

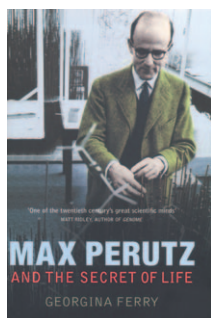
Max Perutz and the Secret of Life

Wer jemals einen Berg bestiegen hat, oder auch nur in Erwägung zog, dies zu tun, wird wissen, dass ein derartiges Vorhaben Weitblick, Planung, Motivation und sehr viel Beharrlichkeit erfordert. Max Perutz (1914–2002), der Pionier der Protein-Kristallographie und Molekularbiologie schlechthin, erklimmte in seinem Leben viele Gipfel, sowohl realiter als auch im übertragenen Sinn. Um als Erster einen Einblick in die Struktur von Proteinen zu erhalten, investierte er mehr als zwei Jahrzehnte Forschungsarbeit. In dieser Zeit wurde er mit vielen beruflichen und privaten Problemen konfrontiert. Auf dem Weg zu diesem wissenschaftlichen Meilenstein baute Max ein Forschungslabor auf, das man hinsichtlich der Kreativität mit den Kunstzentren der Renaissance vergleichen könnte. Die Biografin Georgina Ferry hat einen präzisen und fundierten Bericht über das Privatleben und die berufliche Karriere von Max Perutz und sein wissenschaftliches und politisches Umfeld verfasst. Das Thema Berge zieht sich wie ein roter Faden durch dieses Buch.

Ferry beschreibt zunächst die prägenden Jahre von Max in Wien, wo sich seine Leidenschaft für das Bergsteigen entwickelte und er als Student die Arbeiten von F. G. Hopkins und J. D. Bernal aus Cambridge über die chemischen Eigenschaften und die Struktur von Biomolekülen kennenlernte. Sie folgt ihm von Österreich nach Cambridge, wo er 1936 seine Doktorarbeit bei Bernal begann – weniger mit Anleitung, dafür aber mit vielen Inspirationen. Nach dem Umzug nach Cambridge begann eine ereignisreiche Zeit. Zuerst führte ihn seine Suche nach einem interessanten Thema für seine Doktorarbeit zum Hämoglobin, das in seinem künftigen Wirken ein Schwerpunktthema werden sollte. Da er sich auch in der Gletscherforschung engagierte, wurde seine Laborarbeit immer wieder durch Exkursionen in die Berge unterbrochen. Die stürmischen politischen Ereignisse im Jahr 1939 machten aus dem ausländischen Doktoranden dann einen staatenlosen Flüchtling, der versuchte, seine Eltern in Österreich vor der Verfolgung durch die Nationalsozialisten zu retten. Seine Bemühungen wurden durch seine unverständliche Internierung und Deportation nach Kanada als „enemy alien“ vereitelt. Nach seiner Freilassung nach nahezu einem Jahr wurde er von Bernal in einem grotesken Geheimprojekt beschäftigt: Aufgrund seiner Erfahrung mit Gletschern sollte er bei der Planung von schwimmenden Luftwaffenstützpunkten aus Eis mitarbeiten. Dieses Projekt wurde nach ungefähr einem Jahr aufgegeben, und Max nahm seine Forschungen über die Kristallstruktur von Hämoglobin wieder auf.

Als sich Max als Doktorand erstmals mit Kristallographie beschäftigte, war es fraglich, ob sich eine Proteinstruktur so einfach röntgenographisch bestimmen ließe. Erst kurz zuvor hatten Bernal und Dorothy Hodgkin nachgewiesen, dass Proteinkristalle Röntgendiffraktogramme liefern können. Allerdings war nicht klar, wie man die Phasenwinkel der vielen tausend Reflexe analysieren konnte. Ferry schildert detailliert die langwierigen Arbeiten, um dieses Phasenproblem zu lösen. Der entscheidende Durchbruch gelang Perutz und seiner Gruppe mit der Synthese eines isomorphen Proteinderivats, in dem Quecksilber kovalent gebunden ist. Um den visionären Aspekt der Arbeiten schätzen zu können, muss man sich nur den gewaltigen Aufwand vergegenwärtigen, der heute zur Strukturaufklärung betrieben wird: Teilchenbeschleuniger für Synchrotronstrahlung, Hightech-Robotik und Supercomputer, um nur drei Schlagworte zu nennen. All diese Investitionen sind mit der Erwartung verknüpft, dass biologische Prozesse auf molekularer Ebene besser verstanden werden und effektivere Wirkstoffe und „chemische Schalter“ entwickelt werden können. Die gewaltigen aktuellen Forschungsaktivitäten beruhen letztlich auf der Strukturbestimmung von Hämoglobin und Myoglobin – Arbeiten, die vor einem halben Jahrhundert in einem baufälligen Nebengebäude des Cavendish-Laboratoriums in Cambridge von Max und seinem Kollegen John Kendrew ausgeführt wurden.

