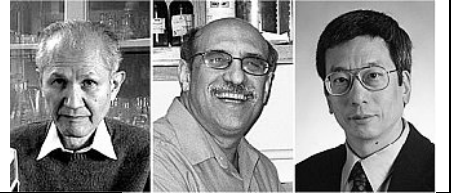


Nobelpreis Chemie 2008

Was haben Sie gemacht?



Der Nobelpreis für Chemie ehrt drei Forscher aus den USA, die aus einer leuchtenden Meeresqualle eines der wichtigsten Werkzeuge der Biologie gewonnen haben.

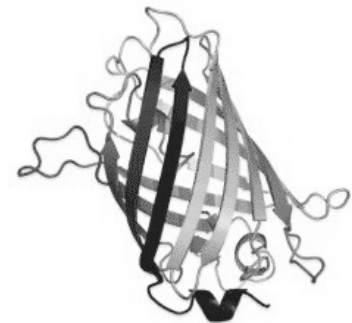
Der aus Japan stammende **Osamu Shimomura** sowie **Martin Chalfie** und **Roger Tsien** (beide USA) erhalten die höchste Auszeichnung ihres Fachs zu gleichen Teilen. Das **grünlich fluoreszierende Protein (GFP)** kann etwa einzelne Zellen und ihren Weg durch den Körper sichtbar machen. Auf Wunsch werden selbst die Bausteine der intakten Zelle sichtbar - live.

In diesem das Leben ausmachenden Durcheinander zehntausender einzelner Eiweiße in den Billionen Körperzellen mancher Organismen war lange kein echter Durchblick möglich gewesen. Mit GFP wurde das ziemlich schlagartig anders: Seit sich der Nutzen des zur Markierung anderer Proteine eingesetzten Moleküls ab etwa 1992 herumgesprochen hatte, erschienen mehr als 2000 Publikationen, in denen der Fluoreszenzmarker eine Rolle spielt.

GFP ist ein relativ kleines Protein, welches überraschend intensives grünes Licht zurückwirft, sobald es mit UV-Licht bestrahlt wird. Seine DNA-Bauanleitung kann mit gentechnischen Verfahren an die Gene anderer Proteine angehängt werden - wodurch bei ihrem Bau dann hintendran ein fluoreszierendes GFP-Anhängsel entsteht, das den Aufenthaltsort des so markierten Proteins unter UV-Bestrahlung preisgibt. Der kompakte Marker stört dabei die natürlichen Vorgänge kaum, ist nicht toxisch, braucht keinerlei zellexterne Enzyme oder Hilfsmittel außer Sauerstoff, um automatisch zu leuchten, und ist somit in allen Lebewesen gleichermaßen simpel einsetzbar. Eben das geschieht heute - weltweit und tagtäglich.

Als die Erfolgsgeschichte des Fluoreszenzproteins Anfang der 1960er Jahre im Ozean begann, träumte noch niemand vom Glücksfall des leuchtenden Allzweckwerkzeugs - auch nicht Osamu Shimomura. Der Forscher, damals an der University of Princeton, hatte sich bereits einen bescheidenen Namen als Experte für bioluminiszierende Meeresorganismen gemacht. Nun wollte er herausfinden, warum die Schirmränder der nordpazifischen **Qualle *Aequorea victoria*** so schön grün leuchten, sobald das Tier geärgert wird. Nach einigen Mühen entlockte er den ausgepressten Resten einiger Tiere schließlich ein paar Milligramm einer Substanz, die in Anwesenheit von Kalziumionen gelöst blau leuchtet: das Eiweiß **Aequorin**. Bald entdeckte der Japaner noch ein zweites, allerdings nur unter geeigneter Lichteinstrahlung fluoreszierendes Protein, eben GFP.

