu entziffern. Ich bin mir sicher, dass man dazu eine witzige Bemerkung machen könnte, aber ich halte mich ausnahmsweise heldenhaft zurück.

Literaturhinweise

R. Green et al., *Cell*, 2008, 134, 416.

W. Miller et al., *Nature*, 2008, 456, 387.

Chemie des Jungbrunnens

Gelegentlich kommt es vor, dass spannende Geschichten mich finden, und nicht andersherum. Der Urheber der im Folgenden beschriebenen Idee kam auf mich zu und überredete mich, etwas darüber zu schreiben. Ich zögerte zunächst, da ich es nicht für besonders sinnvoll halte, reichen Leuten ein noch längeres Leben zu schenken, während die Armen dieser Welt immer noch in jungen Jahren an vermeidbaren oder heilbaren Krankheiten sterben. Doch da die wissenschaftliche Grundlage dieser Geschichte solide und interessant war, und das Thema eindeutig den Interessen eines breiteren Publikums entsprach, nahm ich mich letztendlich der Sache an und verfasste für *Chemistry World* einen ausgewogenen Artikel über Vor- und Nachteile der vorgeschlagenen Methode. Eine Kollegin bei einer anderen Zeitschrift bekam Wind von der Geschichte und brachte nahezu gleichzeitig eine hemmungslos optimistische Darstellung heraus, mit Presseerklärung und großem Tamtam, die dann von den Medien rund um den Globus aufgenommen und weiterverbreitet wurde. Bei so etwas bleibt zwar die Wissenschaft meist auf der Strecke, aber es macht Spaß, dabei zuzusehen, wie die von einem einzelnen Steinchen ausgelösten Wellen rund um die Erde ziehen. Hier folgt die humoristische Version der Geschichte, die ich für meine Kolumne in den »Nachrichten aus der Chemie« verfasste.

Lukas Cranach der Ältere hat das Experiment mit seinen malerischen Methoden sehr deutlich beschrieben: Alte, gebrechliche Frauen steigen links in den Brunnen hinein, und nach einem erfrischenden Bad kommen sie rechts als jugendfrische Mädchen wieder heraus, wo die edlen Ritter schon auf sie warten. Doch eine Frage hat die Forschung

in den letzten 461 Jahren noch nicht klären können. Was war in dem Wasser des berühmten Jungbrunnens? Welche Wundermittel können den Altersvorgang umkehren, oder zumindest stoppen?

Linus Pauling glaubte, dass Megadosen von Vitamin C dem Verfall Einhalt gebieten könnten, doch sein eigener Tod widerlegte seine Hypothese. Verschiedene andere Mittel von grünem Tee über Rotwein bis hin zum Tofu können sich nur auf wackelige wissenschaftliche Erklärungen stützen und fügen der Lebenserwartung bestenfalls ein paar Jahre hinzu.

Ein russischer Chemiker hat jetzt vorgeschlagen, das Übel des Alterns mit fundamentaler Chemie bei der Wurzel zu packen. Und diese Wurzel ist die Oxidation von Biomolekülen durch Sauerstoffradikale, darüber sind sich die Forscher in diesem Gebiet inzwischen nahezu einig. Misha Shchepinov glaubt, dass der kinetische Isotopen-Effekt, also die Verlangsamung von Reaktionen, wenn eines der beteiligten Atome durch ein schwereres Isotop ersetzt wird, die bösen Oxidationsreaktionen des molekularen Alterns so stark bremst, dass sie praktisch nicht mehr stattfinden.

Er hat es genauestens durchexerziert, die Stellen identifiziert, an denen die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte der Alterungsreaktionen ansetzen, und welche Wasserstoffatome man demzufolge durch Deuterium ersetzen müsste. Bei den Proteinen steht ihm das Glück zur Seite, denn die empfindlichsten Aminosäuren sind essentielle Nahrungsbestandteile. Will sagen, wenn man die an der richtigen Stelle deuterierten Aminosäuren isst, hat man am Ende perfekt isotope-geschützte Proteine im Körper. Bei den Nucleinsäuren ist die Situation ein bisschen komplizierter, aber damit wollen wir uns jetzt gar nicht aufhalten.

Die Chemie an der Geschichte scheint, soweit ich das beurteilen kann, zu stimmen. Doch was passiert, wenn die Methode tatsächlich funktioniert und bis zu einer marktreifen Produktpalette entwickelt wird, die komplett synthetische Ernährung, rundum alterungssicher?

