

Frederick W. Alt und David G. Schatz werden mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2023 ausgezeichnet

Preisträger haben Wissen über die Entwicklung des Immunsystems auf neue Stufe gehoben

Die Immunologen Frederick W. Alt (73) von der Harvard Medical School und David G. Schatz (64) von der Yale Medical School erhalten den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2023. Das gab der Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung am 20. September bekannt. Die beiden Forscher werden für die Entdeckung von Molekülen und Mechanismen ausgezeichnet, die unser Immunsystem zu der erstaunlichen Leistung befähigen, Milliarden verschiedener Antigene schon beim ersten Kontakt zu erkennen. Die Preise werden am 14. März 2023 um 17 Uhr vom Vorsitzenden des Stiftungsrates der Paul Ehrlich-Stiftung in der Frankfurter Paulskirche verliehen.

Über die Fähigkeit, Antigene abzufangen, verfügen sowohl die von B-Zellen gebildeten Antikörper als auch Strukturen auf der Oberfläche von T-Zellen. Zusammenfassend werden sie als Antigenrezeptoren bezeichnet. Ihre ungeheure Vielfalt ist in erster Linie einer lotterieähnlichen Kombination verschiedener Genbruchstücke zu funktionsfähigen Genen zu verdanken. Das wurde am Beispiel von Antikörpern vor fast 50 Jahren erstmals gezeigt. Die Details dieser somatischen Rekombination blieben aber weitgehend im Dunkeln, bevor Alt und Schatz zunehmend Licht in die Sache brachten. „Das Bild, das wir heute von der Diversifikation von Antigenrezeptoren im Immunsystem von Wirbeltieren haben, ist vor allem den beiden Preisträgern zu verdanken“, erklärt der Vorsitzende des Stiftungsrates, Prof. Dr. Thomas Boehm. „Sie haben unser Wissen über die Entwicklung des Immunsystems auf eine neue Stufe gehoben.“

Antigenrezeptoren sind Proteine, die aus konstanten und variablen Anteilen bestehen. In jedem Antikörper zum Beispiel sind zwei schwere und zwei leichte Ketten zu einem Ypsilon zusammengefügt. Von den variablen Anteilen in den Armen des Ypsilon hängt es ab, welches Antigen der Antikörper erkennen kann. In jeder B-Zelle in unserem Knochenmark reift ein anderer Antikörper heran. Insgesamt kann unser Körper rund zehn Milliarden verschiedene Antikörper bauen, obwohl er nur über rund 20.000 Proteinbaupläne in



Frederick W. Alt ist Charles A. Janeway Professor of Pediatrics und Director of the Program in Cellular and Molecular Medicine am Boston Children's Hospital, Howard Hughes Medical Institute Investigator und Professor of Genetics an der Harvard Medical School.

<https://www.childrenshospital.org/research/labs/alt-laboratory-research>

Form von Genen verfügt. Das gelingt ihm durch Anwendung eines außerordentlich wagemutigen Verfahrens, das das Zerschneiden und Zusammensetzen der Erbinformation DNA auf bestimmten Chromosomen heranreifender Lymphozyten zur Norm macht.

Diese Schnitte vollzieht der von David Schatz und Kollegen entdeckte Enzymkomplex RAG1/2 an vorbestimmten Stellen. Für die Bildung der variablen Anteile schwerer Antikörperketten liegen diese Stellen auf Chromosom 14. Dort flankieren sie relativ weit auseinanderliegende Abschnitte in drei verschiedenen Bereichen, die V (für *variable*), D (für *diversity*) und J (für *joining*) genannt werden. Aus jedem dieser Bereiche schneidet RAG1/2 für jeden Antikörper einen zufälligen Abschnitt heraus. DNA-Reparaturenzyme fügen daraus ein VDJ-Gen für die variable Region einer schweren Kette zusammen. Frederick Alt entdeckte die Reparaturenzyme, deren Zusammenwirken zur Verknüpfung der ausgeschnittenen Abschnitte führt. Im nächsten Schritt der B-Zell-Reifung werden auf vergleichbare Art die leichten Ketten gebildet, allerdings kommt es in diesem Fall nur zu einer VJ-Rekombination.

Die RAG-Enzyme wandern jedoch nicht ziellos durch den Zellkern unreifer Lymphozyten. Im Gegenteil, sie führen die Chroma-



David G. Schatz ist Professor of Molecular Biophysics and Biochemistry an der Yale University and Chairperson of the Department of Immunobiology an der Yale School of Medicine.

https://medicine.yale.edu/profile/david_schatz

tinfiläden, in denen die DNA platzsparend aufgewickelt ist, vorübergehend immer wieder zu V(D)J-Rekombinationszentren zusammen. Dort nehmen sie ein Chromatin-Scanning vor. Dabei zieht eine Chromatinschleife, die mehr als eine Million DNA-Buchstaben lang sein kann, durch das Rekombinationszentrum, so dass weit auseinanderliegende Textabschnitte sicher miteinander verknüpft werden können. Der von Frederick Alt beschriebene loop extrusion-Mechanismus der V(D)J-Rekombination erklärt in eleganter Weise, wie diese Schlaufen entstehen und durch das Rekombinationszentrum hindurchgezogen werden.

