

Anticorps catalytiques

Les enzymes accélèrent les réactions chimiques en diminuant, par stabilisation de l'état de transition du substrat, la barrière énergétique d'une réaction chimique. Un anticorps développé contre cet état de transition a un pouvoir catalytique. De nombreuses autres stratégies ont été développées pour obtenir des anticorps doués de propriétés catalytiques : pièges entropiques, groupements fonctionnels dans le site anticorps, site de reconnaissance capable d'accommoder divers cofacteurs. Les anticorps catalytiques, fabriqués à l'aide d'hybridomes ou de banques combinatoires, sont d'une très grande spécificité et trouveront leur application dans des domaines aussi divers que la synthèse de molécules biologiques ou la réparation de l'ADN par un anticorps spécifique des dimères de thymine.

The Duc Hua
Valérie Fulcrand-Rolland
Marie-Paule Lefranc
Mylène Weill

Le répertoire immunitaire des mammifères est composé d'environ 10^8 anticorps différents qui assurent une lutte très efficace contre les agressions étrangères, bactéries, virus, parasites ou encore contre les cellules cancéreuses. Le potentiel de diversité des anticorps est quasi illimité par suite des mécanismes de réarrangements et de mutations somatiques qui affectent les gènes codant les régions variables des chaînes légères et lourdes. Les anticorps ont un mode de reconnaissance des molécules cibles comparable à celui des enzymes ou des récepteurs. Cependant, alors que l'évolution des enzymes nécessite plusieurs millions d'années, les anticorps se caractérisent par une diversité moléculaire sans cesse renouvelée. La technique d'hybridation lymphocytaire, en permettant l'obtention de grandes quantités de cellules produisant un seul type

d'anticorps [1], a joué un rôle majeur pour l'utilisation des anticorps en biologie et en médecine. Le potentiel de spécificité des anticorps a permis aux chimistes d'utiliser, dès 1986, ces molécules comme biocatalyseurs de réactions. Certains anticorps, dont l'activité est comparable à celle d'une enzyme, sont capables, non seulement de lier, mais aussi de transformer leurs molécules cibles. Ils sont appelés anticorps catalytiques ou abzymes.

De l'enzyme à l'abzyme

L'idée de complémentarité et d'interaction entre enzyme et substrats fut introduite par Fischer par sa célèbre analogie « clef et serrure ». Pauling suggéra ensuite qu'une enzyme est capable de diminuer la barrière énergétique d'une réaction chimique en se liant préférentiellement à l'état de transition plutôt

ADRESSES

T.D. Hua : *doctorant, allocataire de recherche du M&SR*. V. Fulcrand-Rolland : *docteur ès sciences*. Laboratoire des aminoacides et peptides, URA Cnrs 468, université Montpellier II, place E.-Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France. M. P. Lefranc : *professeur à l'université Montpellier II, UFR sciences*. M. Weill : *maître de conférences*. Laboratoire d'immunogénétique moléculaire, UMR 9942, institut de génétique moléculaire, BP 5051, 1919, route de Mende, 34033 Montpellier Cedex 1, France.

qu'au substrat [2]. Il émet l'hypothèse qu'un anticorps dirigé contre cet état serait doté de propriétés catalytiques car il forcerait le substrat à évoluer vers l'état de transition à partir duquel la réaction est extrêmement rapide (*figure 1*). Le concept des anticorps catalytiques était né (*m/s n° 5, vol. 3, p. 300*). Cependant, l'état de transition a une durée de vie très courte (de l'ordre de 10^{-12} secondes) et ne peut être utilisé comme molécule immunogène. En 1969, Jencks proposa une stratégie d'obtention d'anticorps catalytiques par production d'anticorps dirigés contre un

analogue stable de l'état de transition d'une réaction [3]. Cette théorie fut vérifiée pour la première fois en 1986 par les équipes de Lerner (Scripps, La Jolla, CA, USA) et de Schultz (Berkeley, CA, USA). Ces équipes ont créé des anticorps dirigés contre des analogues stables d'état de transition, capables d'hydrolyser des esters [4] et des carbonates [5]. Depuis, de nombreux anticorps catalytiques ont été obtenus; ils catalysent une large gamme de réactions chimiques ou biologiques telles que le clivage de liaisons peptidiques, l'hydrolyse stéréospécifique d'esters, le photocli-

vage de dimères de thymine, des réactions de synthèse chimique de molécules biologiques, des réactions d'élimination, d'oxydoréduction, des métallations, des lactonisations et des transacylations. Le facteur d'accélération (k_{acc}) des réactions catalysées par des abzymes est le rapport de la constante catalytique (k_{cat}) à la constante de formation spontanée du produit (k_{uncat}). Il peut, dans certains cas, approcher celui de réactions catalysées par des enzymes et sa valeur est généralement comprise entre 10^3 et 10^8 [6]. Pour l'obtention des anticorps catalytiques, deux approches sont possibles, la technique classique des hybridomes [1] et celle, plus récente, des banques combinatoires [7]. Dans les deux cas, l'immunisation d'une souris avec un haptène est nécessaire.

