

Robert Bruce Merrifield (1921–2006)

Bruce Merrifield, Professor Emeritus an der Rockefeller University in New York, verstarb am 14. Mai 2006 kurz vor Vollendung seines 85. Lebensjahres. Die

Bedeutung seines Werkes erlaubt es, ihn einen der größten Chemiker des 20. Jahrhunderts zu nennen.

Bruce Merrifield wurde am 15. Juli 1921 in Fort Worth, Texas, geboren. Ein Jahr später zog die Familie nach Kalifornien.

Als Kaufmann wurden sein Vater und damit die ganze Familie durch die 1929 beginnende Weltwirtschaftskrise hart getroffen. Es war diese Zeit, die den jungen Merrifield lebenslang geprägt hat. In seiner Autobiographie^[1] schreibt er: „*The depression surely affected my life and influenced my future behavior. Stability and security became important, but wealth and social position were not. Steady, hard work and conservative approaches to problems seem to have been superimposed on whatever genetic traits were present.*“

Merrifield studierte Chemie und Biochemie an der University of California in Los Angeles (UCLA). In seiner Dissertation im Laboratorium von M. S. Dunn untersuchte er den Einfluss von Nucleinsäurederivaten auf das Wachstum verschiedener *Lactobacillus*-Stämme. Er promovierte am 19. Juni 1949, heiratete Elizabeth Furlong – Doktorandin am Department of Zoology der UCLA – am 20. Juni 1949 und machte sich mit seiner Frau am 21. Juni 1949 auf den Weg nach New York, um dort an der Rockefeller University im Laboratorium von D. W. Woolley seine erste und gleichzeitig letzte Stelle anzutreten.

Woolley und Merrifield entdeckten Bakterienwachstumseigenschaften von Peptidfragmenten des Insulins und Oxytocins, wenn diese Fragmente mindestens einen Serin- oder Cysteinrest enthielten. Durch die Synthese dieser Peptide und deren Analoga lernte

Merrifield die Mühen des klassischen Peptidaufbaus in Lösung kennen, und er begann, über eine effizientere Synthesemethode nachzudenken. Hier ein Auszug aus einem Eintrag in sein *Laborjournal* vom 26. Mai 1959:^[1]

„*A new approach to the continuous, stepwise synthesis of peptides. There is a need for a rapid, quantitative, automatic method for synthesis of long chain peptides. A possible approach may be the use of chromatographic columns where the peptide is attached to the polymeric packing and added to by an activated amino acid, followed by removal of the protecting group and with repetition of the process until the desired peptide is built up. Finally the peptide must be removed from the supporting medium.*“

Aus dieser Idee entstand in mehrjähriger Arbeit die so genannte Festphasen-Peptidsynthese, die sich wie folgt charakterisieren lässt: Die C-terminale Aminosäure der zu synthetisierenden Sequenz, deren Aminogruppe temporär geschützt ist, wird mithilfe einer Esterbindung kovalent an einen festen organischen Träger gebunden. Nach Entfernung der Aminoschutzgruppe der trägergebundenen Aminosäure wird die vorletzte Aminosäure der Zielsequenz, wiederum am Aminoende geschützt, aber mit freier Carboxygruppe, hinzugefügt und durch Aktivierung der Carboxygruppe mit der trägergebundenen Aminosäure über eine Peptidbindung verknüpft. Diese Schritte werden wiederholt, bis die gewünschte Sequenz am festen Träger aufgebaut ist. Am Schluss erfolgt die spezifische Spaltung der Esterbindung zwischen Peptid und Träger, und das Peptid kann nun in Lösung gereinigt und charakterisiert werden. Der Hauptvorteil der Festphasen-Peptidsynthese gegenüber der Synthese in Lösung liegt darin, dass die Zwischenstufen nicht mehr isoliert werden müssen und die Synthese dadurch enorm beschleunigt wird.

1963 publizierte Merrifield die erste Synthese eines nach der Festphasenmethode aufgebauten Peptids, des Tetrapeptids Leu-Ala-Gly-Val.^[2] Diese Arbeit wurde bisher mehr als 5000-mal zitiert. Da nicht immer vollständige Reaktionen an den trägergebundenen Aminosäuren bzw. Peptiden erzielt wurden, war die Reaktion auf die neue Peptidsynthesemethode besonders im

„alten Europa“ skeptisch bis ablehnend. Diese Gefühle verstärkten sich noch, als die erste Synthese eines Enzyms, der Ribonuclease A, im Jahr 1969 veröffentlicht wurde. Sicherlich war das synthetische Produkt damals nicht einheitlich, denn Trägermaterial und Syntheseschritte waren noch nicht optimiert und Reinigungsmethoden wie Affinitätschromatographie und HPLC standen am Anfang der Entwicklung oder waren noch nicht bekannt. Dennoch war der Schluss erlaubt, dass man, beginnend mit einzelnen Aminosäuren und deren Verknüpfung in der in natürlichen Proteinen vorkommenden Reihenfolge, biologisch aktive Proteine durch chemische Synthese aufbauen und modifizieren konnte. Sehr bald nach Einführung der Festphasenmethode wurden in der Merrifieldschen Arbeitsgruppe die Peptidhormone Bradykinin, Angiotensin, Desaminoxytocin, Insulin und Glucagon, letzteres in kristalliner Form, synthetisiert, und in Zusammenarbeit mit seinem Kollegen John Stewart und Nils Jernberg, einem Mitarbeiter der Werkstatt der Rockefeller University, baute Merrifield den ersten Syntheseroboter.^[3]

