

Nachruf

Rolf Sprengel

Peter H. Seeburg (21.8.1944–22.8.2016)

DOI 10.1515/nf-2016-1109

Peter H. Seeburg, eine zentrale Persönlichkeit innerhalb der Gemeinschaft deutscher Neurowissenschaftler, starb in Heidelberg am 22. August 2016 im Alter von 72 Jahren. Seeburgs wissenschaftliches Wirken war geprägt durch seine Fähigkeit, die Grenzen des Bekannten und bis dahin Machbaren zu überschreiten. So erschloss er ständig neue Wege für die biomedizinische Forschung. Peter Seeburg revolutionierte die schnelle DNA-Sequenzierung, eine der wesentlichen Voraussetzungen für das Human Genome Project. Er klonierte und charakterisierte eine Vielzahl wichtiger Peptidhormone, Rezeptoren und Liganden-gesteuerter Ionenkanäle und trug so maßgeblich zum Verständnis von deren komplexer Struktur und Funktion bei. Des Weiteren lieferte er fundamentale genetische Hinweise zur Rolle dieser Schlüsselproteine bei der neuronalen Kommunikation und beim Lernen und Erinnern, und wie diese genetisch reguliert werden können.

Peter Seeburgs frühe Forscherjahre begannen am Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen (heute Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie), wo er als Doktorand bei Heinz Schaller den Umgang mit DNA erlernte. Dann widmete er sich als Postdoc an der Universität von Kalifornien in San Francisco (UCSF) im Labor von Howard M. Goodman neuroendokrinen Fragestellungen. Hier gelang ihm erstmals die Klonierung des menschlichen Wachstumshormons und dessen Expression in Bakterien. Diese Arbeiten sowie die Klonierung von Humaninsulin durch seinen Kollegen Axel Ulrich Ende der 1970er Jahre waren Meilensteine auf dem Weg zur Entwicklung rekombinanter Therapeutika und von entscheidender Bedeutung für die Gründung eines der ersten Biotechnologie-Unternehmen, Genentech. Als einer der ersten Mitarbeiter von Genentech klonierte Peter Seeburg weitere wichtige menschliche Hormonvorläuferproteine, wie z. B. des Gonadotropin-Releasing-Hormons,

und entwickelte zusammen mit Joe Messing eine neue Technologie zur Verwendung des Bakteriophagen M13 für die einzelsträngige DNA-Sequenzierung – ein Erfolg, der maßgeblich zum raschen Fortschritt der molekularbiologischen Forschung beitrug.

In der zweiten Hälfte der 1980er Jahre nutzte Peter Seeburg – inzwischen als unabhängiger Professor am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) tätig – seine molekularbiologische Expertise, um Schlüssel-moleküle der schnellen Neurotransmission im menschlichen Gehirn zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Neben zahlreichen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren klonierten Peter und sein Team die meisten Untereinheiten der wichtigsten inhibitorischen und exzitatorischen ionotropen Rezeptoren des zentralen Nervensystems (GABA_A-Rezeptoren, AMPA- und NMDA-Rezeptoren) und charakterisierten diese bis ins kleinste Detail gemeinsam und in enger Zusammenarbeit mit Bert Sakmanns Arbeitsgruppe. Diese Arbeiten zeigten, dass die unerwartet hohe Komplexität der schnellen Neurotransmission auf unterschiedliche genetische Faktoren zurückzuführen ist, die sich während der Entwicklung des Gehirns manifestieren: multiple Rezeptor-Untereinheitengene, die Generierung von Untereinheiten-Isoformen durch alternatives Splicing, pre-mRNA-Editierung und Rezeptor-assoziierte Proteine wie das von Peters Arbeitsgruppe untersuchte Hauptgerüstprotein erregender Postsynapsen, PSD-95. Außerdem schufen sie die Basis für zahllose weiterführende Studien an zentralnervösen Neurotransmitter-Rezeptoren weltweit.