Plusieurs stratégies ont été développées pour préparer l'haptène: (1) la stabilisation de l'état de transition, (2) les pièges entropiques, (3) la génération de groupements catalytiques et (4) l'addition de cofacteurs.

Stabilisation de l'état de transition

Lors d'une réaction chimique, le substrat passe par une forme chimique très instable appelée état de transition. Ce passage nécessite de l'énergie et constitue l'étape limitante de la réaction. Il est possible d'accélérer la réaction en diminuant sa barrière énergétique par stabilisation de l'état de transition grâce à une enzyme ou à un anticorps (*figure 2A*). Les premiers anticorps catalytiques obtenus par cette méthode ont permis la catalyse de réactions hydrolytiques simples. Leurs états de transition de forme tétraédrique et chargés négativement présentaient une structure stérique et électronique très différente de celle du substrat et devaient permettre l'obtention d'anticorps qui leur seraient spécifiques. Les structures de type phosphonate furent pressenties comme étant de bons analogues stables de ces états de transition (*figure 2B*). Les équipes de Lerner et de Schultz les ont donc utilisées pour les immunisations.

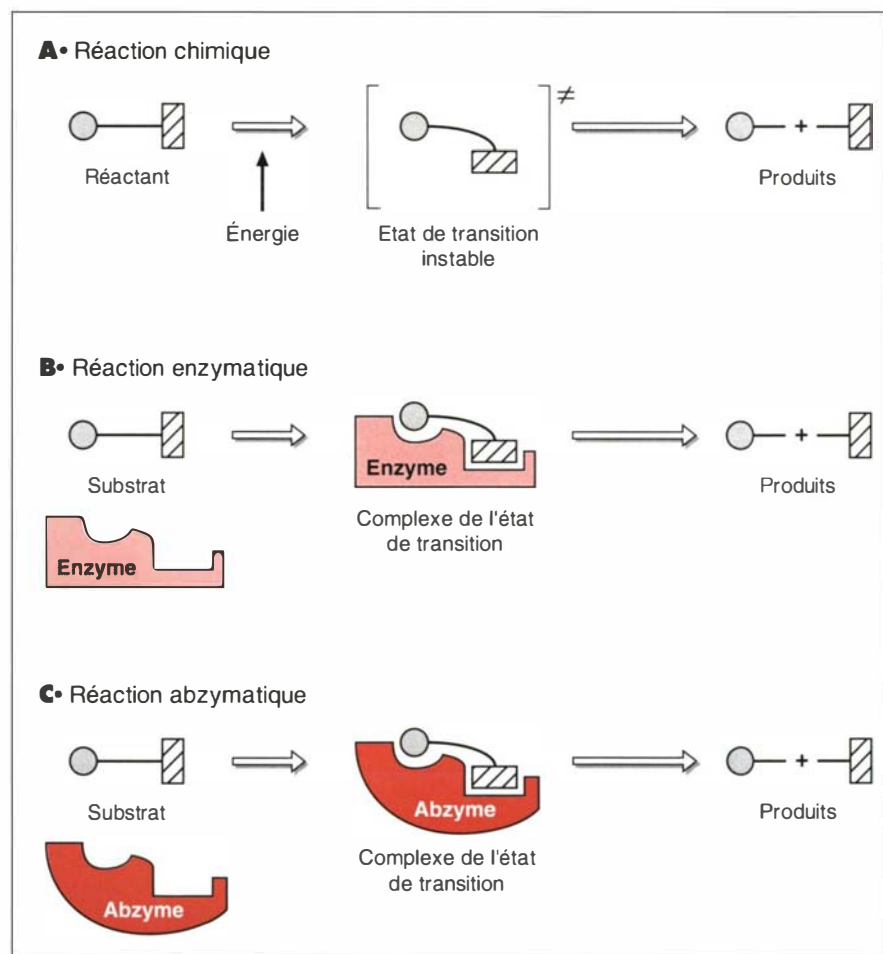


Figure 1. Analogie mécanistique entre enzymes et anticorps catalytiques. **A.** Lors d'une réaction chimique, les réactants réagissent pour donner des produits. La réaction est possible grâce à un apport d'énergie. **B.** Une enzyme catalyse une réaction en forçant le (ou les) substrat(s) à évoluer vers l'état de transition à partir duquel la formation des produits est extrêmement rapide. **C.** Un anticorps catalytique obtenu par immunisation d'un animal avec un analogue stable de l'état de transition joue le même rôle qu'une enzyme en forçant le substrat à évoluer vers l'état de transition.

