



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



# Die Zukunft ist süß

Möglichkeiten der Glykobiotechnologie



## **Impressum**

### **Herausgeber**

Bundesministerium  
für Bildung und Forschung (BMBF)  
Referat Öffentlichkeitsarbeit

### **Bestellungen**

Schriftlich an den Herausgeber  
Postfach 30 02 35  
53182 Bonn

Tel.: 01805 - 262 302

Fax: 01805 - 262 303

(0,14 Euro/Min. aus dem deutschen Festnetz)

E-Mail: [books@bmbf.bund.de](mailto:books@bmbf.bund.de)

Internet: <http://www.bmbf.de> oder <http://www.biotechnologie.de>

### **Redaktion und Gestaltung**

biotechnologie.de, Berlin

### **Druckerei**

DruckVogt GmbH, Berlin

### **Bonn, Berlin 2007**

### **Bildnachweise**

Umschlag: Fotolia

Einführung in die Glykobiologie: pixelquelle.de; Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA); Prof. Seeberger; Glykostrukturfabrik (S. 9); Zucker für die Medizin: Glykostrukturfabrik (S. 11, 14); Universitätsklinikum Tübingen (S. 12); Universitätsklinikum Marburg (S. 13); Prof. Seeberger; Innovative Biomaterialien: Max-Planck-Institut für Metallforschung (S. 18); Glykostrukturfabrik (S. 19); Lebensmittel im Fokus: pixelquelle.de; Wirtschaftliche Bedeutung: VFA; biotechnologie.de; Fotolia; Datenmanagement: DKFZ (S. 26, S. 27)



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Die Zukunft ist süß

**Möglichkeiten der Glykobiotechnologie**

# Vorwort



Das Verständnis über die Aufgaben der Zuckermoleküle in lebenden Organismen hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Für wirtschaftlich bedeutende Industriezweige wie die Arzneimittelindustrie oder die Lebensmittelbranche birgt die Glykobiologie, die die komplexen Funktionen von Zuckermolekülen erforscht, deshalb ein großes Potenzial.

Die Bundesregierung unterstützt dieses innovative Forschungsfeld – vor allem im Zusammenspiel mit der Biotechnologie. Die Biotechnologie gehört zu den 17 Innovationsfeldern, die die Bundesregierung im Rahmen der Hightech-Strategie gezielt fördert. Darüber hinaus setzt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit vielen Jahren auf die Forschung zur Biotechnologie an Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen und in der Industrie.

Rund 300 Millionen Euro fließen jedes Jahr allein in die Projektförderung der Bio- und Lebenswissenschaften.

Der Stellenwert der Biotechnologie wird insbesondere in der Arzneimittelforschung deutlich. Neue biotechnologische Methoden eröffnen neue therapeutische Verfahren. Aber auch bestehende Therapien werden durch die neuen Möglichkeiten deutlich effizienter und für die Patienten besser verträglich. Mehr als hundert in Deutschland erhältliche Medikamente werden biotechnologisch hergestellt. Jedes Jahr steigt der Anteil dieser Arzneien. Zudem mangelt es nicht an neuen Ideen: Die Mehrheit der in Deutschland ansässigen 500 Biotechnologie-Unternehmen konzentriert sich auf die Entwicklung neuartiger Arzneien oder diagnostischer Verfahren.

Immer stärker werden hierbei auch glykobiologische Ansätze berücksichtigt. Zuckerforscher setzen zudem neue Impulse in der Lebensmittel- und Materialforschung. Mit dem Arbeitsgruppenwettbewerb „Glykobiotechnologie“ stärkt das BMBF dieses hochinnovative Forschungsfeld. Der Wettbewerb unterstützt Spitzenforscher und exzellente Nachwuchswissenschaftler zielgerichtet.

Diese Broschüre gibt einen Einblick in die faszinierende Welt der Zuckerforschung. Wie spannend die Forschungs- und Anwendungsfelder der Glykobiotechnologie sind, das zeigen die vorgestellten Forscher und ihre Projekte, die vom BMBF gefördert werden. Lassen auch Sie sich faszinieren.

A handwritten signature in black ink, which reads "Annette Schavan". The signature is written in a cursive, flowing style.

Dr. Annette Schavan, MdB  
Bundesministerin für Bildung und Forschung

# Inhalt

<b>Einführung in die Glykobiologie</b> .....	6	<b>Lebensmittel im Fokus der Zuckerforscher</b> .....	20
Aufgabenvielfalt der Zuckermoleküle .....	6	Ohne Zucker kein Aroma .....	20
Griechische Namensgebung .....	6	Bioaktive Helfer gegen Krankheitserreger .....	21
Unendlich große Strukturvielfalt .....	7	<b>Wirtschaftliche Bedeutung und Potenzial der Glykobiotechnologie</b> .....	22
Glykobiologie tritt langsam aus Schatten der Genom- und Proteomforschung .....	7	Große Rolle von Biopharmazeutika bei Arzneimittelentwicklung .....	22
Neuer Impuls durch Techniksprung .....	8	Glykosylierung auf dem Vormarsch .....	22
Glykobiologie für medizinische Forschung immer wichtiger .....	9	Glykobiologie in der deutschen Biotechnologie-Branche .....	23
Zuckerguss für Medikamente in der biotechnologischen Arzneiproduktion .....	9	Trend zu Functional Food in Lebensmittelbranche .....	23
Verträgliche Implantate .....	10	Öffentliche Förderung für innovative Forschung und Entwicklung .....	24
<b>Zucker für die Medizin</b> .....	11	Unterstützung von Wissenschaft und Wirtschaft in der Biotechnologie .....	24
Kommunikation über Zuckerbausteine .....	11	<b>Datenmanagement als Herausforderung für die Zukunft</b> .....	26
Strukturanalyse als Basis für innovative Diagnostika .....	11	Zentrale Datenbank auf der Tagesordnung .....	26
Neue Wege für effektivere Medikamente .....	12	Erste Schritte zu einheitlichen Standards in der Glykobioinformatik .....	28
Saure Zuckermoleküle im Fokus .....	13	<b>Weiterführende Literatur</b> .....	29
Zuckerbasierte Impfstoffe gegen Infektionen .....	15	<b>Glossar</b> .....	30
Maßgeschneiderte und passgenaue Arzneien .....	15	<b>Weitere Publikationen des BMBF</b> .....	32
Glykodesigner ändern Zellen nach Maß.....	16		
<b>Neue Impulse für innovative Biomaterialien</b> ....	17		
Reduktion der komplexen Dynamik von lebenden Zellen durch Modellsysteme .....	18		
Suche nach maßgeschneiderten Enzymen, die Zuckerstrukturen herstellen können .....	19		
Großes Zuckermolekül dient als Vorbild für Gerüstmaterial .....	19		

# Nicht nur süß: Einführung in die Glykobiologie

Jedem ist die Süße des Haushaltszuckers nur zu gut bekannt und manch einer möchte sie wohl nicht missen. Aber auch in der Biologie sind Zuckermoleküle unverzichtbare Bestandteile, um das komplexe molekulare System in lebenden Organismen aufrecht zu erhalten.

Man stelle sich ein Haus ohne Adresse und Hausnummer, einen Fernseher ohne Antenne oder ein Radio ohne Empfang vor. Ohne biologisch aktive Zuckerstrukturen erginge es Zellen, Eiweiß- und Fettmolekülen im Körper ganz ähnlich – Zellen könnten untereinander keine Informationen austauschen, viele Eiweiß- oder Fettmoleküle wären ihrer biologischen Funktion beraubt.

## Aufgabenvielfalt der Zuckermoleküle

Hinter dem Begriff Zucker, den wir normalerweise verwenden, verbirgt sich für den Wissenschaftler die Welt der Kohlenhydrate – für die sich Chemiker, Biologen, Biochemiker, aber auch Mediziner und Physiker interessieren. Kohlenhydrate sind noch



Zuckermoleküle auf der Oberfläche von Zellen übernehmen ähnliche Funktionen wie Fernseh- und Radioantennen auf dem Dach von Häusern: Den Informationsaustausch zwischen den Zellen.

vor den Eiweißen und Nukleinsäuren die größte Substanzklasse innerhalb der Biomoleküle. Sie stellen als energieliefernde Zucker (Traubenzucker, Milchzucker) sowie als Ballaststoffe (Pektin, Zellulose) einen großen Anteil in unserer Nahrung dar, spielen als Stützsubstanz (Zellulose, Chitin) im Pflanzen- und Tierreich eine wichtige Rolle und übernehmen wichtige Funktionen als Energiespeicher (Stärke). Zudem sind Kohlenhydrate Bestandteil des Grundgerüsts von Erbmolekülen, den Hauptinformationsträgern in der Natur. Darüber hinaus haben Kohlenhydrate in lebenden Organismen viele zentrale Aufgaben – insbesondere im Zusammenspiel mit Eiweißen (Proteinen).

Die Eiweißmoleküle sind die Arbeitstiere in lebenden Organismen, jede Körperzelle des Menschen enthält Tausende unterschiedliche von ihnen. Die Zuckerstrukturen geben all diesen unterschiedlichen Eiweißen zusätzlich eine persönliche Ausprägung bzw. Charakter und modulieren deren Funktionen oder ergänzen sie mit weiteren unterschiedlichsten Funktionen. Hängen die Zucker beispielsweise an Eiweißmolekülen auf der Oberfläche von Zellen, dann dienen sie als Antennen. Damit können Zellen sowohl Informationen empfangen und ins Innere weiterleiten als auch Signale aus dem Zellinneren an benachbarte Zellen oder vorbeitreibende Eiweiße weitergeben. Für im Blutstrom schwimmende Zellen können angehängte Zuckerketten aber auch als eine Art Anker dienen, um sich an einen bestimmten Ort anzuheften und in das entsprechende Gewebe einzuwandern. Darüber hinaus haben Zuckermoleküle auch einen Einfluss auf biophysikalische Funktionen und bestimmen unter anderem die Dauer der Aktivität von Eiweißmolekülen, an denen sie hängen.

## Griechische Namensgebung

Wenn sich Wissenschaftler mit der Rolle von Zuckerstrukturen beschäftigen, dann wird dies *Glykobiologie* genannt – abgeleitet vom griechischen Wort „*glykós*“ für „süß“. Die Gesamtheit aller Zuckerstrukturen im Organismus wird als *Glykom* bezeichnet. Daran angelehnt findet sich inzwischen auch der häufig im Englischen benutzte Begriff *Glycomics* als Gesamtbezeichnung für dieses Forschungsfeld.

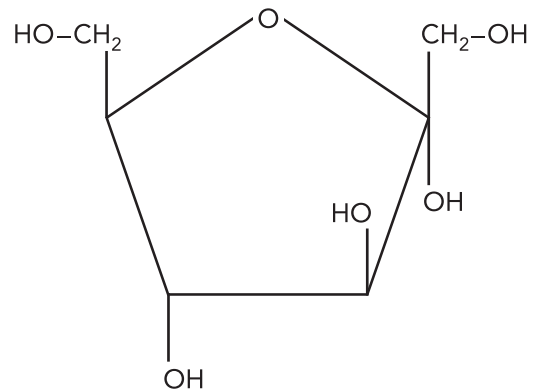
In der Stoffklasse der Kohlenhydrate wird zwischen Einfachzuckern (Monosaccharide), Zweifachzuckern (Disaccharide), Mehrfachzuckern (Oligosaccharide) und Vielfachzuckern (Polysaccharide) unterschieden. Letztere sind die komplexesten Zuckermoleküle und werden häufig auch als *Glykane* bezeichnet. Bestehen Moleküle aus Zuckerstrukturen und anderen Komponenten, spricht man von *Glykokonjugaten*. Mit Zuckerstrukturen behangene Eiweißmoleküle werden *Glykoproteine* genannt, Fettmoleküle mit angehefteten Zuckerbausteinen nennen sich in der Fachsprache *Glykolipide*. Darüber hinaus gibt es Moleküle, die zielgerichtet Zuckerbausteine erkennen

und über eine Bindung biochemische Reaktionen auslösen können. Dazu gehören die Antikörper als Teil der körpereigenen Immunabwehr, aber auch Enzyme oder als *Lektine* bezeichnete Rezeptormoleküle.

