



H. Kessler

Horst Kessler gehörte 1996–2005 dem Kuratorium der Angewandten Chemie an – 2000–2003 als dessen Vorsitzender. Er hat seit dem Jahr 2000 mehr als 25 Beiträge in der Angewandten Chemie veröffentlicht; seine neueste Arbeit ist:

„Kleine Ursache, große Wirkung: Modifikation der Guanidiniumgruppe im RGD-Motiv reguliert die Integrinsubtypselektivität“: T. G. Kapp, M. Fottner, O. V. Maltsev, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1540; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 1564.

Horst Kessler

Geburtstag:

5. April 1940

Stellung:

Carl von Linde Senior Fellow am Institute for Advanced Study, Technische Universität München

E-Mail:

kessler@tum.de

Homepage:

<http://www.org.chemie.tu-muenchen.de/akkessler>

Werdegang:

1958–1963 Chiemestudium an den Universitäten Leipzig und Tübingen

1966 Promotion bei Eugen Müller, Universität Tübingen

1969 Habilitation, Universität Tübingen

Preise:

1986 Otto-Bayer-Preis; **1988** Max-Bergmann-Medaille; **1996** Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften; **1997** Emil-Fischer-Medaille; **2001** Max-Planck-Forschungspreis; **2002** Vincent-Du-Vigneaud-Preis; **2002** Mitglied der Deutschen Akademie der Wissenschaften Leopoldina; **2002** Inhoffen-Medaille; **2003** Philip-Morris-Forschungspreis; **2005** Burckhardt-Helferich-Preis; **2008** Josef-Rudinger-Preis; **2012** Akabori-Gedächtnispreis; **2013** Meienhofer-Preis; **2015** Merrifield-Preis

Forschung:

Medizinische Chemie: rationales Design und kombinatorische Entwicklung von Inhibitoren der Protein-Protein-Wechselwirkung mit dem Ziel hoch aktiver und selektiver Liganden für medizinische Anwendungen und biophysikalische Studien. Biomaterialien: Oberflächenbeschichtungen von Implantaten mit Rezeptor-selektiven Liganden zur Verstärkung der Zelladhäsion werden zur Stimulation der Integration in Knochen genutzt. Radiodiagnose und -therapie: Integrinsubtyp-spezifische radiomarkierte Liganden werden für die Tumordiagnostik und -therapie entwickelt.

Hobbies:

Wandern, klassische Musik (einschließlich moderner Klassik), Theater, Reisen

Mein Lieblingsautor ist Philip Roth.

Mein Lieblingsort auf der Welt ist ein japanischer Garten in Kyoto, z. B. am Silbernen Pavillon.

Wenn ich kein Wissenschaftler wäre, wäre ich ein guter Ehemann. :-)

Mein Lieblingsgericht sind Thüringer Klöße mit Gänsebraten.

Mein Lieblingsmusikstück ist Beethovens Klaviersonate Nr. 32, Opus 111.

Mein Lieblingszitat ist: „So mancher meint, ein gutes Herz zu haben, und hat nur schwache Nerven“ (Marie von Ebner-Eschenbach).

Der wichtigste wissenschaftliche Fortschritt der letzten 100 Jahre war die Entwicklung physikalischer Methoden zum Studium von Molekülen.

Meine liebste Art, wissenschaftlich zu arbeiten, ist interdisziplinäres Arbeiten.

Die aktuell größte Herausforderung für Wissenschaftler ist die moderne Tendenz, Qualität durch eine einzige Zahl (z. B. den h-Faktor) auszudrücken oder alles in Superlativen zu benennen.

Der Nachteil meines Jobs ist, dass zu viel Zeit für Verwaltung und ständige Evaluierungen verwendet wird.

Nach was ich in einer Publikation als Erstes schaue, sind die Abbildungen und Zitate (nicht unbedingt nur die meiner Publikationen).

Meine größte Leistung bisher war, ein Institut zu etablieren, an dem exzellente und kreative Wissenschaftler zusammenarbeiten.

Meine größte Motivation ist, wissenschaftliche Fragen zu beantworten und mit der Chemie Probleme auf anderen Gebieten anzugehen.

Wie hat sich Ihre Herangehensweise an die chemische Forschung seit Beginn Ihrer Karriere geändert?

Mein Hauptarbeitsgebiet hat sich mehrfach geändert: Begonnen habe ich mit organischer Synthese, untersuchte aber dann intramolekulare Beweglichkeit mithilfe der NMR-Spektroskopie, um so Energiebarrieren zu bestimmen. Später begann ich, die Konformation (cyclischer) Peptide NMRspektroskopisch zu bestimmen. Dazu nutzten wir modernste NMR-Techniken und entwickelten nach Bedarf auch neue Pulssequenzen. Das nächste Thema war das Design biologisch aktiver, konformativ eingeschränkter Peptide und Peptidmimetika – auch unter Verwendung von D-Aminosäuren, Zuckeraminosäuren und der N-Methylierung der Amidbindungen zur Steuerung der Stereochemie und biologischen Aktivität. Dabei begannen wir immer mit methodischen Entwicklungen und

wendeten sie dann auf praktische Probleme an. In der letzten Zeit standen medizinische Anwendungen wie die molekulare Bildgebung mit Rezeptor-subtyp-spezifischen Liganden zur Krebserkennung in Tieren und im Menschen im Vordergrund. Verbindungen zur Stimulation der Zelladhäsion wurden zur Verbesserung von Biomaterialien und für biophysikalische Untersuchungen genutzt. All das erfordert eine intensive Zusammenarbeit mit Medizinern und Biophysikern.