RÉFÉRENCES

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975 ; 256 : 495-7.
2. Pauling L. Molecular architecture and biological reactions. *Chem Eng News* 1946 ; 24 : 1375-7.
3. Jenck WP. *Catalysis in chemistry and enzymology*. New York : McGraw-Hill, 1969.
4. Tramontano A, Janda KD, Lerner RA. Catalytic antibodies. *Science* 1986 ; 234 : 1566-70.
5. Pollack SJ, Jacobs WJ, Schultz PG. Selective chemical catalysis by an antibody. *Science* 1986 ; 234 : 1570-3.
6. Lerner RA, Benkovic SJ, Schultz PG. At the crossroads of chemistry and immunology: catalytic antibodies. *Science* 1991 ; 252 : 659-67.
7. Huse WD, Sastry L, Inverson SA, Kang AS, Alting-Mees M, Burton DR, Benkovic SJ, Lerner RA. Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science* 1989 ; 246 : 1275-81.
8. Janda KD, Benkovic SJ, Lerner RA. Catalytic antibodies with lipase activity and R and S substrate selectivity. *Science* 1989 ; 244 : 437-40.
9. Pollack SJ, Hsiun P, Schultz PG. Stereospecific hydrolysis of alkyl esters by antibodies. *J Am Chem Soc* 1989 ; 111 : 5961-2.
10. Jackson DY, Jacobs JW, Sugawara R, Reich SH, Bartlett PA, Schultz PG. An antibody catalyzed Claisen rearrangement. *J Am Chem Soc* 1988 ; 110 : 4841-2.
11. Hilvert D, Hill KW, Nared KD, Auditor MTM. Antibody catalysis of a Diels-Alder reaction. *J Am Chem Soc* 1989 ; 111 : 9261-2.
12. Gossberg AL, Pressman D. Nature of combining site of antibody against a hapten bearing a positive charge. *J Am Chem Soc* 1960 ; 82 : 5478-82.
13. Pressman D, Siegel J. The binding of simple substances to serum proteins and its effect on apparent antibody-hapten combination constants. *J Am Chem Soc* 1953 ; 75 : 686-93.

Elles ont obtenu des anticorps spécifiques de ces analogues qui catalysent des réactions d'hydrolyse d'esters [4] et de carbonates [5] avec des facteurs d'accélération de 10^3 et 10^4 . Ces abzymes respectent les cinétiques michaeliennes et reconnaissent mieux l'état de transition que le substrat de départ.

Ces mêmes équipes ont montré la stéréospécificité des abzymes ainsi obtenues [8, 9]. Elles ont immunisé des animaux avec un mélange contenant 50 % de chaque énantiomère de l'analogue de l'état de transition. Certains anticorps obtenus présentaient une sélectivité pour l'un des deux énantiomères qui pouvait atteindre 99 %. Ce résultat est très important car, en général, un seul des énantiomères est responsable de l'activité biologique souhaitée, l'autre pouvant, soit être inactif, soit posséder une activité biologique indésirable. C'est le cas de la thalidomide, sédatif qui fut commercialisé au début des années 1960 sous forme racémique alors que l'un des deux énantiomères a une activité tératogène très importante. En 1991 la *Food and Drug Administration* a pris la décision d'interdire la vente des médicaments non énantiomérique purs.

Les pièges entropiques

En agissant comme pièges entropiques, certains anticorps peuvent catalyser des réactions dont l'entropie d'activation est défavorable : ils gèlent les degrés de rotation et de translation des réactants pour les orienter correctement. L'haptène utilisé pour immuniser les souris mime les réactants dans une bonne orientation. Dans certains cas, cet haptène peut être semblable à l'état de transition de la réaction. Par cette stratégie, Schultz et son équipe ont obtenu un anticorps qui catalyse un réarrangement de Claisen de l'acide chorismique en acide préphénique dont le facteur d'accélération est de 10^4 [10]. Cette réaction, catalysée chez les bactéries par des chorismate mutases, est une étape essentielle dans la biosynthèse des acides aminés aromatiques. Une autre équipe a également obtenu un anticorps capable de catalyser une

réaction de Diels-Alder [11]. Cette réaction est une étape clef dans la préparation des stéroïdes, des alcaloïdes, des terpènes, des prostaglandines et des sucres. Ce résultat est important car la formation de liaisons carbone-carbone est difficile à réaliser chimiquement et, jusqu'à présent, aucune enzyme connue n'est capable de catalyser cette réaction.