### Unendlich große Strukturvielfalt

Aufgebaut sind die Zuckermoleküle oft aus mehreren ringförmigen Bausteinen (Einfachzuckern). Diese können sich in ihrer Abfolge, in der Art der Verknüpfung, der Kettenlänge und dem Verzweigungsgrad voneinander unterscheiden – und bilden damit die Grundlage für die große Strukturvielfalt der Zucker. Während der handelsübliche Haushaltszucker (Saccharose) beispielsweise nur aus zwei ringartigen Bausteinen zusammengesetzt ist, sind biologisch aktive Zucker im Körper weitaus komplexer. Werden etwa nur drei Einfachzucker kombiniert, sind bereits mehr als 27.000 verschiedene Strukturen denkbar – die wiederum alle ganz unterschiedliche biologische Aufgaben im lebenden Organismus erfüllen könnten. Allerdings zeigen Analysen, dass die Natur nur einen Teil der theoretisch möglichen Strukturen produziert.

Sehr häufig sind Verknüpfungen mit anderen Molekülen – wie Eiweiße oder Fette. Aufgrund ihrer biologischen Bedeutung für die Forschung sind diese *Glykokonjugate* von besonderem Interesse. In der Fachsprache wird auch davon gesprochen, dass Eiweiße *glykosyliert* sind. So kann es sein, dass an ein und demselben Eiweißmolekül ganz verschiedene Zuckerbausteine hängen – und diese viele verschiedene Eigenschaften, Aufgaben und Funktionen des Eiweißmoleküls bestimmen und dazu beitragen, dass auch ein Eiweiß nicht gleich ein Eiweiß ist. Inzwischen ist bekannt, dass mehr als die Hälfte der Eiweiße und Fette im menschlichen Körper im Laufe ihres Herstellungsprozesses, ihres zellulären Transportes oder ihrer Funktionsausübung mit Zuckermolekülen ausgestattet sind – angehängte Zuckerketten sind maßgeblich für den individuellen Charakter der Eiweiß- und Fettmoleküle verantwortlich. Um Ordnung in



*Glykane sind aus ringförmigen Bausteinen (Einfachzucker) zusammengesetzt – wie hier im Bild der Fruchtzucker Fructose – und können sich auf verschiedenste Weise miteinander verketten. Aus nur drei Einfachzuckern sind theoretisch mehr als 27.000 unterschiedliche Strukturen denkbar.*

diesem Dickicht an möglichen strukturellen Varianten zu schaffen, beschäftigen sich viele Glykobiologen ausschließlich mit detaillierten Strukturanalysen von Zuckerkomplexen, die dank der Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren immer bessere Einsichten ermöglichen.

### Glykobiologie tritt langsam aus Schatten der Genom- und Proteomforschung

Die Vielfalt und Komplexität der Zuckerstrukturen ist aber auch ein Grund dafür, dass sich die Wissenschaft lange Zeit eher auf die Analyse von Genen und Eiweißen als Träger biologischer Informationen und Funktionen konzentriert hat. Daraus resultierte bis in die 90er Jahre hinein nur ein rudimentäres Wissen um die tatsächlichen Aufgaben der Zuckerstrukturen

### Überlebenswichtige Rolle bei Blutgruppen

Welche überlebenswichtige Rolle Zuckerstrukturen beim Menschen haben können, wird am Beispiel der Blutgruppen deutlich. Aufgrund unterschiedlicher Zuckerstrukturmuster auf den roten Blutkörperchen, den Erythrozyten, werden die vier Blutgruppen A, B, AB und 0 unterschieden.

Dabei können Menschen der Blutgruppe A kein Blut der Gruppe B vertragen. Das Immunsystem würde die unterschiedlichen Zuckerstrukturmuster als fremd erkennen und bekämpfen. Lediglich Menschen der Blutgruppe 0 tragen keine Zuckerstrukturen nach dem AB-System auf der Oberfläche ihrer Erythrozyten und können ihr Blut an andere abgeben, ohne dass Komplikationen auftreten.





*Die Bedeutung der Erforschung von Zuckermolekülen hat erst in den vergangenen Jahren zugenommen. Nun tritt die Glykobiologie langsam aus dem Schatten der Genom- und Proteomforschung und gewinnt an Terrain im Labor der Wissenschaftler.*

im menschlichen Körper, beispielsweise bei der Entstehung von Krankheiten. Nur eine vergleichsweise kleine Gruppe von Chemikern und Biochemikern beschäftigte sich mit den komplexen Gebilden und maß den Zuckern überhaupt eine Beteiligung an krankheitsrelevanten Prozessen zu. Die Mehrheit der Wissenschaftler konzentrierte sich bei der Suche nach Ursachen auf das Erbgut, was durch die technischen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Genomsequenzierung noch vorangetrieben wurde. Aus diesem Grund stand die Glykobiologie lange im Schatten der Genom- und Proteomforschung.

Im Laufe der vergangenen Jahre hat sich das Blatt allerdings gewendet. Die essentielle Rolle der Zuckerstrukturen wird immer besser verstanden. Seit im Jahr 2003 die vollständige Entschlüsselung des menschlichen Genoms gelang, erkannten die Forscher, dass es nicht nur viel mehr Eiweißmoleküle als Gene, sondern darüber hinaus auch noch viel mehr Zuckermoleküle als Eiweiße

gibt. Nun wächst langsam die Bereitschaft, sich intensiver mit der Rolle der Zuckerstrukturen auseinanderzusetzen und ihr auch von wissenschaftlicher Seite einen größeren Stellenwert einzuräumen. Im Jahr 2003 stufte das Wissenschaftsmagazin des Massachusetts Institute of Technology (MIT) die Erforschung der Zuckerstrukturen im menschlichen Organismus sogar als eine von zehn Spitzentechnologien der Zukunft ein.

### Neuer Impuls durch Techniksprung

Ähnlich wie bei der Entschlüsselung des Genoms, die ohne eine entsprechende Sequenzieretechnik kaum denkbar gewesen wäre, kam aber auch für die Glykobiologie ein entscheidender Impuls von technischer Seite – dieser machte die sprunghaften Erkenntnisfortschritte der vergangenen Jahre überhaupt erst möglich.

Der komplexe, oft sehr vielfältig verzweigte Aufbau der Zuckerstrukturen ließ die Wissenschaftler nämlich lange verzweifeln: Um diese Moleküle künstlich herzustellen, waren mitunter monatelange, langwierige und mühsame Prozesse nötig. Eine solche Synthese, wie der Herstellungsprozess in der Fachwelt genannt wird, ist allerdings für eine eingehende Analyse im Labor unerlässlich, um einzelne Funktionen, Aufgaben sowie Strukturen auf molekularer Ebene zu entschlüsseln. Zucker aus natürlichen Quellen zu isolieren ist sehr schwierig, da die Moleküle nur in geringen Mengen vorliegen. Die chemische Herstellung ist daher die einzige Alternative, wenn auch eine knifflige. Solange es keine technische Möglichkeit gab, Zuckermoleküle möglichst einfach und schnell sowie in großer Masse und guter Qualität künstlich herzustellen, ging der Erkenntnisfortschritt nur in Trippelschritten voran. Ende der 90er Jahre entwickelte der deutsche Wissenschaftler und Chemiker Peter Seeberger, heute Professor an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich, einen Syntheseroboter, der die künstliche Herstellung der hoch komplexen Zuckermoleküle 500mal schneller als vorher

### Prof. Peter Seeberger: Die künstliche Herstellung von Zuckermolekülen im Visier

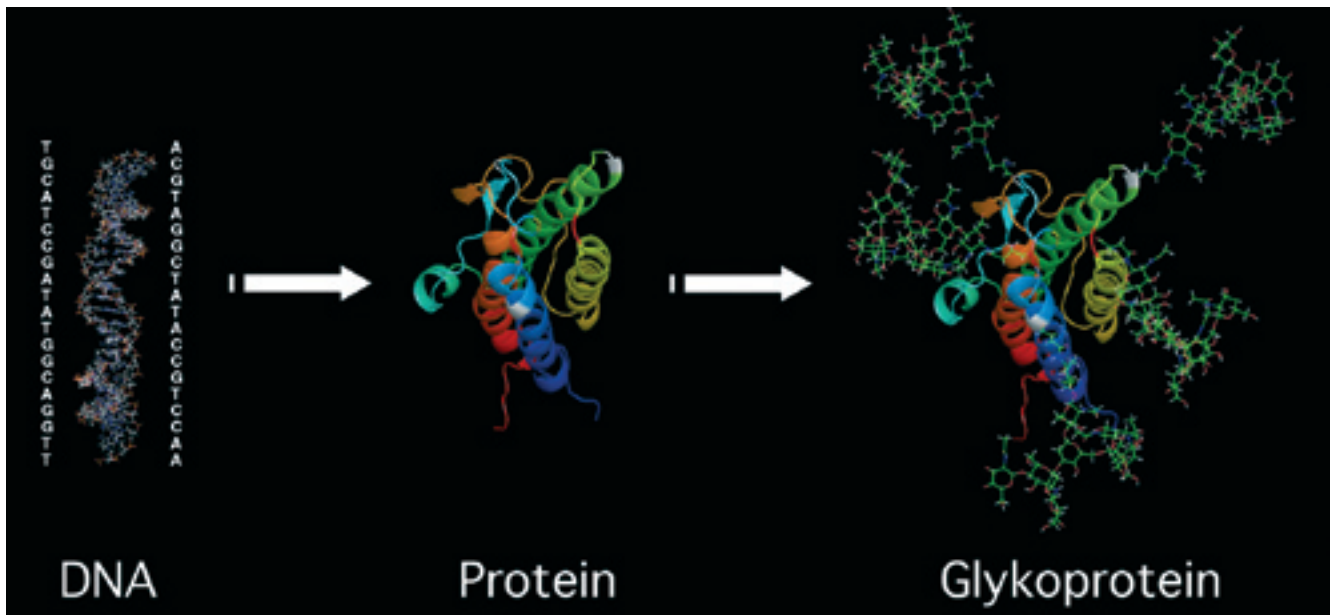
Die künstliche Herstellung von Zuckermolekülen ist für Glykobiologen im Labor unerlässlich. Lange ließ der komplexe Aufbau aber viele verzweifeln: Mitunter waren Monate nötig, um eine einzige Zuckerstruktur herzustellen.

Peter Seeberger, gebürtiger Nürnberger und derzeit Professor an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, hat inzwischen Abhilfe geschaffen. Der Chemiker entwickelte Ende der 90er Jahre einen Roboter, mit dem sich Zuckermoleküle 500mal schneller als früher herstellen lassen. Damit hilft der Wissenschaftler auch der Medizin: Mit dem Roboter ist es nun möglich, zuckerbasierte Wirkstoffe viel leichter zu produzieren. Gemeinsam mit Kollegen ist er beispielsweise selbst auf der Suche nach Impfstoffen gegen Malaria. Im



September 2007 wurde der umtriebige deutsche Forscher für seine Mühen belohnt und mit dem renommierten Körber-Preis für Europäische Wissenschaft ausgezeichnet.





Im Erbgut sind die Baupläne für den Aufbau der Eiweiße abgespeichert (links). Aber erst wenn diese ihre dreidimensionale Form angenommen haben (Mitte), werden Zuckerstrukturen angehängt (rechts). Diese vielen verzweigten, angehängten Ketten beeinflussen zentrale Eigenschaften und Funktionen der Eiweißmoleküle.

ermöglichte. Früher war eine Doktorarbeit erforderlich, um einen Zucker künstlich herzustellen. Mit dem Roboter ist die Zuckersynthese inzwischen eine Sache von ungefähr 24 Stunden.

### Glykobiologie für medizinische Forschung immer wichtiger

Mit dem automatischen Synthesewerkzeug revolutionierten Seeberger und seine Kollegen die Glyko-Forschungswelt. Hinzu kam der technische Fortschritt in der Glykoanalytik, um die strukturelle Vielfalt der Zucker besser zu verstehen. Dies hat erheblich dazu beigetragen, dass Zuckerverbindungen in vielen medizinisch relevanten Prozessen heutzutage eine wesentliche Rolle beigemessen wird. Im Fokus der Glykobiologen in der medizinischen Forschung stehen dabei folgende Fragen:

- **Wie beeinflussen Zuckerstrukturen die Eigenschaften von Eiweißmolekülen, an denen sie gebunden sind?**
- **Welche Rolle spielen Kohlenhydrate bei Erkennungsprozessen zwischen Zellen untereinander sowie zwischen Zellen und Eiweißen?**
- **Welche Prozesse finden bei diesen Zell-Zell- sowie Zell-Eiweiß-Interaktionen statt?**

Diese gilt es bezogen auf krankheitsrelevante Prozesse aufzuklären – sei es bei der Suche nach der Ursache von Krankheiten, sei es bei der Feststellung, in welchem Entwicklungsstadium sich die Krankheit befindet. Da die Zellmembran fast ausschließlich aus Fett- und Eiweißmolekülen besteht und die meisten hiervon mit Zuckerketten versehen sind, ist fast jede Zelle im Körper in einen Zuckerpelz gehüllt. Im Falle von krank-

haften Veränderungen können hier verräterische Hinweise entdeckt werden, die gezielt zur Entwicklung von Diagnose- oder Therapieverfahren genutzt werden könnten. Da die Zuckermoleküle im Körper hochspezialisiert sind, eignen sie sich auch ideal als Angriffspunkt für noch wirksamere und effektivere Medikamente – vor allem weil Krankheitserreger Zuckerstrukturen für sich ausnutzen. Das Wissen der Glykobiologen kann dazu beitragen, ganz neue diagnostische und therapeutische Wege bei der Behandlung verschiedenster Krankheiten zu beschreiten.

