

Manfred T. Reetz

Geburtstag:	13. August 1943
Nationalität:	Deutscher
Stellung:	Direktor am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Werdegang:	1961 High school Diploma in St. Louis, Missouri (USA) 1965 Bachelor, Washington University, St. Louis 1965–1967 Master, University of Michigan, Ann Arbor 1967–1969 Promotion bei Ulrich Schöllkopf „Synthese und Photolyse von Brom- und Joddi-azoessigsäureethylester“, Universität Göttingen 1971–1972 Postdoktorat bei Reinhard W. Hoffmann, Universität Marburg
Preise:	1976 Dozentenstipendium des FCI; 1977 Jacobus van't Hoff-Auszeichnung (Niederlande); 1986 Otto-Bayer-Preis; 1989 Leibniz-Preis der DFG; 1997 Fluka-Preis „Reagenz des Jahres“; 1997 Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina; 2000 Nagoya Gold Medal of Organic Chemistry (Japan); 2003 Hans Herloff Inhoffen-Medaille; 2003 Centenary Lecture Award (UK); 2005 Cliff S. Hamilton Award (USA); 2005 Karl-Ziegler-Preis der GdCh; 2006 Ernst Hellmut Vits-Preis; 2006 Prelog-Medaille (Schweiz); 2008 Ruhr-Preis (Mülheim); 2009 Yamada-Koga-Preis (Japan); 2009 Arthur C. Cope Award der ACS
Forschung:	Schwerpunkt ist die Biokatalyse. In den 90er Jahren haben wir einen neuen Ansatz in der asymmetrischen Katalyse vorgeschlagen und in einer Modellstudie experimentell erstmals umgesetzt, nämlich die gerichtete Evolution enantioselektiver Enzyme als Katalysatoren in der organischen Chemie. Das Darwinistische Konzept beruht auf sich wiederholenden Zyklen von Gen-Mutagenese, Expression und Hochdurchsatz- <i>ee</i> -Screening. Gegenwärtig fokussieren wir auf Methodenentwicklung mit dem Ziel, das Verfahren effizienter und daher „schneller“ zu gestalten. Dies bedeutet die Entwicklung von besseren Methoden zum Durchsuchen des Protein-Sequenzraumes. Aus unseren Arbeiten ergeben sich zwei Schlussfolgerungen: Im Zuge mechanistischer Untersuchungen zur Identifizierung der Ursachen für erhöhte Enantioselektivität und Thermostabilität der evolvierten Enzym-Mutanten vertiefen wir auch unser Verständnis der Wirkungsweise von Enzymen im Allgemeinen. Ferner erlauben unsere Studien, Voraussagen über die potenzielle Substratbreite einer gegebenen Enzym-Mutante zu machen, die ursprünglich für ein einziges Substrat evolviert wurde. Dies ist von großer Bedeutung für die Zukunft des Gebiets.
Hobbys:	Tennis, klassische Musik



M. T. Reetz

Der auf dieser Seite vorgestellte Autor veröffentlichte kürzlich seinen **25. Beitrag** seit 2000 in der *Angewandten Chemie*:

„Einzelzellbasierte Hochdurchsatz-Durchmusterung zur Identifizierung enantioselektiver hydrolytischer Enzyme“: S. Becker, H. Höbenreich, A. Vogel, J. Knorr, S. Wilhelm, F. Rosenau, K.-E. Jaeger, M. T. Reetz, H. Kolmar, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5163–5166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5085–5088.

Der wichtigste wissenschaftliche Fortschritt der letzten 100 Jahre war...die Entwicklung von Antibiotika.

Mit achtzehn wollte ich...Chemiker werden.

Mein Lieblingsfach in der Schule war...Tennis.

Morgens nach dem Aufstehen...freue ich mich auf einen neuen Tag!

Das größte Problem, dem Wissenschaftler gegenüberstehen, ist...die Schwierigkeit, die Bedeutung unserer Tätigkeit der Öffentlichkeit klar zu machen.

Die Publikation, die ich am meisten bewundere, ist...die Arbeit von Emil Fischer über das Schloss-Schlüssel-Prinzip.

Drei Personen der Wissenschaftsgeschichte, mit denen ich einen geselligen Abend verbringen würde, sind...Max Planck, Otto Hahn und Lise Meitner.

Ich bin Chemiker geworden, weil...es ein wunderschönes Hobby ist.

Die in der Zukunft wichtigste Anwendung meiner Forschung...sind ökologisch und ökonomisch sinnvolle Enzym-katalysierte asymmetrische Stoffumwandlungen auf breiter Basis, die komplementär sind zu herkömmlichen Verfahren.

Mein erstes Experiment war...als 14-Jähriger zu beobachten, wie unsere beiden Hunde reagieren, wenn ich ihre Futternäpfe austausche.

Wenn ich kein Wissenschaftler wäre, wäre ich...ein mittelmäßiger Tennisspieler.

Meine bislang spannendste Entdeckung war...die gerichtete Evolution enantioselektiver Enzyme als Katalysatoren in der organischen Synthese.

