



ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

Aushändigung des Ordenszeichens durch den Ordenskanzler
HANS GEORG ZACHAU an

CHARLES WEISSMANN

bei der Öffentlichen Sitzung in der Aula
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn,
am 31. Mai 1999

MANFRED EIGEN sprach die Laudatio auf CHARLES WEISSMANN:

Herr Bundespräsident, Herr Ordenskanzler,
sehr verehrte Damen und Herren!

Es ist mir Ehre und Freude zugleich, Ihnen meinen Freund und Kollegen Charles Weissmann als neues Ordensmitglied vorzustellen und damit Dich, lieber Charles, bei uns willkommen zu heißen. Charles Weissmann ist Molekularbiologe. Jedoch vollendete er zunächst — in den fünfziger Jahren — ein Medizinstudium, dem er dann noch ein vollständiges Chemiestudium anfügte. Dieses beschloss er mit einer Dissertation in der Naturstoffchemie bei Paul Karrer in Zürich. Ich weiß nicht, ob Charles je einen Patienten behandelt hat. Sollte es ihm doch noch einfallen, eine Praxis zu eröffnen, würde ich wohl kaum zu ihm gehen. Aber das ist nicht zu befürchten, denn er ist mit ganzem Herzen Molekularbiologe, und er ist einer der weltweit führenden Experten in diesem modernen Zweig der Naturwissenschaften.

Ich erwähnte das Medizinstudium, um darzulegen, dass die Molekularbiologie von Charles Weissmann nicht abstrakter Natur ist, sondern dass er sie auch auf Objekte »aus Fleisch und Blut« anwendet. Nun werden Sie fragen, was denn Molekularbiologie ist, denn Moleküle sind ja schließlich keine Lebewesen. Am besten kann ich dies anhand der Arbeiten von Charles Weissmann erläutern. Ich nenne drei Probleme: RNA-Viren, Interferon und Prionen.

Charles war gleich nach seinem Studium als Postdoctoral Fellow an das Institut des Begründers der RNA-Biochemie, Severo Ochoa, in New York gegangen, und in dieser kongenialen Atmosphäre trug er viel zur Entwicklung des neuen Forschungszweiges bei. Bereits in jungen Jahren erlangte er internationalen Ruhm, sodass man den Postdoc sehr bald zum Associate Professor promovierte. 1967 nach Zürich berufen, konnte er bald das gerade erst gegründete Institut für Molekularbiologie an der Universität als Ordinarius

übernehmen. Sein Interesse galt damals vor allem den RNA-Viren. *RNA-Viren*: Bei uns in Göttingen ausgeführte theoretische Untersuchungen hatten zu der Vorstellung geführt, dass Viruspopulationen nicht aus einheitlichen Individuen bestehen. Gewiss, als Population haben sie eine wohl-definierte, einheitliche Sequenz. Doch entspricht diese einem Mittelwert, man sagt einer »Konsensus-Sequenz«. Stellen Sie sich eine Folge von tausend Buchstaben vor und denken Sie sich tausend solcher Folgen auf einem Blatt Papier positionsgetreu übereinandergeschrieben. Wenn dabei eine genau definierte Sequenz resultiert, so bedeutet das noch keineswegs, dass alle Buchstabenfolgen identisch sind. Zum Beispiel könnte sich jede einzelne von der nächsten in einer Position unterscheiden. Wir hätten also tausend verschiedene individuelle Buchstabenfolgen vor uns. Übereinandergelegt heißt das aber, dass eine Konsensus-Sequenz erscheint, in der jeder Buchstabe zu 99,9 % genau definiert ist. Viren, die der Immunabwehr ausgesetzt sind, benötigen diese Variabilität, mit deren Hilfe sie das Immunsystem unterlaufen können. Sie vermehren sich mit endlicher Fehlerrate, die gerade so groß ist, dass das System nicht disintegriert, sondern sich ständig durch Selektion korrigiert.

