

Életem és munkásságom

RÉTEY János*

Lehrstuhl Biochemie im Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (most Karlsruhe Institute of Technology), Fritz-Haber-Weg, D-76128-Karlsruhe



Rétey János

Mint gimnazista 1945-1951-ig két kedvenc tantárgyam volt, az irodalom és a kémia. Írtam is verseket, de olyanokat, hogy a kommunizmusban azért lecsuktak volna. Ettől függetlenül 1951 júniusában családommal együtt budai házunkból kitelepítettek. Több, mint 2 évig egy tanyavilágban, Orosházától kb. 10 kilométerre laktunk, villany és vízvezeték nélkül. Minthogy alig szabadott valamit magunkkal vinnünk, mezőgazdasági munkával kerestük meg a kenyerünket. 1953-ban, Sztálin halála után, Nagy Imre lett miniszterelnök. Ő a kitelepítést törvénytelennek nyilvánította ki. Nekem a legfontosabb az volt, hogy a hiányzó érettségim letehessem. Volt iskolám, a budai József Attila gimnázium nem akart visszavenni, egyedül a budapesti Piarista gimnáziumban kezdhettem el az érettségi osztályt. Ugyan két év szünet után sok bepótolni való volt, de megtanultam keményen dolgozni és így 1954 júniusában leérettségiztem kitűnő eredménnyel. Osztályidegen mivoltom miatt ez nem volt elég, hogy felvegyenek egyetemre. Egyedül a Kertészeti Főiskolára volt reményem, mert egy professzor protezsált. Az előljáró Földművelésügyi Minisztérium ugyan megvetozte felvételemet, de októberben (egy hónappal a kezdés után) mégis sikerült egy trükkel bejutnom az első évfolyamra. Évvégi vizsgáimat a legjobb eredményekkel tettem le, különösen a kémiát élveztem, mert a tanárnő nagyon jól adott elő.

Sajnos 1955-ben Rákosi megbuktatta Nagy Imrét és a 130-as számú évfolyamból 30-unkat osztályidegen és kulák származás miatt kizártak. Így egy évig segédmunkáskodtam,

mert minden fellebezésem a kizárás ellen eredménytelen volt. 1956 nyarán megint politikai enyhülés kezdődött (Hruscsov Sztálin-ellenes beszéde, Petőfi-kör) és szeptemberben visszavettek a Kertészeti Főiskolára.

Az Októberi Forradalomban résztvettem és csatlakoztam a Főiskola fegyveres diákcsoportjához. Az oroszok elfogtak és 3 napig a Citadella pincéjében voltam kb. 100 magyar katonával bezárva. ÁVO-s kihallgatások, stb. Kiszabadulásom után még reménykedtünk, hogy a Nyugat segít, de mikor november 20-ig ez nem következett be, elhatároztam, hogy disszidálok. Minthogy Kőszeg környékén jól kiismertem magam (gyerekként ott nyaraltunk nagynéném panziójában), három kollegámmal a Kelenföldi tejipari üzem leponyvázott teherautóján Szombathelyre indultunk. Az oroszok többször is megállítottak, de azt mondtuk, hogy a tejipari üzem munkásai vagyunk és tejért megyünk Budapestre. Szombathelyre november 21-én estefelé értünk. Már sötét volt és egy kb. 50 éves hölgy a csoportunkban nem akart sötétben elindulni. Így a kórház portásánál jelentkezünk és egy ismerős főorvosra hivatkozva megengedte, hogy a porta várószobájában éjjelezzünk. Alvás persze nem volt, mert az oroszok egész éjjel szállították be a sebesülteket, akiket a határnál meglőttek. Ez nem növelte a hangulatot és elhatároztuk, hogy pirkadatkor észak irányába indulunk Kőszeg felé, ahol én kiismertem magam. Kb. 10 kilométeres gyaloglás után egy faluba jutottunk, ahol egy parasztházban reggelit kaptunk és a gazda felajánlotta, hogy elvezet a határig. A végén erdőbe értünk, ahol vezetőnk kijelentette, hogy a határ 100 méterre van és ő most visszafordul. Így én mentem előre és egyszer csak egy orosz katonát „dávajgitárral” láttam előttünk. Lehasaltunk, de ő nem jött felénk. Így kerülővel, egy tisztáson rohantunk a határ felé, amit egy patak jelzett. Ugyan egy kis akácospól orosz katonák rohantak utánunk és lövöldöztek, de szerencsésen elértük a határt. Ausztriában egy lovas kocsit láttunk. Tulajdonosa ganét szórt, tudott magyarul, és azt mondta, hogy ha kész a munkával, felszállhatunk és elvisz a közeli faluba (Rohonc/Rechnitz), ahol már vannak menekültek és a Vörös Kereszt gondozza őket.

Még aznap Steyr városkába vittek. Elhatároztam, hogy vagy Svájcba vagy Svédországba megyek, mert ott 150 éve béke volt. Egy hét múlva már Svájcban voltam. Ott nagyon kedvesen fogadtak. A Zürichi Műegyetemen (ETH) akartam kémiát tanulni, de először németül kellett megtanulnom, mert orosz volt az egyetlen idegen nyelvem.

