

Shosaku Numa
7.2.1929 – 15.2.1992

Shosaku Numa wurde am 7. Februar 1929 in Wakayama (Japan) als Sohn eines angesehenen Arztes geboren. Er begann 1948 das Studium der Medizin an der Kyoto Universität, das er 1953 mit dem Diplom (Igakushi) bei Professor Katashi Inouye abschloß. Nach der Approbation 1953 war er bis 1956 als Fulbright Fellow im Laboratorium von Professor I.L. Oncley im Department of Biological Chemistry der Harvard University Medical School in Boston, USA, tätig. Mit den Ergebnissen seiner dortigen wissenschaftlichen Arbeit promovierte er 1957 zum Dr. med. an der Kyoto Universität mit der Dissertation „Electrophoretic studies of pathologic sera, especially in liver diseases“. Er war dann anschließend zuerst als Alexander von Humboldt-Stipendiat (1958–1961) und dann als wissenschaftlicher Assistent (1961–1968) am Max-Planck-Institut für Biochemie in München-Martinsried in der Abteilung für Zellchemie bei dem 1979 verstorbenen Mitglied unserer Akademie, Feodor Lynen, tätig, bis er 1968 als Professor für Medizinische Chemie nach Kyoto berufen wurde, wo er bis zu seinem Tode als Direktor des Departments of Medical Chemistry der Kyoto Universität, Fakultät für Medizin, tätig war. In München heiratete er auch. Aus der Ehe ging ein Sohn hervor, der in Deutschland lebt. In München und auch noch in Kyoto arbeitete er zunächst über die Regulation der Fettsäuresynthese. Die Untersuchungen zeigten, daß ein wichtiger Kontrollpunkt, wie auch bei anderen biochemischen Syntheseketten, der erste Schritt der Fettsäuresynthese ist. Die Vereinigung von Acetyl-CoA mit Kohlensäure

unter Bildung von Malonyl-CoA kontrolliert die Bildung der Fettsäuren. In sorgfältigen Arbeiten wurde eine Feedback-Regulation mittels Hemmung der Aktivität der Acetyl-CoA Carboxylase durch Fettsäuren gezeigt. Das Enzym wurde aus der Rattenleber und aus *Candida lipolytica* isoliert und gereinigt und die Struktur des oligomeren Proteins und dessen Aufbau aus Untereinheiten studiert. Numa begnügte sich nicht mit dem Studium der allosterischen Regulation des Enzyms, sondern er wandte sich ab 1975 zunehmend der Regulation des Enzyms auf der Ebene der Transcription und Translation zu. Diese Hinwendung zur biochemischen Genetik und die Beherrschung der einschlägigen Methoden sollte entscheidend für seine späteren großen Erfolge werden. Bereits 1976 publizierte er eine Arbeit in den Proceedings der National Academy of Science der USA über die zellfreie Translation der messenger RNA, die für das adrenocorticotrope Hormon der Hypophyse kodiert. Zunächst liefen solche Untersuchungen noch gemeinsam und parallel mit Untersuchungen zur zellfreien Synthese der Acetyl-CoA-carboxylase in Leberpolysomen, aber mehr und mehr traten ab 1978 Untersuchungen über die Boten-Ribonukleinsäuren der Corticotropin- β -Lipotropin-Vorläufer in den Vordergrund. 1978 wird gemeinsam mit R.T. Schimke über die Konstruktion von Plasmiden und über die Nukleotidsequenz der klonierten DNA für den Corticotropin- β -Lipotropin Vorläufer berichtet. Diese Untersuchungen wurden bald ausgedehnt auf die Precorticotropin-releasing Faktoren im Hypothalamus, auf die Vorläufer der Enkephaline und auf das Studium der Opioidrezeptoren. Ein neues endogenes Opioidpeptid, Leumorphin, wurde entdeckt, das aus dem Preproenkephalin B entsteht.