La production de groupements catalytiques

Dès 1953, Pressman et Siegel ont défini une stratégie d'obtention de groupements fonctionnels dans le site anticorps [12, 13], fondée sur la complémentarité électrostatique entre antigènes et site anticorps. Les études de liaisons et les données cristallographiques montrent qu'un antigène chargé permet la sélection de charges complémentaires dans le site anticorps, tandis qu'un antigène avec des groupements hydrophobes permet la sélection d'un environnement apolaire. Cette complémentarité entre haptène et site anticorps a été utilisée pour obtenir des anticorps catalytiques (figure 3). Schultz a greffé un groupement ammonium chargé positivement sur un haptène [14]. Ce groupement sélectionne un résidu carboxylate chargé négativement dans le site anticorps. L'abzyme ainsi obtenue est capable d'effectuer une catalyse basique. Un autre exemple intéressant concerne la réaction de cycloréversion de dimères de thymine en monomères [15]. Les rayonnements ultraviolets causent des lésions de l'ADN entraînant la formation de dimères de thymine. La réparation est assurée par une enzyme, la photolase de l'ADN, qui convertit les dimères en monomères. Cette réaction, dont le mécanisme est encore inconnu, dépend de la lumière et de la présence de composés photosensibles. L'équipe de Schultz a utilisé pour l'immunisation un dimère de thymine. Celui-ci permet la sélection d'un anticorps qui possède un résidu tryptophane, groupement photosensible, dans le site anticorps. Cet anticorps catalyse la photoréversion de dimères en monomères et

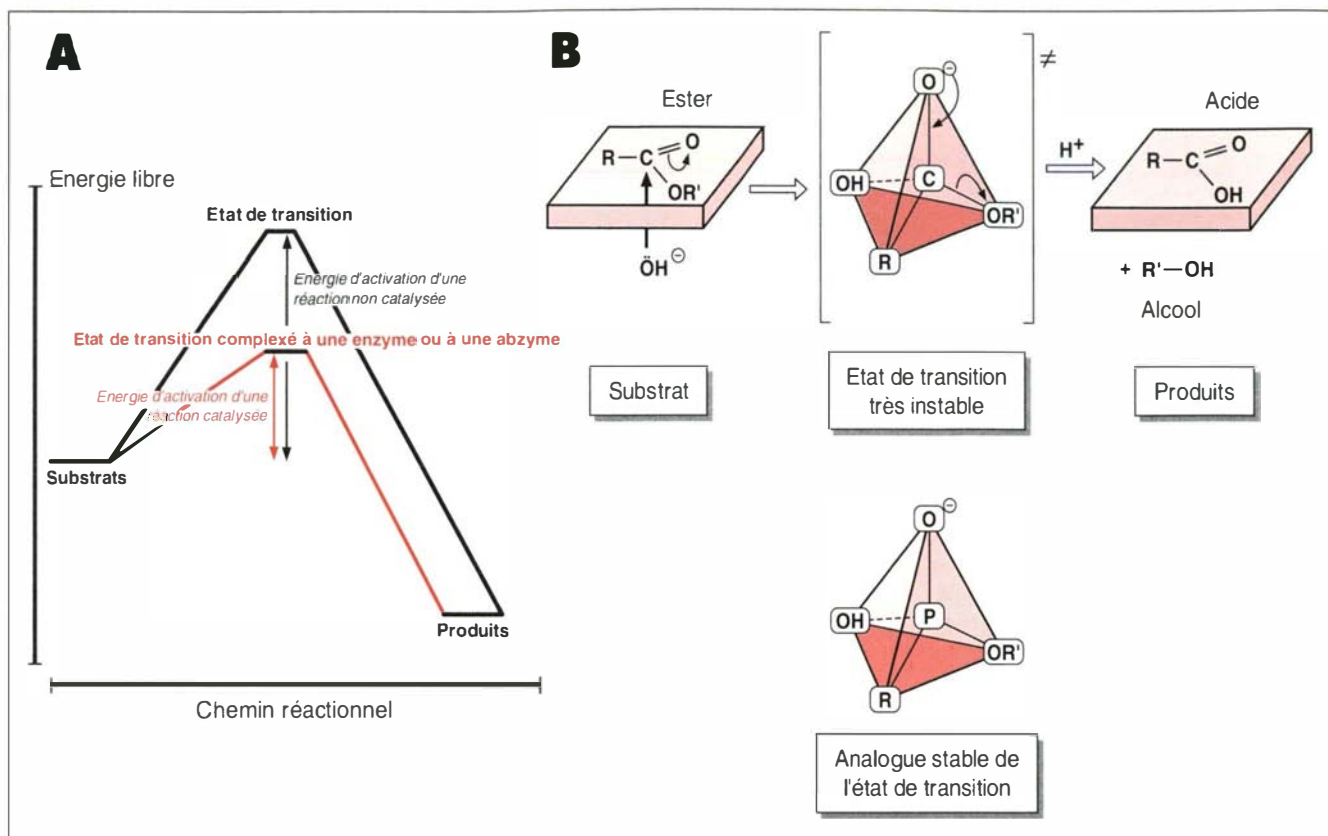


Figure 2. **A. Diagrammes énergétiques d'une réaction non catalysée et d'une réaction catalysée par une enzyme ou une abzyme.** L'enzyme ou l'abzyme accélère la réaction chimique par diminution de l'énergie d'activation de la réaction. **B. Analogue de l'état de transition.** L'hydrolyse d'un ester en milieu basique passe par un état de transition très instable dont la structure est tétraédrique. Dans cet exemple, l'état de transition est mimé par un analogue stable, un phosphonate, qui possède également une structure tétraédrique.