Már januárban Zürichben voltam, és még a hónap végén kb. 10 magyarral elkezdhattük a laborgyakorlatokat.

Megint nagy ráhajtás volt. 1958 tavaszán letettem a „Vordiplom”-ot, a szemeszteri szünetekben kémiai

*e-mail: janos.retey@kit.edu

üzemekben dolgoztam és a megtakarított pénzből egy diákakcióval Angliába repültem, angolul tanulni.

Először Cambridge környékén megint mezőgazdasági munkát végeztünk. Zöldbab- és almaszedés, stb.

Szeptember közepétől október közepéig aztan Cambridgeben egy angol kurzust végeztem.

1960-ban már megszereztem a kémiai diplomát és szeptemberben elkezdtem a doktori munkát Prelog professzornál. Témám az enzimatikai reakciók sztereospecifitásáról szólt. Két évig tartott amíg a szükséges enzimet izoláltam (1960-62-ben még nem voltak olyan jó módszerek és felszerelések). A megfelelő méréseket fél év alatt elvégeztem, úgy hogy 1963 május 1-én (!) lettem a doktori vizsgát. Pár héttel előbb, egy társam, Kis Zoltán, aki velem egy laborban dolgozott, mondta, hogy autójával Münchenbe utazik egy rokonát meglátogatni és engem is elvinne. Minthogy Münchennek minden szempontból jó híre volt, gondoltam, hogy ott fogok posztdoktoranduszi állást keresni. Prelog tanácsára Feodor Lynen professzornál jelentkeztem. Titkárja nagyon kedvesen fogadott és megkérdezte Lynent, hogy van-e egy kis ideje velem beszélni, habár bejelentetlenül jöttem. Így is volt, és kb. 20 perc múlva meg is egyeztünk, hogy május elején hozzá jövök. Igért 600 DM ösztöndíjat is. Ő az egyetem Biokémiai Tanszékét vezette, de ugyanakkor a Max-Planck-Intézet igazgatója is volt.

Mikor visszatérve Prelognak beszámoltam eredményes utamról, ajánlotta, hogy szerezzek egy svájci ösztöndíjat. Beajánlott Karrer professzorhoz (Nobel-díjas), aki egy ipar által támogatott ösztöndíjosztó alapítvány feje volt (az ő tiszteletére Karrer-Stipendiumnak hívták). Prelog ajánlatára megadta az ösztöndíjat, havi 1000 svájci frankot, ami akkor 800 DM-nek felelt meg. Így a Lynen-féle ösztöndíjról lemondtam és május elején már saját kis Renault autómmal mehettem el Münchenbe. Ott sikerült az Isar partján egy egyszobás lakást bérelni és rögtön el is kezdtem a kutatómunkát. Lynen előző munkái közül leginkább a koenzim B₁₂-től függő enzimreakciók keltették fel érdeklődésemet, és mint sztereokémikus azt javasoltam, hogy a metilmalonil-CoA abszolút konfigurációját derítsem fel.¹ Ismert volt, hogy a biotin enzim, a propionil-CoA-karboxiláz, a metilmalonil-CoA egy bizonyos sztereoizomerjét produkálja, viszont a B₁₂-es mutáz csak a másik sztereoizomert fogadja el.² Így egy epimerázra van szükség, hogy a propionsav-CoA észteréből a borostyánkősavnak megfelelő észter álljon elő. Megjegyzendő, hogy én csak a radioizotópos laboratóriumban kaptam helyet és ott egyedül dolgoztam. (Ma ez már tiltva lenne).

Már egy hét múlva meglétt az első eredmény. A karboxiláz által előállított metilmalonil-CoA-t Raney nikkellel a sztereokémiai szempontból stabilabb β-hidroxil-izobutánsavra redukáltam, aminek az abszolút konfigurációját meghatároztam. Később a karboxiláz-reakció sztérikus lefolyását is sikerült izotópos jelöléssel meghatározni.^{3,4}

Müncheni tartózkodásom alatt még egy másik témával is foglalkoztam, mégpedig a hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redukáz mechanizmusával. Ez a reakció azért fontos, mert a terméke mevalonsav,⁵ ami az izoprenoidek, többek közt

a koleszterinnek, kiinduló anyaga. A HMG-CoA redukázat gátló statinok a legfontosabb gyógyszerek közé tartoznak. Sikerült kitalálni, hogy a közbeeső terméke a reakciónak a mevaldát-CoA hemitioacetál, melynek egyes statinokhoz hasonló szerkezete van.⁶