Eine derartige Mutantenverteilung habe ich Quasispezies genannt. Die vollständige statistische Theorie dieses Phänomens präsentierte ich auf unserem jährlichen Winterseminar in Klosters. Zur gleichen Tagung war Charles Weissmann gekommen, um uns von einem Experiment zu erzählen, das er kurz zuvor ausgeführt hatte und das exakt das von meiner Theorie vorausgesagte Ergebnis reproduzierte. Das Experiment hatte Charles unabhängig von unseren Überlegungen ausgeführt. Er arbeitete mit einem Virus, das als Wirtszelle das Coli-Bakterium benutzt. In den genannten Experimenten klonierte er einzelne Viruspartikel der Mutantenverteilung, amplifizierte die verschiedenen Klone und verglich deren Konsensus-Sequenzen miteinander. Von den zwanzig untersuchten Klonen stimmte nicht ein einziger mit dem anderen überein. Sodann veränderte er durch gezielte Mutagenese einzelne Sequenzen und bestimmte die Zeit, die notwendig war, um die verschiedenen Klone zum gemeinsamen Wildtyp zu revertieren. So ließ sich die Fehlerrate direkt bestimmen. Theorie und Experiment ergaben volle Übereinstimmung Ja, das war der Beginn einer nun schon fast dreißig Jahre währenden Freundschaft.

Zu bemerken wäre, dass Charles mit seinen Experimenten ganz neue Techniken einführte, die heute zum Standardrepertoire der Molekularbiologie gehören, zum Beispiel die »gezielte Mutagenese«, die eine reverse Genetik möglich macht. Begriffe wie Konsensussequenz und Quasispezies gehören mittlerweile ebenso zum Vokabular der Virologen.

Eine kleine Anekdote am Rande dieser Entdeckungen: Wie schon

gesagt, ist die Quasispezies eine heterogene Verteilung, die sich durch eine eindeutige Konsensussequenz auszeichnet. Letztere bezieht sich zumeist (aber nicht notwendigerweise) auf die bestangepasste Sequenz (Wildtyp), die selbst nur in relativ wenigen Exemplaren vorhanden ist und dennoch für die stabile Selektion der gesamten Quasispezies sorgt. Der Großteil der übrigen Sequenzen ist den jeweils herrschenden Bedingungen weit weniger gut, in der Mehrheit sogar sehr schlecht angepasst. Unser israelischer Freund Shneior Lifson meldete sich in der Diskussion zu Wort und sagte: »Now I understand why man is called homo sapiens, although most people are quite stupid.«

Interferon a: Wie der Name sagt, handelt es sich um eine Substanz, die in irgend einer Weise »interferiert«. Bei einer Virusinfektion löst sie eine Alarmnachricht aus, die zur Aktivierung der Immunabwehr führt: Interferon-a ist ein Proteinmolekül, von dem man bis dato lediglich die Funktion, nicht aber die Struktur kannte. Das Interferon wirkt nicht nur als antivirale Substanz, sondern drosselt auch die Zellvermehrung und ist deshalb für eine Tumorbehandlung von großer Bedeutung. Charles Weissmann war der erste, der das Gen des menschlichen Interferon-a isolierte, in Bakterien gentechnologisch vermehrte und dort zur Expression brachte. Er gehört damit zu den Pionieren einer neuen Technologie, die in der von ihm mitgegründeten Firma Biogen zur Blüte kam. Interferon-a wird mittlerweile in großem Maßstab klinisch eingesetzt. Es ist besonders erfolgreich in der Therapie gewisser Leukämien und bei Viruserkrankungen, wie Hepatitis C.