Das Spannendste an meiner Forschung ist...die Tatsache, dass unser Darwinistischer Ansatz ein neues Konzept auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse darstellt, welches eine völlig andere Denkweise beinhaltet als bislang in der Chemie üblich.

In meiner Freizeit...habe ich gelernt, über Dinge außerhalb der Chemie nachzudenken.

**>>> siehe nächste Seite:
Interview**

Wie unterscheidet sich die chemische Forschung heute von der zu Beginn Ihrer Laufbahn?

Die analytischen Methoden haben sich seit den frühen 70er Jahren dramatisch gewandelt, sodass heute Experimente geplant und durchgeführt werden können, die noch vor drei oder vier Dekaden undenkbar waren. NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie sind zwei prominente Beispiele, aber auch die moderne GC und HPLC sind heute nicht mehr wegzudenken! Ohne diese Errungenschaften wären viele Fortschritte auf den Gebieten der organischen Chemie und chemischen Biologie nicht möglich.

Hat sich Ihre Einstellung zur Veröffentlichung von Ergebnissen seit Beginn Ihrer Karriere geändert?

Nein, ich versuche nach wie vor nur die besten Ergebnisse in den „Top-Zeitschriften“ zu publizieren. Jedoch sind Veröffentlichungen in anderen oder in spezialisierten Zeitschriften ebenfalls wichtig, denn auch sie tragen zum Fortschritt bei. Ferner sollten Originalbeiträge („full papers“) mit allen experimentellen Details regelmäßig publiziert werden, insbesondere wenn es sich um neue Techniken oder Vorschriften handelt.

Was glauben Sie hält die Zukunft für Ihr Forschungsgebiet bereit?

Ich bin davon überzeugt, dass Biokatalyse, so wie sie schon heute praktiziert wird, in der synthetischen organischen Chemie, in der synthetischen Biologie – und allgemein in der Biotechnologie – eine große Zukunft hat, sonst würde ich auf dem Gebiet der gerichteten Evolution nicht forschen. Unsere Bemühungen tragen dazu bei, die herkömmlichen Grenzen der Biokatalyse zu sprengen, nämlich: 1) Viele für den praktizierenden Chemiker interessante Substrate werden von den in der Natur vorkommenden Enzymen erst gar nicht akzeptiert oder umgesetzt. 2) Die Enantioselektivität ist unzureichend für eine echte Anwendung. 3) Die Enantioselektivität mag hoch sein, aber das falsche Enantiomer wird gebildet. 4) Das Enzym zeigt zwar hohe Aktivität und Selektivität, es ist aber so thermolabil, dass eine praktische Anwendung ausscheidet. Seit unserer ersten Arbeit in der *Angewandten Chemie* im Jahre 1997 haben wir und andere Arbeitskreise an Universitäten und in der Industrie den Darwinistischen Ansatz zur Enzym-Optimierung weiter entwickelt, um die obigen vier Nachteile der klassischen Biokatalyse zu beheben. Mithilfe der gelenkten Evolution lassen sich auch weitere Probleme lösen, z.B. die Aufhebung möglicher Produkt-Inhibierung, die Eliminierung unerwünschter Nebenprodukte und die Erhöhung der Zeit-Raum-Ausbeute unter Prozessbedingungen.

Es ist zu hoffen, dass diese und zukünftige Fortschritte auf diesem noch jungen Forschungsgebiet dazu beitragen werden, einige der ungelö-

ten Probleme der synthetischen organischen Chemie zu lösen, z.B. bestimmte selektive Partial-oxidationen, regio- und stereoselektive C-H-Aktivierungen und selektive Glykosylierungen im Zuge der Synthese komplexer Oligosaccharide ohne Inanspruchnahme von Schutzgruppentechniken. Deshalb können wir davon ausgehen, dass sich auch in Zukunft die Biokatalyse weiter entfalten wird, so wie auch die Übergangsmetallkatalyse und Organokatalyse.

Ein Zweig der synthetischen Biologie, das sogenannte „pathway engineering“, entwickelt sich gegenwärtig als hoch interessante Ergänzung der herkömmlichen Naturstoffsynthese. In Zukunft könnte dabei das Konzept der gerichteten Evolution stereoselektiver Enzyme eine interessante Rolle spielen, vielleicht ließen sich die komplexen Abläufe in der Zelle als Fabrik für die Herstellung chiraler Wirkstoffe gezielt stereochemisch steuern. Chemiker und Molekularbiologen sollten bei diesem faszinierenden Unterfangen zusammenarbeiten.

Haben Sie den Schwerpunkt Ihrer Forschung während Ihres Werdegangs verlagert und wenn ja warum?

Ich habe die Richtung unserer Forschung im Schnitt alle 8-10 Jahre geändert (nicht immer mit Erfolg!). Die einzige Ausnahme bilden unsere Arbeiten auf dem Gebiet der gelenkten Evolution, die wir im Jahre 1995 begonnen haben und die wir heute als einzigen Schwerpunkt bearbeiten. Ich finde es intellektuell anregend, grundsätzlich neuen Fragestellungen nachzugehen. Dies möge jedoch kein allgemeines Rezept sein, jeder muss seinen eigenen Weg gehen!