### Zuckerguss für Medikamente in der biotechnologischen Arzneiproduktion

Darüber hinaus werden Zuckerstrukturen zielgerichtet bei der biotechnologischen Herstellung eiweißbasierter Medikamente genutzt – um sie passgenauer für den Menschen maßzuschneidern. Dafür werden die Produktionsstämme von Mikroorganismen oder tierische Zelllinien so optimiert, dass sie nicht nur passende Eiweißmoleküle herstellen, sondern ihnen gleichzeitig die passenden Zuckerketten anhängen. Mit dieser Art „Zuckerguss“, der *Glykosylierung*, lässt sich die biologische Aktivität von Medikamenten verbessern und ihre Wirksamkeit erhöhen. Viele Forscher in Deutschland arbeiten nun daran, entsprechende Produktionssysteme noch zu verfeinern sowie ganz neue maßgeschneiderte Zellen für die Arzneimittelherstellung im Labor zu designen.

Die zunehmende Forschung an den hochkomplexen Zuckermolekülen sorgt wiederum dafür, dass auch immer mehr Bioinformatiker in das Forschungsfeld der Glykobiologie ein-



*In der Lebensmittelbranche ist Zucker nicht nur als Süßstoff von Bedeutung. Bestimmte Zuckerverbindungen können Bakterien im Verdauungstrakt bei der Abwehr von Krankheitserregern helfen. Lebensmittel damit gezielt anzureichern, ist ein Ziel von Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet.*

treten – schließlich hat die Verfügbarkeit von zweckdienlichen Datenbanken und Computerwerkzeugen, die eine effiziente Auswertung der erhobenen wissenschaftlichen Daten und eine zielgerichtete Verknüpfung mit weiteren biomedizinischen Kenngrößen erlauben, gerade hier einen großen Stellenwert. Die Zuckerforschung beschränkt sich jedoch nicht nur auf den medizinischen Bereich. Bioaktive Zuckerverbindungen spielen auch bei der Entwicklung von Lebensmitteln eine immer wichtigere Rolle – nicht nur, um ihnen Süße zu verleihen. Vielmehr verstehen Forscher immer besser, welchen Einfluss

etwa bestimmte Zuckerverbindungen in Lebensmitteln bei der Anheftung und Abwehr von Krankheitserregern im menschlichen Verdauungstrakt haben.

Dieses Wissen kann nun zielgerichtet für die Herstellung neuer Produkte eingesetzt werden, um Lebensmittel mit Zusatzstoffen anzureichern, die prophylaktisch wirken oder als Therapeutikum eingesetzt werden können. Die Forschungsarbeiten zu solchen, auch *Functional Food* genannten Lebensmitteln hat in den vergangenen Jahren einen enormen Aufschwung genommen, und die Glykobiologen können hier zu neuen Entwicklungen beitragen.

### Verträgliche Implantate

Letztlich kommen Zuckermoleküle aber auch bei der Entwicklung innovativer Biomaterialien zum Einsatz. Als Biomaterialien gelten dabei nicht nur Implantate und Prothesen, sondern auch alle weiteren Werkstoffkomponenten, die mit biologischen Systemen interagieren und dort eine Funktion übernehmen. Für viele Behandlungen ist der Einsatz solcher Materialien unabdingbar, allerdings dürfen sie dafür keine Abwehrreaktionen des Körpers hervorrufen.

Weil die Verträglichkeit stark von der chemischen Zusammensetzung des Materials und seiner Oberflächenstruktur abhängt, sind hier zunehmend Glykobiologen und ihr Wissen um die Bedeutung von Zuckerstrukturen auf Zelloberflächen gefragt. Ein Ziel der Forscher besteht beispielsweise darin, natürliche Oberflächen nachzuahmen und mit bioaktiven Elementen auszustatten.

### 1994-2007: Förderprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)

Die Fortschritte in der glykobiologischen Forschung haben bereits zahlreiche Ansatzpunkte für die Entwicklung innovativer Verfahren und Produkte in Gesundheitsforschung, Medizintechnik und Biotechnologie geschaffen. Um die Glykobiotechnologie in Deutschland zu stärken, fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die wissenschaftliche Forschung und die technologische Entwicklung auf diesem Gebiet.

Zwischen 1994 und 2002 wurden im *BMBF-Förderschwerpunkt Glykobiotechnologie* 13 interdisziplinäre Verbände mit 51 Partnern aus Forschung und Industrie gefördert. Die Projektpartner verfolgten glykobiotechnologische Ansätze in der Pharma- und Nahrungsmittelindustrie sowie für analytische und apparative Anwendungen. Das BMBF stellte dafür etwa 15 Mio. Euro bereit und mobilisierte dabei einen ebenso hohen Betrag aus der Wirtschaft.

Einen neuen Impuls hat das BMBF im Herbst 2006 mit dem *Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie* gegeben, um die Glykobiotechnologie nachhaltig an deutschen Forschungseinrichtungen zu etablieren. Darüber hinaus fördert die *Deutsche*

*Forschungsgemeinschaft (DFG)* die Grundlagenforschung in der Glykobiologie – oft unter dem Dach von Sonderforschungsbereichen (SFBs), die mehrere Forschungsgruppen an einem Standort gezielt vernetzen.

Damit möglichst viele Erkenntnisse der Glykobiologen den Weg vom Labor in die Praxis finden, setzt sich das BMBF zudem für die Stärkung von kleinen und mittleren Biotechnologie-Unternehmen ein. Die Fördermaßnahme *BioChancePlus* hat in vier Auswahlrunden (2004-2007) Forschungs- und Entwicklungsvorhaben einzelner Firmen sowie deren Kooperation untereinander oder mit größeren Konzernen unterstützt. Auf diese Weise hat sich in Deutschland inzwischen eine kleine Szene an glykobiologisch orientierten Biotechnologie-Unternehmen etablieren können – neben Frankreich und Großbritannien eine der stärksten in Europa. Ab Herbst 2007 wird die bisher erfolgreiche Förderung von *BioChancePlus* unter dem neuen Dach von *KMU innovativ* weitergeführt. Damit soll die Förderung kleiner und mittlerer Unternehmen (KMU) in fünf Technologiefeldern durch das BMBF vereinheitlicht, vereinfacht und beschleunigt werden.

# Zucker für die Medizin

**Ob auf der Suche nach der Ursache von Krankheiten, ihrer Bekämpfung oder der Produktion von Medikamenten – überall spielen Zuckerverbindungen eine große Rolle. Dank glykobiologischer Ansätze können in der Medizin ganz neue Wege beschritten werden.**

Inzwischen ist bekannt, dass mehr als die Hälfte aller Eiweiße und Fette im menschlichen Körper im Laufe ihres Herstellungsprozesses, ihres zellulären Transportes oder ihrer Funktionsausübung mit Zuckermolekülen ausgestattet werden – und diese damit bei nahezu allen wichtigen biologischen Abläufen einen großen Anteil haben. Am Beispiel der Eiweiße, die als Arbeitstiere in lebenden Organismen gelten, wird klar, was das im Einzelnen bedeutet. Fast jeder Bestandteil des Körpers ist entweder selbst ein Eiweiß oder wurde durch Eiweiße erzeugt. In jeder einzelnen Zelle sind tausende Eiweiße aktiv. Viele von ihnen besitzen Zuckerbausteine, *Glykane*, deren Anteil am Gesamt-molekül in der Regel bei 10 bis 15 Prozent liegt. Die Aufgaben, die solche Zuckerketten übernehmen, können sehr vielfältig sein. Die Erforschung ihrer Funktion, insbesondere bei der zellulären Kommunikation, steht im Mittelpunkt der Arbeiten vieler Glykobiologen.

## Kommunikation über Zuckerbausteine

Jede Zelle ist von einem charakteristischen Zuckerpelz umhüllt, dessen Struktur durch die *Glykoproteine* und *Glykolipide* in der Membran bestimmt wird. Die Zuckerreste der Eiweißmoleküle dienen dabei als äußere Andockstelle und haben somit einen entscheidenden Anteil an der zellulären Kommunikation. Eine Reihe von Molekülen ist nun in der Lage, diese Zuckerbausteine zu erkennen, daran zu binden und auf diese Weise eine biochemische Reaktion auszulösen. Dazu gehören die Antikörper als Teil der körpereigenen Immunabwehr, aber auch Enzyme oder als *Lektine* bezeichnete Rezeptormoleküle.

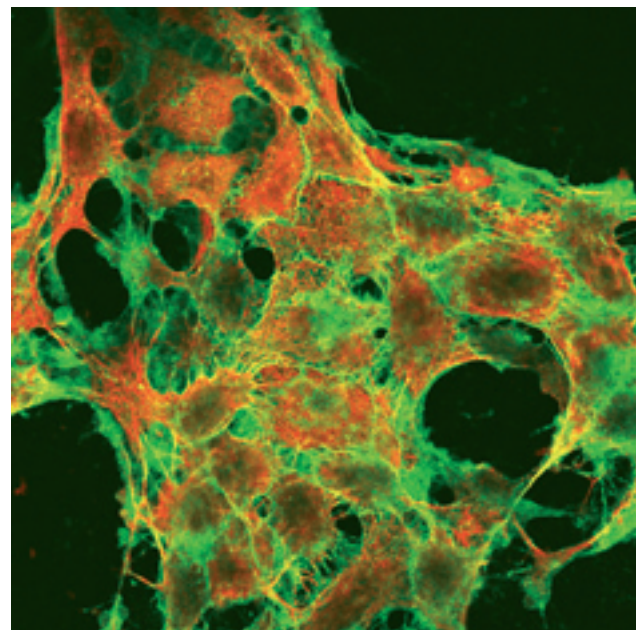
Die Bindung zwischen Zuckermolekülen und solchen Bindungspartnern erfolgt ähnlich einem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Zuckermoleküle sind dabei oft sehr spezifisch – ähnlich wie Schlüssel, so dass sie nur für ganz bestimmte „Schlösser“ tatsächlich passen und eine Reaktion auslösen. Je nachdem, welche Funktion gefragt ist, sind Zellen aber auch in der Lage, ihre „Schlüssel“ – also ihre Zuckerstrukturen – den Gegebenheiten anzupassen. Auf diese Weise ändern sich die Zuckerstrukturen während der embryonalen Entwicklung des Menschen, aber auch bei Lernvorgängen im Gehirn. Ihre Vielfältigkeit und

Wandlungsfähigkeit machen sich Zellen auch bei der Kommunikation zunutze. Dabei können die Zuckerbausteine mitunter als Antennen dienen, um Signale von außen nach innen oder von innen nach außen weiterzuleiten. In anderen Fällen werden sie als Anker zur Anheftung von Zellen benutzt, um sich in einem bestimmten Gewebe anzusiedeln und somit das Einwandern von Zellen in dieses Gewebe in Gang zu setzen.

## Strukturanalyse als Basis für innovative Diagnostika

Solche zellulären Kommunikationsprozesse spielen bei Krankheiten oft eine entscheidende Rolle. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass viele krankhafte Zellen ein anderes Zuckermuster auf ihrer Oberfläche aufweisen als gesunde Zellen. Diese Veränderungen nutzen Glykobiologen inzwischen gezielt aus und suchen nach verräterischen Mustern im Zuckerpelz der Zellen oder nach einer vermehrten Produktion der jeweiligen Zucker-Bindungspartner. Auf diese Weise können Glykane als Biomarker für unterschiedliche Entwicklungsstufen eines Tumors dienen sowie bei der Bestimmung des Ausbreitungspotenzials helfen.

