

„Halte Dich jung mit den Jungen, aktiv mit den Aktiven“

Alfred Gottschalk (1894 – 1973) – 50 Jahre Sialidase

Prof. Hans Erhard Bock, dem Förderer und vertrauenden Jünger der Bedside-Biochemie gewidmet

► Vor fünfzig Jahren erschien eine Arbeit im *Brit. J. Exp. Pathol* (32 (1951) 408), die eine lange Kontroverse abschloss und eine elegante Beobachtung und deren Erklärung durch G. K. Hirst aus den Jahren 1941/42 bestätigte. Sie kam aus dem sehr fernen Melbourne. Der Autor dieser Arbeit war Alfred Gottschalk. Was hat diesen Deutschen zu den diametralen Antipoden verschlagen? Es ist wieder eine dieser stereotypen Geschichten. Wir wollen sie herausfinden, festhalten, erinnern und nachdenklich weitergeben. Damit sich die Geschichte nicht wiederholt, denn jede Nation ist eine Gemeinschaft gemeinsamer Erinnerung (auch gemeinsamen Vergessens, wie der scharfsichtige Ernest Renan hinzufügte). Sie schließt zwanglos an die hier vorgestellten Vignetten aus unserer Biochemie-Historie an.

Herkunft und Lehre des Dr. med. (Bonn) A. Gottschalk, Dr. sc. (Melbourne)

Die Gottschalks, Christen und Juden, sind ein weitverbreiteter Stamm am Niederrhein von Kleve bis Aachen und Köln, wo heute noch über 100 im Telefonbuch stehen und wo, wer will, sich noch an den romantisch-eindrucksvollen 48er Parteifreund des Karl Marx, Dr. med. Andreas Gottschalk erinnert, der dort die Leute bewegte. Der jüdische Zweig ist weitgehend verdorrt. Allein aus Alfred Gottschalks Heimatstadt Aachen wurden im Jahr 1941 zehn Anverwandte im Alter zwischen 23 und 91 Jahren deportiert und in verschiedenen Lagern umgebracht. Allerdings anscheinend nicht die nächste Familie, denn sein Vater Ben-Carl Gottschalk, und die Mutter Rosa (Cahn) stehen nicht im Memor-Buch; sie wären damals erst Mitte 70 gewesen. Ben-Carl Gottschalk war Kaufmann und ließ den am 12.4.1894 geborenen Sohn das Gymnasium besuchen, der es 1912 abschloss und dann in München das Medizinstudium begann. Mit Kriegsausbruch 1914 meldete er sich als Sanitätsoffizier und machte den ganzen ersten Weltkrieg mit, unterbrochen von ein paar Studiensemestern in



A. Gottschalk

Freiburg, dann als Feldarzt, dekoriert mit dem Eisernen Kreuz. 1918 setzte er das Studium in Bonn fort, legte dort 1920 das Staats- und Doktorexamen ab und wurde bei dem bekannten Pharmakologen W. Lipschitz, dem späteren Forschungsleiter der Lederle Laboratories in USA, Assistent in Frankfurt. Sein Interesse galt zunächst der Zellatmung von Kaltblütergewebe und den zellchemischen Reduktionen, wie sie auch Carl Neuberg in Berlin, zu dem es ihn zog, mit Hefezellen ausführte. Ein kleiner Ausflug nach Würzburg führte mit dem späteren strammen NS – Pg. W. Nonnenbruch zu Vorarbeiten zum Krebschen Harnstoffzyklus: Untersuchungen über die Bedeutung der Leber für den Aminosäure-Stoffwechsel und die Harnstoff-Bildung. Dann aber fand er sein wissenschaftliches Domizil bei Carl Neuberg, an dessen Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie er von 1921 bis 1926 arbeitete. Die Themen waren die des Hauses: Fermentationen, Enzymhydrolysen; Phosphat und Coenzyme bei der Glykolyse; tierische Carboxylase.

Ab 1926 wurde Gottschalk, der inzwischen (1923) Lisbeth Orgler geheiratet und Familie hatte, Direktor des Biochemischen Instituts des Städtischen Krankenhauses in Stettin.