1965 márciusában visszatértem Zürichbe és az ETH-án professzor Duilio Arigoni laboratóriumban kaptam egy tanársegédi állást. Lynen-től kaptam egy pár milligramm koenzim B₁₂-öt (akkor még nem volt vehető) és a propándiol dehidráttal bebizonyítottam, hogy hasonlóan a többi B₁₂-es enzimreakciókhoz nem csak a H-atom, hanem egy másik csoport, itt az OH is vándorol.⁷⁻⁹ Tehát a propán-1,1-diol egy közbeeső termék. Egy másik témám a borostyánkősav dehidrogenáz mehanizmusa és sztereospecifitása volt.^{10,11} Az idea Arigontól származott, de John Cornforth-al is együttműködtünk, aki a sztereospecifikusan deuterált borostyánkősav cirkulárdikroizmus spektrumát mérte. A legérdekesebb és legtöbbet citált munkám a zürichi laboratóriumban a királis metilcsoport (CHDT) előállítása és az abszolút konfigurációjának meghatározása volt.¹² Minthogy a trícium csak nyomos mennyiségben van jelen, optikai forgatás alkalmazása nem jöhet számításba. Arigoni már 1960 körül egy előadásban, amin én jelen voltam, elmondta, hogy enzimek segítségével, hogyan lehetne megoldani a kérdést. Minthogy én Lynennel megtanultam enzimekkel dolgozni, javasoltam hogy nekilátok a munkának. Arigoni beleegyezett és így egy diplomandusszal, Jürg Lüthyvel, szintetizáltam királis ecetsavat (CHDTCOOH).

Ekkor meghallottuk, hogy Cornforth is azon dolgozik (ő engem meghívott a Londonba 1968 decemberében tartott „Pedler Lecture” alkalmából úgynevezett „satellite lecturer”-nek. Hazatérve Zürichbe ráhajtottam a szükséges enzimizolálásra (még Karácsonykor is dolgoztam) és év végére kész lett a királis metilcsoport abszolút konfigurációjának meghatározása. Így 1969 elején a mi munkánk Cornforth-éval együtt a Nature folyóiratban lett publikálva. Utána még kidolgoztam egy alternatív módszert is a királis ecetsav abszolút konfigurációjának meghatározására, ami szintén a Nature-ben lett publikálva.¹³

1968-ban kineveztek az ETH-n „Oberassistent”-nek. 1969-ben a Lausanni egyetemen tartottam hetenként előadás-sorozatot az enzimreakciók sztereokémiájáról. 1970-ben a zürichi ETH bízott meg, hogy a biológusoknak szerves kémiát adjak elő.

Dolgozataim eredményeként több helyre meghívtak előadásokat tartani, így Würzburgba, Münchenbe, Göttingenbe, Genfben és 1971 júniusában Karlsruheba. Ott az előadásom után mondták, hogy a biokémia tanszék vezetője betegség miatt korai nyugdíjba ment és ha érdekel az állás, küldjem el egy megfelelő levéllel publikációs listámat.

Zürichbe visszatérve megbeszéltem Elsbeth-tel, akit még 1966-ban feleségül vettem és már két gyermekünk is született, Barbara 1968-ban, Albert 1970-ben. Elsbeth, születéstől svájci, beleegyezett, hogy Németországba költözzünk. Így megpályáztam a karlsruhei állást. Ebben megerősített professzor L. Ruzicka véleménye is, aki mint emeritus még mindig bejárt és 1911-ben a karlsruhei egyetemen doktorált. 1939-ben kapott Nobel-díjat.

1972 januárjában megkaptam a meghívást a karlsruhei tanszék vezetésére, áprilisban elfogadtam az ajánlatot és május elejétől

kezdve hetenként egyszer utaztam Karlsruheba (kb. 3 óra vonattal) biokémia előadásokat tartani. Zürichben is tovább tartottam a szerves kémia előadásokat.

1972 tavaszán megkaptam a svájci állampolgárságot és ettől kezdve minden nyáron Magyarországra látogathattunk és szüleimmel együtt a Balatonra mehettünk. 1972 szeptemberében aztán a munkahetet Karlsruheban töltöttem, a tanszéket berendeztem és csak hétvégén voltam a családommal. November közepén aztán az egész család Karlsruheba költözött.

Közben elkezdtem a kutatómunkát is, az első doktoranduszok és posztdoktoranduszok is jöttek. A főtéma még mindig a B₁₂-ös enzimreakciókról szólt,¹⁴⁻³⁷ amikről még kémiai modelleket is csináltunk,^{38,39} de más enzimek is hozzájöttek, pl. az urokanáz,⁴⁰⁻⁴⁸ a dihydroorotát dehidrogenáz,⁴⁹ alkohol dehidrogenáz,⁵⁰ gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz,⁵¹ a foszfoketoláz,⁵² a fenilpiruvát tautomeráz,⁵³ a pirogallol-floroglucin transzshidroxiláz,^{54,55} és a β-lizin-mutáz.^{56,57} Külföldi előadások mellett (pl. Gordon-konferenciákon, Kanadában, Magyarországon) még több folyóirat „Editorial Board”-jának is tagja lettem, így az European Journal of Biochemistry-nek, később az Archives of Biochemistry & Biophysics-nek és még máig a Current Opinion of Chemical Biology-nek, a Biorganic Chemistry-nek és a Chemistry&Biodiversity-nek.