Welchen Rat würden Sie vielversprechenden Nachwuchsforchern geben?

Ein Wissenschaftler sollte nicht sein ganzes Leben einem einzigen Forschungsthema widmen. Wenn er den Eindruck hat, dass die meisten Prinzipien bereits entdeckt sind, sollte er das Thema wechseln. Die Zusammenarbeit mit ausgezeichneten Wissenschaftlern hilft bei einem solchem Wechsel.

Meine fünf Top-Paper:

1. „Nachweis gehinderter Rotationen und Inversionen durch NMR-Spektroskopie“: H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 219; *Angew. Chem.* 1970, 82, 237.

Damals hatten wir und andere gerade Barrieren für Rotationen oder Umwandlungen durch Inversion oder Ringinversion zwischen 5 und 25 kcal mol⁻¹ entdeckt. Substituenteneffekte und stereochemische Argumente wurden zur Aufklärung mechanistischer Details der intramolekularen Beweglichkeit benutzt. Auch gelang es, Barrieren für Ionenrekombinationen und/oder für orbitalgesteuerte Umwandlungen zu bestimmen.

2. „Konformation und biologische Wirkung von cyclischen Peptiden“: H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512; *Angew. Chem.* **1982**, 94, 509.

Die Cyclisierung wurde als Mittel eingeführt, um die bioaktiven Konformationen flexibler Moleküle (Peptide) zu bestimmen. Wenn die 3D-Struktur des cyclisierten Liganden mit der bioaktiven Konformation übereinstimmt, beobachtet man Superaktivität, höhere Selektivität für Rezeptorsubtypen und bessere metabolische Stabilität. Dagegen bedeutet ein Verlust an Affinität, dass sich die Konformation des Liganden durch die Cyclisierung ungünstig ändert. Ein systematischer Einsatz von D-Aminosäuren wurde zur Konformationseinstellung empfohlen.

3. „Stereoisomere Peptid-Bibliotheken und Peptidmimetika zum Design von selektiven Inhibitoren des $\alpha_1\beta_3$ -Integrins für eine neuartige Krebstherapie“: R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1374; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1440.

Mithilfe des „räumlichen Screenings“ wurde der erste hoch aktive Ligand für das $\alpha_1\beta_3$ -Integrin erhalten. Seine Struktur wurde durch peptidmimetische Variationen verändert, was schließlich zu Cilengitide (c(RGDfNMeVal)) führte, das von Merck als Arzneimittelkandidat weiterentwickelt wurde. Dieser Kurzaufsatz fasst den damaligen Stand der Integrin-Inhibition zusammen.

4. „Eine Zuckeraminosäure als neues Peptidmimetikum“: E. Graf von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 687; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 684.

Die Modifikation von Zuckerresten durch die Einführung einer Amino- und einer Carboxygruppe lieferte neue zuckerbasierte Aminosäuren, die später als stereochemisch gesteuerte Gerüste für bioaktive Peptidmimetika genutzt wurden, um z.B. den hydrophilen Charakter von hydrophoben Peptiden zu verbessern.

5. „A highly conserved spider silk domain acts as a molecular switch that controls fibre assembly“: F. Hagn, L. Eisoldt, J. G. Hardy, C. Vendrely, M. Coles, T. Scheibel, H. Kessler, *Nature* **2010**, 465, 239.

Diese Arbeit ist eine von mehreren zur Bestimmung der Struktur und Funktion von Proteinen durch NMR-Spektroskopie. Eine doppelte Salzbrücke wurde in der C-terminalen Domäne des langen Spinnenseidenproteins („Spidroin“) identifiziert, die in allen Webspinnen hoch konserviert ist. Die Brücke reguliert das Umschalten von der micellaren Speicherform in den hochaggregierten Spinnenseidenfaden als Reaktion auf die Änderung von pH-Wert und Salzkonzentration auf dem Weg von der Seiden- zur Spindrüse.



Die Forschung von H. Kessler war auch auf dem Titelbild der Angewandten Chemie vertreten:

„Bruch mit dem Dogma metallkoordinierender Carbonsäuren in Integrinliganden: Änderung von Selektivität und Aktivität durch Hydroxamsäuren als MIDAS-Binder“: D. Heckmann, B. Laufer, L. Marinelli, V. Limongelli, E. Novellino, G. Zahn, R. Stragies, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4436; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4501.

Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201511168
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201511168