

Pressemitteilung

20. September 2007

Alles aus Zucker

Carolyn R. Bertozzi für herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der Glykobiologie – der Erforschung der Funktion von Zuckerresten an Proteinen – mit dem Ernst Schering Preis 2007 ausgezeichnet

Prof. Carolyn R. Bertozzi von der University of California, Berkeley, erhält den Ernst Schering Preis 2007 für ihre herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Glykobiologie. Sie hat Methoden entwickelt, die erstmals eine spezifische Veränderung und Erkennung von Zuckerresten an Zelloberflächen mit Hilfe von chemischen Methoden erlauben. Dies ist ein bisher noch völlig unzureichend erforschtes Gebiet und für die spezifische Erkennung von Veränderungen von Glykosylierungsmustern im Zuge von Erkrankungen (z. B. Krebs, Infektionskrankheiten, etc.) von großer Bedeutung. Der mit 50.000 Euro dotierte Preis der Schering Stiftung wird der Preisträgerin heute in Berlin übergeben.

Welche Zuckerreste – in der Fachsprache Glykane genannt – werden an welche Proteine angehängt? Wie verändern sich die Glykosylierungsmuster der Proteine im Verlauf von Krankheiten? Ändert sich das Muster im Verlauf des Lebens? Gibt es einen Code der Zuckerreste, ähnlich dem genetischen Code? Dies sind nur einige der Fragen, die Professor Carolyn R. Bertozzi zu ergründen versucht. Mit ihren Forschungen hat sich die Professorin aus dem Bundesstaat Kalifornien dabei weit in wissenschaftliches Neuland vorgewagt. Denn die Glykobiologie – die Erforschung der biologischen Funktionen von Zuckerresten – hatte lange Zeit keine große Anhängerschaft. Zu komplex war vielen Wissenschaftlern dieses Gebiet, zu unüberschaubar in ihrer Vielzahl schienen die unterschiedlichen Zuckerreste, zu ungenau für kontrollierte Versuchsanordnungen befanden sie das Thema. Carolyn Bertozzi fand jedoch einen genialen Trick: durch die Anwendung chemischer Methoden auf biologische Fragestellungen gelang es ihr, die verzweigten und hochkomplexen Glykanreste der Proteine zu manipulieren. Indem sie kleine chemische Moleküle – so genannte bioorthogonale Reporter-moleküle – einschleust und von der Zelle selbst in die Glykane einbauen lässt, kann sie die Glykanreste von Proteinen und Lipiden an jeder Stelle in der Zelle sichtbar machen.

Es wird geschätzt, dass über 50 Prozent der Proteine im Körper glykosyliert sind. Man findet sie vor allem an Zelloberflächen, wo die so bezeichneten Glykoproteine maßgeblich an Stoffwechsel- und Kommunikationsprozessen der Zellen beteiligt sind. Jedoch sind neben den Membranproteinen auch große Teile der Proteine des Zellkerns sowie viele der extrazellulären Oberflächenproteine mit Zuckerresten verbunden. Da man sie bisher nicht studieren konnte, weiß man so gut wie nichts über ihre biologischen Funktionen, die Muster der Glykosylierung, Veränderungen der Glykosylierung im Zuge von Krankheiten oder des natürlichen Alterungsprozesses. "Wir vergleichen den Aufbau der Glykoproteine, die Lokalisation und Funktion in der Zellmembran in gesunden Zellen mit Prozessen in krankhaft veränderten Zellen, wie Krebszellen. Wir hoffen, so Methoden zu entwickeln, die es uns erlauben werden, über die krebsspezifischen Glykoproteine krankhaft veränderte Zellen gezielt anzugreifen, ohne auf gesunde Zellen einzuwirken", sagt Carolyn Bertozzi.

Die bioorthogonalen Reporter-moleküle – es handelt sich dabei um künstliche Zuckerbausteine, auch Monosaccharide genannt – stellen für den Werkzeugkasten der Biochemiker und Molekularbiologen eine enorme Bereicherung dar. Denn nicht zuletzt die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat gezeigt, dass die Anzahl der Gene und der direkten Genprodukte – der Proteine – allein die biologische Komplexität nicht erklären können. Der Vergleich macht es deutlich: Hefe – 6.000 Gene; der Fadenwurm *C. elegans* – 15.000 Gene; die Fruchtfliege – 20.000 Gene; der Mensch ~ 25.000 Gene. Nur durch die posttranslationalen Modifikationen – chemische Veränderungen von Proteinen, zu denen auch die Glykosylierung zählt - wird eine plausible Dimension von Komplexität erreicht. Beim Menschen schätzt man, dass aus den zirka 25.000 Genen mindestens 300.000 Proteinspezies entstehen können. Die aus dem Genom abgeschrieben und übersetzten Proteine werden miteinander zu komplexeren Strukturen verbunden, die Faltung wird verändert, Teile werden abgespalten oder es werden unterschiedliche Reste wie z.B. Lipide oder Glykane angehängt. "Die bioorthogonalen Reporter vereinen die Einfachheit von genetischen Tags wie dem *Green Fluorescent Protein* (GFP) mit der hohen Spezifität von Antikörpern und der Vielseitigkeit von kleinemolekularen

Proben. Sie erlauben nicht nur die Visualisierung von Proteinen, sondern machen darüber hinaus auch Lipide und Glykane sichtbar", erklärt Professor Bertozzi. Sie ermöglichen, die posttranslationalen Veränderungen eingehend zu studieren und stellen einen wertvollen Beitrag zum besseren Verständnis des Körpers dar.