1995 óta mehanisztikus szempontból szintén érdekes enzimreakciók, az α-aminosav-ammónia-liázok foglalkoztatták kutatócsoportom egy részét. Az első eredményeket hisztidin-ammónia-liázzal (HAL) sikerült megkapni.⁵⁸⁻⁶³ Miután az enzimet kristályosítottuk, Georg Schulz freiburgi professzorral való együttműködés eredményeként az enzim kristályszerkezetét is felderítettük.⁶⁴ Meglepetésként, egy addig nem ismert prosztetikus csoportot, a metilidén-imidazolont (MIO) találtuk a HAL aktív helyén. Ez egy igen erős elektrofil és az aktivitáshoz feltétlenül szükséges.⁶⁵ Első javaslatom az volt, hogy a MIO az aromás gyűrűt támadja és így a β-protont aktiválja.⁶⁶⁻⁶⁸ Egy másik, a növényeknél fontos enzimmel, a fenilalanin-ammónia-liázzal (PAL) is hasonló eredményeket értünk el.⁶⁹⁻⁷⁹ Kimutattuk, hogy itt is MIO a prosztetikus csoport és hogy épp úgy, mint a HAL-nál, az egy internális tripeptidből (alanin-szerin-glicin) posztranszlacionálisan kepződik.⁸⁰ A PAL terméke transz-fahéjsav, ami a kumarinok és a lignin kiinduló anyaga. Így a herbicidek célmolekulája lehet, úgy hogy az agráripari vállalatok számára is érdekes.

Az első kiváló posztdoktoranduszom Karlsruheban John Robinson volt, aki a cambridge-i egyetemen doktorált és egy „Royal Society” stipendiumot kapott. Jó publikációk^{21,40} mellett még egy könyvet is írtam vele, ami 1982-ben jelent meg a Verlag Chemie kiadásában. Címe „Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology”. John utána Southamptonban volt „lecturer” és pár év múlva ajánlatomra a zürichi egyetem (nem ETH) professzora lett.

Egy másik igen jó posztdoktoranduszom Poppe László, aki a budapesti Műegyetemről jött egy Humboldt ösztöndíjjal. Ő először a B₁₂-es témába kapcsolódott be,^{24,27,30} de aztán a HAL és PAL enzimek kémiájához is csatlakozott.^{61,62,68,70,72,74,75,77} Ezen a témán még két évi karlsruhei tartózkodása után is összedolgoztunk. Utolsó összefoglaló dolgozatunk 2005-ben jelent meg az Angewandte Chemie-ben.⁶⁸ Ő most a budapesti Műegyetem professzora.

2002-ben, 68 éves koromban, emeritusz professzor lettem és utolsó doktoranduszaim 2003-2004-ben végeztek. Poppe Laci közvetítésével elkezdtem látogatni a kolozsvári egyetemet, ahol szakelőadásokat tartottam magyarul és angolul. Évenként novemberben ott a magyar kémikusok találkozójan többször is résztvettem és előadtam. Poppe Laci ajánlatára 2003-ben hozzám jött Dr. Paizs Csaba, aki Kolozsváron végzett és utána Finnországban posztdoktorált. Egy év múlva hozzá csatlakozott Katona Adrián, szintén kolozsvári diplomás, aki a HAL és PAL témáján^{63,78,79} kezdte doktori munkáját. Csaba nem csak kitűnően, hanem hihetetlen szorgalommal is kutatott.^{35,55,63,78,79} Azonkívül Adriánt is istápolta. Mindketten napi 16 órás munkaidőt tartottak be, beleértve a hétvégeket is. Egy EU-kommissziótól kapott pénzből tudtam mindkettőjüknek ösztöndíjat adni. 2005 november 1-én mentek vissza Kolozsvárra, ahol Adrián megállta a doktorvizsgát. A román professzorokon kívül Poppe Laci és én voltunk a vizsgabizottságban. A közös nyelv angol volt. Adrián az én ajánlatomra az USA-ban már a második posztdok állását végzi, Csaba pedig Kolozsváron professzor lett.

Mivel egy idő óta Kolozsváron magyar oktatás is folyik, meghívtak, hogy tartsak egy biokémia előadás sorozatot magyar diákoknak. Ezt 2007 és 2008 májusában meg is tettem. 2009-re is meghívtak, de korom miatt valószínűleg nem megyek.

Amit még jelenleg is csinálok, folyóiratokhoz beküldött dolgozatok véleményezése és még egy-két eddig nem publikált munka összeírása.