Um diese Biomarker zu erkennen, sind sehr genaue glykoanalytische Methoden notwendig – keine leichte Angelegen-



*Menschliche Hautzellen unter dem Mikroskop: Hier sind Zellstrukturen zu sehen, die für den Zell-Zell-Kontakt wichtig sind. Um sie zu visualisieren, wurden verschiedene Fluoreszenzmarker benutzt, die bei einem bestimmten Lichteinfall leuchten.*

heit bei der Strukturvielfalt und Komplexität der Zuckermoleküle. Ein eigenes Feld der *Glykoanalytik* beschäftigt sich ausschließlich mit diesem Thema. Handelt es sich dabei um Glykoproteine, dann kann die Analyse entweder am intakten Molekül erfolgen oder es wird der Zuckerteil vom Rest des Eiweißes getrennt, um einen sogenannten *Glykanpool* zu gewinnen. Dies kann auf chemischem Weg oder enzymatisch geschehen. Da die Mengen oft nicht sehr groß sind, es aber mitunter sehr viele Zucker-Eiweiß-Verbindungen gibt, ist dieser Schritt sehr empfindlich und zeitintensiv.

Zur Analyse der Glykane werden Techniken aus der Chromatographie sowie der Massenspektrometrie genutzt, wie die *Hochdruckflüssigkeitschromatographie* (HPLC) oder die *Matrix-assistierte Laserdesorption/Ionisations-Massenspektrometrie* (MALDI-MS). Um die dreidimensionale Struktur von Eiweißen und Glykanen im Detail zu untersuchen, kommen wiederum Verfahren der *Röntgenkristallographie* und der *Kernspinresonanzspektroskopie* zur Anwendung. Mithilfe dieser Verfahren ist es für eine ganze Reihe von Krankheiten gelungen, spezifische Zuckermuster auf den betreffenden Zelloberflächen zu identi-

fizieren und strukturell zu beschreiben – sei es für verschiedene Krebsarten, Infektionskrankheiten oder Entzündungen. Aufbauend auf diesen Analysen konzentrieren sich Wissenschaftler nun darauf, Diagnostika für eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten zu entwickeln. Dabei geht es beispielsweise um die Früherkennung von Krankheiten, der Suche nach dem ‚passenden‘ Therapeutikum für einen Patienten oder um die Kontrolle des Therapieverlaufes.

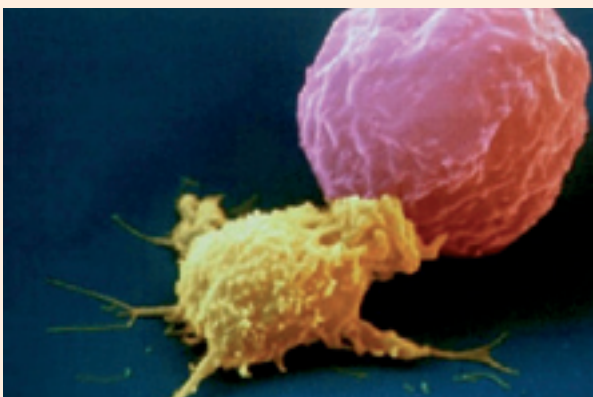
### Neue Wege für effektivere Medikamente

Verräterische Zuckerstrukturen lassen sich nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Therapie nutzen – indem versucht wird, ihre biologische Funktion zu hemmen und zu stören. Der Eingriff in dieses System erfolgt dabei seltener an den Zuckerbausteinen selbst, als vielmehr bei den entsprechenden Bindungspartnern. Dort werden dann die jeweiligen Rezeptoren so blockiert, dass die Zuckerbausteine kein passendes „Schloss“ mehr finden – und demnach die Reaktion ausbleibt. Solche Blocker können entweder künstlich hergestellte Zuckermole-

### Analyse von Zuckerstrukturen bei der Entwicklung des Neuroblastoms

Das Neuroblastom ist eine besonders aggressive Krebsart, die von vegetativen Nervenzellen ausgeht und die zweithäufigste Krebsart im Kindesalter darstellt. Zu den frühesten Zeichen einer malignen Entartung gehört dabei die veränderte Glykosylierung von Oberflächenstrukturen einerseits sowie die vermehrte Herstellung bestimmter Lektine andererseits.

Im Fall des Neuroblastoms spielen dabei spezielle Zuckerstrukturen, die Sialinsäuren, sowie die daran bindenden Lektine, sog. Siglecs, eine wichtige Rolle. Wissenschaftler um Ingo Müller an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen wollen nun gemeinsam mit weiteren Kollegen anhand des Neuroblastoms untersuchen,



Das Bild zeigt eine natürliche Killerzelle (gelb), die eine Krebszelle (rot) angreift.

wie die Glykosylierung und Lektinexpression der Krebszellen genutzt und gezielt verändert werden kann, um eine effiziente Immunantwort gegen den Tumor hervorzurufen. Das Projekt wird im Rahmen des *Arbeitsgruppenwettbewerbs Glykobiotechnologie* vom BMBF finanziell unterstützt.

Die Forscher wollen unter anderem die betroffenen Siglecs mithilfe von Strukturanalysen untersuchen, um dazu passende kleine chemische Moleküle zu finden und herzustellen, die diese Sialinsäure-bindenden Lektine in ihrer Aktivität hemmen können. Sowohl die Siglecs als auch eine andere Gruppe von Lektinen, die Galektine, dienen den Krebszellen nämlich dazu, sich vor einem Angriff des Immunsystems zu schützen. Diese Interaktion soll nun im Rahmen des Projektes näher untersucht und auf mögliche therapeutische Angriffsmöglichkeiten hin analysiert werden. Dazu dient unter anderem ein eigens entwickeltes Mausmodell, das dem menschlichen Immunsystem sehr nahe kommt. Damit wollen die Wissenschaftler erstmals den Einfluss der Glykosylierung von Neuroblastomzellen auf die Zellen des menschlichen Immunsystems im lebenden System untersuchen.

**Projekt im BMBF-Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie:** „Spezifische Sialylierungsmuster, Siglecs und Galectin-1 beim Neuroblastom – Mechanismen der Immunevasion“

**Projektleiter:** Dipl.-Biochem. Dr. med. Ingo Müller am Universitätsklinikum Tübingen

küle sein oder chemische Moleküle, die die Strukturen der Zucker nachahmen (*Glykomimetika*). Ein anderer Ansatz besteht darin, die Aktivität von Enzymen, die an der Herstellung der jeweils aktiven Zuckerbausteine beteiligt sind, entscheidend zu beeinflussen.

Die Erforschung von krankheitsrelevanten Zuckerstrukturen und deren therapeutische Nutzung steht jedoch aufgrund der Vielfalt der Zuckerbausteine noch am Anfang. Ein Hauptaugenmerk der Wissenschaft liegt dabei auf den Wechselwirkungen zwischen Glykanen und Lektinen. *Lektine* (von lat. *legere* = auflösen, sammeln) sind Rezeptormoleküle, die Zuckerbausteine erkennen und binden können. Sie kommen im Pflanzen- und Tierreich vor und sind für viele medizinische Prozesse relevant. So kann sich das Bakterium *Helicobacter pylori* mit eigenen Lektinen an Zuckermoleküle heften, die auf den Oberflächen von Magenschleimhautzellen sitzen, und auf diese Weise zur Bildung von Magengeschwüren beitragen. Über Lektine docken auch Bakterien wie *Escherichia coli* an die Zuckerbausteine von körpereigenen Zellen, was Entzündungen hervorrufen kann. Eine Untergruppe der Lektine, die *Galektine*,

sind wiederum wichtig für das Wachstum und die Ausdifferenzierung von Zellen und können beispielsweise die Zellteilung oder den programmierten Zelltod beeinflussen. Aus diesem Grund wird ihnen eine große Rolle im Zusammenhang mit Krebskrankheiten zugesprochen.

### Saure Zuckermoleküle im Fokus

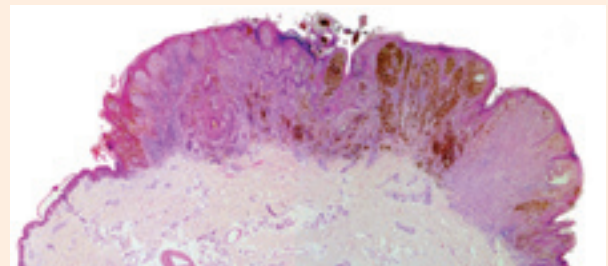
Zu den häufigsten Zuckerbausteinen, an die Lektine binden, gehören *Sialinsäuren*. Diese Moleküle gehören zu den sauersten im menschlichen Körper und spielen insbesondere für das Immunsystem eine wichtige Rolle: Sie helfen zum Beispiel bei der Ausübung der Schutzfunktion von weißen Blutkörperchen (Leukozyten), die ein Teil des Waffenarsenals des Körpers im Kampf gegen Krankheitserreger und Entzündungen darstellen. Die Zuckerantennen der weißen Blutkörperchen enthalten Sialinsäuren. Daran bindende Lektine, die *Selektine*, sorgen normalerweise für eine gut funktionierende Abwehr: Sie packen die im Blut zirkulierenden weißen Blutkörperchen an eben diesen Sialinsäuren, locken die Immunzellen aus dem

## Neue Diagnostika und Therapeutika im Kampf gegen den schwarzen Hautkrebs

Zellen, die vom schwarzen Hautkrebs betroffen sind, breiten sich im Laufe der Entwicklung der Krankheit im ganzen Körper aus. Dabei spielen Zuckerstrukturen eine entscheidende Rolle, weil sie die Kommunikation zwischen Krebszellen und dem sie umgebenden Gewebe gezielt beeinflussen. Auf diese Weise können sich die Krebszellen beispielsweise ausbreiten: Sie sind in der Lage, ihre Zuckerstrukturen so zu verändern, dass sie an den Gefäßzellen hängen bleiben und in Lymphknoten erste Metastasen bilden können. Welcher Mittel sich die Krebszellen bedienen, um ihre Zuckerstrukturen dahingehend zu programmieren, ist allerdings noch unklar.

Ein Team um Andrea Horst am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf hat sich nun zum Ziel gesetzt, diese zuckerbasierten Kommunikationsprozesse zwischen dem Tumor und seinen bevorzugten Metastasenstationen zu beschreiben und aufzuklären. Daraus sollen dann neue Möglichkeiten für Diagnostika und Therapeutika gewonnen werden, um diese Kommunikation zu stören und therapeutisch nutzen zu können. Dieses Projekt wird im Rahmen des *Arbeitsgruppenwettbewerbs Glykobiotechnologie* des BMBF finanziell unterstützt.

Als Werkzeuge für ihre Analysen wollen die Wissenschaftler besondere Antikörper herstellen, die sogenannten *Nanobodies*. Diese können an die Empfängereiweiße (Lektine) in den möglichen metastatischen Stationen binden und sind so klein, dass sie nicht durch die körpereigene Abwehr erkannt und damit zerstört werden können. Mit Hilfe dieser Nanobodies wollen Andrea Horst und ihre Kollegen die Orte und Nischen der bevorzugten Metastasierung des schwarzen Hautkrebses in einem Mausmo-



Schwarzer Hautkrebs (*malignes Melanom*) als pathologisch-histologisches Präparat

dell aufdecken. Da Tumorzellen viele verschiedene Zuckerstrukturen auf ihrer Oberfläche tragen, sollen möglichst gegen viele unterschiedliche Empfängereiweiße gerichtete Nanobodies zum Einsatz kommen. Diese sollen dann in präklinischen Studien auf ihre Fähigkeit hin untersucht werden, die Metastasierung des schwarzen Hautkrebses möglichst früh in bildgebenden Verfahren entdecken zu können oder zu verhindern.

**Projekt im BMBF-Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie: „Identifizierung und Manipulation Lektin-vermittelter Prozesse während der frühen metastatischen Verbreitung primärer Tumore“**

**Projektleiter: Dr. Andrea Kristina Horst am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

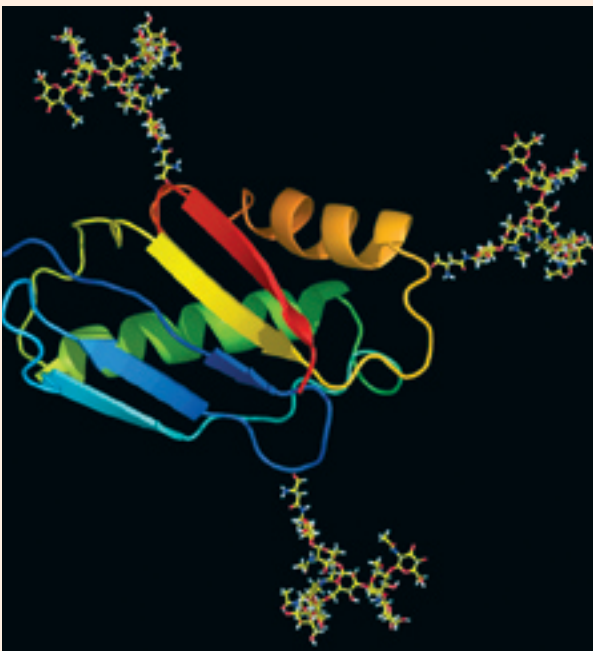
Blutstrom und geleiten sie durch die Wand des Blutgefäßes zum verletzten Gewebe, in das sie dann einwandern können. Am Ort des Geschehens können die weißen Blutkörperchen dann ihre Aufgabe wahrnehmen und Krankheitserreger oder unverträgliche Stoffe unschädlich machen. Inzwischen ist klar, dass eine Störung dieses Prozesses zur Entstehung von Herzinfarkt, Autoimmunkrankheiten sowie Transplantatabstoßungen beiträgt. In diesen Fällen richtet sich der normalerweise nützliche Abwehrmechanismus der Leukozyten gegen den eigenen Körper und erkennt körpereigenes Gewebe fälschlicherweise als fremd.