Dort richtete er sich ein und wandte sich nunmehr einem der aktuellen Themen der klinischen Forschung zu, dem Diabetes und der Kohlenhydrat-Verwertung, der Acidose und der Ketonurie mit und ohne Insulin. Solche Arbeiten wurden damals auch bei Gustav Embden in Frankfurt ausgeführt. Gottschalk blieb stets in engem Kontakt zu den Internisten, mit denen er eine kontrollierte Versorgung von Diabetikern ausarbeitete. Die letzte Arbeit in Deutschland war 1931 ein Vortrag darüber auf dem Wiesbadener Internisten-Kongress – dann eine zehnjährige Pause, bis die nächste Publikation aus Australien über den Pasteur-Effekt und die alkoholische Gärung bei Hefen erschien – zeitgleich mit den Untersuchungen von Feodor Lynen in München über das gleiche Thema.

Bei den Antipoden

Warum die Pause? Warum die Ferne? Wirtschaftskrise und Antisemitismus als Staatsdoktrin des national-erhobenen Deutschland machten Arbeit in der giftigen Atmosphäre einer pommerschen Provinzstadt unmöglich. A. Gottschalk wurde die Stelle im Zuge der Gesetzgebung gekündigt. Er hatte zwar eine „Gnadenfrist“ als „Frontkämpfer“, bis 1935 die Nürnberger (Rasse)Gesetze solche Privilegien ausräumten, daher sah er sich bald genötigt, eine Laborpraxis (als „Judenbehandler“) zu eröffnen, die 1938 durch die Pogromgesetze geschlossen wurde. Er kam kurze Zeit in das Konzentrationslager Oranienburg. Da er die Auswanderung nach Liverpool/England vorbereitet hatte, konnte er 1939 dessen rettende Küste erreichen, strebte dann aber so weit wie möglich vor der drohenden Erdrückung Europas durch deutschen Wortbruch und deutsche Brutalität fort, wie damals auch andere Emigranten und vorsorgende Leute. Es sei an Karl Popper, John Eccles oder Alfons Silbermann erinnert. Damals gab es den anekdotischen Dialog zwischen zwei zur Auswanderung Gezwungenen:

Wohin wollen Sie?

Nach Holland; und Sie?

Nach Neuseeland

Was? So weit?

Weit wovon?

Es war nicht leicht, bei den Antipoden Halt zu finden. Der eine machte eine Würstchenbude auf; der andere versuchte, Lehrer zu werden oder anders seine Talente zu verkaufen; nur wenige konnten in ihrem Beruf unterkommen. Alfred Gottschalk hatte gewissermaßen Glück im Unglück, wie er überhaupt eine optimistische und elastische Natur war. Er war kein unbekannter Mann. Man hatte ihm Arbeitsmöglichkeiten in England und in Schweden angeboten, aber er zog die Gelegenheit vor, die ihm Sir F. McFarlane Burnet am Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research in Melbourne bot. Das gab die Distanz, über die Enttäuschung mit seinen Landsleuten hinwegzukommen und zudem als „Senior Biochemist“ eine unabhängige Stellung in der anregenden Atmosphäre der verschiedenen Arbeitsgruppen einzunehmen. Zunächst arbeitete er ganz eigenhändig an den Problemen der Fructose-Vergärung durch Hefen, die nur die Furanose nicht die Pyranoseform nutzen können. Von dort aus war es nicht abgelegen, sich auch um Polysaccharide und Schleimstoffe zu kümmern, für die er im Lauf der Jahre Experte wurde.

Wobei er allerdings seinen teutonischen Akzent niemals ablegte – aber niemand ließ sich davon bekümmern, am wenigsten er, der gern in Diskussionen eingriff, recht behielt und aus seinen Erfahrungen beisteuern konnte. Er hatte ein phänomenales Fak-

ten- und kombinatorisches Möglichkeitsgedächtnis; eines der wandelnden Lexika, wie auch Carl Neuberg, Herbert Freulich oder Nathan Sharon.