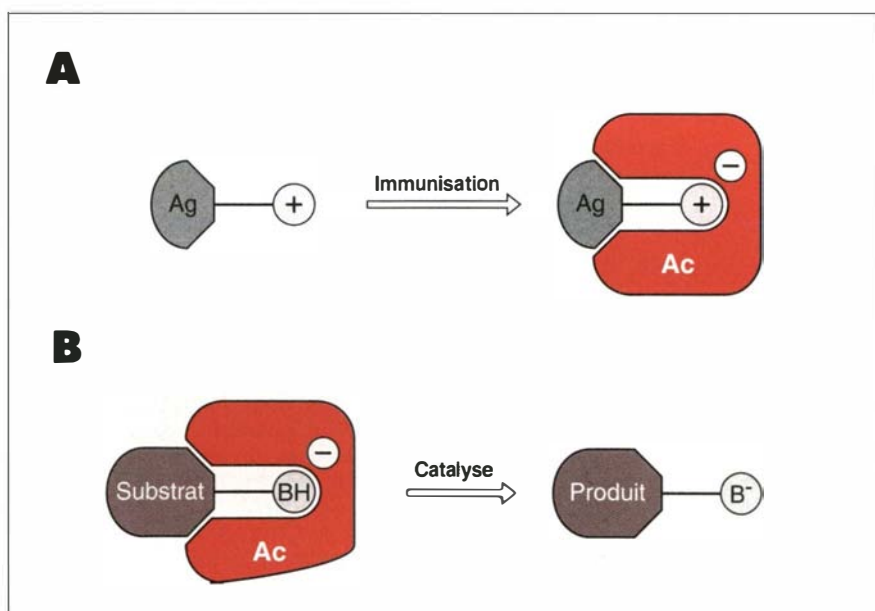


Figure 3. **Production de groupes catalytiques par un antigène chargé.** **A.** L'antigène chargé (ici positivement) sélectionne un anticorps possédant une charge complémentaire (ici négative) dans le site anticorps. **B.** L'anticorps chargé négativement joue le rôle d'une base et catalyse la transformation du substrat en produit.

RÉFÉRENCES

14. Shokat KM, Leumann CJ, Sugawara R, Schultz PG. A new strategy for the generation of catalytic antibodies. *Nature* 1989; 338: 269-71.
15. Cochran AG, Sugawara R, Schultz PG. Photosensitized cleavage of a thymine dimer by an antibody. *J Am Chem Soc* 1988; 110: 7888-90.
16. Baldwin E, Schultz PG. Generation of a catalytic antibody by site-directed mutagenesis. *Science* 1989; 245: 1104-7.
17. Pollack SJ, Schultz PG. A semisynthetic catalytic antibody. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 1929-31.
18. Iverson BL, Lerner RA. Sequence-specific peptide cleavage catalyzed by an antibody. *Science* 1989; 243: 1184-8.
19. Roberts VA, Iverson BL, Iverson SA, et al. Antibody remodeling: a general solution to the design of a metal-coordination site in an antibody binding pocket. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6654-8.
20. Izadyar L, Friboulet A, Remy MH, Roseto A, Thomas D. Monoclonal anti-idiotypic antibodies as functional internal images of enzyme active sites: production of a catalytic antibody with a cholinesterase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 8876-80.
21. Tawfik DS, Green BS, Chap R, Sela M, Eshhar Z. CatElisa: a facile general route to catalytic antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 373-7.
22. Skerra A, Plückthun A. Assembly of a functional immunoglobulin Fv fragment in *Escherichia coli*. *Science* 1988; 240: 1038-40.
23. Hoogenboom HR, Griffiths AD, Johnson KS, Chiswell DJ, Hudson P, Winter G. Multi-subunit proteins on the surface of filamentous phage: methodologies for displaying antibody(Fab) heavy and light chains. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 4133-7.
24. Clackson T, Hoogenboom HR, Griffiths AD, Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature* 1991; 352: 624-8.
25. Griffiths AD, Malmqvist M, Marks JD, et al. Human anti-self antibodies with high specificity from phage display libraries. *EMBO J* 1993; 12: 725-34.

présente une constante catalytique proche de celle de la photolase d'*E. coli*. La réaction est dépendante de la lumière et du résidu tryptophane.