Prionen haben in den letzten Jahren — aufgrund der BSE-Seuche, des sogenannten Rinderwahns — Aufsehen und Publizität erlangt. Für die Biowissenschaften waren sie eine Sensation. Denn anders als im Falle herkömmlicher Erreger ist das Agens der Infektion nicht eine reproduktionsfähige Nukleinsäure, sondern ein Proteinmolekül. Für diese Erkenntnis erhielt im Jahre 1997 Stanley Prusiner den Nobelpreis für Medizin. Nicht minder bedeutend als Prusiners Erkenntnisse aber war der Beitrag, den Charles Weissmann zur Aufklärung dieses Problems leistete. Er zeigte nämlich, dass das infektiöse Prion-Protein chemisch identisch ist mit einem vom Wirtsorganismus normalerweise produzierten körpereigenen Protein. Von diesem unterscheidet sich das infektiöse Agens lediglich in seiner räumlichen Konfiguration, die es dem körpereigenen Protein aufzwingen kann. Charles fand heraus, dass bestimmte Versuchstiere, sogenannte »knock-out-Mäuse« immun gegen Prionen-Infektion sind. »Knock-out-Mäuse« sind nicht k.o. geschlagene Mäuse, sondern Tiere, in denen ein bestimmtes Gen — hier das für die Produktion des körpereigenen Prion-Analogs verantwortliche — abgeschaltet wurde. Diese produzieren also nicht mehr das körpereigene Protein. Den infektiösen Prion-Proteinen ist

somit das Substrat für eine Ausbreitung der Strukturumwandlung entzogen, die sonst die Ablagerungen produzieren, die eine Degeneration des Zentralnervensystems bewirken.

Nach seiner Emeritierung vom Zürcher Lehrstuhl widmet sich Charles Weissmann ähnlichen Problemen — nunmehr am Imperial College in London. Seine Arbeiten verschaffen uns einen tiefen Einblick in das Wesen neurodegenerativer Erkrankungen, zu denen auch die Altersgeißel der Alzheimerschen Krankheit gehört.

Der amerikanische Chemiker G. N. Lewis sagte einmal: »Science has its cathedrals.« Die Mitglieder des Ordens hatten gestern Gelegenheit, in Köln eine der großen Kathedralen der gotischen Baukunst zu bewundern, ein Werk vieler Gesellen und weniger Meister. Nicht anders ist es bei den »cathedrals of science«, Charles Weissmann ist einer ihrer Meister.

CHARLES WEISSMANN dankte mit folgenden Worten:

Verehrter Herr Bundespräsident,
verehrte Kollegen, meine Damen und Herren!

Obwohl die Neugierde, der Drang, die Wunder der Natur zu enträtseln, die hauptsächlichste Triebfeder des Forschers ist, so will ich nicht verhehlen, dass Anerkennung der Fachkollegen oder gar weiterer Kreise eine bedeutende Quelle für Genugtuung darstellt und zur Motivierung beiträgt. Der Talmud lehrt, dass wer der Anerkennung naheilt, dem entflieht sie, aber wer vor ihr flieht, den holt sie ein, wozu mein Vater allerdings bemerkte, man tut gut daran, nicht zu rasch zu fliehen. Diesen Rat befolgend, bin ich also in den Orden *Pour le mérite* gewählt worden.

Als mein verehrter Freund und Kollege Manfred Eigen vor etwa 20 Jahren sein Buch »Das Spiel« veröffentlichte, machten mich Kollegen darauf aufmerksam, dass mein Name darin genannt sei. Dies regte mich an, das Buch zu lesen, und zwar von Anfang bis Ende, denn erst ganz am Schluss, unter den Danksagungen, fand ich mich erwähnt — als Quelle amüsanter Witze. Aber heute, lieber Manfred, hast Du mit Deiner lebenswürdigen und großzügigen *Laudatio* die damals geschlagene Wunde endgültig ausgeheilt. Die Wahl in den Orden *Pour le mérite* stellt für mich nicht bloß eine große Ehre dar, sondern bietet mir auch die Gelegenheit, hervorragendste Vertreter anderer Disziplinen kennen zu lernen und Einblicke in Welten zu gewinnen, die mir weitgehend fremd geblieben waren. Für die Ehrung und Belehrung, die mir durch die Aufnahme in den Orden zuteil werden, bedanke ich mich herzlich.