Irodalom

1. Rétey, J., Lynen, F.: The absolute configuration of methylmalonyl-CoA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *16*, 358-361.
2. Rétey, J., Coy, U., Lynen, F.: On the mechanism of the coenzyme B-12 dependent isomerisation of (R)-methylmalonyl CoA to succinyl CoA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, *22*, 274-277.
3. Rétey, J., Lynen, F.: Zur biochemischen function des biotins. IX. Der sterische verlauf der carboxylierung von propionyl CoA. *Biochem. Z.* **1965**, *342*, 256-271.
4. Arigoni, D., Lynen, F., Rétey, J., Stereochemie der enzymatischen Carboxylierung von (2R)-2-3HPropionyl-Coenzym A. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 311-316.
5. Blattmann, P., Rétey, J.: Optically active mevaldic acids. *Chem. Commun.* **1970**, 1393.
6. Rétey, J., von Stetten, E., Coy, U., Lynen, F.: A Probable Intermediate in the Enzymic Reduction of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A. *Eur. J. Biochem.* **1970**, *15*, 72-76.
7. Rétey, J., Umani-Ronchi, A., Arigoni, D.: The stereochemistry of the propanediol reaction. *Experientia* **1966**, *22*, 72-73.
8. Rétey, J., Umani-Ronchi, A., Seibl, J., Arigoni, D.: The mechanism of the propanediol reaction. *Experientia* **1966**, *22*, 502-503.
9. Rétey, J., Arigoni, D.: Coenzyme B12 as a common hydrogen carrier in the dioldehydratase and methyl malonyl CoA mutase reaction. *Experientia* **1966**, *22*, 783.
10. Rétey, J., Seibl, J., Arigoni, D., Cornforth, J.W., Ryback, G., Zeylemaker, W.P., Veeger, C.: Steric Course of the Succinic Dehydrogenase Catalysed Exchange of Hydrogen between Succinate and Water. *Nature* **1967**, *216*, 1320-1321.