Man kann sich leicht ausrechnen, dass eine solche Ernährungsweise um mindestens zwei bis drei Größenordnungen teurer sein wird als die traditionelle. Das bedeutet hinwiederum, dass die Käufergruppe sich auf Millionäre und Milliardäre beschränken wird, die ein Problem mit dem Konzept der Sterblichkeit haben und/oder von ihrer Unentbehrlichkeit so überzeugt sind, dass sie sich geradezu

verpflichtet fühlen, uns noch für ein paar Jahrhunderte länger zur Verfügung zu stehen.

Aber wir Normalsterblichen sollten uns fragen: Ist es wirklich zum Wohle der Menschheit, wenn Dieter Bohlen, Rupert Murdoch und Madonna noch einige Jahrhunderte lang am Leben bleiben? Insbesondere solange mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung sowieso kaum eine Chance hat, Phänomene wie Altersschwäche kennenzulernen, weil diese Menschen bereits Jahrzehnte vorher an vermeidbaren Infektionen sterben oder schlicht verhungern?

Zu bezweifeln ist auch, ob diejenigen, die sich die Isotopen-Kur leisten könnten, in ihrem besten Interesse handeln, wenn sie ihr Leben drastisch verlängern. Von den griechischen Göttern, die ihre Finger nicht von Sterblichen lassen konnten, bis hin zur modernen Populärkultur sind die Probleme der Unsterblichkeit immer wieder aufgezeigt worden. Bei Simone de Beauvoir findet sich zum Beispiel, in »Alle Menschen sind sterblich«, eine aufgrund ihrer Unsterblichkeit zutiefst deprimierte Romanfigur.

In der amerikanischen Variation zu diesem Thema, *Tuck Everlasting* von Natalie Babbitt (1975; deutscher Titel: Die Unsterblichen; 2002 verfilmt), schlägt die weibliche Hauptfigur, obwohl sie sich in den ewig jungen Jesse Tuck sozusagen unsterblich verliebt hat, die Möglichkeit aus, von dem Wasser zu trinken, das auch sie unsterblich machen würde (diesmal eine Quelle im Wald, kein Jungbrunnen). In ihrer Entscheidung mischt sich ein »Normalseinwollen« mit biologischer Vernunft. Wir sind letztendlich darauf programmiert, unsere Art durch Fortpflanzung zu erhalten, nicht durch Nichtsterben.

(2007)

Literaturhinweise

M. Shchepinov, *Rejuvenation Research*, 2007, 10, 47.

Virulenz aus der Tiefsee

Mein zweites Buch, *Exzentriker des Lebens*, handelt vom Leben unter extremen Bedingungen und enthält unter anderem auch einen Abschnitt über das Bakterium *Helicobacter pylori*, das beim Menschen Magengeschwüre auslösen kann. Damals dachte ich, dass ich mit diesem Ausflug in die Medizin mindestens bis zum äußersten Rand meines Themas vorgedrungen war. Natürlich bewohnt *H. pylori* einen extrem unwirtlichen Lebensraum, nämlich den von Säuren durchfluteten menschlichen Magen. Doch da dieser Lebensraum mit den anderen im Buch diskutierten Habitaten (z. B. Tiefsee, Antarktis) rein gar nichts zu tun hat, müssen diese verschiedenen Arten der Extremophilie doch wohl unabhängig voneinander entstanden sein, oder etwa nicht? Zehn Jahre später stellte es sich heraus, dass es eine überraschende Verbindung zwischen den Mikroben in menschlichen Mägen und jenen am Meeresboden gibt.

Die Tiere in der Umgebung der »Schwarzen Raucher« und anderer heißer Quellen in der Tiefsee leben nicht vom Sonnenlicht wie unsereiner. Stattdessen werden sie von chemosynthetischen Bakterien ernährt, die oft in Symbiose mit Tieren wie Muscheln oder Röhrenwürmern leben (siehe Seite 64). Bei Genomuntersuchungen an zwei Arten von Symbionten sind nun überraschende Ähnlichkeiten mit gewissen Krankheitserregern aufgetaucht, nämlich mit dem Auslöser von Magengeschwüren (*Helicobacter*) sowie einem häufigen Verursacher von Lebensmittelvergiftung (*Campylobacter*).

Um bisher unbekannte Mikrobenarten zu charakterisieren, gehen Mikrobiologen normalerweise so vor, dass sie diese zunächst einmal im Labor in Reinkultur züchten. Allerdings widerstanden die Symbi-

onten aus der Tiefsee viele Jahre lang allen Versuchen der Kultivierung. Alles was man über sie in Erfahrung bringen konnte, beruhte auf Proben, die man direkt aus ihrem natürlichen Lebensraum, etwa dem Trophosom der Röhrenwürmer gewonnen hatte (siehe auch Seite 66).