Die größte Gruppe der Sialinsäure-bindenden Lektine sind die *Siglecs*. Von dieser Eiweißfamilie sind inzwischen 14 verschiedene Typen bekannt. Sie kommen vor allem auf den

Oberflächen von Zellen des Immunsystems vor, beeinflussen die Kommunikation der Immunzellen untereinander und kontrollieren das Ausmaß ihrer jeweiligen Aktivität. So wirken *Siglecs* bei B-Lymphozyten in der Regel als „Bremse“, damit die Zellen bei ihrer Abwehrarbeit gegenüber körperfremden Eindringlingen nicht zu sehr in Fahrt geraten. Andererseits sind *Siglecs* auch bei der Ausbildung von Krankheiten beteiligt: Wenn die auf den Immunzellen befindlichen *Siglecs* mit Sialinsäure in Kontakt kommen, dann werden die Abwehrzellen „quasi blind“. Nun haben Wissenschaftler herausgefunden, dass viele Krebszellen genau diese Taktik benutzen, um sich vor einem Angriff der Immunabwehr zu tarnen. Bei ihnen finden sich überdurchschnittlich viele dieser Sialinsäuren. Damit heften sie sich an die *Siglecs* der Immunzellen und die Krebszellen bleiben schließ-

### Glykostrukturfabrik in Berlin: Vom Forschungslabor in die kommerzielle Anwendung

Von der Forschung an Glykanstrukturen zur Anwendung dieses Wissens in der Praxis ist es oft ein weiter Weg. Erste Schritte zur Wertschöpfung der in der Region Berlin/Brandenburg beheimateten glykobiotechnologischen Expertise wurden 2003 mit der Einrichtung der „Glykostrukturfabrik“ eingeleitet. Unter dem Dach dieses Netzwerkes werden vorhandene Kompetenzen gebündelt, Kooperationen zwischen Forschungseinrichtungen und Unternehmen initiiert sowie die Entwicklung von Dienstleistungen und Produkten im Bereich der Glykobiologie betrieben.



Das Bild zeigt die Modellaufnahme eines Glykoproteins mit drei sogenannten N-Glykanstrukturen.

Die Initiative zur Gründung der Glykostrukturfabrik, die durch Mittel des Europäischen Fonds für Regionale Entwicklung (EFRE) und der Technologiestiftung Berlin gefördert wird, kam ursprünglich aus drei Arbeitsgruppen an der Charité-Universitätsmedizin mit den Professoren Werner Reutter, Rudolf Tauber und Wolfgang Kemmner (heute Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin), um die zunehmend nachgefragten grundlegenden Verfahren aus der Glykobiotechnologie vom Forschungslabor in die kommerzielle Anwendung als Produkt oder Dienstleistung umzusetzen und so für die pharmazeutische und diagnostische Industrie und auch im Lebensmittelbereich einsetzbar zu machen. Ein Partnerunternehmen der Glykostrukturfabrik ist die Glycotope GmbH. Sie konzentriert sich auf die Entwicklung von Produktionszelllinien, die eine gezielte Steuerung der Glykosylierung von therapeutischen Wirkstoffen ermöglicht.

Durch die Kooperation der verschiedensten Forscher und Unternehmer im Rahmen der Glykostrukturfabrik wurde im Jahr 2004 das „Innovationsforum 2004: Glykane – neuartige Basisstrukturen in Therapie und Diagnose“ initiiert, das vom BMBF unter dem Dach des Programms *Unternehmen Region* finanziell unterstützt wurde. Daraus ist inzwischen eine jährliche Veranstaltung – das Glykan-Forum – entstanden, die zum Austausch der in der Glykobiotechnologie tätigen Akteure in Wissenschaft und Wirtschaft dient. Darauf aufbauend hat sich zudem das überregionale Netzwerk *Glyconet* gebildet, in dem rund 100 glykobiologische Arbeitsgruppen aus ganz Deutschland registriert sind.

**Projekt im BMBF-Programm Unternehmen Region: „Innovationsforum 2004: Glykane – neuartige Basisstrukturen in Therapie und Diagnose“**

**Kontakt: Prof. Dr. Werner Reutter, Charité-Universitätsmedizin Berlin; [www.glykostrukturfabrik.de](http://www.glykostrukturfabrik.de)**

lich unentdeckt. Dies wurde unter anderem bei Leukämie im Kindesalter festgestellt, aber auch beim Neuroblastom, einer besonders gefährlichen Krebsart bei Kindern, die im Gehirn auftritt. Als eine Möglichkeit, dieses Tarnsystem der Krebszellen anzugreifen, haben Glykobiologen inzwischen das Enzym GNE (UDP-N-Acetylglucosamin-2-Epimerase/N-Acetylmannosamin-Kinase) entdeckt. Es nimmt bei der Herstellung und Produktion von Sialinsäuren eine Schlüsselstellung ein und konnte von deutschen Wissenschaftlern komplett aufgeklärt sowie funktionell charakterisiert werden. Langfristig können diese Arbeiten die Basis für neue therapeutische Verfahren legen, um die Tarnkappe der Krebszellen gezielt zu zerstören.

### Zuckerbasierte Impfstoffe gegen Infektionen

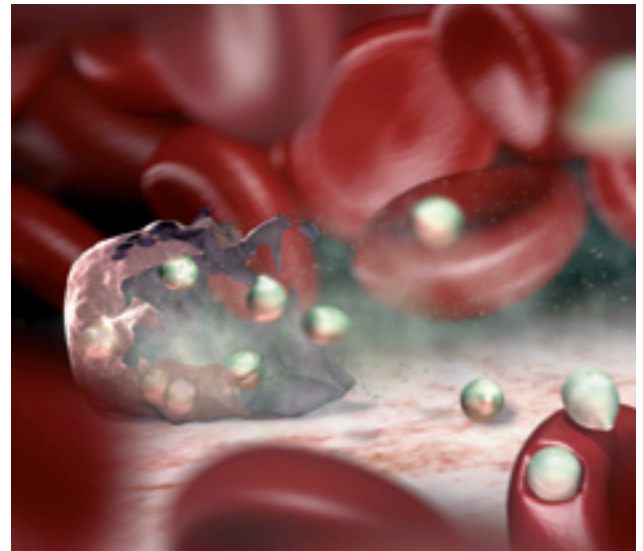
Sialinsäure-Bausteine spielen aber auch bei Infektionskrankheiten eine wichtige Rolle. Über die sauren Zuckerstrukturen bei Glykoproteinen auf der Oberfläche von Zellen werden die Möglichkeiten, von einem Erreger befallen zu werden, erheblich mitbestimmt. Viren oder Bakterien verschaffen sich über die Zuckerstrukturen Eintritt in Zellen, in denen sie sich dann vervielfältigen können.

Bei Malaria-Erkrankungen ist ein Mehrfachzucker, das GPI-Saccharid auf der Oberfläche des Erregers *Plasmodium falciparum*, maßgeblich am tödlichen Verlauf der Krankheit beteiligt. Im Jahr 2002 wurde das Molekül komplett entschlüsselt und derzeit laufen Arbeiten, um den Stoff künstlich herzustellen und ihn – gebunden an ein Eiweißmolekül – als Impfstoff zu entwickeln. Ein solches Glykoprotein würde vom Körper sehr schnell als fremd erkannt, entsprechend gebildete Antikörper könnten die Patienten im Fall einer Malariainfektion schützen. Beim Milzbranderreger *Bacillus anthracis* ist ebenfalls bekannt, dass er auf der Oberfläche den Vierfachzucker Anthrose trägt. Bezogen auf dieses Zuckermolekül laufen ebenfalls Arbeiten, Impfstoffe zur präventiven Behandlung von Milzbrand zu entwickeln.

Heutzutage erhältliche Gripeschutzmittel nutzen ebenfalls bestehende Zuckerstrukturen aus. Wie alle anderen Viren auch müssen Grippeviren Zellen infizieren, um sich mit deren Hilfe zu vermehren. Eintritt verschaffen sich die Viren über die Sialinsäure-Bausteine auf der Zelloberfläche – sowohl zum Eindringen als auch zum Verlassen der Zelle. Die Viren verfügen über spezielle Glykoproteine – die Neuraminidasen – die über enzymatische Aktivitäten die Sialinsäure auflösen können. Grippemittel hemmen nun gezielt die Enzymaktivität der Neuraminidasen und verhindern auf diese Weise eine Ausbreitung des Virus.

### Maßgeschneiderte und passgenaue Arzneien

Der Anteil biotechnologisch hergestellter Medikamente hat in den vergangenen Jahren enorm zugenommen. Inzwischen sind mehr als 100 solcher Arzneien in Deutschland zugelassen. Damit nehmen Biotechnologie-Medikamente auch wirtschaftlich eine wichtige Rolle ein: Nach Angaben des Verbandes Forscher der Arzneimittelhersteller (VFA) liegt ihr Anteil am Gesamtum-



Hier ist ein platzendes rotes Blutkörperchen zu sehen, aus dem neue Individuen (Merozoiten) des Malaria-Erregers freigesetzt werden.

satz der Pharmaindustrie in Deutschland derzeit bei 12 Prozent. Die Produktion von therapeutisch wirksamen Eiweißmolekülen erfolgt in speziell dafür entwickelten Bioreaktoren, die mit Mikroorganismen oder tierischen Zellen ausgestattet sind. Diese Zellen sind gentechnisch so umprogrammiert, dass sie biologisch aktive, für den Menschen maßgeschneiderte Eiweiße herstellen können. Lange Zeit wurden für diese Produktion Bakterien genutzt, zumeist das Darmbakterium *Escherichia coli*. Die genetische Ausstattung dieses Einzellers ist gut bekannt, er lässt sich relativ einfach in großen Mengen kultivieren und gezielt in der biotechnologischen Produktion einsetzen. Auf diese Weise entstehen heutzutage etwa Medikamente für Millionen von Patienten, die an der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus, Typ 1) leiden. Das für diese Therapie genutzte menschliche Insulin wird in *Escherichia coli* biotechnologisch hergestellt. Darüber hinaus sind Produktionssysteme auf der Basis von Säugetierzellen für die biotechnologische Herstellung von therapeutischen Antikörpern im Einsatz.

Die Nutzung von Bakterien stößt jedoch an Grenzen, denn bestimmte biochemische Reaktionen können diese Lebewesen nicht durchführen – so sind sie nicht in der Lage, an Eiweißmoleküle Zuckerbausteine anzuhängen. Dieser Prozess der *Glykosylierung* ist eukaryontischen Zellen vorbehalten, die über ein endoplasmatisches Retikulum (ER) und einen Golgi-Apparat verfügen. Da der Zuckercode von Eiweißen – wie bereits beschrieben – für immer mehr therapeutische Ansätze eine wichtige Rolle spielt, ist die Glykosylierung inzwischen auch in der Medikamentenproduktion ein wichtiges Thema, um Eiweiße mit einer ‚menschlichen‘, natürlichen Zuckerstruktur zu erhalten. Auf der Seite der Wissenschaft wird deshalb intensiv daran geforscht, neue oder optimierte Zellsysteme zu entwickeln, mit denen sich die Verzuckerung der therapeutischen Moleküle gezielt initiieren und steuern lässt.

Bei Glykoproteinen werden die Zuckeranteile Schritt für Schritt aufgebaut. Dies geschieht unter Mithilfe einer ganzen Glykosylierungsmaschinerie. Bisher konnten rund 200 Enzyme identifiziert werden, die daran beteiligt sind. Für jedes Eiweiß, das über einen bestimmten Synthesepfad gebildet wird, stehen im Prinzip die gleichen Werkzeuge zur Verfügung. Dennoch kommt es zu Unterschieden in den Glykosylierungsmustern. Diese qualitativen und quantitativen Unterschiede bei der Glykosylierung von Eiweißen werden durch die Spezies und das Gewebe, in dem das Glykoprotein gebildet werden, sowie den physiologischen Zustand (Stoffwechsel, Ernährung) bestimmt. Menschen, denen die genetische Ausstattung zur Umsetzung der Glykosylierung fehlt, leiden unter schweren Organschäden und mentalen Störungen. Ihre Lebenserwartung ist meist nicht sehr hoch. Dies unterstreicht, dass Glykosylierungsprozesse für die Entwicklung des Menschen von enormer Bedeutung sind.