Frederick Alt hat weitere entscheidende Beiträge zum Verständnis der Antigenrezeptordiversität geleistet. So gelang es ihm zu zeigen, dass die kombinatorische Vielfalt durch das enzymatische Einfügen sehr kurzer zufälliger DNA-Sequenzen, N-Nukleotide genannt, an den Schnittstellen der zu verknüpfenden Gensegmente um ein Vielfaches gesteigert wird. In B-Zellen wird die Antikörper-Vielfalt durch das Phänomen der somatischen Hypermutation weiter potenziert. Dabei wird die normale Rate von Mutationen, die nur einen DNA-Buchstaben betreffen, in den Regionen der V-Segmente durch ein Enzym millionenfach erhöht. Alt, Schatz und andere zeigten auf, wie das Enzym

seine Arbeit zielgenau verrichtet. Damit schufen sie einen Rahmen zur Lösung der Frage, wie sich B-Zellen die enorme Mutationsfähigkeit von AID für die Antikörperreifung zunutze machen können, ohne Gefahr zu laufen, dabei tumorauslösende Mutationen zu erleiden.

Ohne den Rekombinations-aktivierenden Enzymkomplex RAG1/2 ist die Diversifikation von Antigenrezeptoren unmöglich, die Reifung der Lymphozyten gestört und ein schwerer Immundefekt die Folge. Umso bemerkenswerter ist es, dass RAG1/2 ursprünglich offenbar ein springendes Gen war – ein Transposon. Das sind eigennützige DNA-Parasiten, die sich irgendwann in unser Genom eingeschlichen haben und dort von einer Stelle zu einer anderen gelangen können. Aufgrund ihrer unkontrollierten Verteilung können sie in die Entstehung von Krankheiten involviert sein. RAG1/2 stammt nach den Erkenntnissen von David Schatz von einem Transposon ab, das alle kiefertragenden Wirbeltiere, zu denen wir Menschen gehören, sehr früh in der Evolution zu ihren eigenen Zwecken gezähmt haben. Damit es nicht weiterspringen kann, mussten sie es fixieren. Welche biochemischen Mechanismen sie dafür anwandten, hat Schatz gezeigt. Außerdem konnte er in strukturellen Studien den Akt der Transposition über mehrere Stufen nachvollziehen. Damit eröffnet er der Wissenschaft einen faszinierenden Blick zurück auf einen revolutionären Vorgang am Beginn der Wirbeltier-Evolution: die Ausbildung des adaptiven Immunsystems zusätzlich zu der schon bestehenden angeborenen Immunität. An diesen Blick der Grundlagenforschung anknüpfend, wird die translationale Forschung neue therapeutische Perspektiven für Krankheiten erschließen können, bei denen unser Immunsystem eine entscheidende Rolle spielt. **Joachim Pietzsch**

Fortsetzung von Seite 12

die Elektronen dann zum nächstgelegenen CO₂-Molekül transportiert und an dieses weitergegeben. Unter dem Einfluss des vierten Moduls entstehe daraus schließlich Ameisensäure (HCOOH).

„Die beiden Teilreaktionen, die an dem ersten und an dem vierten Modul ablaufen, werden also entkoppelt. Sie müssen nicht mehr gleichzeitig stattfinden, weil die Elektronen in dem Nanodraht gewissermaßen zwischengespeichert werden“, erläutert Müller. Das entspreche gerade der Situation, die acetogene Bakterien in den Natur vorfinden: Wenn sie auf eine Blase mit Wasserstoff trafen, könnten sie diesen „verdauen“ und

die freigesetzten Elektronen so lange in dem Faden zwischenspeichern, bis ein CO₂-Molekül verfügbar sei – genau das sei aber nicht ständig der Fall, sagt Müller; der Draht stelle also einen ökologischen Vorteil dar, weil die Bakterien mit seiner Hilfe ihre Stoffwechselprozesse (H₂-Spaltung, Ameisensäurebildung) an die herrschenden Umweltbedingungen anpassen könnten.

Bündel von Enzym-Fäden

Zusammen mit Zellstruktur-Biologen aus Basel habe sein Team außerdem herausgefunden, sagt Müller, dass Hunderte der Filamente umeinander gewunden sind und eine

ringförmige Struktur bilden, die in der Membran der Bakterienzellen verankert ist. „Die Bildung der Filamente und darüber hinaus ihre Bündelung erhöhen ihre Konzentration in der Bakterienzelle ganz beträchtlich“, erläutert er, „damit sind die Bakterien noch besser an geringe oder schwankende Wasserstoffkonzentrationen in ihrer Umgebung angepasst.“

Weil sie inzwischen herausgefunden haben, wie die Bildung von Ameisensäure durch die HDCR abläuft (wenn auch noch nicht in allen Details), können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Volker Müller daran gehen, diesen Prozess zu opti-

mieren. „Zum Beispiel, indem wir die HDCR-Module austauschen, so dass sich die Bakterien nicht mehr von Wasserstoff, sondern zum Beispiel von Kohlenmonoxid ernähren“, sagt er. „Oder indem wir versuchen, das HDCR stabiler zu machen – weniger empfindlich gegenüber Sauerstoff. Oder indem wir einen synthetischen Nanodraht herstellen, mit dem wir Kohlendioxid aus der Atmosphäre einfangen können.“ Mit dem Bioreaktor, den sein (ehemaliger) Doktorand entwickelt hat, ist das, wie gesagt, noch nicht möglich. **Stefanie Hense**