



Mit der Kraft der Evolution

Die Kraft der Evolution zeigt sich in der Vielfalt des Lebens. Frances H. Arnold, George P. Smith und Sir Gregory P. Winter erhielten den Nobelpreis für Chemie 2018, weil sie die Evolution in die Hand genommen und für Ziele verwendet haben, die der Menschheit größtmöglichen Nutzen bringen. Mithilfe gerichteter Evolution erzeugte Enzyme dienen neben zahlreichen anderen Zwecken der Herstellung von Biokraftstoffen und Arzneimitteln. Antikörper, die nach einem als Phagen-Display bezeichneten Verfahren entwickelt werden, bekämpfen Autoimmunerkrankungen und können in bestimmten Fällen sogar metastasierende Krebserkrankungen heilen.

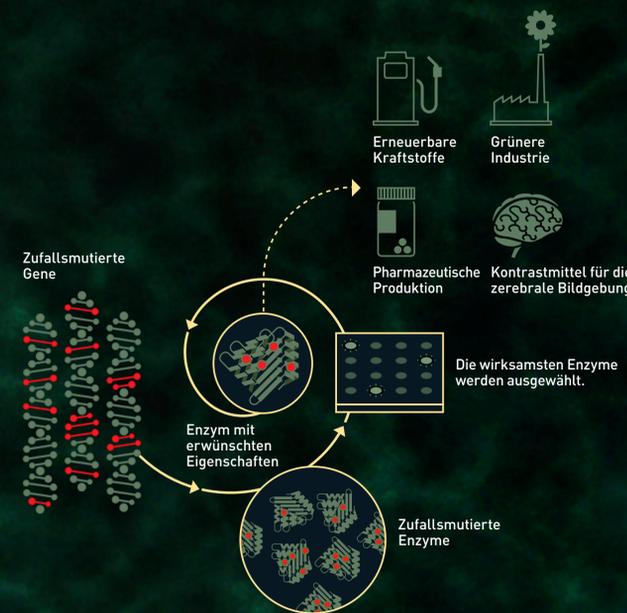
Seit dem Erwachen des Lebens vor rund 3,7 Milliarden Jahren wurde beinahe jeder Ort auf der Erde mit unterschiedlichen Organismen besiedelt. Das Leben breitete sich auf heißen Quellen, in den Tiefen des Ozeans und in trockenen Wüsten aus – und das alles, weil die Evolution zahlreiche chemische Probleme löste. Die chemischen Werkzeuge des Lebens – die Proteine – wurden optimiert, verändert und erneuert. Die Chemie geriet immer komplexer und führte zur Entstehung neuer Organismen und damit zur fantastischen Vielfalt des Lebens, wie sie heute existiert.

Da Proteine Meister chemischer Prozesse sind, wendeten Forscher unterschiedliche Methoden an, um sie zu verändern, mit dem Ziel, die Probleme der Menschheit zu lösen. Doch Proteine sind komplex, und die Intelligenz des Menschen ist begrenzt. Einen ersten Erfolg erzielten die Chemienobelpreisträger von 2018, als sie begannen, die Evolution zu imitieren. Indem sie sich ihre Prinzipien – genetische Zufallsmutationen und Selektion – zunutze machten, revolutionierten sie die Chemie sowie die Entwicklung von Arzneimitteln.

Frances H. Arnold
Geboren 1956 in Pittsburgh, USA. Linus-Pauling-Professorin für Chemie-Ingenieurwesen, Bio-Ingenieurwesen und Biochemie am California Institute of Technology, Pasadena, USA.

George P. Smith
Geboren 1941 in Norwalk, USA. Professor Emeritus für Biowissenschaften an der Universität von Missouri, Columbia, USA.