Gottschalk agglutiniert

Alfred Gottschalk war nun immerhin bald Mitte fünfzig, etabliert zwar, aber eines unter vielen Talenten. Der wissenschaftliche Wendepunkt, die Wechselbeziehungen zwischen Schleimstoffen und Virus-Infektion biochemisch zu untersuchen, kam durch die Anregung von F. M. Burnet. Da war er tatsächlich in seinem Element mit den enzymologischen Kenntnissen aus der Berliner Zeit und der biochemischen Analytik von konjugierten Kohlenhydraten, die er sich mittlerweile angeeignet hatte und die die Lebenswürze zur kalten Speise der chemischen Strukturen gibt. Ihm öffnete sich ein weites Feld biochemischer Forschung auf einer Gruppe höchst wichtiger und schwieriger Naturstoffe. Er wurde Experte der Glykokonjugate und der an ihnen wirkenden Enzyme, von denen wir allerdings heute, nach weiteren 50 Jahren, vor allem durch die Arbeiten von R. Schauer in Kiel wesentlich mehr und Detaillierteres und funktionell Charakterisierendes wissen. Die Vielfalt der Kohlenhydratchemie übertrifft bekanntlich diejenige der Proteine, Lipide und Nukleinsäuren um ein Vielfaches und ist entsprechend weniger verstanden.

G. K. Hirst hatte 1941 am Rockefeller-Institut die Hämagglutination von Hühner-Erythrocyten durch Influenza-Virus entdeckt. Burnet und seine Mitarbeiter hatten dann am Hall-Institut festgestellt, dass die Kohlenhydratschicht auf den Erythrocyten für die Hämagglutination wesentlich ist und dass sie durch eine Anzahl von Glykoproteinen verhindert werden kann. Eine weitere Beobachtung war, dass Filtrate von Kulturen des Cholera-Erregers *Vibrio cholerae* die Kohlenhydrat-Rezeptorstellen von Erythrocyten und von den hemmenden Glykoproteinen entfernen konnten. Dies „Receptor

Destroying Enzyme“ (RDE) wurde zum Wendepunkt in der Karriere des Dr. Alfred Gottschalk. Er sprang sofort an. Erfahren im Kohlenhydrat- und Enzymgebiet, mauserte er sich zum Glykoprotein-Spezialisten. Er war in sich selbst multidisziplinär und kam mit wenigen Mitarbeitern aus, die er allerdings nicht müßig ließ. Sein Arbeitsstil war streng und kritisch. Dort war er nicht der amüsante Bonvivant, Causeur und auf gepflegte Erscheinung Wert legende „Don Alfredo“, sondern ein strikter Treiber und Antreiber von sprichwörtlich-preussischer (nicht rheinländischer) Diszipliniertheit: „Vish real prooff haf you for your statment? – I see – I just don't believ you“. Er erwartete viel von den wenigen Mitarbeitern, absolute Ergebenheit an die Arbeit: „You could *ya* be doink such as experiment – *nicht wahr?*“; hohen Standard der Genauigkeit und Kontrolle der Experimente; ein strenger, sorgender Laborvater, knapp im Lob, gütig im Tadel, stolz auf die Zöglinge, besorgt um ihr weiteres Schicksal.

Die Sialinsäuren

In dieser Atmosphäre wurde der kritische Stoff gefunden: Die Sialinsäure, die zur etwa gleichen Zeit auch von E. Klenk in Köln (Neuraminsäure), R. Kühn in Heidelberg (Lactamin/Gynaminsäuren) und G. Blix in Uppsala (Sialinsäure) in Schleimen von Geweben und Milch entdeckt wurde. Es sind saure C9 Kohlenhydrate mit verschiedenen Schutzgruppen an den verschiedenen Funktionen (OH; NH₂; COOH), die in den Zellen aus Aminozucker und (Phosphoenol)Pyruvat auf- und auch wieder abgebaut werden. Die Verwirrung der Nomenklatur wurde durch einen Kompromiss der Prioritäten bereinigt Neuraminsäure (Neu) als das Grundgerüst der 1-Carboxy-4-amino-5-trioxypropyl-hexopyranose; Sialinsäuren ihre Substitutionsprodukte an N- oder/und O- mit Acetyl-, Glykolyl-, oder auch Sulfat- und Methylgruppen (N-Acetyl-Neu=Neu5Ac). Die Struktur des Zuckers war nach Aus- und Über-

einkunft der analytischen, spektroskopischen und Diffraktionsdaten die einer Aminoglucose – Falsch! wie Saul Roseman mit enzymatischer Eindeutigkeit zeigte. Neu5Ac ist ein Mannosamin-Abkömmling, sowohl in der metabolischen Spaltung zu 2-Acetylmannosamin und Pyruvat, wie in der biologischen Synthese aus 2-Acetaminomannosyl-6-phosphat und Phosphoenolpyruvat. A. Gottschalk formulierte daraufhin die korrekte Struktur. Sialinsäuren bilden die End- und Schutzgruppen sehr vieler und verschiedener Glykokonjugate, in denen sie α -ketosidisch gebunden sind. Auf diese Weise sind sie eine Art aufgespannter negativ geladener Schirm über den Oberflächen, spreiten diese durch die Gleichladung und hydrophilieren sie stark.