Der Arbeitsgruppe von Satoshi Nakagawa am Extremobiosphere Research Center im japanischen Yokosuka ist es erstmals gelungen, Reinkulturen von mehreren Stämmen von Epsilon-Proteobakterien zu züchten, die aus dem Biotop eines Hydrothermalschlots stammen. Die Forscher sind davon überzeugt, dass es sich um Symbionten handelt, obwohl sie bei der ferngesteuerten Probennahme nicht genau ermitteln konnten, wo die Bakterien angesiedelt waren. Die Arbeitsgruppe hat nun die Genome von zweien dieser Stämme vollständig sequenziert und die Stämme als neue Arten in den Gattungen *Sulfurovum* und *Nitratiruptor* identifiziert.

Die Analyse der Genome, im Vergleich mit denen von zahlreichen anderen, nahe oder nicht ganz so nahe verwandten Arten, erbrachte zahlreiche interessante Einblicke in die Anpassungsmechanismen, die es diesen Bakterien ermöglichen unter Extrembedingungen und in Abwesenheit von Photosynthese zu gedeihen. Ebenso wie die Bakterien aus Röhrenwürmern, deren Genom im Frühjahr 2007 publiziert wurde, haben auch diese Bakterien die genetischen Voraussetzungen um den Krebs-Zyklus (Citratzyklus) rückwärts zu betreiben (siehe Seite 66). Diesen fundamentalen Stoffwechselzyklus benutzen wir dazu, organische Moleküle abzubauen und ihre Energie in ATP zu speichern (und natürlich, um StudentInnen zu quälen). Bei den Bakterien dient der Zyklus umgekehrt dazu, organische Moleküle aufzubauen (so wie bei der Photosynthese der Calvin-Zyklus).

Überraschenderweise erhielten die Forscher auch Einblick in die Anpassung von Bakterien an ein ganz anderes Extrembiotop, nämlich den menschlichen Magen. Sie entdeckten gleich mehrere Gene, die bereits aus den Krankheitserregern *Helicobacter* und *Campylobacter* bekannt waren, und dort als wichtige Virulenzfaktoren gelten, was einfach bedeutet, dass ihre Aktivität eine Mikrobe, die ohne dieses Gen harmlos wäre, zu einem Krankheitskeim macht.

Es kommt recht häufig vor, dass Bakterien solche Gene von anderen Arten übernehmen. Man nennt diesen Vorgang horizontalen Gentransfer (im Gegensatz zur »vertikalen« Vererbung der Gene von einer Generation zur nächsten). So ist zum Beispiel der in Kranken-

häusern verbreitete Bakterienstamm MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) nichts weiter als ein *Staphylococcus*, der ein zusätzliches Gen aufgeschnappt hat, das ihn gegen Antibiotika wie Methicillin resistent macht. Solche genetischen Merkmale finden sich oft auf sogenannten Plasmiden, das sind ringförmige DNA-Stränge, die leicht zwischen Bakterien verschiedener Arten ausgetauscht werden können. Selbst wenn die Übertragung eines bestimmten Merkmals (z. B. der Methicillin-Resistenz) nur selten vorkommt, kann der Evolutionsdruck durch entsprechende Umweltbedingungen, etwa die Verwendung von Methicillin in Krankenhäusern, die Empfänger so begünstigen, dass sich die Resistenz schnell verbreitet.

Die Virulenzfaktoren, die sowohl bei unseren Krankheitserregern als auch in Tiefseebakterien gefunden wurden, sind vermutlich auf ähnliche Weise von einer Art auf die andere übertragen worden, doch das setzt voraus, dass ihre Vorfahren etwas näher beieinander gelebt haben. Wann und wo die Arten sich begegneten und ihre Gene vermischt wurden bleibt vorerst unklar.

(2007)

Literaturhinweise

M. Groß, *Exzentriker des Lebens*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997.
S. Nakagawa et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, **104**, 12146.

Schlumpfblaues Protein schützt Froschlaich

Als langjähriger Fan der frankophonen »*Bandes dessinées*« kann ich mir natürlich eine Proteingeschichte nicht entgehen lassen, in der die Schlümpfe vorkommen, wenn auch nur als Taufpaten für ein blaues Protein. Verrückt ist an dieser Geschichte vieles, von der Stabilität des aufgeschäumten Proteins über seine wilde Strukturchemie bis hin zu seiner schlumpfigen Farbe.