Von nun an arbeiteten viele Peptidchemiker an der Verfeinerung und Modifizierung der Festphasenmethode und konnten unter anderem Parathyroidhormon (1983), Interleukin-3 (1986) und kristalline HIV-1-Protease (1988, 1989) synthetisieren. Bald wurde das Prinzip der Synthese am festen Träger auch auf die Herstellung von Oligonucleotiden, Kohlehydraten und anderen organischen Verbindungen angewendet, und als Bruce Merrifield 1984 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde,^[4] war dies in der Begründung durch das Nobelkomitee „*for his development of methodology for chemical synthesis on a solid matrix*“. Merrifield hat in den Jahren danach in Zusammenarbeit mit Cecilia Unson wichtige Arbeiten über die Wirkungsweise von Glucagon publiziert. Zahlreiche Arbeiten entstanden auch über die Funktionsweise der Peptidantibiotika Cecropin A und Melittin und deren D-, retro-, retro-D- und Hybridanaloga.

Die Bedeutung der Idee, Synthesen an einem festen Träger durchzuführen, liegt in der raschen Bereitstellung von vielseitig verwendbaren Produkten.



Nach Merrifield synthetisierte Peptidhormone sind ebenso von klinischer Bedeutung wie ein 36-er Peptid aus dem HIV-1-Hüllprotein gp41, das die HIV-Infektion von T-Zellen verhindert. Proteinausschnitten entsprechende synthetische Peptide werden für die Erzeugung spezifischer Antikörper eingesetzt, und synthetische Peptidbibliotheken sind potenzielle Quellen für neue Peptidwirkstoffe. Nach Merrifield hergestellte Oligonucleotide sind nicht minder relevant als die entsprechend synthetisierten Peptide. Sie sind das A und O für die Polymerase-Kettenreaktion, mit deren Hilfe z.B. Virusinfektionen und genetische Defekte nachgewiesen und DNA-Spuren für die gerichtsmedizinische Täteridentifikation amplifiziert werden. In jüngster Zeit finden synthetische Oligonucleotide vielfache Verwendung als small interfering RNAs für die Kontrolle der Genexpression.

Bruce Merrifield wurde 1966 Full Professor, 1972 wurde er zum Mitglied der National Academy of Sciences gewählt, und 1983 erfolgte seine Ernennung zum John D. Rockefeller Jr. Professor. Neben dem Nobelpreis erhielt er eine Reihe weiterer bedeutender Auszeichnungen, darunter den Albert

Lasker Award for Basic Medical Research (1969), den Gairdner Foundation International Award (1970), die Royal Society of Chemistry Medal (1987) und den Ralph F. Hirschmann Award der American Chemical Society (1990). Lang und eindrücklich ist auch die Liste seiner Ehrendoktorate.

Der Autor dieses Nachrufs kam im Frühjahr 1967 als Merrifields erster Postdoktorand an die Rockefeller University. Die folgenden fünf Jahre wurden ein einmaliger Höhepunkt aus wissenschaftlicher und persönlicher Sicht. Merrifield hatte eine große innere Ausgeglichenheit, die sich auf die ganze Gruppe übertrug und als fruchtbarer Nährboden wirkte. Seine Klarheit im Urteil, seine Bescheidenheit, Toleranz und sein freundschaftlicher Umgang mit seinen Mitarbeitern machten ihn für uns zum großen Vorbild. Besonders geschätzt haben wir, dass wir neben unserem persönlichen Projekt viele wissenschaftliche Freiheiten hatten, die zu nutzen es an der Rockefeller University reichlich Gelegenheit gab. In bester Erinnerung bleiben auch die Thanksgiving-Dinner und die sommerlichen Gartenpartys mit den obligaten Volleyballspielen bei den Merrifields in New Jersey. Trotz fortschreitender Krankheit

(Hautkrebs) war er immer „in good spirits“, und erst in letzter Zeit musste er seine täglichen Fahrten nach Manhattan in die Rockefeller University aufgeben.

Bruce Merrifield hinterlässt seine Frau Elizabeth, die ihn jahrelang im Labor unterstützt und zuletzt aufopferungsvoll gepflegt hat, sowie sechs Kinder, sechzehn Enkelkinder und eine große Zahl dankbarer ehemaliger Mitarbeiter, die über die ganze Welt verstreut die Merrifieldsche Festphasensynthese anwenden.

Bernd Gutte
Universität Zürich

-
- [1] R. B. Merrifield, *Life During a Golden Age of Peptide Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, **1993**.
 - [2] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
 - [3] R. B. Merrifield, J. M. Stewart, N. Jernberg, *Anal. Chem.* **1966**, 38, 1905–1914.
 - [4] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 10, 799–810..

DOI: 10.1002/ange.200602806