



Har G. Khorana

Har Ghobind Khorana (1922–2011)

„In the years ahead, genes are going to be synthesized. The next step would be to learn to manipulate the information content of genes and to learn to insert them into and delete them from the genetic systems. When in the distant future all this comes to pass, the temptation to change our biology will be very strong.“

H. G. Khorana, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 349.

Ein Gigant der bioorganischen Chemie und ein Visionär, der vor Jahrzehnten den Weg für einige der wichtigsten Entwicklungen der modernen Biologie geebnet hat, ist am 9. November 2011 in Cambridge (USA) gestorben. Mit Har Ghobind Khorana hat die Wissenschaft einen brillanten Geist und bescheidenen Menschen verloren.

Der außergewöhnliche Lebensweg von Har Ghobind Khorana liest sich fast wie eine Märchengeschichte: Er wurde 1922 als jüngstes von fünf Kindern an einem nicht genau bekannten Tag in einem kleinen Dorf im Punjab geboren, in dem sein Vater der einzige Einwohner war, der lesen konnte. Dank seiner guten Leistungen in der Schule konnte der junge Khorana mit einem Stipendium die Punjab-Universität in Lahore besuchen, von der er 1945 seinen MSc-Titel erhielt. Mit einem Überseestipendium der indischen Regierung für das Studium der angewandten Pestizidchemie ausgestattet, promovierte er an der Liverpool University in organischer Chemie über grundlegende Indolchemie. 1948/49 verbrachte Khorana mit einem Postdoktorandenstipendium ein Jahr im Labor von Professor Vladimir Prelog an der ETH Zürich, um die Konstitution von Alkaloiden zu analysieren. Nachdem er ohne Stellung nach Indien hatte zurückkehren müssen, besorgte ihm sein ehemaliger Kollege G. W. Kenner 1950 eine Position bei Lord Todd in Cambridge. In dessen Labor befasste sich Ghobind Khorana erstmals mit der Phosphorylierung von Kohlenhydraten und der Anwendung der Carbodiimide als Kondensationsagentien in wässrigen organischen Medien. Diese sollten Schlüsselreagentien für seine späteren Ester- und Amidsynthesen sein. 1952 heiratete er Esther Sibler, mit der er drei Kinder haben sollte.

Der British Columbia Research Council holte den Dreißigjährigen als Gruppenleiter für organische Chemie nach Vancouver, wo ihm viel Freiheit und wenig Geld zur Verfügung standen. Zuckardiester – Nucleotide und Coenzyme, die damals gerade entdeckt wurden – lieferten interessante Syntheseziele für einen Bioorganiker. Die systematische Synthese reiner Oligonucleotide bildete eine Grundlage für das Studium von Nucleasen als potenziellen Hilfsmitteln für die Analyse und Synthese.

1960, auf dem Höhepunkt der Oligonucleotid-Arbeiten, erhielt Khorana das Angebot, am berühmten Institute for Enzyme Research in Madison (Wisconsin) zu forschen. Die 1960er waren ein fruchtbares Jahrzehnt, in dem das Gebiet der Polynucleotid- und Nucleinsäurechemie begründet wurde. Die kombinierte chemische und enzymatische Synthese aller möglichen Trinucleotide stellte die notwendigen Hilfsmittel für die Aufklärung des genetischen Codes zur Verfügung. Für diese Arbeiten wurde Khorana 1968, zusammen mit R. W. Holley und M. W. Nirenberg, mit dem Nobelpreis für Medizin oder Physiologie ausgezeichnet.