11. Strobel, H.-J., Rétey, J.: Specific Transfer of the HSi-Atom of Succinate to the 5-Deazaflavin Analogue of Succinate Dehydrogenase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 365-366.
12. Lüthy, J., Rétey, J., Arigoni, D.: Asymmetric Methyl Groups: Preparation and Detection of Chiral Methyl Groups. *Nature* **1969**, *221*, 1213-1215.
13. Rétey, J., Lüthy, J., Arigoni, D.: Fate of Chiral Acetates in the Citric Acid Cycle. *Nature* **1970**, *226*, 519-521.
14. Rétey, J., Zagalak, B.: Stereochemistry of the Coenzyme-B12-dependent Methylmalonyl-CoA-Mutase Reaction. Investigation with Ethylmalonyl-CoA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 671-672.
15. Rétey, J., Suckling, C.J., Arigoni, D., Babior, B.M.: The Stereochemistry of the Reaction Catalyzed By Ethanolamine Ammonialyase, An Adenosylcobalamindependent Enzyme. An Example of Racemization Accompanying Substitution. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6359-6360.
16. Rétey, J., Smith, E.H., Zagalak, B.: Investigation of the mechanism of the methylmalonyl-CoA mutase reaction with the substrate analogue: ethylmalonyl-CoA. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *83*, 437-451.
17. Diziol, P., Haas, H., Rétey, J., Graves, S.W., Babior, B.M.: The substrate-dependent steric course of the ethanolamine ammonia-lyase reaction. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *106*, 211-224.
18. Gaudemer, A., Zylber, J., Zylber, N., Baran-Marszac, M., Hull, W.E., Fountoulakis, M., König, A., Wölflé, K., Rétey, J.: Reversible Cleavage of the Cobalt-Carbon Bond of Coenzyme B12 Catalysed by Methylmalonyl-CoA Mutase from *Propioniaacterium shermanii*: The Use of Coenzyme B12 Stereospecifically Deuterated in Position 5'. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *119*, 279-285.
19. Michenfelder, M., Rétey, J.: Methylmalonylcarba(dethia)-Coenzyme A as Substrate of the Coenzyme B12-Dependent Methylmalonyl-CoA Mutase: Enzymatic Rearrangement of a β - to a γ -Keto Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 366-367.
20. Hull, W.E., Michenfelder, M., Rétey, J.: The error in the cryptic stereospecificity of methylmalonyl-CoA mutase: The use of carba-(dethia)-coenzyme A substrate analogues gives new insight into the enzyme mechanism. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *173*, 191-201.
21. Brendelberger, G., Rétey, J., Ashworth, D.M., Reynolds, K., Willenbrock, F., Robinson, J.A.: The Enzymic Interconversion of Isobutyryl and *n*-Butyrylcarba(dethia)-Coenzyme A: A Coenzyme-B12-dependent Carbon Skeleton Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1089-1090.
22. Zhao, Y., Such, P., Rétey, J.: Radical Intermediates in the Coenzyme B12 Dependent Methylmalonyl-CoA Mutase Reaction Shown by ESR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 215-216.
23. Zhao, Y., Abend, A., Kunz, M., Such, P., Rétey, J.: Electron Paramagnetic Resonance Studies of the Methylmalonyl-CoA Mutase Reaction : Evidence for Radical Intermediates using Natural and Artificial Substrates as well as the Competitive Inhibitor 3-Carboxypropyl-CoA. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *225*, 891-896.
24. Poppe, L., Rétey, J.: Kinetic Investigations using Inhibitors Mimicking the Posthomolysis Intermediate in the Coenzyme B12 Dependent Glycerol Dehydratase and Diol Dehydratase Reactions. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *245*, 398-401.
25. Abend, A., Illich, V., Rétey, J.: Further insights into the mechanism of action of methylmalonyl-CoA mutase by electron paramagnetic resonance studies. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *249*, 180-186.
26. Abend, A., Rétey, J.: Synthesis of nonhydrolyzable Acyl-Coenzyme A Analogues. *Methods Enzymol.* **1997**, *279*, 224-239.
27. Poppe, L., Stupperich, E., Hull, W.E., Buckel, T. and Rétey, J.: A new base-off analogue of coenzyme B12 with a modified nucleotide loop: 1H-NMR structure analysis and kinetic studies with (*R*)-methylmalonyl-CoA mutase, glycerol dehydratase and dioldehydratase. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *250*, 303-307.
28. Abend, A., Nitsche, R., Stupperich, E., Rétey, J.: Dioldehydratase Binds Coenzyme B12 in the Base-On Mode: ESR Investigations on Cob(II)alamin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 625-627.
29. Lawrence, C.C., Gerfen G.J., Samano, V., Nitsche, R., Robins, M.J., Rétey, J., Stubbe J.: Binding of Cob(II)alamin to the Adenosylcobalamin-Dependent Ribonucleotide Reductase from *Lactobacillus leichmannii*: Identification of Dimethylbenzimidazole as the Axial Ligand. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 7039-7042.
30. Poppe, L., Hull, W.E., Nitsche, R., Graf, T., Stupperich, E., Rétey, J.: Hydroxyalkylcobalamins as Competitive Inhibitors in Coenzyme B12 dependent Enzymic Reactions: 1H-NMR Structure Analysis and Kinetic Studies with Glycerol Dehydratase and Dioldehydratase. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1250-1265.
31. Rétey, J.: "Stereospecificity of the Coenzyme B12-Catalyzed Rearrangements and the Role of Negative Catalysis", in Chemistry and Biochemistry of B12 (Banerjee, R. ed.) **1999**, John Wiley & Sons: New-York, p. 271-287.
32. Abend, A., Bandarian, V., Nitsche, R., Stupperich, E., Rétey, J., Reed, G.H.: Ethanolamine Ammonia-Lyase has a "Base-on" binding mode for Coenzyme B12. *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *370*, 138-141.
33. Haller, T., Buckel, T., Rétey, J., Gerlt, J.: Discovering New Enzymes and Metabolic Pathways: Conversion of Succinate to Propionate by *Escherichia coli*. *Biochemistry* **2000**, *39*, 4622-4629.
34. Weigl, U., Heimberger, M., Pierik, A., Rétey, J.: Synthesis of Enantiomerically Pure Aristeromycylcobalamin and its Behaviour in the Dioldehydratase, Glyceroldehydratase, Ethanolamine Ammonia-Lyase and Methylmalonyl-CoA Mutase Reactions. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 652-660.
35. Paizs, C., Diemer, T., Rétey, J.: The putative coenzyme B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase from potatoes is a phosphatase. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 261-264.
36. Pierik, A. J., Graf, T., Pemberton, L., Golding, B. T., Rétey, J., But-3-ene-1,2-diol: a mechanism-based active site inhibitor for coenzyme B12-dependent glycerol dehydratase. *ChemBioChem.* **2008**, *9*, 2268-2275.
37. Erb, T. J., Rétey, J., Fuchs, G., Alber, B. E.: Ethylmalonyl-CoA Mutase from *Rhodobacter sphaeroides* Defines a New Subclade of Coenzyme B12-dependent Acyl-CoA Mutases. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 32283-32293.
38. Müller, P., Rétey, J.: A catalytic model for the dioldehydratase reaction. *Chem. Commun.* **1983**, 1342-1344.
39. Chen, Y., Kervio, E., Rétey, J.: Effect of Supramolecular Inclusion on the 1,2-Rearrangement of Radicals. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 552-558.
40. Keul, V., Kaeppli, F., Ghosh, C.K., Krebs, T., Robinson, J.A., Rétey, J.: Identification of the prosthetic group of urocanase. The mode of its reaction with sodium borohydride and of its photochemical reactivation. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 843-851.
41. Klepp, J., Rétey, J.: The stoichiometry of the tightly bound NAD⁺ in urocanase: Separation and characterization of fully active and inhibited forms of the enzyme. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *185*, 615-619.
42. Klepp, J., Fallert-Müller, A., Grimm, K., Rétey, J.: Mechanism of action of urocanase : Specific 13Clabelling of the prosthetic NAD⁺ and revision of the structure of its adduct with imidazolylpropionate. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *192*, 669-676.
43. Fessenmaier, M., Frank, R., Rétey, J., Schubert, C.: Cloning and sequencing the urocanase gene (*hutU*) from *Pseudomonas putida*. *FEBS Lett.* **1991**, *286*, 55-57.