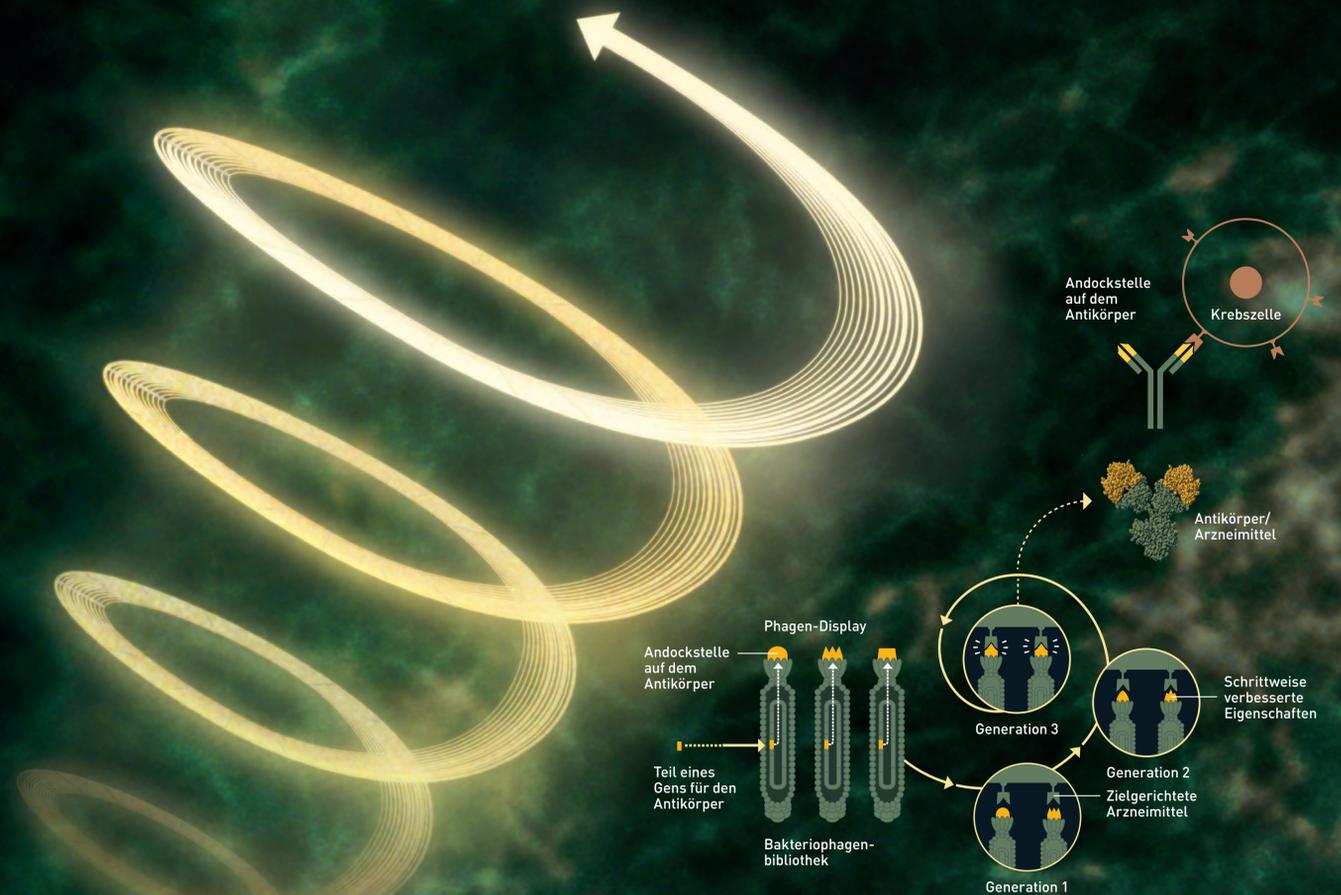
Sir Gregory P. Winter
Geboren 1951 in Leicester, Vereinigtes Königreich. Emeritierter Forschungsleiter am Laboratory of Molecular Biology des MRC, Cambridge, Vereinigtes Königreich.



Arnolds spielt mit der Evolution

1993 gelang Frances Arnold die erste gerichtete Evolution von Enzymen (Proteinen, die chemische Reaktionen katalysieren). Sie führte Genmutationen durch und baute eine Bibliothek zufallsmutierter Enzyme auf. Daraus wählte sie diejenigen Enzyme aus, die eine chemische Reaktion am effektivsten katalysieren. Anschließend wiederholte sie den Vorgang, was eine schrittweise Verbesserung des Enzyms zur Folge hatte.

Frances Arnold erzeugte mit Hilfe der gerichteten Evolution Enzyme, die u.a. als Kontrastmittel bei der zerebralen Bildgebung dienen, erneuerbare Kraftstoffe für einen grüneren Transportsektor liefern sowie korrosive Säuren und toxische Schwermetalle bei der Arzneimittelherstellung und anderen chemischen Herstellungsprozessen ersetzen.



Smith und das bakterielle Virus

1985 entwickelte George Smith ein elegantes Verfahren, das sogenannte Phagen-Display, bei dem Bakteriophagen – das sind Viren, die Bakterien als Wirtszellen gebrauchen – zur Herstellung neuer Proteine genutzt werden. Ein Bakteriophage besitzt eine Proteinkapsel, die das die Kapsel codierende genetische Material umschließt. Smith schleuste das Gen für ein Fremdprotein in das Gen für das Phagenkapselprotein ein, was zur Folge hatte, dass das Fremdprotein auf der Oberfläche des Phagen ausgebildet wurde. Die Stärke des Phagen-Displays liegt darin, dass dabei eine physische Verbindung zwischen einem Protein und seinem Gen hergestellt wird.

Winter entwickelt zielgerichtete Arzneimittel

Anfang der 1990er Jahre begann Winter das Phagen-Display für die gerichtete Evolution von Antikörpern zu nutzen. Die von ihm aufgebaute Bibliothek umfasste Phagen mit Millionen unterschiedlicher Arten von Antikörpern auf ihrer Oberfläche. Unter Einsatz eines Proteins als „Angelhaken“ fing er Phagen ein, deren Antikörper sich an das Protein hefteten. Anschließend optimierte er durch Erzeugung weiterer Zufallsmutationen und die Durchführung zahlreicher weiterer Zyklen der gerichteten Evolution die Präzision der Antikörper.

Unter Nutzung des Phagen-Displays begann Winter mit der Entwicklung von Antikörpern, die als Arzneimittel fungieren können. Das erste Antikörper-Medikament, Adalimumab, wurde 2002 zugelassen und dient der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen. Seitdem wurden mit Hilfe des Phagen-Displays Antikörper hergestellt, die Toxine neutralisieren, Autoimmunerkrankungen bekämpfen und sogar metastasierende Krebserkrankungen heilen können.

Foto: Portrait von Frances Arnold: Gabriel; Portrait von George Smith: Michael Galan/USC Photo; Portrait von Sir Gregory Winter: Graham Cooper/Agos