### Glykodesigner ändern Zellen nach Maß

Die verschiedenen Einflussfaktoren der Glykosylierung werden nun auch bei der Produktion therapeutischer Eiweiße ausgenutzt. Über die Zellart, deren Entwicklungsstadium und die Zellkulturbedingungen lässt sich die Verzuckerung gezielt verändern und auf genetischer Ebene beeinflussen.

Die Zellsysteme, an denen dabei gearbeitet wird, reichen von Säugetierzellen über Pilze bis hin zu Moosen, die jeweils für die biotechnologische Nutzung maßgeschneidert werden müssen (*Glykodesign*). Welches Expressionssystem schließlich zum Einsatz kommt, ist von der Art des therapeutischen Eiweißes abhängig, das produziert werden soll.

Ziel eines solchen Glykodesigns ist es zum Beispiel, die Aktivität der Eiweiße zu erhöhen oder deren Halbwertszeit zu verlängern, damit sie vom Körper nicht so schnell abgebaut werden. Auf diese Weise werden sowohl bestehende Medikamente optimiert, als auch neue Arzneien von Anfang an gezielt auf maximale Wirksamkeit ‚getrimmt‘.

Ein prominentes Beispiel ist das blutbildende Erythropoetin (EPO), das zur Behandlung von Patienten mit chronischem Nierenversagen oder Blutarmut eingesetzt wird. Mit Hilfe biotechnologischer Verfahren wird humanes EPO seit den 90er Jahren in Bioreaktoren hergestellt. EPO ist ein Glykoprotein mit insgesamt vier Glykosylierungsstellen und so wurde es lange Zeit auch produziert. EPO-Mittel der zweiten Generation verfügen nun jedoch über zwei weitere, zusätzlich angefügte Glykosylierungsstellen, wodurch das Hormon erst viel später durch einen spezifischen Rezeptor in der Leber erkannt und abgebaut wird. Damit müssen Patienten ihr Medikament nur noch einmal pro Woche einnehmen, was eine erhebliche Therapieerleichterung darstellt.

### Neue Perspektiven für Glykodesign und Glykoanalytik

Zuckerstrukturen zeichnen sich durch eine außerordentliche strukturelle Vielfalt aus, ihre Herstellung und Ausbildung ist zudem ein äußerst komplexes Verfahren. Mit genaueren Kenntnissen über diese Vielfalt und die molekularbiologischen Abläufe der Glykosylierung könnten neue diagnostische und therapeutische Verfahren entwickelt werden.

Wissenschaftler um Markus Berger von der Berliner Charité-Universitätsmedizin wollen dazu beitragen, Glykostrukturen besser und schneller als bisher analytisch zu beschreiben, den Prozess der Glykosylierung im Detail aufzuklären sowie neue Verfahren zu entwickeln, über die sich die Verzuckerung von glykanbasierten Wirkstoffen gezielt steuern und beeinflussen lässt. Dieses Projekt wird im Rahmen der InnoProfile-Initiative unter dem Dach des Programms *Unternehmen Region* vom BMBF finanziell unterstützt.

Schwerpunkt im Projektteil Glykodesign ist die Optimierung von zuckerbasierten Therapeutika durch gezielte Glykosylierung von gentechnisch erzeugten, maßgeschneiderten Glykoproteinen und das damit einhergehende Verständnis, wie die Glykosylierungsmaschinerie zellspezifisch abläuft. Die Untersuchungen umfassen dabei die gezielte Einflussnahme auf bestimmte Parameter in der Zellkultur, um die Glykosylierungsausprägung und den Glykosylierungsgrad zu steuern. Des Weiteren sollen bestimmten

Enzyme der Gruppe der Glykosyltransferasen, die an der Glykosylierung beteiligt sind und bisher noch nicht ausreichend verstanden sind, näher analysiert werden.

Im Projektteil Glykoanalytik geht es den Forschern um Markus Berger darum, die heute zur Verfügung stehenden analytischen Werkzeuge zu verbessern. Die bisherigen Eigenschaften der chromatografischen, enzymatischen und massenspektrometrischen Methoden sind nämlich nicht in der Lage, die bei der Entwicklung und Produktion von glykosylierten Biopharmazeutika nötige hohe Probenzahl und geringe Probenvolumina zu erreichen. Stattdessen erfordern die meisten Verfahren einen zeitlichen und personellen hohen Aufwand sowie hohe Probenmengen. Im Rahmen des Forschungsprojektes sollen Ansätze zur Miniaturisierung, Optimierung, Automatisierung und Standardisierung konsequent verfolgt und in einem integrierten Konzept verwirklicht werden.

#### InnoProfile-Projekt im BMBF-Programm Unternehmen Region: „Glykodesign und Glykoanalytik – Neue Perspektiven für Medizin und Biotechnologie“

**Projektleiter: Dr. Markus Berger, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité Universitätsmedizin in Berlin**



# Neue Impulse für innovative Biomaterialien

**Ob für Prothesen, Implantate oder Ersatzgewebe – die Palette der Anwendungsmöglichkeiten von Biomaterialien in der medizinischen Behandlung ist groß. Zucker können helfen, die Verträglichkeit zu verbessern und funktionale Eigenschaften zu vermitteln.**

In dem Maße, wie die biomedizinische Forschung voranschreitet und neue Methoden zur Behandlung von Krankheiten entdeckt, spielt der Einsatz von Biomaterialien eine immer größere Rolle. Dabei versteht man unter Biomaterialien nicht nur Implantate und Prothesen, sondern auch alle weiteren Werkstoffkomponenten, die mit biologischen Systemen interagieren und dort eine Funktion übernehmen. Dazu zählen beispielsweise Materialien, die zur Züchtung von körpereigenen oder künstli-

chen Ersatzgeweben genutzt werden, oder polymere Partikel, die pharmakologische Wirkstoffe im Körper freisetzen können.

Damit solche Materialien aber auch tatsächlich beim Menschen eingesetzt werden können, dürfen keine Unverträglichkeiten wie Entzündungen oder Abstoßungsreaktionen auftreten. Die Erkenntnisse der Glykobiologen wurden hierbei lange vernachlässigt, doch inzwischen gibt es etliche Wissenschaftler in der Materialforschung, die auf Erfahrungen mit Zuckerstrukturen zurückgreifen und diese gezielt bei der Oberflächengestaltung einsetzen – schließlich hängt die Biokompatibilität von Materialien stark von ihrer chemischen Zusammensetzung und Oberflächenstruktur ab.

Viele lebende Zellen statten sich mit einer gelartigen Hülle aus, die eine beeindruckende Dicke von mehreren Mikrometern erreichen kann, starke Anlagerungen von Wassermolekülen zeigt (Hydratisierung) und an der Zellmembran befestigt ist. Diese sogenannten perizellulären Hüllen sind faszinierende selbstorganisierende Systeme. Sie spielen eine Rolle in vielerlei grundlegenden Prozessen der Zelle, wie ihrer Teilung, Migrati-

## Zuckermolekül als Gerüstsubstanz für künstliches Gewebe

Die *Polysialinsäure* ist ein komplexes Zuckermolekül, das normalerweise an der Oberfläche von neuronalen Vorläuferzellen im Gehirn gebildet wird, die sich in sogenannten Stammzellnischen befinden. Dieses Reservoir pluripotenter Zellen im Gehirn wird dazu benutzt, im Fall von Verletzungen neue Nervenzellen bereitzustellen. Die Polysialinsäure unterstützt die Vorläuferzellen darin, die Nischen zu verlassen und zum Verletzungsort zu wandern.

Wissenschaftler um Professor Rita Gerardy-Schahn an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) arbeiten nun daran, diese Polysialinsäure als Werkstoff für neue Materialien zur Behandlung von Nervenverletzungen zu nutzen. Hier könnte das Zuckermolekül als Stützsubstanz in künstlichem Ersatzgewebe eingesetzt werden. Die Identifikation von solchen *scaffold*-Materialien, die biokompatibel sind und gleichzeitig die chemischen und physikalischen Eigenschaften bieten, die für die Herstellung solider Körper gefordert sind, gehört zu den größten Herausforderungen im Bereich des *Tissue Engineering*. Die Arbeiten zur Polysialinsäure erfolgen in einem Verbund, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird: Am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover wurde eine Prozesskette zur Reindarstellung von Polysialinsäuren aus natürlichen Quellen aufgebaut. Das so gewonnene Material wird schließlich am Institut für Organische

Chemie in polymeranalogen Reaktionen und am Institut für Anorganische Chemie über biomimetische Mineralisierung zur Herstellung von transplantierbaren Feststoffen eingesetzt. Am Deutschen Institut für Kautschuktechnologie werden diese Ausgangsstoffe über weitere physikalische und/oder chemische Verfahren geformt. Alle erhaltenen Materialien werden am Institut für Werkstoffkunde physikalisch und am Institut für Neuroanatomie biologisch getestet.

Da im tierischen Organismus keine Polysialinsäure abbauenden Enzyme existieren, hat das Material eine lange Halbwertszeit. Für den klinischen Einsatz sind aber Materialien gefragt, die sich nach Erfüllung ihrer Funktion ohne zusätzlichen operativen Eingriff entfernen lassen. An der MHH wird an einem hoch Enzym aus Bakteriophagen geforscht, der *Endosialidase*, das gezielt Polysialinsäure abbauen kann. Die Arbeiten konzentrieren sich derzeit auf die Frage, ob dieses Enzym für den Einsatz im tierischen Organismus geeignet ist.

**Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG): FOR 548 „Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifizieller Gewebe“**

**Koordination: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn, Abteilung zelluläre Chemie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)**

on, Haftung, in der Signalgebung oder im Stofftransport. Eine entscheidende Komponente der Hüllen ist Hyaluronan, ein langkettiger Zucker von bis zu mehreren Mikrometern Länge.

### Reduktion der komplexen Dynamik von lebenden Zellen durch Modellsysteme

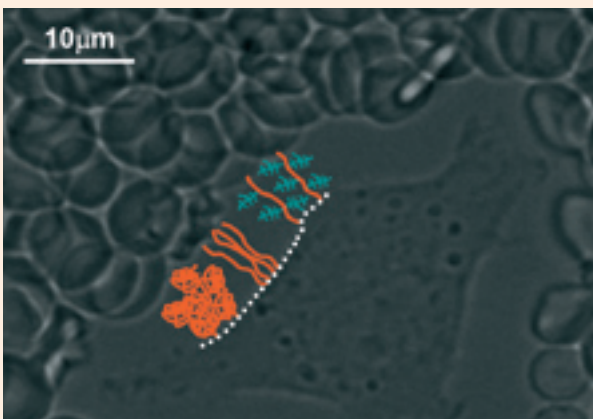
Die *in vivo*-Untersuchung perizellulärer Hüllen stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Für eine genaue Analyse der physikalischen Gesetzmäßigkeiten, die der Struktur und Funktion dieser Hüllen zugrundeliegen, ist es wünschenswert, von lebenden Zellen mit ihrer komplexen Dynamik zu kontrollierten Modellsystemen mit regelbarer Komplexität wechseln zu können. Wissenschaftler versuchen deshalb, auf Hyaluronan basierende Modellsysteme auf festen Oberflächen zu erstellen, um die Zellhüllen für biophysikalische Untersuchungstechniken zugänglich zu machen.

Ein innovativer Ansatz in der Biomaterialforschung besteht darin, mit Biohybridsystemen die natürlichen, mit Zuckern versehenen Oberflächen nachzuahmen. Auf diese Weise können Fremdmaterialien vor dem menschlichen Abwehrsystem wirksam getarnt werden. Darüber hinaus können Erkenntnisse aus der Zuckerforschung dazu beitragen, Materialien mit biologischen Funktionen auszustatten, durch die zelluläre Antworten wie Adhäsion, Wachstum und Differenzierung zellspezifisch und ortsgerichtet durch das eingesetzte Biohybridsystem eingeleitet wird. Hierbei werden zum Beispiel Verfahren verfolgt, die sowohl chemische als auch biologische Komponenten miteinander verknüpfen.