Peters Entdeckung der pre-mRNA-Modifizierung einzelner Nukleoside im Nervensystem höherer Organismen war vollkommen unerwartet – sowohl für ihn selbst als auch für die wissenschaftliche Fachwelt. Seine Publikation in Cell 1991 lieferte überzeugende Beweise, dass ein einzelner Nukleotidaustausch zwischen der mRNA und der entsprechenden Gensequenz der AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluA2 (früher als GluR2 oder GluR-B bezeichnet) kein Sequenzierungsartefakt war, sondern durch zwei Enzyme (RED1 und RED2, später DRADA1 und DRADA2 genannt) bewirkt wurde, welche Peter in den Folgejahren erfolgreich charakterisieren konnte.

In der Zwischenzeit hatte die Gliaforschung in Heidelberg unter Leitung von Helmut Kettenmann gezeigt, dass

*Korrespondenzautor: Dr. Rolf Sprengel, Max-Planck-Forschungsgruppe, Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Heidelberg, INF 307, D-69120 Heidelberg, Tel.: 06221-548668, Fax: 06221-548752, E-Mail: sprengel@mpimf-heidelberg.mpg.de

die AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluA2 die Permeabilität des AMPA-Rezeptors für das so wichtige Signalmolekül Ca^{2+} kontrolliert. Nur in Anwesenheit Ca^{2+} -impermeabler synaptischer AMPA-Rezeptoren kann der benachbarte NMDA-Rezeptor in erregenden Neuronen des Gehirns die gleichzeitige Aktivität synaptisch verknüpfter Nervenzellen erkennen und durch seinen Ca^{2+} -Einstrom die Effektivität der Reizweiterleitung modulieren. Die enge Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Peter Seeburg und Bert Sakmann ergab, dass die RNA-Editierung der GluA2-Untereinheit Ca^{2+} -undurchlässige AMPA-Rezeptoren erzeugt. Die Modifikation eines einzigen Nukleotids von einem Adenosin-(CAA) zu einem Inosin-Codon (CAI) im Primärtranskript des GluA2-Gens bewirkt einen Einbau des Aminosäurerests Arginin in einer Region der GluA2-Untereinheit, welche die Ionenselektivität des AMPA-Rezeptor-Kanals vermittelt. Diese enzymatische „Editierung“ einer einzelnen Base ist von vitaler Bedeutung. Mit genetisch modifizierten Mäusen konnte Peters Arbeitsgruppe zeigen, dass die posttranskriptionelle Editierung der GluA2-AMPA-Rezeptor-mRNA essentiell für die normale postnatale Gehirnentwicklung ist: Mäuse, in denen die Editierung des GluA2-Primärtranskripts genetisch verhindert wird, sterben bereits zwei bis drei Wochen nach der Geburt.

Die Experimente mit genetisch veränderten Mäusen weckten bei Peter Seeburg ein starkes Interesse für die molekularen Grundlagen von Lernprozessen. In den letzten 15 bis 20 Jahren widmeten sich er und seine Arbeitsgruppe, nun am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg, dem Thema „Lernen und Gedächtnis“. Die Entschlüsselung der genetischen Komposition der ionotropen Glutamaterezeptoren ermöglichte es, genetisch modifizierte Mäuse zu generieren, die veränderte ionotrope Glutamaterezeptoren exprimieren. Die Analyse einer dieser Mauslinien, bei der das Gen für die AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluA1 inaktiviert wurde, stellte die damals allgemein akzeptierte Rolle des dorsalen Hippocampus als alleinige Speicherregion lokaler Informationen in Frage: Der im Hippocampus der GluA1-Knockout-Maus beobachtete Verlust dendritischer AMPA-Rezeptoren und die deutlich reduzierte synaptische Plastizität waren nicht mit dem erwarteten Verlust des räumlichen Erinnerungsvermögens gekoppelt, sondern nur mit einem Totalverlust des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses. Diese Befunde belegten, dass im Gegensatz zu den bis dahin gültigen Vorstellungen GluA1-haltige AMPA-Rezeptoren zur synaptischen Plastizität hippocampaler Synapsen beitragen. Überraschend war jedoch die Beobachtung, dass die GluA1-abhängige synaptische Plastizität hippocampaler Verschaltungen zur Ausbildung eines räumlichen Gedächtnisses überhaupt nicht notwendig ist.

