

Der Vorsitzende des Stiftungsrates

presse-info • presse-info • presse-info • presse-info • presse-info

Frankfurt am Main, den 10. Februar 2003

Katalytische Antikörper vereinen in sich die Eigenschaften von Antikörpern und Enzymen

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2003 geht an die Immunologen Richard A. Lerner und Peter G. Schultz

FRANKFURT. Die Immunologen **Prof. Dr. Richard A. Lerner** (64) und **Prof. Dr. Peter G. Schultz** (46), beide Scripps Research Institute, La Jolla, USA, erhalten den mit insgesamt 65.000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2003 für ihre Leistungen bei der Entwicklung von katalytischen Antikörpern. Dies beschloss der wissenschaftliche Stiftungsrat der Paul Ehrlich-Stiftung; in der Begründung heißt es: „Richard A. Lerner und Peter G. Schultz erhalten den Preis für den Nachweis, dass die vom Immunsystem erzeugten Antikörper als enzymähnliche Reaktionsvermittler an beliebige chemische Funktionen adaptiert werden können. Eine große Zahl enzymartiger Reaktionsmechanismen konnte auf die Weise im Detail aufgeklärt werden.“ Die Auszeichnung, die am 14. März 2003 in der Frankfurter Paulskirche in Anwesenheit von Bundespräsident Johannes Rau verliehen wird, gehört zu den höchsten und international renommiertesten Preisen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden.

Katalytische Antikörper bilden eine neue Gruppe von Molekülen. Sie 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 beiden Proteinklassen miteinander zu kombinieren: Die beiden gelernten Chemiker 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 Konfigurationen 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.

Mit immunologischen Methoden stellten Lerner und Schultz Antikörper gegen Phosphat- und Phosphonat-Moleküle her, die in ihrer räumlichen Anordnung den aktivierten Übergangszuständen ähneln, die zum Beispiel bei der Ester-Hydrolyse entstehen. Die neuen Antikörper waren spezifisch gegen den Übergangszustand gerichtet, stabilisierten diesen und beschleunigten dadurch die Reaktion – und zwar zum Teil erheblich: Lerner entwickelte zum Beispiel mit Hilfe eines tetraedisch gebauten Analogons, das an ein Trägermolekül gebunden einer Maus injiziert wurde, einen Antikörper gegen das Intermediat, ebenfalls ein Tetraeder, das bei der Ester-Hydrolyse entsteht. Mit Hilfe dieses katalytischen Antikörpers fand die Reaktion 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 auch 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. Insbesondere 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. Dr. h.c. mult. 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 Paradigmenwechsel hinsichtlich der Beurteilung ihrer Rolle im Immunsystem“, sagt Manfred Eigen.

Der Paul Ehrlich-Preis

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis wird traditionell an Paul Ehrlichs Geburtstag, dem 14. März, in der Frankfurter Paulskirche verliehen. Die Laudatio hält in diesem Jahr der Nobelpreisträger Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Manfred Eigen, der 1992 selber mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis ausgezeichnet wurde.

Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt (SPD) und der Vorsitzende des Stiftungsrates, Hilmar Kopper, werden die Auszeichnung übergeben.

Die Paul Ehrlich-Stiftung

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.

Weitere Informationen

Am 13. März findet um 14 Uhr eine **Pressekonferenz** mit den beiden Preisträgern statt, zu der Sie in Kürze eine Einladung erhalten.

Lebenslauf und Publikationsliste des Preisträgers erhalten Sie in der Pressestelle der Universität Frankfurt (Telefon: 069/798-23266, Telefax: 069/798-28530, E-mail: Moelders@ltg.uni-frankfurt.de). Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage des Scripps Research Institutes in La Jolla: <http://www.scripps.edu/chem/lerner> und <http://www.schultz.scripps.edu>