Il est possible d'augmenter l'activité catalytique de certains anticorps préexistants par mutagenèse dirigée ou par modification chimique. Baldwin et Schultz ont modifié un anticorps responsable de l'hydrolyse d'un ester en substituant une tyrosine du site actif par une histidine [16]. Les auteurs ont choisi l'histidine car sa fonction imidazole permet d'augmenter l'hydrolyse d'un ester par catalyse nucléophile. L'anticorps muté catalyse l'hydrolyse cinquante fois plus rapidement que l'anticorps de départ. La substitution de cette même tyrosine en phénylalanine n'influence pas le facteur d'accélération et montre donc le rôle capital de l'histidine. La modification par voie chimique de ce même anticorps [17] comportait l'introduction d'un groupement imidazole près du site catalytique grâce à une stratégie en deux temps de

guidage par l'antigène (figure 4). Cette méthode présente un grand intérêt car il n'est pas nécessaire de connaître la séquence de l'anticorps à modifier.

Abzymes et cofacteurs

Deux mille enzymes seulement ont pu être répertoriées jusqu'à présent, alors que le nombre de réactions catalysées est beaucoup plus important. En effet, toutes les enzymes n'ont pas été isolées, et une même enzyme est capable de catalyser plusieurs réactions. Elle utilise pour cela un éventail important d'auxiliaires non peptidiques appelés cofacteurs. Ces cofacteurs peuvent être des ions métalliques, des hèmes, des thiamines, des flavines, des pyridoxals, NAD ou NADP. Les ions métalliques sont les plus souvent utilisés car ils participent à de nombreuses transformations biologiques. Par analogie, ces informations ont permis de développer un nouveau champ en ingénierie abzymatique: l'obtention d'anticorps catalytiques

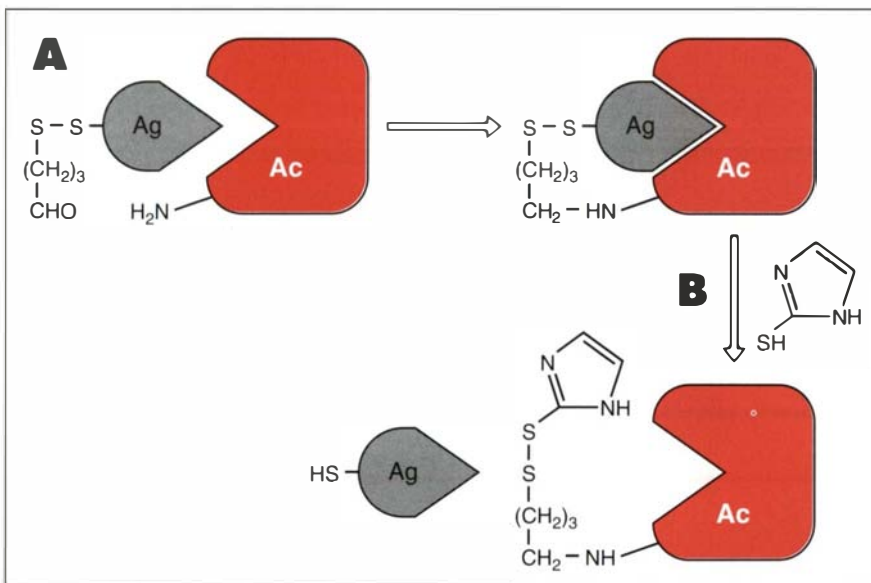


Figure 4. Introduction d'un groupement catalytique imidazole dans un site anticorps par modification chimique. A. L'antigène (Ag) et une fonction aldéhyde (-CHO) sont liés par un bras clivable au niveau d'un pont disulfure (S-S). La fonction aldéhyde réagit avec un acide aminé de l'anticorps dont la chaîne latérale contient une amine libre (-NH₂). Cette fixation, guidée par l'antigène, se fait à proximité du site anticorps. **B.** L'antigène est libéré par clivage du pont disulfure. Le groupement catalytique imidazole est alors introduit sur la fonction SH et se retrouve à proximité du site anticorps.