Diese Arbeiten hätten bereits genügt, Shosaku Numa einen ehrenvollen Platz unter den Biochemikern und Neurobiologen seiner Zeit zu sichern. Aber zweifelsohne hat er seine größten und wichtigsten Beiträge ab 1983 geleistet, als er begann, die Struktur der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren aus der komplementären DNA für diesen Rezeptor abzuleiten und aufzuklären. Mit diesen Arbeiten begann eine Erfolgsgeschichte, die das Kyoto Laboratorium zum unbestritten führenden Platz für die Aufklärung der molekularen Strukturen von Ionenkanälen machte. Die Produktivität des Laboratoriums von Shosaku Numa war kaum nachvollziehbar. In acht Jahren wurde nicht nur die Struktur des nikotinischen Acetylcholinrezeptors, sondern auch die Struktur des heterogenen muskarinischen Acetylcholinrezeptors, eines typischen G-Protein-gekoppelten Rezeptors, aufgeklärt. Diese Arbeiten führen dann auch zur Aufklärung der Struktur der α -Untereinheit eines Adenylylcyclase-stimulierenden G-Proteins aus der cDNA-Sequenz. Mittels chimärer muskarinischer Acetylcholinrezeptoren wurden die Segmente in der Struktur gefunden, die an der Effektorkopplung

beteiligt sind. Die Arbeiten über die Struktur von Ionenkanälen umfaßte die Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle ebenso wie die Rezeptoren für Calciumkanal-Liganden und einer Ionenpumpe, der Na^+/K^+ ATPase. Aber damit nicht genug, hierzu kommen die wohl wertvollsten Arbeiten, nämlich solche über Struktur-Funktionsbeziehungen, die gemeinsam vor allem auch mit deutschen Biochemikern, Biophysikern und Membranbiologen, besonders mit Bert Sakmann und seinen Mitarbeitern, durchgeführt wurden. Charakteristisch für diese Arbeiten ist die Analyse der Auswirkungen von („Site-directed“) Mutationen auf die Funktion, die mittels der Patch-clamp-Methode untersucht wurde. So wurden z.B. gemeinsam mit Bert Sakmann, Veit Witzemann und Werner Stühmer u.a. der nikotinische Acetylcholin-Rezeptor und der Natriumkanal, die mittels cDNA aus Rattenhirn in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert wurden, funktionell charakterisiert und die Strukturen aufgezeigt, die für die Aktivierung und Inaktivierung der Natriumkanäle verantwortlich sind. Gemeinsam mit Bert Sakmann wurden die Aminosäuren als Strukturelemente aufgezeigt, die für die Ionenselektivität und Leitfähigkeit des nikotinischen Acetylcholinrezeptor-Kanals verantwortlich sind. Zusammen mit Erwin Neher wurde die Heterogenität der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren bezüglich ihrer Wirkung auf die intrazelluläre Calciumfreigabe charakterisiert.

In den letzten Jahren hat Shosaku Numa noch die komplette Aminosäuresequenz von zwei Glutamat-Rezeptor-Untereinheiten aufgeklärt und nach Expression in *Xenopus* Oozyten deren Wechselwirkung mit spezifischen Rezeptorliganden untersucht.

Shosaku Numa's Forschungen hatten einen außerordentlich großen Einfluß auf die Membranphysiologie und Biochemie. Seine Arbeiten haben ganz wesentlich zum Verständnis der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen beigetragen. Wie Bert Sakmann in seinem Nachruf in „Nature“ betont hat, hat Shosaku Numa uns das feste Gerüst hinterlassen, ohne das wird nicht hoffen könnten, einmal in der Zukunft auch die Raumstruktur dieser Membrankanäle zu lösen. Wer Shosaku Numa persönlich kannte, wird ihn in Erinnerung behalten als einen Aristokraten. Seine zurückhaltende Lebenswürdigkeit war ebenso eindrucksvoll wie seine intellektuelle Klarheit und Bescheidenheit. Sein Wille zur Leistung und zur Arbeit war ungewöhnlich. Man kann diese persönlichen Eigenschaften kaum verstehen, nur noch bewundern.

Shosaku Numa war seit 1979 korrespondierendes Mitglied der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse der Bayerischen Akademie. Von den vielen anderen Ehrungen, die er empfangen hat, sei nur erwähnt, daß ihm 1987 die Deutsche Gesellschaft für Biologische Chemie ihre höchste Auszeichnung, die Otto Warburg Medaille verliehen hat. Diese Auszeich-

nung wurde zum ersten Mal an einen japanischen Wissenschaftler verliehen. Der erste Preisträger war Feodor Lynen.

Ernst J.M. Helmreich