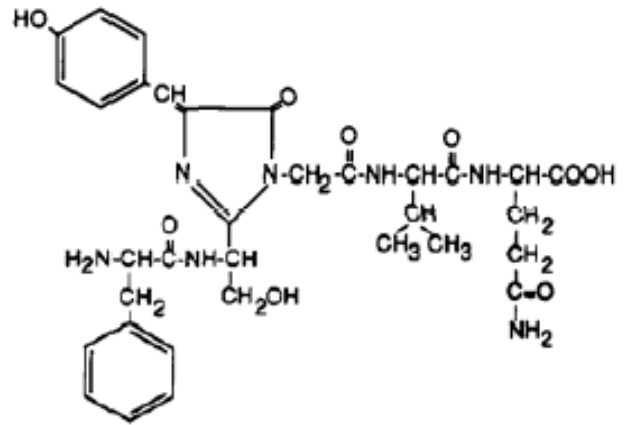
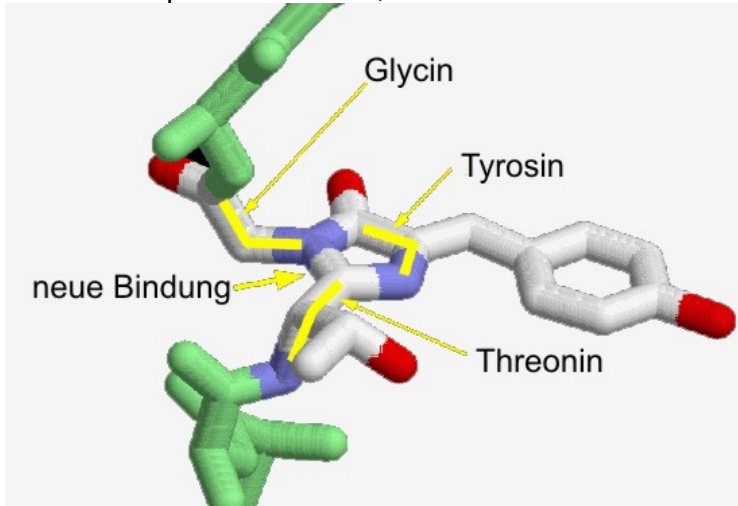
Nach einem weiteren Jahrzehnt Forschungen hatte Shimomura dann schließlich viele Details über die Beleuchtungsinterna der Qualle teils richtig vermutet, teils experimentell bestätigt. So erkannte er etwa, dass das emittierte Blaulicht des ersten Leuchtproteins, Aequorin, das zweite Eiweiß GFP zum typischen grünen Leuchten anregt. Hinter der molekularen Grundlage der Fluoreszenz, dem Chromophor von GFP, vermutete Shimomura richtig ein Hydroxybenzylideneimidazolinon - eine komplizierte chemische Konstruktion mit Sauerstoffgruppen, konjugierten Doppelbindungen und Ringsystemen, in der die verschiedenen Bestandteile ständig miteinander um Elektronen kämpfen. Dieses Chromophor ist in eine Proteinkette gebettet. Nach UV-Bestrahlung strahlen aus dieser Mitte die durch UV-Licht auf ein höheres Energieniveau angehobenen Elektronen Energie als Photonen im grünen Wellenlängenbereich ab.



Das ozeanische Leuchtkunstwerk hätte nun gut als hübsche Kuriosität in Vergessenheit geraten können - wenn nicht im richtigen Augenblick der zweite Laureat, Martin Chalfie, 1988 über den eigenen genetikzentrierten Tellerrand geschaut hätte. Im Alltagsleben beschäftigte er sich mit einem der schon damals angesagtesten Organismen der Gentechniker, dem unscheinbaren Allerweltsfadewurm ***Caenorhabditis elegans***. Er suchte nach Wegen, ausgesuchte Exemplare der stets 959 Zellen des durchsichtigen Wurms irgendwie bei ihrer Entstehung zu markieren, um dann ihren Wanderungen im Laufe der Entwicklung zuschauen zu können.

Chalfie hatte das Glück, auf die Forschungsarbeit von **Douglas Prasher** zurückgreifen zu können, der mit neuen Methoden dort weitergearbeitet hatte, wo Shimomura am Ende seiner Laufbahn stehen blieb: der Erforschung von GFP. Prashers Team hatte analysiert, dass das Protein aus 238 Aminosäuren besteht, von denen drei - ein Serin (oder Threonin), Tyrosin und Glycin an den

Positionen 65 bis 67 der Peptidkette - mit ihren typischen chemischen Resten zum komplexen Chromophor fusionieren, nachdem das Protein in seine typische dosenförmige Form gefaltet wird.