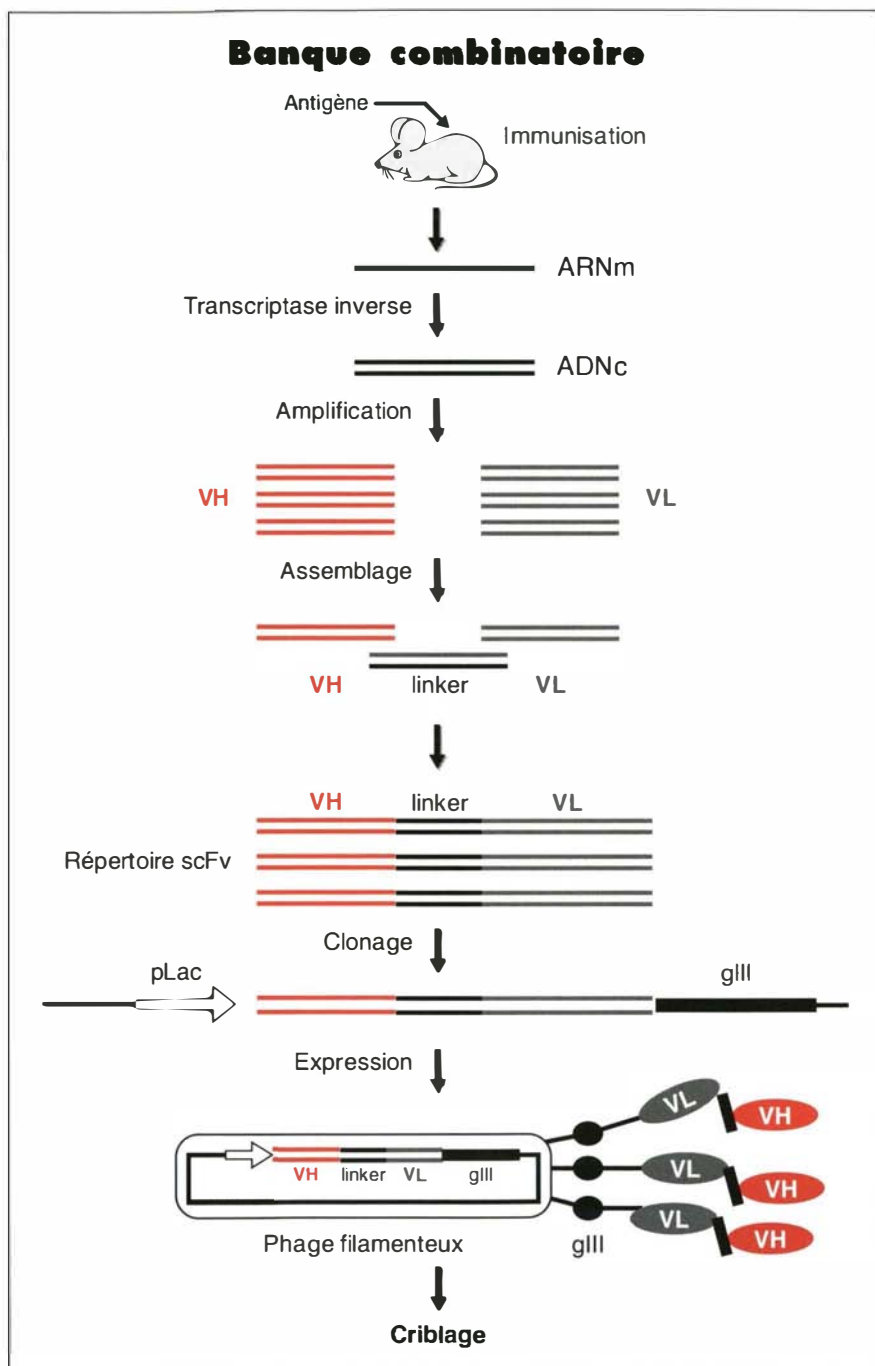


Figure 5. **Construction d'une banque combinatoire de fragments single chain Fv (scFv) d'immunoglobuline.** L'ARN messager d'une souris immunisée est préparé à partir des cellules B de sa rate. L'ADN complémentaire est synthétisé et les gènes codant les régions variables des chaînes lourdes (VH) et légères (VL) sont amplifiés puis associés au hasard à l'aide d'un linker pour former le répertoire scFv de la souris. Chaque fragment scFv est cloné en amont du gène de la protéine gIII et est exprimé sous forme de chaîne de fusion à la surface du phage filamenteux. Ces fragments scFv conservent leur capacité de reconnaissance de l'antigène.

m/s n° 6-7 vol. 10, juin-juillet 94

multisubstrats qui fonctionnent avec différents cofacteurs.

Une première stratégie consiste à obtenir, en une seule immunisation, des abzymes possédant des sites de liaison pour le cofacteur et le substrat. Cette méthode a été utilisée par Iverson et Lerner [18] qui se sont inspirés du modèle de la carboxypeptidase A, une enzyme qui catalyse la coupure de la liaison peptidique entre la glycine et la phénylalanine en utilisant le zinc comme cofacteur. Des anticorps catalytiques ont été obtenus après immunisation contre un peptide couplé à un composé inerte, lequel sert à sélectionner les anticorps qui possèdent au niveau de leur site de reconnaissance une « poche » capable d'accommoder différents cofacteurs.

Une autre méthode consiste à introduire un site de liaison pour le cofacteur dans le site anticorps. L'anhydrase carbonique, qui possède un domaine de liaison du zinc comportant trois histidines, a servi de modèle. Trois histidines ont ainsi été introduites par mutagenèse dirigée dans la chaîne légère d'un anticorps anti fluorescéine [19]. Ce mutant entraîne une atténuation de la fluorescence par le zinc. Il est capable de lier le zinc mais aussi d'autres ions métalliques tels que le Cu^{2+} et le Cd^{2+} . Cet exemple montre que la présence d'histidines dans le site anticorps est suffisante pour permettre la liaison des ions métalliques. Cette stratégie pourra être appliquée aux anticorps catalytiques.