Sie gibt es nicht im Pflanzen- und Protistenreich, aber sonst überall, auch bei einigen Viren. Inzwischen kennt man etwa 40 unterschiedlich substituierte Sialinsäuren, wobei die Art der Substitution jeweils durchaus speziesspezifisch ist. Sie dienen dadurch der Zellkommunikation durch Kontakt und Erkennung, sind Antigen determinanten und Rezeptoren für nützliche Hormone und schädliche Viren. Die Verknüpfung mit den konjugierten Zuckern geschieht durch CMP-Aktivierung. Bei alledem ist es verständlich, dass die Abspaltung dieser spezifischen Abschlüsse für Funktion, Abwehr und Infektion eine große Bedeutung hat. Der Zellschutz wird durchbrochen, der Epithelschleim wird durchlässig, wenn Viren oder Bakterien das Enzym besitzen, die Sialinsäure wegzutrimmen, nämlich die Sialidase, das RDE, wie es F. M. Burnet genannt hatte.

...und die Sialidasen

Die Entdeckung der Sialidase verdanken wir G.K. Hirst's Beobachtung von 1941, dass das Influenza-Virus die Hämagglutinationshemmung durch Ovomucin aufhebt. Influenza-A-Virus hat eine Lipidmembran, die das hämagglutinierende Glykoprotein und (was zuvor für unmöglich gehalten wurde) von

ihm exprimiertes aktives RDE trägt. Die Oberflächen-Glykoproteine sind durch Gen-Austausch zwischen zwei Viruspartikeln hochvariabel, daher die vielen Subtypen und Voraussageschwierigkeiten der Präventiv-Impfung. Für die Erforschung der Sialidase aber war Hirst's klug angesetztes und intelligent interpretiertes Experiment ausschlaggebend: Mischte er Erythrocyten mit Virus bei 37°C, erfolgt Hamagglutination; nicht dagegen bei 4°C. Das Virus wird adsorbiert, löst sich aber bei 37°C ab. Die Erythrocyten können dann kein Virus mehr binden, das Virus kann jedoch erneut Hamagglutination auslösen. Er erklärte seine Daten als Ergebnis einer temperaturabhängigen enzymatischen Reaktion: $E(=RDE)+S(=Ery) \rightleftharpoons (ES) \rightleftharpoons E+P(=rezeptorfreier Ery)$. Solche P-Erys werden von jedem Serum agglutiniert (Freudenreichsche „Panagglutination“ nach Behandlung mit Cholera- oder Diphtheriebakterien, die ebenfalls RDE bilden); die (EP)-Reaktion durch Glykano (proteine) aus Mucinen von Hühner-eiweiss, Ovarialcysten oder Erythrocyten gehemmt. Hirst's Annahme der Wirkung eines Virus-Enzyms auf Rezeptoren der Erythrocytenoberfläche bewies A. Gottschalk 1951 mit „Enzymaktivität als wesentliche Funktion der Influenza-Viruspartikel“.

Dies also die Geburtsstunde der Sialidase und der Anlass des Jubiläums. Er identifizierte die Rezeptorgruppe als Sialinsäure und das Endgruppen-abspaltende Enzym als glykosidsplattende Hydrolase. Diese Sialidase und ihre Spaltungsprodukte wurden dann in einer rasch folgenden Reihe exakter enzymologischer und proteinchemischer Untersuchungen aufgeklärt. Es ist der erfüllte Traum eines Biochemikers: Ein kniffliger neuer Stoff mit Derivaten; eine Synthese (mit J. W. Cornforth); ein spezifisches Enzym, das sich reinigen und kinetisch charakterisieren lässt (wir haben heute höhere Ansprüche, mindestens Klonieren und selektiv Mutieren!) – Kontroversen und Variabilitäten, in denen man recht behält. Und der

Ausgangspunkt für viele neue Fragestellungen und Ergebnisse aus verschiedenen sich anschließenden Arbeitskreisen.