Neben den Glykoproteinen und deren potentieller Rolle in der Krebstherapie widmet sich die Professorin einem weiteren globalen Gesundheitsproblem – *Mykobakterium tuberculosis* – dem Erreger der Tuberkulose. Bertozzis Arbeitsgruppe forscht vor allem an Enzymen des Schwefelmetabolismus bzw. den so genannten Phosphosulfatreduktasen – Enzyme, die Schwefel reduzieren und an der Kommunikation zwischen Bakterium und Wirt beteiligt sind. Ihre Arbeiten deuten an, dass die Phosphosulfatreduktasen vor allem für den Erhalt der Virulenz im latenten Zustand wichtig sind. So können die Erreger in einer Art Dornröschenschlaf Jahre im Körper einer infizierten Person überdauern. Es besteht die Hoffnung, dass durch gezieltes Ausschalten dieses Enzyms die bakteriellen Erreger bereits in ihrer latenten Form abgetötet werden könnten. Dies wäre ein enormer Fortschritt für die Tuberkulose-Therapie, da man nicht erst bis zum Ausbruch der Krankheit warten müsste, um diese dann langwierig mit teuren Antibiotika zu bekämpfen. Durch Kombination verschiedener Methoden wie den bioorthogonalen Reportern, Genetik und Biochemie sowie Mausmodellen ist es Bertozzi nun gelungen, eine weitere für die Kommunikation des Bakteriums wichtige Sulfotransferase zu identifizieren. In andauernden Studien soll geklärt werden, wie dieses Enzym die Immunantwort des Wirts steuert.

Zur Person Carolyn R. Bertozzi

Carolyn R. Bertozzi, geboren 1966 in Boston, USA, studierte Organische Chemie an der Harvard University und promovierte 1993 an der University of California, Berkeley, bei Professor Mark Bednarski. Während dieser Zeit und in den folgenden drei Jahren als Postdoktorandin an der University of California, San Francisco, unterstützt von der American Cancer Society, lernte Bertozzi, chemisches Denken auf biologische Probleme anzuwenden.

Die Entscheidung, Wissenschaftlerin zu werden, war Carolyn Bertozzi quasi in die Wiege gelegt. Ihr Vater ist Physikprofessor am Massachusetts Institute of Technology (MIT). Seine drei Töchter nahm er häufig mit ins Labor oder schickte sie in die Jugendcamps des MIT. So wurden auch zwei von ihnen Naturwissenschaftlerinnen. "In meiner Familie wurde es im Prinzip erwartet, Wissenschaftler zu werden. Meine ältere Schwester ist Professorin für Mathematik, meine jüngere Schwester ist Berufstherapeutin. Die unsichtbare Barriere, die gerade Frauen in den harten Naturwissenschaften oft den Weg nach oben versperrt, habe ich entweder nicht wahrgenommen oder einfach ignoriert", sagt Carolyn Bertozzi rückblickend. Jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern heute rät sie vor allem: "Finden Sie heraus, was Sie selbst am meisten interessiert und verfolgen Sie dieses Interesse unabhängig von momentanen Trends und Hypes. Die Passion, die man bei der Verfolgung der eigenen wissenschaftlichen Interessen entwickelt, ist das beste Rezept für den Erfolg."

Die Schering Stiftung

Die Schering Stiftung zeichnet Menschen oder Institutionen aus, die im wissenschaftlichen und künstlerischen Bereich Pionierarbeit geleistet haben. Vorbilder aufzeigen, um Inspiration zu geben, so lautet die Idee, die auch mit der jährlichen Verleihung des Ernst Schering Preises umgesetzt wird. Der Ernst Schering Preis wird seit 1991 für exzellente Leistungen auf internationaler Ebene im Bereich der biologischen, medizinischen und chemischen Grundlagenforschung verliehen.

Kontakt: Dr. Monika Lessl, Schering Stiftung, Friedrichstraße 82, 10117 Berlin
Tel: 030 – 2062 2960, info@scheringstiftung.de; www.scheringstiftung.de

Im Rahmen der Preisvergabe wird Professor Bertozzi am 21. September 2007 um 10 Uhr einen Schülervortrag am Humboldt Gymnasium, Berlin Tegel halten. Weitere Informationen zu diesem Vortrag Dr. Harald Paland oder Schulleiter: Dr. Hinrich Lühmann, Tel.: 030 - 433 70 08

Am 21. September um 16 Uhr folgt eine Öffentliche Vorlesung an der TU Berlin, Gebäude C Hörsaal C 243, Straße des 17. Juni 115, Ansprechpartner ist Prof. Schwarz:
Helmut.Schwarz@mail.chem.tu-berlin.de, Tel: 030 - 314 23483