Einen solchen Weg beschreitet Lothar Elling von der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen als leitender Professor in der Biomaterialforschung. Im Rahmen mehrerer Forschungsprojekte, die durch die Europäische Union sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell

### Einblick in die Zuckerhülle lebender Zellen

Eine entscheidende Komponente der gelartigen Hülle vieler lebender Zellen ist Hyaluronan, ein langkettiger Zucker von bis zu mehreren Mikrometern Länge. Die *in vivo*-Untersuchung solcher perizellulärer Hüllen stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Ihre Struktur ist mit herkömmlichen abbildenden Methoden nur schwer sichtbar zu machen. Aufgrund des sehr hohen Wassergehalts in der Hülle ist der Kontrast sehr gering. Zudem fällt die Hülle bei Trocknung leicht in sich zusammen. Für eine genaue Untersuchung der physi-



Die Zuckerhülle von Zellen – im Bild eine Knorpelzelle – kann mit herkömmlicher Lichtmikroskopie nur indirekt – hier durch die Zugabe roter Blutkörperchen – sichtbar gemacht werden. Schematisch ist angedeutet, wie die Anbindung von Hyaluronan an die Zellmembran und ihre Wechselwirkung mit anderen hyaluronanbindenden Molekülen zu verschiedensten supramolekularen Strukturen führen kann.

kalischen Gesetzmäßigkeiten, die der Struktur und Funktion dieser Hüllen zu Grunde liegen, sind deshalb Modellsysteme gefragt, die sich gezielt steuern und kontrollieren lassen.

Ein Team von Forschern um Ralf Richter am MPI für Metallforschung in Stuttgart plant, im Rahmen des *Arbeitsgruppenwettbewerbes Glykobiotechnologie* auf Hyaluronan basierende Modellsysteme auf festen Oberflächen zu entwickeln. Mithilfe moderner Methoden der Nanostrukturierung und Biofunktionalisierung lässt sich dann der Aufbau der Modellsysteme gezielt von der Oberfläche aus steuern. Die Bindung an die Oberfläche bildet die durch die Zelloberfläche erzeugte räumliche Einschränkung nach und macht die Modelle für eine breite Palette biophysikalischer Untersuchungstechniken zugänglich, die an lebenden Zellen nicht oder nur schwer angewendet werden können.

Die Modelloberflächen können als neuartige Sensorplattformen eingesetzt werden, mit denen molekulare Wechselwirkungen von Glykanen gezielt untersucht und das Verhalten von Zellen studiert und gesteuert werden kann. Die entwickelten Strategien lassen sich auch für andere gelartige und stark hydratisierte Glykanschichten anwenden, wie zum Beispiel Mukus (Schleim), und stellen damit ein neues und interessantes Werkzeug im Feld der Glykobiologie dar.

**Projekt im BMBF-Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie: „Modellsysteme glykanhaltiger Zellhüllen – vom Struktur-Funktions-Zusammenhang zu einer neuen Plattform für die Biosensorik“**

**Projektleiter: Dr. Ralf Richter, Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart**

unterstützt werden, soll die Herstellung von neuartigen biohybriden Grenzflächen vorangetrieben werden, bei denen auf der Oberfläche von Materialien eine sogenannte *extrazelluläre Matrix (ECM)* nachgebildet wird. Den Wissenschaftlern ist es dabei bereits gelungen, einen Baukasten aus Enzymen und bestimmten Lektinen, den *Galektinen*, zu erstellen. Dieser ermöglicht es, die Glykane der Zelloberfläche zu synthetisieren und Galektine auf ihre Bindungseigenschaft hin zu charakterisieren. Um die Oberfläche einer Zelle nachzuahmen, werden die Glykane dabei über geeignete chemische Gruppen auf den mit einem Hydrogel beschichteten Biomaterialien immobilisiert. Die auf dieser Zuckeroberfläche bindenden Galektine vermitteln die weitere Anbindung von Glykoproteinen der ECM – eine solche „layer-by-layer“ Technologie ermöglicht also zumindest den teilweisen Nachbau der ECM auf diesen Oberflächen.

**Suche nach maßgeschneiderten Enzymen, die Zuckerstrukturen herstellen können**

Erste Zellexperimente mit Fibroblasten konnten zudem zeigen, dass die süßen Oberflächen angenommen werden. Zukünftige Arbeiten sollen dieses neue Prinzip der Biofunktionalisierung von Biomaterialoberflächen mit weiteren Zellexperimenten (verschiedene Zelltypen), mit der Einbindung weiterer humaner Galektine und mit der Synthese von verzweigten Kohlenhydratstrukturen weiter untermauern.

Viele andere Wissenschaftler suchen wiederum zunächst nach biokatalytischen Verfahren, in denen maßgeschneiderte Enzyme zur künstlichen Herstellung von definierten Zuckerstrukturen eingesetzt werden. Hierin liegt immer noch eine große Herausforderung, weshalb zunächst eine Reihe von

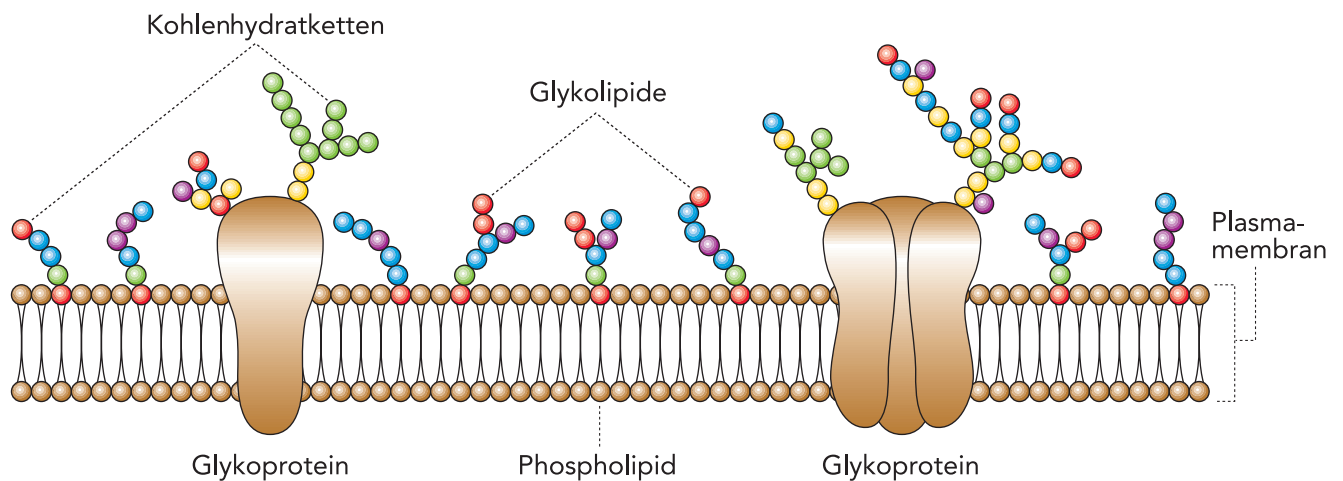
möglichen Enzymen der Glykosylierungsmaschinerie intensiv biochemisch charakterisiert werden – etwa *Glykosidasen* und *Glykosyltransferasen*. Darüber hinaus werden die Wechselwirkungen der Zuckerstrukturen mit anderen Bindungspartnern wie den Lektinen erforscht, um dieses Wissen auf Hybrid-Baukastensysteme von Biomaterialien zu übertragen.

Ein anderer Ansatz in der Biomaterialforschung besteht darin, Zuckerstrukturen als Gerüstsubstanz bei der Züchtung von künstlichen Ersatzgeweben und Transplantaten zu nutzen. Solche Gerüste, die auch *scaffolds* genannt werden, bilden das Gewebe oder Organ nach, dienen als Träger für Zellen und sind eine mechanische Stütze für die Zusammenführung verschiedener Gewebe. Solche Organgerüste dürfen allerdings keinen permanenten Charakter haben, da sie die Funktion des Transplantats behindern würden. Im Idealfall werden deshalb Gerüste benutzt, die sich in einem geregelten Prozess parallel zur Bildung des künstlichen Organes zurück- bzw. abbauen – ohne dabei toxische Eigenschaften zu entwickeln.

**Großes Zuckermolekül dient als Vorbild für Gerüstmaterial**

Inzwischen haben Wissenschaftler ein im menschlichen Körper gebildetes großes Zuckermolekül, die *Polysialinsäure*, als mögliches Scaffold-Material identifiziert: Sie ist unter physiologischen Bedingungen sehr stabil und der Abbau kann über hoch spezifische Enzyme eingeleitet werden. Darüber hinaus ist es denkbar, die zahlreichen funktionellen Gruppen des Zuckers zu nutzen, um seine Eigenschaften gezielt auf organisch- und anorganisch-chemischem Wege zu verändern beziehungsweise für den jeweiligen Einsatz zu optimieren.

**Außenseite**



**Innenseite**

Das Bild zeigt den schematischen Aufbau einer Zelloberfläche als Querschnitt durch eine Zellmembran: In ihr sind die Glykoproteine und Glykolipide verankert und können mit der Umwelt interagieren. Biomaterialforscher versuchen, diesen Aufbau nachzuahmen.

# Lebensmittel im Fokus der Zuckerforscher

**In der Küche ist der Zucker ein vielseitiger Helfer:**

**Er verleiht Gerichten Süße oder verschafft dem Braten sein**

**Aroma. Als bioaktive Moleküle haben Zuckerverbindungen**

**in Lebensmitteln aber auch gesundheitsfördernde**

**Eigenschaften.**

Weshalb wird die Kruste des Brotes beim Backen braun? Warum riecht es so gut, wenn der Bäcker den Ofen mit frischen Brötchen öffnet? Und wodurch kommen die Bratendüfte zustande, wenn ein Steak in der Pfanne gebraten wird? Beim Braten, Backen und Rösten kommt eine biochemische Reaktion zustande, die heute unter dem Namen ihres Entdeckers – des französischen Biochemikers Louis Maillard – benannt ist: die *Maillard-Reaktion*.

Darunter werden Bräunungsprozesse bei sehr hohen Temperaturen ab etwa 140 Grad Celsius verstanden, die ohne die katalytische Wirkung von Enzymen zustandekommen. Stattdessen spielen im Fleisch oder im Brot enthaltene Zucker- und Eiweißmoleküle eine wichtige Rolle. Hierbei werden Aminosäuren und reduzierende Zucker unter der großen Hitzeeinwirkung zu neuen Verbindungen umgewandelt. Die ersten analytisch fassbaren Zwischenprodukte der Maillard-Reaktion sind die Fructose-Aminosäuren, die sogenannten

Amadori-Verbindungen, die wiederum zu den unterschiedlichsten Folgeprodukten weiterreagieren. Mehrere dieser Fructose-Aminosäuren wurden Anfang der 90er Jahre erstmals in rohen Kakaobohnen nachgewiesen.

## Ohne Zucker kein Aroma

Die Anzahl aller Maillard-Reaktionsprodukte ist sehr hoch, viele von ihnen sind auch noch unbekannt. Zu den bedeutendsten zählen bestimmte Pigmente, die *Melanoide*. Sie tragen nicht nur zur bekannten braunen Färbung von eibeiweißreichem Geröstetem, Gebratenem und Gebackenem bei, sondern verursachen auch das geschmacksintensive Aroma.

Die Melanoide sind deshalb nicht nur beim Kochen, sondern auch in der Lebensmittelindustrie von Bedeutung. So lässt sich mit dem gezielten Einsatz von Amadori-Verbindungen die Aroma-Ausbeute steigern. Allerdings können durch die Maillard-Reaktion auch unerwünschte Geschmacksveränderungen auftreten, etwa bei der Sterilisation von Fleisch und Milchprodukten oder die bei großer Hitze stattfindende Bildung des Karzinogens Acrylamid aus der Aminosäure Asparagin in Kartoffelprodukten wie Pommes frites.

Die Forschung über den Einfluss der Maillard-Reaktion im menschlichen Körper steht allerdings noch am Anfang. So wird ihr unter anderem eine Rolle bei Alterungsvorgängen und der Zuckerkrankheit Diabetes mellitus zugewiesen, da während der Maillard-Reaktion ablaufende oxidative Prozesse



*Der Duft frischgebackener Brötchen kommt durch eine biochemische Reaktion zustande, die als Maillard-Reaktion bekannt geworden ist. Darunter werden Bräunungsprozesse bei sehr hohen Temperaturen verstanden, bei denen im Brötchen enthaltene Zucker- und Eiweißmoleküle eine wichtige Rolle spielen.*

zu einer Schädigung von Gewebeweissen führen können. Andererseits konnten Wissenschaftler bereits Maillard-Produkte entwickeln, die gezielt die Aktivität von Lektinen blockieren und auf diese Weise einer Entstehung von Krebsmetastasen entgegengewirkt haben. Zudem konnte bei einigen Melanoiden eine antibakterielle Wirkung nachgewiesen werden.