In der Hoffnung, die Rolle des Hippocampus bei der Gedächtnisbildung weiter entschlüsseln zu können, intensivierte Peter seine Zusammenarbeit mit Per Andersen, einem der Väter der experimentellen Hippocampusforschung in Oslo. Die damals gültige Vorstellung war, dass der hippocampale NMDA-Rezeptor bei der Gedächtnisbildung eine Schlüsselrolle spielt. Verhaltensanalysen an Mäusen mit genetisch inaktiviertem NMDA-Rezeptor im Hippocampus, die u. a. von Nick Rawlins' Arbeitsgruppe in Oxford durchgeführt wurden, konnten dies jedoch nicht bestätigen. Die Lerndefizite, die Joe Tsien und Susumo Tonegawa vor 20 Jahren in vergleichbaren Mauslinien beobachtet hatten, waren im Seeburg-Labor mit Mäusen, denen die GluA1- oder die NMDAR1-Rezeptor-Untereinheit fehlte, nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse untermauerten bereits damals existierende Zweifel an der Interpretation der früheren Ergebnisse. Das Lernverhalten der NMDA-Rezeptor-Mausmutanten spricht für die schon in den 1960er Jahren von Olga Vinogradova postulierte Funktion des dorsalen Hippocampus als 'Spürhund des Gehirns' für Unerwartetes und Neues in der Umgebung.

Zu Seeburgs Enttäuschung wurden diese Ergebnisse von der Fachpresse weitgehend ignoriert. Allerdings gelten inzwischen der oft zum Nachweis des räumlichen Gedächtnisses verwendete ‚Morris Water Maze‘-Test ebenso wie der elektrophysiologische Nachweis synaptischer Plastizität nicht mehr als zuverlässige Methoden zur Erfassung der Hippocampusfunktion. Peter Seeburgs späte Arbeiten an genetisch veränderten Mäusen haben somit wesentlich zur Umorientierung der experimentellen Neurowissenschaft des Hippocampus beigetragen. Die Analyse komplexer neuronaler Netzwerke und die Kommunikation verschiedener Gehirnregionen beim Verhalten stehen heute im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses und haben einfach strukturierte Korrelationsstudien zwischen synaptischer Plastizität im Hippocampus und räumlichem Lernen in den Hintergrund gedrängt.

Für seine Forschungsarbeiten zur Komplexität der genetisch determinierten und molekularen Zusammensetzung von GABA_A -AMPA- und NMDA-Rezeptoren erhielt Peter zahlreiche Auszeichnungen wie den Ernst Schering Preis, den Feldberg Prize, den ECNP-Lilly Award und den InBev-Baillet Latour Health Prize. Was bleibt, sind einige offene Fragen, wie z. B., ob die Editierung der GluA2-Untereinheit regulatorisch eingesetzt wird und ob der dorsale Hippocampus als Speicher räumlicher Information genutzt wird oder, wie auch von Peter Seeburg und seinen engen Mitarbeitern 2014 vorgeschlagen, zur Entscheidungsfindung bei der Orientierung im Raum (entsprechend der Funktion des ventralen Hippocampus bei emotionalen Entscheidungen dient).

