

Katalytische Antikörper vereinen in sich die Eigenschaften von Antikörpern und Enzymen

Richard A. Lerner und Peter G. Schultz
mit Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2003 ausgezeichnet



In Anwesenheit von Bundespräsident Johannes Rau wurden Peter G. Schultz (Mitte) und Richard A. Lerner (rechts) mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis ausgezeichnet. Das Preisgeld verwenden die beiden Wissenschaftler je zur Hälfte zur Förderung junger Nachwuchsforscher und zur Unterstützung des Vereins »Freunde von Dresden«.

den Proteinklassen miteinander zu kombinieren: Die beiden Wissenschaftler suchten unabhängig voneinander – Richard A. Lerner arbeitete bereits am Scripps Research Institute in La Jolla, Peter G. Schultz noch an der University of California in Berkeley – nach Wegen, die Bindungsenergie zwischen einem Antikörper und seiner Zielstruktur zur Katalyse chemischer Reaktionen zu verwenden. Dabei nutzten die Forscher aus, dass Enzyme wie auch Antikörper in den Molekülen, an die sie binden, strukturelle Änderungen hervorrufen. Es entstehen aktivierte Übergangszustände, die energiereicher sind als die jeweiligen Molekülkonformationen vor und nach einer chemischen Reaktion. Der wesentliche Unterschied zwischen Enzym- und Antikörperreaktionen besteht jedoch darin, dass Enzyme bevorzugt energiereiche, aktivierte Konformationen stabilisieren, Antikörper dagegen nicht. Wenn es gelänge, einen Antikörper zu erzeugen, der einen bestimmten – energiereicheren – Übergangszustand spezifisch erkennt und an ihn bindet, dann könnte dieser Antikörper unter Ausnutzung seiner Bindungsenergie die dazugehörige Reaktion katalysieren, so die Hypothese.

Beispiel Esterhydrolyse: Im Übergangszustand der Esterhydrolyse ändert sich die Konformation der reaktiven Gruppe von einer zweidimensionalen, so genannten trigonal-planaren Konformation, zu einer tetraedrischen Konformation. Mit immunologischen Methoden stellten Lerner und Schultz Antikörper gegen Phosphat- oder Phosphonat-Moleküle her, die in ihrer räumlichen, ebenfalls tetraedrischen Anordnung den aktivierten Übergangszuständen ähneln, die bei der Ester-Hydrolyse auftreten. Die neuen Antikörper waren spezifisch gegen den Übergangszustand gerichtet, stabilisierten diesen und beschleunigten dadurch die Reaktion – und zwar erheblich: Die Reaktion

Die Immunologen Prof. Dr. Richard A. Lerner (64) und Prof. Dr. Peter G. Schultz (46), beide Scripps Research Institute, La Jolla, USA, wurden mit dem mit insgesamt 65 000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2003 für ihre Leistungen bei der Entwicklung von katalytischen Antikörpern ausgezeichnet. Die Auszeichnung, die am 14. März 2003 in der Frankfurter Paulskirche verliehen wurde, gehört zu den höchsten und international renommiertesten Preisen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden.

Katalytische Antikörper vereinen die ungeheure Vielfalt der Antikörper mit den katalytischen Fähigkeiten von Enzymen. Beide Typen von Proteinen sind eigentlich auf völlig unterschiedliche Aufgaben zugeschnitten: Enzyme erleichtern den Ablauf chemischer Reaktionen, ohne selbst verbraucht zu werden. Antikörper dagegen zeichnen sich vor allem durch ihre Fähigkeit aus, körperfremde Moleküle aufzuspüren und zu binden. Beide Molekülklassen haben eins gemeinsam: Sie

müssen an ihre Zielmoleküle binden, um wirksam zu werden. Enzyme verfügen über eine in die Oberfläche eingesenkte Spalte oder Tasche, in der die Reaktionspartner während der Reaktion verankert werden. Antikörper haben ebenfalls eine spezifische Bindungsstelle, mit der sie sich an ein als körperfremd erkanntes Molekül anlagern, um dieses für die Immunabwehr zu markieren. Doch während das Immunsystem eine riesige Armada von 100 Millionen unterschiedlicher Antikörper aussenden kann, um die Vielzahl möglicher Eindringlinge zu besiegen, ist die Anzahl unterschiedlicher biochemischer Reaktionen im Organismus bescheiden: Es gibt nur einige tausend Enzyme, die bestimmte Reaktionen katalysieren. Dies bedeutet, dass es für biologisch unbedeutendere, aber eventuell anderweitig interessante Reaktionen keine passenden Enzyme gibt. Das könnte sich mit Hilfe der katalytischen Antikörper grundlegend ändern.

Richard A. Lerner und Peter G. Schultz kamen erstmals 1986 auf die Idee, die Eigenschaften der bei-

fand 10^7 - bis 10^8 -mal schneller statt als ohne Antikörper. Schultz produzierte unabhängig davon einen Antikörper gegen ein künstlich hergestelltes Porphyrin-Analogon; dieser Antikörper ähnelte in seinen Eigenschaften dem Enzym Ferrochelatase, das diese Reaktion normalerweise katalysiert. Katalytische Antikörper beschleunigten darüber hinaus Diels-Alder-Reaktionen und Claisen-Umlagerungen. Diesen Ringschlussreaktionen ist gemeinsam, dass auch hier die Konformation des Übergangszustandes bekannt war und Antikörper daher gegen ein Analogon dieses Übergangszustandes entwickelt werden konnten.