Prasher und Co hatten geplant, ein kloniertes GFP-Gen in das Erbgut anderer Zellen

einzuschleusen und dort exprimieren zu lassen. Sie hatten allerdings kaum damit gerechnet, dass so ein tatsächlich funktionsfähiges Fluoreszenzprotein entsteht - und vermuteten, dass zum korrekten Bau die Mithilfe bestimmter, bislang unidentifizierter Hilfsenzyme der Quale unabdingbar ist. Im Labor von Chalfie waren deshalb alle sehr überrascht, nachdem sie die von Prasher identifizierte GFP-Sequenz probeweise in Bakterien eingebaut hatten, denn ganz ohne anderes Zutun begannen die veränderten Mikroben im UV-Licht GFP-grün zu leuchten. Offenbar bastelt sich die kleine, geklonte Protein-Dose also selbst in ihre funktionale Form und arbeitet dann ganz eigenständig auch in völlig fremder biochemischer Umgebung.

Chalfie erkannte, welche Möglichkeiten die Entdeckung barg. Schon bald war er damit erfolgreich, die GFP-Sequenz gezielt in jene Gene seines Fadenwurm-Versuchstiers einzubauen, die typisch für sechs Druckrezeptoren sind. An dem veränderten Wurm konnte er dann unter UV-Beleuchtung anhand der grünen Leuchtspuren zusehen, wie, wann und wo genau diese Rezeptoren sich zusammenbauten. Die wissenschaftliche Rakete war endgültig gezündet: Schnell war in Laboren weltweit der Fluoreszenzmarker aus anderen Modellorganismen von Taufliedige bis Maus nicht mehr wegzudenken.

GFP funktionierte Anfang der 1990er also gut und autark in allerlei Lebewesen, in die es eingeschleust worden war - warum eigentlich, konnte allerdings keiner wirklich beantworten. Roger Tsien von der University of California in San Francisco widmete sich zunächst dieser Frage und erkannte schließlich, dass GFP sich zwar selbstständig in seine Dosenform faltet, aber Sauerstoff für die Fluoreszenzfunktion des Chromophors nötig ist. Wahrscheinlich, so spekulierte er auf dem später als richtig erkannten Weg, oxidiert Sauerstoff an einer entscheidenden Stelle des Chromophors eine einfache zu einer Doppelbindung.

Nebenbei fand sein Team auch heraus, dass subtile Veränderungen der Peptidkette von GFP spannende Effekte auf die Wellenlängen des absorbierten sowie des emittierten Lichts haben können. In rascher Folge stellten die Forscher um Tsien Varianten von GFP vor, die durch andersfarbiges Licht angeregt werden oder heller und andersfarbig leuchten.

Ein knappes halbes Jahrhundert nachdem Shimomura seine ersten blau schimmernden Quallenextrakte gepresst hat, steht Biologen weltweit ein Kaleidoskop von Fluoreszenzmarkern in allen Farben des Regenbogens zur Verfügung.

Diese Palette wird heute auch weidlich genutzt: Bunte Frucht der nobelpreisgewürdigten Vorarbeiten von Shimomura, Chalfie und Tsien ist etwa der vor einem Jahr vorgestellte "rainbow", ein Regenbogen aus Farben, den unterschiedlich markierte Neurone im Gehirn von Mäusen bilden. Um nur eine der vielen ganz unterschiedlichen Anwendungen außerhalb der klassischen Zellbiologie aufzuzählen: Varianten der GFP-Technik ermöglichen es Umwelttechnikern, die Belastung von giftverseuchten Böden schnell zu analysieren - durch einen raschen UV-Blick auf markierte, nur in arsen- oder kadmiumhaltigem Untergrund lebensfähige Bakterien.

All das - nicht aber wohl das GFB-lackierte, gruselig-geisterhaft schimmernde Modellbausatzleuchtschiff der Spielwarenindustrie - würde der Welt heute fehlen, wenn einst Shimomura sich nicht in leuchtenden Quallen verguckt, Chalfie nicht die Eigenständigkeit des GFP erkannt und Tsien biologische Spürnase nicht viele Farben daraus hervor gekitzelt hätte.

Jan Osterkamp

Quelle: www.wissenschaft-online.de/artikel/969845 vom 9.10.2008