Bei der Beantwortung dieser Fragen werden uns Peters Scharfsinn und sensibles Gespür für die wichtigsten Experimente und Versuchsansätze nicht mehr assistieren können. Wir verlieren mit Peter Seeburg einen außergewöhnlichen Wissenschaftler, Lehrer und einen, für viele, hervorragenden Mentor und Freund. Peters Tür zu seinem Büro stand immer offen und wurde nur dann schnell von innen verriegelt, wenn ein Handlungsreisender den Chef des Labors sprechen wollte. Doch für wissenschaftliche Belange seiner Mitarbeiter hatte Peter jederzeit ein offenes Ohr und lieferte in diesen Gesprächen die besten Ideen für weiterführende Experimente auch wenn dabei sein Führungsstil eher vorgehend und fordernd war. So war in den 1990er Jahren die Arbeitsaufteilung in seinem Labor sehr untypisch für ein Hochschullabor. Jeder Mitarbeiter war auf eine ganz bestimmte Technik spezialisiert. Peter verteilte persönlich die täglichen Aufgaben, wertete die Ergebnisse aus und fügte die vielen kleinen Bausteine schließlich zu einem logischen, publizierbaren Gesamtwerk zusammen. Die meisten von Peter eingereichten Arbeiten wurden von Gutachtern von Science, Nature, Cell und Neuron mit würdigem Applaus entgegengenommen und immer zeitnah veröffentlicht.

Vor ungeliebten administrativen Verpflichtungen drückte sich Peter, wenn immer es möglich war. Peter konzentrierte sich auf das Wesentliche: herausragende Daten zu produzieren und diese noch vor der sehr kompetitiven Konkurrenz hochrangig zu publizieren. Dabei war sein exzellentes Netzwerk zu Kollegen in aller Welt und Editoren der bedeutenden Journale wie Nature und Science, mit denen er fast täglich in Telefonkontakt stand, ein nicht unwichtiger Faktor, um nur nicht den richtigen Moment für eine Manuskripteinreichung zu verpassen. Manch junger Wissenschaftler seiner Arbeitsgruppe hätte sich hier und da zwar mehr Freiheiten gewünscht. Aber nichtsdestotrotz bereut heute niemand seiner ehemaligen Postdocs und Studenten, zusammen mit und für Peter an vorderster Front geforscht zu haben. Im Namen aller ehemaligen Heidelberger Mitarbeiter und Mitstreiter danken wir Peter von ganzem Herzen dafür, dass die jungen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen die Welt der Neurowissenschaften in seinem Labor kennen lernen durften und die Kollegen auf seinen Rat und seine Expertise bauen konnten. Durch seine Unterstützung und seinen unermüdlichen Einsatz konnten viele das Feld mit zahlreichen innovativen Befunden bereichern.

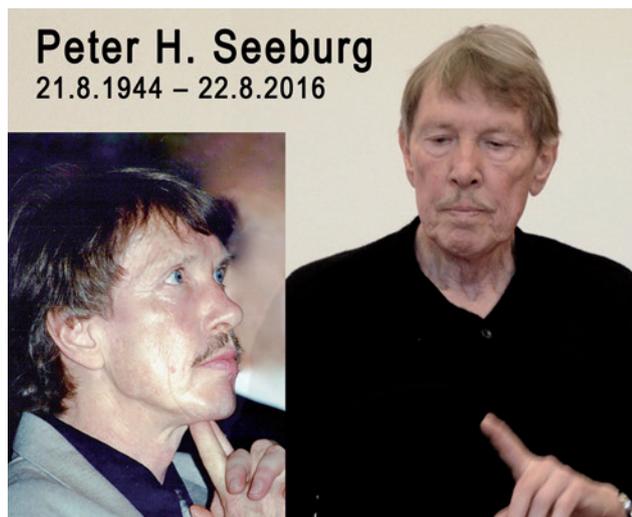


Abb. 1: Peter Seeburg bei einer Preisverleihung 1997 (links) und bei einem Vortrag im Schloss Ringberg 2011 (rechts). Bildquellen: Miyoko Higuchi und Winfried Denk.

Peter, nicht nur wir vermissen dich.

Rolf Sprengel
Bernd Sommer
Miyoko Higuchi
Heinrich Betz
Bert Sakmann

PS: siehe auch Wisden W(2016) A tribute to Peter H Seeburg (1944–2016): a founding father of molecular neurobiology. *Front. Mol. Neurosci.* 9:133. doi:10.3389/fnmol.2016.00133