Die malaysische Froschart *Polypedates leucomystax* schützt ihren Laich, indem das Weibchen eine proteinreiche Flüssigkeit abscheidet, welche das Männchen dann mit schnellen Bewegungen seiner Beine zu einem Schaum schlägt. Dieser sogenannte Bioschaum ist mehrere Tage lang stabil und nimmt mit der Zeit eine im Tierreich seltene blaue Farbe an. Forscher in Schottland haben jetzt herausgefunden, dass diese Färbung auf ein ungewöhnliches Protein zurückgeht, welches sie nach den ähnlich gefärbten Schlümpfen und dem lateinischen Wort für Frosch »Ranasmurfin« genannt haben – auf Deutsch sollten wir es also Ranaschlumpfin nennen.

Die Arbeitsgruppen von Alan Cooper in Glasgow und James Naismith in St. Andrews reinigten schaumbildende Proteine (Ranaspumine) aus den natürlichen Schaumnestern der Frösche (unter Berücksichtigung von Artenschutz erwägungen). Durch chromatographische Auftrennungen wiesen sie nach, dass die blaue Farbe des Schaums von *Polypedates leucomystax* von dem intensiv gefärbten Ranaschlumpfin ausgeht, und machten sich an die Untersuchung seiner Molekülstruktur.

Das Protein erwies sich als der Traum aller Kristallographen. Es bildete mit Leichtigkeit Kristalle von so hervorragender Qualität, dass die Forscher nicht einmal die Sequenz des Gens oder des Proteins

analysieren mussten. Sie konnten die meisten Aminosäuren direkt aus der Kristallstruktur identifizieren und einige Zweifelsfälle mit Hilfe der Massenspektrometrie klären.

Sie fanden in der Struktur ein neuartiges Faltungsmuster, was heutzutage, trotz der exponentiell wachsenden Zahl neuer Strukturen, nur noch selten vorkommt. Zusätzlich fanden sie auch eine neuartige chemische Quervernetzung zwischen den beiden Untereinheiten des Proteins. Innerhalb einer Untereinheit hatten sich zwei Lysinreste mit je einem nicht benachbarten Tyrosinrest unter Ausbildung je eines Orthochinons verknüpft. Je eine Chinongruppe von beiden Untereinheiten bildete dann eine Indophenol-Brücke als kovalente Verbindung zwischen den beiden Ketten. Eine solche Bindung war zuvor noch nicht in Proteinen beobachtet worden.

Diese Indophenolgruppe trägt zur Koordination eines Zinkions bei und ist offenbar für die charakteristische blaue Farbe des Proteins verantwortlich, wie Cooper und Kollegen anhand spektroskopischer Vergleichsuntersuchungen mit Modellsubstanzen zeigen konnten. Sie kommt auch in synthetischen Farbstoffen vor.

Ähnlich wie beim Chromophor des grün fluoreszierenden Proteins GFP handelt es sich hier um eine chemische Veränderung der Proteinstruktur, die erst nach Abschluss der Synthese einsetzt und vermutlich von dem Protein selbst katalysiert wird. Solche Phänomene kann man natürlich nicht aus der Gensequenz ableiten – neben den Genen und Genomen muss sich die Forschung auch weiterhin um Proteine und andere Biomoleküle kümmern.

Chemisch ist das Rätsel der schlumpfigen Farbe damit gelöst. Einen biologischen Grund dafür, dass das Protein und damit der Schaum blau werden, konnten die Nachforschungen aber bisher nicht dingfest machen. Dass ein Protein stabil bleibt, wenn man es zu einem Schaum schlägt, ist mindestens ebenso ungewöhnlich wie die blaue Farbe. Normale Proteine mögen eine schäumende Umgebung ganz und gar nicht. Es wäre deshalb denkbar, dass die Indophenol-Quervernetzung vor allem eine ungewöhnlich drastische Maßnahme zur Stabilisierung dieses Proteins darstellt, und dass sich die Farbe als zufällige Begleiterscheinung ergeben hat. Sie könnte allerdings auch der Filtrierung von Sonnenlicht oder der Abschreckung von Fressfeinden dienen. Vermutlich wird kein vernünftiges Tier im tro-

pischen Urwald einen schlumpfblassen klebrigen Schaum fressen wollen.

(2008)

Literaturhinweise

M. Oke et al., *Angew. Chem.* 2008, **120**, 7971.