Die Erkundung der Oligonucleotidchemie legte den Grundstein für die Kupplungschemie und die Schutzgruppen, die zur Herstellung langer Sequenzen erforderlich waren. In einem Kraftakt gelang es Khoranas Gruppe, das erste synthetische Gen herzustellen, das 1970 publiziert wurde. Die Serie von Folgeartikeln aus dem Jahr 1972 ist ein Meisterwerk der systematischen Herangehensweise einer Gruppe von Chemikern, bei der neue Methoden entwickelt wurden, um die Herausforderungen eines der komplexesten je hergestellten Moleküle zu bewältigen – selbst wenn Synthesechemiker die Oligonucleotidchemie damals nicht als Teil ihrer Disziplin betrachteten, die stark auf Alkaloide und Terpene fokussiert war. In einem Kommentar in *Nature* wurde die Synthese eines Gens beschrieben als „...perhaps the greatest tour de force organic and biochemists have yet achieved. Like NASA with its Apollo program, Khorana's group has shown it can be done, and both feats may never be repeated...“. Nun, nur zehn Jahre später entwickelte ein Mitglied von Khoranas Gruppe, M. H. Caruthers, eine neue Strategie zum Aufbau von Oligonucleotiden, mit der eine Festphasensynthese möglich war und die nicht nur die Grundlage für die Synthese ganzer Genome bildet, sondern auch für die jährliche Herstellung von Millionen von Primern für die Polymerasekettenreaktion (PCR). In ihren Arbeiten zu DNA-Polymerasen in den 1960ern hatten Khorana und Kornberg die Prinzipien der PCR bereits beschrieben.

1970 wurde Khorana zum Alfred P. Sloan Professor for Biology and Chemistry am Massachusetts Institute of Technology (MIT) ernannt und wechselte das Forschungsgebiet, wie er es alle zehn Jahre tat. Mit chemisch und enzymatisch hergestellten synthetischen Sonden begann er, die biologische Membran zu untersuchen. Ab den 1980ern wurde an Bacteriorhodopsin die Frage studiert, wie integrale Membran-Chromoproteine kooperativ in die Doppelschicht inserieren; dies sollte zu den letzten großen Fragen führen, mit denen sich Khorana beschäftigte. Die Kopplung von G-Proteinkaskaden für die Regulation von Signaltransduktionsprozessen sowie Amplifizierung und Adaption

wurden fast 15 Jahre lang untersucht, bis zu seinem Rückzug aus der aktiven Forschung.

Der Verlust seiner Frau Esther durch eine Krebskrankung brachte eine Tuberkuloseinfektion zum Ausbruch, die er wohl seit seiner Jugend in Indien in sich getragen hatte. So musste Ghobind Khorana als über Achtzigjähriger die aktive Forschung sowie seine lebenslange Angewohnheit eines zehnstündigen Arbeitstages, nur unterbrochen von seinen täglichen Runden im MIT-Schwimmbecken, aufgeben.

Ghobind Khorana erhielt viele der höchsten Auszeichnungen für einen Wissenschaftler – außer dem Nobelpreis z.B. noch die National Medal of Science der USA und den Lasker-Preis. Er war ein entschlossener Pazifist und nutzte seinen Ruhm, um die friedliche Forschung und Zusammenarbeit zu fördern. Mit Ghobind Khorana haben wir ein leuchtendes Beispiel dafür verloren, wie Forscher mithilfe hochmoderner Synthesechemie einige der komplexesten Biomoleküle und biologischen Systeme verstehen können. Was bleibt, sind seine vielen ehemaligen Mitarbeiter, die selbst in herausragender Weise zu zahlreichen Gebieten bei-

getragen haben, auf denen Khorana Pionierarbeit geleistet hat. Die Methoden, die er mit ihnen zusammen entwickelt hat, werden uns noch viele Jahre lang begleiten. Als sein „chemischer Enkel“ erinnere ich mich an einen Wissenschaftler im weißen Laborkittel, der im Dezember 1999 in seinem MIT-Labor sitzt und mir einige der schwersten Fragen über den Aufbau von Oligosacchariden stellt, mit denen ich je konfrontiert war, und dabei eine Schüssel Reis zum Mittagessen verzehrt. Ich denke, viele von uns, die wir das Glück hatten, Har Ghobind Khorana kennenzulernen, teilen diese Erinnerung an einen bescheidenen Mann von immensem wissenschaftlichem Sachverstand.

Peter H. Seeberger

Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Freie Universität Berlin und Universität Potsdam (Deutschland)

DOI: 10.1002/ange.201200221