44. Schubert, C., Zhao, Y., Shin, J.-H., Rétey, J.: On the Mechanism of the Urocanase Reaction: Confirmation of the Structure of the NAD⁺-Inhibitor Adduct by Direct 13C-13C Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1279-1280.
45. Rétey, J.: The urocanase story: a novel role of NAD⁺ as electrophile. *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *314*, 1-16.
46. Schubert, C., Röttele, H., Spraul, M., Rétey, J.: On the Mechanism of Action of Urocanase: Observation of the Enzyme-Bound NAD⁺ -Inhibitor Adduct by 13C NMR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 652-654.
47. Winter, J., Rétey, J.: Synthesis and Reactions of a Chemical Model of the Urocanase Reaction. *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 410-416.
48. Kessler, D., Rétey, J., Schulz, G. E.: Structure and Action of Urocanase. *J. Mol. Biol.* **2004**, *342*, 183-194.
49. Blattmann, P., Rétey, J.: Stereospecificity of the Dihydroorotate-Dehydrogenase Reaction. *Eur. J. Biochem.* **1972**, *30*, 130-137.
50. Oberfrank, M., Hull, W.E., Rétey, J.: Synthesis and properties of (4-13C)NAD⁺ : Observation of its binding to yeast alcohol dehydrogenase by 13C-NMR spectroscopy. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *140*, 157-161.
51. Klepp, J., Oberfrank, M., Rétey, J., Tritsch, D., Biellmann, J.-F., Hull, W.E.: Nature of coenzyme binding by glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: carbon-13 NMR studies with oxidized [4-13C]nicotinamide adenine dinucleotide. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4440-4447.
52. Merkler, I., Rétey, J.: Stereochemical Investigation of the Phosphoketolase Reaction: The Formation of Chiral [2H1,3H] Acetyl Phosphate. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *120*, 593-597.
53. Rétey, J., Bartl, K., Ripp, E., Hull, W.E.: Stereospecificity of Phenylruvate Tautomerase. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *72*, 251-257.
54. Baas, D., Rétey, J.: Cloning, Sequencing and Heterologous Expression of Pyrogallol-Phloroglucinol Transhydroxylase from *Pelobacter acidigallici*. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *265*, 896-901.
55. Paizs, Cs., Bartlewski-Hof, U., Rétey, J.: Investigation of the Mechanism of Action of Pyrogallol-Phloroglucinol Transhydroxylase by Using Putative Intermediates. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2805-2811.
56. Kunz, F., Rétey, J., Arigoni, D., Tsai, L., Stadtman, T.C.: Die absolute Konfiguration der 3,5-Diaminohexansäure aus der β -Lysin-Mutase-Reaktion. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1139-1145.
57. Rétey, J., Kunz, F., Arigoni, D., Stadtman, T.C.: Zur Kenntnis der β -Lysin-Mutase-Reaktion: Mechanismus und sterischer Verlauf. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2989-2998.
58. Langer, M., Reck, G., Reed, J., Rétey, J.: Identification of Serine-143 as the Most Likely Precursor of Dehydroalanine in the Active Site of Histidine Ammonia-lyase. A study of the Overexpressed Enzyme by Site-Directed Mutagenesis. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6462-6467.
59. Langer, M., Lieber, A., Rétey, J.: Histidine Ammonia-Lyase Mutant S143C is Posttranslationally Converted into Fully Active Wild-Type Enzyme. *Biochemistry* **1994**, *33*, 14034-14039.
60. Merkel, D., Rétey, J.: Further Insight into the Mechanism of the Irreversible Inhibition of Histidine Ammonia-Lyase by L-Cysteine and Dioxygen. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1151-1160.
61. Röther, D., Poppe, L., Vieregutz, S., Langer, B., Rétey, J.: The role of active site residues of histidine ammonia-lyase from *Pseudomonas putida*. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 6011-6019.
62. Röther, D., Poppe, L., Morlock, G., Vieregutz, S., Rétey, J.: An active site homology model of phenylalanine ammonia-lyase from *Petroselinum crispum*. *Eur. J. Biochem* **2002**, *269*, 3065-3075.
63. Katona, A. Tosa, M.I., Paizs, Cs., Rétey, J.: Inhibition of Histidine Ammonia-Lyase by Heteroaryl-Alanines and Acrylates. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 502-508.
64. Schwede, T., Rétey, J., Schulz, G.E.: Crystal Structure of Histidine Ammonia-Lyase Revealing a Novel Polypeptide Modification as the Catalytic Electrophile. *Biochemistry* **1999**, *38*, 5355-5361.
65. Langer, B., Langer, M., Rétey, J.: "Methylidene-imidazol-one (MIO) from Histidine and Phenylalanine Ammonia-Lyase" in *Advances in Protein Chemistry* **2001**, Vol. 58 (Novel Cofactors, Klinman, J. P. & Dove, I.E. eds.), Academic Press, p. 175-214.
66. Schuster, B., Rétey, J.: The mechanism of action of phenylalanine ammonia-lyase: the role of prosthetic dehydroalanine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1995**, *92*, 8433-8437.
67. Rétey, J.: Discovery and Role of Methylidene Imidazolone, a Highly Electrophilic Prosthetic Group. *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 179-184.
68. Poppe, L., Rétey, J.: Friedel-Crafts type attack facilitates the enzymic ammonia elimination from histidine and phenylalanine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 3668-3688.
69. Langer, B., Röther, D., Rétey, J.: Identification of Essential Amino Acids in Phenylalanine Ammonia-Lyase by site-directed Mutagenesis. *Biochemistry* **1997**, *36*, 10867-10871.
70. Gloge, A., Zon, J. Kövári, Á., Poppe, L., Rétey, J.: Phenylalanine Ammonia-Lyase: The Use of Its Broad Substrate Specificity for Mechanistic Investigations and Biocatalysis-Synthesis of L-Arylalanine. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3386-3390.
71. Rettig, M., Sigrist, A., Rétey, J.: Mimicking the Reaction of Phenylalanine-Ammonia-Lyase by a Synthetic Model. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2246-2265.
72. Röther, D., Poppe, L., Morlock, G., Vieregutz, S., Rétey, J.: An active site homology model of phenylalanine ammonia-lyase from *Petroselinum crispum*. *Eur. J. Biochem* **2002**, *269*, 3065-3075.
73. Skolaut, A., Rétey, J.: Use of Enzymes Inactivated by Site-Directed Mutagenesis for the Preparation of Enantioselective Membranes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2960-2962.
74. Vieregutz, S., Poppe, L., Tomin, A., Rétey, J.: Mechanistic Investigations on Phenylalanine Ammonia-Lyase using N-Methylated Phenylalanines. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 3601-3612.
75. Poppe, L., Rétey, J.: Properties and Synthetic Applications of Ammonia-Lyases. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1297-1315.
76. Vieregutz, S., Rétey, J.: Kinetic Analysis of the Reactions Catalyzed by Histidine and Phenylalanine Ammonia-Lyases. *Chem. & Biodiversity* **2004**, *1*, 296-302.
77. Pilbák, S., Tomin, A., Rétey, J., Poppe, L.: The Essential Tyr-containing Loop Conformation and the Role of the C-terminal Multihelix Region in Eukaryotic Phenylalanine Ammonia-Lyases. *FEBS J.* **2006**, *273*, 1004-1019.
78. Paizs, Cs., Katona, A., Rétey, J.: Chemoenzymatic One-Pot Synthesis of Enantiopure L-Arylalanines from Arylaldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1193-1116.
79. Paizs, Cs. Katona, A., Rétey, J.: The Interaction of Heteroaryl-Acrylates and Alanines with Phenylalanine Ammonia-Lyase from Parsley. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2739-2744.
80. Schuster, B., Rétey, J.: Serine-202 is the putative precursor of the active site dehydroalanine of phenylalanine ammonia lyase. Site-directed mutagenesis studies on the enzyme from parsley (*Petroselinum crispum* L.). *FEBS Lett.* **1994**, *349*, 252-254.