Die Sialidasen sind saure O-Glykosidasen (pH-Optimum 5-5.5), weit verbreitet in verschiedenen Isozymen in allen tierischen Geweben und in einigen Bakterien und Viren, die die α -ketosidische Bindung der terminalen Sialinsäure spalten, wo sie auch immer vorkommen – eine „Mucopolysaccharid-N-acetylneuraminylhydrolase, E.C. 3.2.1.19; gleich unter welchem Namen bleibt sie wichtig und verkäuflich. Sie spaltet natürliche und künstliche Substrate, solange deren N-Acylgruppe nicht über 3C ist; O-Substituenten hemmen meist; Carboxylester sind resistent.

Mucine – und andere Glykoproteine

Die Untersuchungen über die Mucine wurden über das Ovomucin hinaus seit 1960 auf andere Glykoproteine (aus Speichel, Harn und Drüsen) erweitert. Die heutigen Trennungs- und Analysengeschwindigkeiten lassen nicht ermessen, welche Schwierigkeiten bei diesen, auch sulfatierten Riesenmolekülen zu überwinden waren, welche Tüchtigkeit es von den Mitarbeitern und welche strategischen Fähigkeiten es vom Laborleiter verlangte, derart komplexe und unerfreuliche Schleimstoffe zu reinigen, zu analysieren und zu vernünftiger Konstitution zu formulieren. Besondere Schwierigkeiten bietet die Verknüpfung des Glykans mit dem Protein. A. Gottschalk nahm zunächst eine Esterbindung mit den Carboxygruppen saurer Aminosäuren an, denn mit Hydroxylamin fand er eine Hydroxamsäure und wurde lange in seinen Anschauungen blockiert. Aber bei der alkalischen eliminatorischen Spaltung entsteht am Protein eine UV-absorbierende Doppelbindung – die Acrylsäure aus dem bindenden Serin. Die Klärung dieser Frage ist ein interessantes Stück Wissenschafts- und Kooperationsgeschichte. Sie wurde erst möglich, als A. Gottschalk in Tübingen mit E. Buddeckes Hexosa-

minidasen arbeiten konnte. Peptidanalytik und Enzymologie zusammen klärten das Rätsel.

Wieder in Deutschland

1963, also mit 68 Jahren als wohlverdienter Pensionär-Emeritus kehrte A. Gottschalk nach Deutschland zurück. Das hat mit Wissenschaft, aber auch mit Sentiment und Wiedergutmachung zu tun, denn die Zahlungen ins Ausland waren immer noch mit Schwierigkeiten verbunden. A. Gottschalk wurde Gastprofessor am Physiologisch-Chemischen Institut in Tübingen, dann Mitglied des Max Planck-Instituts für Virologie unter G. Schramm und arbeitete mit Begeisterung und Begeisterungsfähigkeit im Labor und am Schreibtisch. Inzwischen war er Herausgeber von Zeitschriften und Autor des kompendiösen Buchs über die Glykoproteine geworden, deren enzyklopädische Vervollständigung des ersten Anlaufs von 1960 ihm eine Dauerbeschäftigung war, bis es 1972 zweibändig als die damalige Bibel der Glaubensgemeinschaft der Glykobiologen herauskam.* Er war als Herausgeber ebenso gefürchtet wie als Chef, aber produktiv und helfend kritisch, sodass unter seiner Ägide die Schreibenden auch etwas lernten, nicht nur die Leser seiner Übersichten und Handbuchbeiträge.

Er hat die Herausgabe von „Glycoproteins. Their Composition, Structure and Function“ – revised and expanded, Part A&B, Amsterdam 1972 noch mit Befriedigung und neuen Plänen erlebt und war durchaus noch nicht bereit abzuschließen. Kurz vor einer weiteren Tagung über die Wichtigkeit der Sialidase in Therapie und Diagnose ist Alfred Gottschalk am 4. Oktober 1973 in Tübingen sehr plötzlich gestorben. Er wollte eigentlich mit 85 noch einmal neu anfangen und das Leben bei Wissenschaft und Wein genießen.

Lothar Jaenicke

* Nun, da die Glykochemie angesichts eines Proteoms, viel größer als das Genom, wieder aufersteht, wird diese Bibel nirgends zitiert. 50 Jahre sind dem schnell mitlaufenden Biochemiker eben mehr als eine Ewigkeit.