Was hat Sie am stärksten beeinflusst/motiviert?

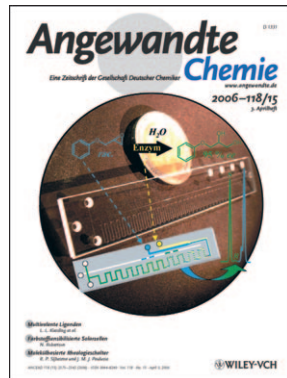
Es ist wohl so wie bei allen anderen Wissenschaftlern, nämlich die Freude beim Betreten unbekannten Terrains in der Hoffnung, einen Beitrag zur Erkenntniserweiterung zu leisten. Dies bedeutet, dass man als erster durch das Ziel gehen muss!

Welchen Rat würden Sie dem talentierten wissenschaftlichen Nachwuchs geben?

Weiter so!

Was ist das Geheimnis, so viele erstklassige Arbeiten produziert zu haben?

Ich weiß nicht, ob das ein Geheimnis ist. Alle guten Wissenschaftler müssen dazu befähigt sein, exzellente Mitarbeiter anzuziehen und eine stimulierende Arbeitsatmosphäre aufrecht zu erhalten. Dies kann verschiedentlich erreicht werden. Ich persönlich glaube, dass die Freude an der Forschung ausschlaggebend ist. Gute Veröffentlichungen (neben den einhergehenden Misserfolgen!) werden sich schon einstellen.



M. T. Reetz war auf dem Titelbild der *Angewandten Chemie* vertreten:

„Einzelzellbasierte Hochdurchsatz-Durchmusterung zur Identifizierung enantioselektiver hydrolytischer Enzyme“: S. Becker, H. Höbenreich, A. Vogel, J. Knorr, S. Wilhelm, F. Rosenau, K.-E. Jaeger, M. T. Reetz, H. Kolmar, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5163–5166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5085–5088.

Meine fünf Top-Paper:

1. „Erzeugung enantioselektiver Biokatalysatoren für die Organische Chemie durch In-vitro-Evolution“: M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2961–2963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2830–2832.

Dies war unsere erste Arbeit über die gerichtete Evolution enantioselektiver Enzyme, obgleich zu jenem frühen Zeitpunkt lediglich „proof-of-principle“ am Beispiel einer Lipase-katalysierten hydrolytischen kinetischen Racematspaltung möglich war. Zum ersten Mal wurde gezeigt, dass mehrere konsekutive Zyklen von Gen-Mutagenese/Expression/ee-Screening zu einem „evolutionären Druck“ führen, der die Enantioselektivität stufenweise ansteigen lässt.

2. „Controlling the Enantioselectivity of Enzymes by Directed Evolution: Practical and Theoretical Ramifications“: M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5716–5722.

In dieser Studie analysierten und evaluierten wir die von uns und anderen Arbeitskreisen bis zum Jahre 2004 entwickelten Strategien zur genetischen Steuerung der Enzym-Enantioselektivität und konnten somit Richtlinien für das damalige optimale Vorgehen aufstellen. Beleuchtet wurde auch das von uns im Jahre 2002 vorgeschlagene Konzept der gerichteten Evolution von Hybridkatalysatoren (Katalysatoren bestehend aus Ligand-Übergangsmetall-Einheiten verankert in thermostabilen Proteinen).

3. „Directed Evolution of Enantioselective Enzymes: Iterative Cycles of CASTing for Probing Protein-Se-

quence Space“: M. T. Reetz, L.-W. Wang, M. Bocola, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1258–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1236–1241.

Hier wurde ein neues und ungewöhnlich effizientes Verfahren auf dem Gebiet der gerichteten Evolution vorgestellt, nämlich die iterative Sättigungsmutagenese zur Steuerung der Enzym-Enantioselektivität. Dieser Ansatz führt zu einer drastischen Senkung des Screening-Aufwands und erlaubt somit „rasche“ gerichtete Evolution.

4. „Iterative Saturation Mutagenesis on the Basis of B Factors as a Strategy for Increasing Protein Thermostability“: M. T. Reetz, J. D. Carballeira, A. Vogel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7909–7915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7745–7751.

Diese Arbeit ist deshalb wichtig, weil wir zeigen konnten, dass iterative Sättigungsmutagenese auch bei der Erhöhung der Thermostabilität außerordentlich wirksam ist. Die beiden Formen der iterativen Sättigungsmutagenese erfordern Strukturdaten, wodurch auch die Grenze der Methode sichtbar wird.

5. „Addressing the Numbers Problem in Directed Evolution“: M. T. Reetz, D. Kahakeaw, R. Lohmer, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1797–1804.

Wir beschreiben hier eine weitere Methode zur deutlichen Steigerung der Effizienz der gerichteten Evolution. Die Struktur- und Bioinformatik-basierte Verwendung eines reduzierten Aminosäure-Alphabets bedeutet ein weiteres nützliches Instrument für schnelle Evolution im Reagenzglas.

DOI: 10.1002/ange.200901662