Perspectives

Les techniques d'obtention des anticorps catalytiques se sont largement développées depuis 1986 et de nombreuses réactions ont été réalisées par des abzymes. Les anticorps catalytiques sont de puissants outils qui vont permettre, dans un avenir proche, de résoudre un certain nombre de problèmes difficiles à surmonter par la synthèse chimique de biomolécules. Ces anticorps pourront aussi catalyser la synthèse de molécules non biologiques, telles que des pseudopeptides qui sont plus stables que les composés naturels. Il faut cependant noter que l'activité moléculaire spécifique des

anticorps catalytiques obtenus à ce jour est souvent très faible par rapport à celle des enzymes et qu'elle ne permet pas, dans l'immédiat, d'applications pharmaceutiques ou industrielles.

Récemment, une nouvelle approche plus biologique basée sur la théorie du réseau idiotypique a été développée en vue d'obtenir des anticorps catalytiques [20]. Les auteurs ont immunisé un animal avec un anticorps monoclonal dirigé contre le site actif d'une acétylcholinestérase. Parmi les anticorps anti-idiotypiques obtenus, un anticorps monoclonal présente les propriétés d'image interne de l'enzyme. Il est intéressant de noter que son facteur d'accélération de 4.10^8 est supérieur à celui des abzymes obtenues après immunisation par des analogues stables de l'état de transition. A partir d'enzymes modifiées chimiquement, cette équipe envisage de créer des images internes qui porteraient de nouvelles spécificités.

L'obtention d'anticorps catalytiques reste cependant difficile. Il est nécessaire, après l'immunisation d'une souris par un haptène, de cribler un grand nombre de clones car beaucoup d'anticorps reconnaissent l'antigène mais ne portent pas d'activité catalytique. La technique des hybridomes ne permet de cribler qu'un nombre restreint d'anticorps et il semble donc que la voie à développer en priorité soit l'amélioration des techniques de criblage. Une approche intéressante consiste à cribler non la reconnaissance de l'état de transition, mais l'activité des anticorps. Green et son équipe (Institut Weizmann, Israël) ont mis au point un « cat ELISA » dans lequel le produit de la réaction catalysée par un anticorps est reconnu par un anticorps polyclonal de lapin qui le retient sur la plaque de test [21]. Il est ainsi possible de repérer directement les puits dans lesquels se trouvent des anticorps possédant une activité catalytique qui conduit à la formation du produit.

Par ailleurs, le site catalytique des abzymes est porté par les régions variables des chaînes lourdes et légères. L'expression de ces régions, sous forme de fragments Fv ou Fab dans des bactéries, facilite grande-

ment les manipulations [22, 23]. Par amplification, il est possible d'accéder au répertoire des fragments variables réarrangés, VH et VL, d'une souris immunisée par un haptène (figure 5). Ces fragments sont ensuite associés de manière aléatoire sous forme de *single-chain* Fv (scFv) et leur clonage permet la constitution d'une banque combinatoire du répertoire immunitaire de la souris [24]. L'expression de ces scFv à la surface de phages filamenteux permet un criblage aisé. En effet, les phages qui portent un fragment d'anticorps spécifique d'un antigène donné seront retenus sur les parois des tubes sur lesquels aura été adsorbé l'antigène. L'infection de bactéries par ces phages permet d'accéder rapidement à leur génome et de les produire en grande quantité. Cet assemblage artificiel de chaînes lourdes et de chaînes légères conduit à la création de sites anticorps nouveaux, qui n'existent pas *in vivo*, ou qui ont été éliminés par les mécanismes de tolérance immunitaire [25]. De nouvelles spécificités abzymatiques pourraient donc être créées par cette technologie. Cependant, il faut noter que, jusqu'à présent, très peu de travaux sur les anticorps catalytiques utilisant ces techniques de criblage ont été publiés. Peut-être est-ce dû aux difficultés de développement de cette nouvelle technologie, ou encore aux affinités en général réduites de ces anticorps recombinants, qui ne sont pas sans conséquence sur les activités catalytiques ■

Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur René Lazaro, le Docteur Michel Therisod, le Professeur Alain Bienvenue et le Professeur Gérard Lefranc pour leurs critiques et leurs conseils pendant la préparation de ce manuscrit.

TIRÉS A PART

M. Weill.

Summary

Catalytic antibodies

In 1946, Linus Pauling argued that an enzyme derives its catalytic power by binding the transition state of a reaction more tightly than either its substrates or products. Thus, the active site of an enzyme lowers the energy barrier of the reaction and thereby increases the reaction rate. In 1969, Jencks suggested that an antibody, raised against a stable transition state analog of a reaction, should act as a potent catalyst. Since 1986, the vast repertoire of the immune system has been exploited for the generation of tailor-made biological catalysts. A number of strategies have been developed to generate catalytic antibodies that carry out a wide range of reactions with exquisite specificities.