My life and scientific achievement

I was born 1934 in Szeged, but my father Imre, a coloner of the Hungarian army changed to Budapest when I was two year old.

In the grammar-school (1945-1951) literature and chemistry were my favourite subjects.

In June 1951 my family was deported to a small farm in south-east Hungary. Our house in Budapest was confiscated and we were allowed to take 150 kg material per person. For more than two years we lived on agricultural work. There was neither electricity nor water supply. After Stalin's death in 1953 we were allowed to move but not to our former house.

After I finished harvesting sugar-cane in november I could start my baccalaurate in a religious school lead by the piarist priests.

After hard work I finished baccalaurate in June 1954. Despite of my excellent exams it was difficult to enter university. With the help of a professor I could start in the high-school for gardening.

Again, despite of my excellent exams I was fired because of my "class-enemy" origin. After a year of working in an electricity shop there was again an "antistalinist" wave and I could return to the high-school in september 1956. After the Hungarian revolution in october 1956 I decided to leave the country and arrived in Austria on 22nd. november. Already beginning december I arrived in Switzerland and in february 1957 I started studying chemistry at ETH Zürich It was an excellent technical university, almost all previous chemistry professors were Nobelists. I finished the

diploma (master) in 1960 and started my PhD work under the guidance of professor V. Prelog. In May 1963 I made my PhD exam and started a postdoctoral fellowship in the laboratory of professor Feodor Lynen at the Max-Planck-Institute in München. In 1964 he received the Nobel prize. I worked on the B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase and β -hydroxy- β -methyl glutarate reductase.

1965 I returned to ETH-Zürich for a second postdoctoral fellowship with professor Duilio Arigoni. There I initiated a number of research projects on the mechanism and stereospecificity of enzymic reactions One of the most successful projects was the synthesis of chiral (CHDT)-acetate and the determination of its absolute configuration. After publications in prestigious journals / e.g. Nature) I was invited for lectures in several European countries, and in 1972 I accepted a full professorship for biochemistry at the University of Karlsruhe (now Karlsruhe Institute of Technology, KIT). There I established a research group comprising 80 PhD students in 30 years and several postdocs.

I was elected to the Editorial Board of several scientific journals (Eur.J.Biochem, Arch.Biochem.Biophys and am still on the Board of Current Opinion of Chemical Biology, Bioorg. Chem. and Chemistry & Biodiversity).

I gave lectures in many countries, e.g. USA (Gordon Conferences), England, Japan, Israel, Italy, Austria, Holland, Romania etc.

In 2002 I became Emeritus professor, but am still writing papers and review manuscripts.