Die Ergebnisse von Schultz und Lerner zeigten, dass die Katalyse durch Antikörper nur dann funktionieren kann, wenn sich der Übergangszustand stabilisieren lässt. Damit war der entscheidende Schlüssel für die Beeinflussung dieses Prozesses gefunden. Für die organische Chemie, aber auch für die molekularbiologische Forschung sowie den medizinischen und biotechnologischen Bereich sind die katalytischen Antikörper von großer Bedeutung, denn sie können einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Richtung und die Reaktivität chemischer Reaktionen genau zu kontrollieren und ihre Effizienz zu optimieren. »Sie gehören zu den wichtigsten Entwicklungen in der Immunchemie«, ist der Laudator und Nobelpreisträger Prof. Dr. Manfred Eigen überzeugt. »Die Arbeiten von Lerner und Schultz gewähren uns einen fundamentalen Einblick in die Natur der Katalyse und geben uns neue Möglichkeiten zur Kontrolle chemischer Reaktionen. Mit ihnen bekommen Chemiker ein neues Spielfeld für die Entwicklung von molekularer Diversität – als Mimikry des Immunsystems.« Damit vereinen katalytische Antikörper nicht nur die Eigenschaften von Antikörpern und Enzymen, sondern auch die chemischen und biologischen Wissenschaften miteinander.

Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass alle natürlichen Antikörper in der Lage sind, einen oxidativen Abbau gebundener Substrate, mit Ozon als kurzlebiger Zwischenstufe, einzuleiten. »Die Erkenntnis, dass natürliche Antikörper außer ihrer Bindungsfunktion auch reaktive Eigenschaften besitzen, führt zu einem Paradigmen-



Peter G. Schultz (rechts) wurde am 23. Juni 1956 in Cincinnati, Ohio, geboren. Er studierte Chemie am California Institute of Technology in Pasadena und wechselte 1985 nach einjährigem Postdoktorat am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA, an die University of California in Berkeley. Dort beschäftigte er sich mit katalytischen Antikörpern – gleichzeitig mit und unabhängig von Richard A. Lerner. 1986 wurden die Arbeiten der beiden Wissenschaftler in der gleichen Ausgabe des amerikanischen Forschungsmagazins »Science« veröffentlicht. Seit 1999 arbeiten Lerner und Schultz gemeinsam am Scripps Research Institute. Schultz ist darüber hinaus Direktor des Genomic Institutes der Novartis-Forschung in La Jolla sowie Gründer und Direktor der Firmen Symyx Technologies, Syrrx und Kalypsys. 1995 wurde er vom Staat Kalifornien zum Wissenschaftler des Jahres gewählt.

Richard A. Lerner wurde am 26. August 1938 in Chicago geboren. Er studierte an der Northwestern University Chemie in Chicago und ging 1959 an die Stanford University, um Medizin zu studieren. 1965 trat Lerner eine Stelle als Research Fellow an der Scripps Clinic in La Jolla an; seit 1991 ist er Präsident des Scripps Research Institute. Ebenso wie Peter G. Schultz ist Lerner Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Fachgesellschaften und wurde mit zahlreichen Ehrungen und Preisen ausgezeichnet, darunter dem Wolf-Preis für Chemie in Israel, den er gemeinsam mit Schultz erhielt.

Beide Wissenschaftler (hier mit der Büste von Paul Ehrlich) wurden auch mit dem Alexander von Humboldt-Preis ausgezeichnet – Schultz 1990 und Lerner 1993.

wechsel hinsichtlich der Beurteilung ihrer Rolle im Immunsystem«, so Eigen.

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis wird traditionell an Paul Ehrlichs Geburtstag, dem 14. März, in der Frankfurter Paulskirche verliehen. Die Laudatio hielt in diesem Jahr Manfred Eigen, der 1992 selber mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis ausgezeichnet wurde. Hilmar Kopper, Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung, übergab den Preis in Anwesenheit von Bundespräsident Johannes Rau.

Die Paul Ehrlich-Stiftung ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am

Main e.V. Ehrenpräsident der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist der Bundespräsident, der auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrates und des Kuratoriums beruft. Der Vorsitzende der Vereinigung von Freunden und Förderern ist gleichzeitig Vorsitzender des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung. Dieses Gremium, dem 14 national und international renommierte Wissenschaftler aus fünf Ländern angehören, entscheidet über die Auswahl der Preisträger. Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität ist qua Amt Mitglied des Kuratoriums der Paul Ehrlich-Stiftung. Finanziert wird der Preis je zur Hälfte durch zweckgebundene Spenden von Unternehmen und vom Bundesgesundheitsministerium. ◆

Informationen —
<http://www.scripps.edu/chem/lerner>
 und
<http://www.schultz.scripps.edu>

Die Autorin
Monika Mölders,
 Diplom-Biologin
 und Wissenschaftsjournalistin,
 ist Redakteurin dieses Forschungsmagazins.