Diese ersten Kristallstrukturanalysen zeigten, dass Proteine komplex gefaltet sind. Die Feststellung, dass die vier Untereinheiten des Hämoglobins Strukturhomologe des Myoglobins sind und folglich die Struktur in höherem Maße konserviert wird als die Sequenz, gehörte zu den wichtigsten Fortschritten bei der Erforschung der molekularen Evolution. Max wollte unter anderem herausfinden, warum die Affinität von Hämoglobin zu Sauerstoff nach der Bindung des ersten Sauerstoffmoleküls drastisch ansteigt. Die erste Kristallstruktur des Hämoglobins lieferte hierzu allerdings keine Erkenntnisse. Nach weiteren zehn Jahren intensiver Forschung wurden die Details des Bindungsmechanismus evident: Max postulierte, dass die Affinität zu Sauerstoff durch eine Veränderung der Quartärstruktur, die auf eine Bewegung des ersten sauerstoffkoordinierten Eisens in der Porphyrinebene einer Hämgruppe zurückzuführen ist, erhöht wird. In diesem Zusammenhang ist meines Erachtens die Kritik erlaubt, dass die wertvollen Beiträge von J. Monod, F. Jacob und J. Wyman zur Mechanismusaufklärung nicht angemessen berücksichtigt werden. Ihr Symmetriemodell ist einfach und immer noch sehr nützlich zur Erklärung der Bindungsmechanismen in Hämoglobin und anderen Proteinen. Dieses Modell kommt mit drei Variablen aus, die auf experimentell messbaren



Max Perutz and the Secret of Life
Von Georgina Ferry. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008. 352 S., geb., 39.00 \$.—ISBN 978-0879697853

Parametern beruhen, und postuliert, dass das Hämoglobinmolekül nur in zwei Formen – niederaffin und hochaffin – existiert, die den von Max identifizierten Konformationen entsprechen.

Ferry beschreibt zahlreiche andere Höhepunkte in Max' Forschung über Proteine. Bemerkenswert ist der Abschnitt über die α -Helix, in dem die rätselhafte Identitätsperiode von 5.1 Å diskutiert wird, die W. Astbury an der Universität Leeds aus Beugungsmustern von Keratinfasern als Wert für die Ganghöhe erhalten hatte. Eine konventionelle α -Helix sollte eine größere Ganghöhe von 5.3 Å aufweisen. Francis Crick, ein Kollege von Max, führte die geringere Ganghöhe in Keratin und ähnlichen Proteinen auf die Bildung einer Superhelix zurück. Max schilderte einmal, wie Crick seine Annahme veranschaulichte: Er verdrehte α -Helix-Modelle aus Gummischläuchen mit Korken als Seitenketten zu einer Schraube mit ungefähr 3.6 Korken pro Windung. Die Korkpfropfen verhinderten einen engen Kontakt zweier dieser Schläuche, aber nach einer kleinen Linksdrehung griffen die Korken ineinander. Max erlebte viele faszinierende Entwicklungen in seinem Labor, unter anderen auch die Aufklärung der DNA-Struktur durch Crick und Watson. Ferry greift auch peinliche Themen auf, beispielsweise den Umgang mit einem Forschungsbericht zur DNA-Struktur durch die Gruppen von M. Wilkins und R. Franklin in London. Dieser Bericht enthielt Informationen, die bereits vorher in Seminaren bekanntgegeben wurden. Auch die etwas mürrisch geführten Diskussionen über den Mechanismus der Sauerstoffbindung an Hämoglobin werden erwähnt.

Ferry beschreibt sehr gut Max' Leidenschaft für die Wissenschaft, seinen Charakter und seinen oft spitzbübischen Humor. So gab Max bei einem seiner häufigen Besuche in den USA am Flughafen an, dass er frische Tomaten im Gepäck habe. Der zuständige Zollbeamte entfernte sich, um nachzufragen, was in einem solchen Fall zu tun sei. Als er

nach geraumer Zeit zurückkehrte, eröffnete ihm Max, er habe die „Schmuggelware“ mittlerweile aufgegessen. Auch die Situation, als Max noch spät abends voller Erwartung ins Labor ging, um eine Präzessionsaufnahme zu entwickeln, die darüber Aufschluss geben sollte, ob ein Cokristall aus Hämoglobin und einem potenziellen Wirkstoff für die Strukturbestimmung geeignet ist, wird geschildert. Als sich Max' Hoffnung nicht erfüllte, jammerte er selbst über diese kleine Enttäuschung: „It's a hard life in science“.

Auch nach seiner Pensionierung arbeitete Max ruhelos weiter. Unheilbar krank las er noch die Korrekturfahnen seiner letzten Veröffentlichung durch. Mit der Entschlossenheit, die ihn viele Berge hatte bezwingen lassen, schrieb er in seinen letzten Tagen noch Briefe und empfing viele Besucher, die er alle trotz der Schmerzen, die er sicherlich hatte, herzlich und charmant willkommen hieß. Die Biographie vermittelt sehr gut das sympathische Wesen von Max sowie sein Mitgefühl und Handeln angesichts der Ungerechtigkeiten und des Leids in dieser Welt. Max hat als eine herausragende Persönlichkeit seiner Zeit den Überblick behalten und mit der Stimme der Vernunft vor der Bereitschaft der Menschheit für sinnlose Grausamkeiten gewarnt. Georgina Ferry beschreibt detailliert die herausragenden Leistungen und den wunderbaren Charakter einer großen Persönlichkeit, ihr Buch gibt Einblick in ein bemerkenswertes Leben und einen besonders kreativen Abschnitt der Wissenschaftsgeschichte.

Ben Luisi

Department of Biochemistry
Cambridge University

DOI: 10.1002/ange.200805655