### Bioaktive Helfer gegen Krankheitserreger

Ein großer Teil der Glykobiologen in der Lebensmittel-forschung beschäftigt sich mit dem gesundheitsfördernden Einfluss von in Lebensmitteln vorkommenden Zuckerverbindungen – beispielsweise bei der Anheftung und Abwehr von Krankheitserregern im menschlichen Verdauungstrakt sowie der Stärkung des Immunsystems. Solche wertvollen Zucker sind in großen Mengen in der Muttermilch, aber nur in sehr geringen Konzentrationen in der Kuhmilch enthalten. So konnten bereits mehr als 100 verschiedene Mehrfachzucker (Oligosaccharide) in menschlicher Muttermilch nachgewiesen werden, die einen günstigen Einfluss auf die Besiedlung

der Darmflora haben und verhindern, dass sich bestimmte Bakterien oder Viren an den Gefäßzellen anhaften können. Dies geschieht meist auf indirekte Art und Weise – indem die Zuckerbausteine den ‚positiven‘ Darmbakterien wie Milchsäurebakterien als Nahrung dienen und ihnen helfen, sich auszubreiten.

Eine Reihe von Forschungsarbeiten beschäftigt sich damit, künstlich hergestellte Lebensmittel mit solchen gesundheitsfördernden, bioaktiven Zuckerverbindungen anzureichern. Viele solcher als *Functional Food* bezeichneten Lebensmittelprodukte befinden sich derzeit in der Entwicklung bzw. sind teilweise schon auf dem Markt. Auf der anderen Seite wird an Analyseverfahren gearbeitet, die wertvollen Mehrfachzucker und Glykoproteine in unterschiedlichen Milchfraktionen auch in geringen Konzentrationen aufzuspüren und zu charakterisieren, um daraus neuartige Lebensmittel zu entwickeln. Andere Ansätze beschäftigen sich damit, den in der industriellen Produktion von Käse massenhaft anfallenden Milchzucker mithilfe gezielt eingeleiteter enzymatischer Verfahren in einen gesundheitsfördernden Lebensmittelzusatz zu verwandeln.

### Dem Zucker in der Milch auf der Spur

Die gesundheitsfördernde Wirkung von Zuckerverbindungen in der Muttermilch ist bekannt. Solche Mehrfachzucker (Oligosaccharide) und Glykoproteine sind jedoch in Kuhmilch und damit auch in den Milchersatznahrungen auf Kuhmilchbasis nur in geringen Mengen enthalten.

Um neuartige Lebensmittel herzustellen, die der Natur möglichst nahe kommen und mit gesundheitsfördernden Zuckern angereichert sind, ist aber eine Quelle konzentrierter Zuckerverbindungen vonnöten. Es besteht daher ein Bedarf an Analyseverfahren, um die Mehrfachzucker und Glykoproteine in unterschiedlichen Milchfraktionen überhaupt aufzuspüren und zu charakterisieren. Mit diesem Wissen können die „Glyko-Wertstoffe“ aus der Kuhmilch schließlich in industriell verwertbaren Mengen angereichert werden, so dass sie als Rohstoffe für die Entwicklung neuer präbiotischer Lebensmittel dienen können.

In einem Verbundvorhaben haben sich deshalb Wissenschaftler der Universität Bremen und der Technischen Universität München gemeinsam mit dem Biotechnologie-Unternehmen GALAB Technologies sowie dem Lebensmittelhersteller Milupa zum Ziel gesetzt, neue Analyseverfahren zur Erkennung und Gehaltsbestimmung der bioaktiven Zuckerverbindungen in der Milch zu entwickeln.

Parallel dazu wird nach Verfahren der Milchverarbeitung gesucht, damit die gewünschten Zuckerverbindungen angereichert und schonend gewonnen werden können. Dieses Konsortium wird vom BMBF im Rahmen der Initiative *BioChancePlus* finanziell gefördert.



**Verbundprojekt im BMBF-Programm BioChancePlus:**  
„Innovative Verfahren zur Bestimmung und Anreicherung bioaktiver Glykoverbindungen aus Milch für die Entwicklung von präbiotischen Lebensmitteln“

**Partner: GALAB Technologies GmbH (Geesthacht); Universität Bremen; Milupa GmbH, Numico Research Germany (Friedrichsdorf); Technische Universität München**

# Wirtschaftliche Bedeutung und Potenzial der Glykobiotechnologie

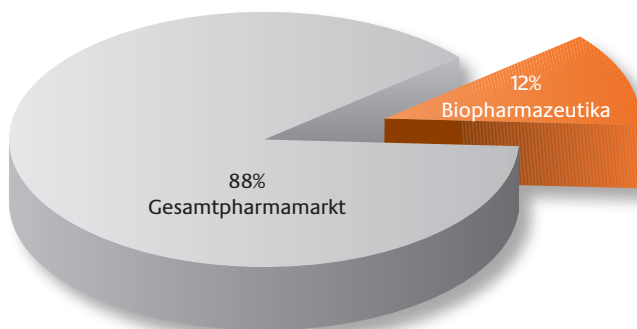
In der Arzneimittelindustrie, aber auch im Lebensmittelbereich werden bereits heute glykobiotechnologische Ansätze verfolgt. Damit birgt die Zuckerforschung auch wirtschaftlich großes Potenzial.

Die Arzneimittelindustrie hat in den vergangenen zwanzig Jahren einen enormen Wandel erlebt, der maßgeblich durch den steigenden Einsatz biotechnologischer Verfahren hervorgerufen wurde. Heute sind weltweit rund 200 Medikamente aus Biotechnologie-Laboren auf dem Markt, davon sind nach Recherchen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) 127 in Deutschland zugelassen (Stand: 09/2007).

## Große Rolle von Biopharmazeutika bei Arzneimittelentwicklung

Biotechnologie-Medikamente tragen damit einen immer größeren Anteil am Umsatz mit Arzneimitteln in Deutschland bei. So betrug im Jahr 2006 der gesamte Umsatz der deutschen Pharmaindustrie laut VFA 25,4 Milliarden Euro, 12 Prozent (3,1 Milliarden Euro) gehen dabei auf das Konto der Biotechnologie. Einen großen Anteil an biopharmazeutischen Medikamenten stellen Therapien gegen Krebs dar. Sie machen mit über 373 Millionen Euro fast 12% des Umsatzes aller Biopharmazeutika in Deutschland aus.

Viele Krebsmedikamente zählen in wirtschaftlicher Hinsicht zur Gruppe der Blockbuster – sind also Medikamente, die mehr als eine Milliarde Umsatz pro Jahr erwirtschaften. Experten gehen davon aus, dass sich diese Zahlen in den kommenden Jahren noch erhöhen werden. Ein Drittel aller neu zugelassenen Medikamente pro Jahr sind biotechnologischer Herkunft und mehr als 300 Medikamenten-Kandidaten befinden sich nach Angaben des VFA aktuell in der klinischen



Grafik: Umsatzanteil Biopharmazeutika am Gesamtpfarmarkt in Deutschland im Jahr 2006 (Quelle: VFA)

Entwicklung. Die meisten Anstrengungen beziehen sich dabei auf die Umsetzung neuer Behandlungsansätze für verschiedene Krebserkrankungen.

## Glykosylierung auf dem Vormarsch

Da Biopharmazeutika in der Mehrheit therapeutische Proteine sind, bei denen Zuckerstrukturen einen Einfluss auf die Stabilität, Aktivität, Halbwertszeit und Immunogenität haben, spielen glykobiologische Ansätze bei der biotechnologischen Herstellung der Medikamente eine zunehmende Rolle. Glykosylierung ist deshalb für jeden Hersteller biopharmazeutischer Arzneien ein wichtiges Thema.

Schon heute gibt es eine Reihe von Biotechnologie-Präparaten mit maßgeschneidertem Zuckermuster: Ob Antikörper, Wachstumsfaktoren oder Hormone – eine Vielzahl heutiger auf dem Markt befindlicher Biopharmazeutika ist glykosyliert. Dabei handelt es sich nicht um Nischenprodukte (vgl. Tabelle S. 23). Allein mit dem blutbildenden Glykoprotein Erythropoetin (EPO), das zur Behandlung von Patienten mit chronischem Nierenversagen oder Blutarmut eingesetzt wird, werden jedes Jahr Umsätze in Milliardenhöhe erwirtschaftet. So erzielte das amerikanische Biotechnologie-Unternehmen Amgen im Jahr 2006 mit seinen zwei EPO-Mitteln Epogen und Aranesp die Hälfte seines gesamten Jahresumsatzes. Gut vier Milliarden Dollar gingen dabei auf das Konto des glykosylierten Produkts Aranesp. Diese EPO-Variante ist ein Mittel der sogenannten zweiten Generation, das über zwei zusätzlich angefügte Glykosylierungsstellen verfügt. Diese tragen dazu bei, dass das Hormon erst viel später durch einen spezifischen Rezeptor in der Leber erkannt und abgebaut wird. Damit müssen Patienten ihr Medikament nur noch einmal pro Woche einnehmen.

Aber nicht nur EPO, auch eine Reihe von umsatzstarken monoklonalen Antikörpern (mAbs) gegen Krebs (vgl. Tabelle S. 23) sind glykosyliert – hier tragen die Zuckerstrukturen stark zur Funktionalität der Therapeutika bei. Kohlenhydrat-Anteile sind in allen Antikörpern vorhanden, aber durch gezieltes Glykoengineering kann beispielsweise spezifisch die Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität (ADCC) gestärkt werden. Dieser Immuneffektormechanismus ist für die Killeraktivität von Antikörpern gegenüber den Zielzellen ausschlaggebend, und ein gezielter Eingriff kann zu einer verbesserten Wirksamkeit des therapeutischen Antikörpers führen.

Dass die Pharmaindustrie an solchen Antikörper-Technologien stark interessiert ist, haben gezielte Übernahmen von Unternehmen auf diesem Gebiet gezeigt. So hat sich der Schweizer Pharmakonzern Roche im Jahr 2005 die Übernahme von Glycart Biotechnology 143 Millionen Euro kosten lassen. Das aus der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich ausgegründete Unternehmen hat eine Technologie ent-

Medikament	Firma	Weltweiter Umsatz 2006
Aranesp	Amgen	4,1 Mrd. Dollar
MabThera	Biogen Idec, Genentech, Roche	3,9 Mrd. Dollar
Herceptin	Genentech, Roche	3,1 Mrd. Dollar
Avastin	Genentech, Roche	2,4 Mrd. Dollar
Erbitux	Imclone, BMS, Roche	1,1 Mrd. Dollar

Quelle: Nature Biotechnology (04/2007); Amgen Geschäftsbericht 2006

Tabelle: Auswahl glykosylierter therapeutischer Proteine auf dem Markt

wickelt, mit der sich die Zuckerstrukturen von therapeutischen Antikörpern gezielt verändern lassen. Im gleichen Jahr sicherte sich der amerikanische Konzern Merck & Co. eine 295 Millionen Euro schwere strategische Allianz mit der US-Firma GlycoFi, die eine Plattform zum Glycoengineering von Hefezellen entwickelt hat.

Auf der anderen Seite gibt es Strategien, solche Antikörper zu identifizieren, die gezielt spezielle Glykosylierungsmuster von therapeutisch relevanten Zieleiweißen erkennen können. Dieser Ansatz wird beispielsweise in der Krebstherapie von der in Würzburg ansässigen Biotechnologie-Firma Oncomab verfolgt, die im Juli 2007 als Patrys Ltd. in Australien an die Börse ging.

### Glykobiologie in der deutschen Biotechnologie-Branche

In vielen deutschen Biotechnologie-Unternehmen spielen glykobiologische Ansätze eine zunehmend wichtigere Rolle, schließlich beschäftigt sich die Mehrheit der insgesamt 500 Biotech-Firmen in Deutschland mit der Entwicklung von neuartigen Therapien und Diagnostika. Nach Angaben der Biotechnologie-Firmenumfrage, die jedes Jahr von BIOTECHNOLOGIE.DE im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt wird, waren insgesamt 214 Unternehmen im Jahr 2006 in der ‚roten‘ Biotechnologie tätig. 24 Biotechnologie-Firmen haben dabei bereits Medikamenten-Kandidaten in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Im Jahr 2006 umfasste die Pipeline dieser Unternehmen insgesamt 36 Präparate in Phase II und weitere 11 Substanzen in Phase III.

Gut ein Dutzend deutscher Biotechnologie-Firmen hat seinen Fokus auf die Glykobiologie gelegt bzw. übernimmt Dienstleistungen in der Glykoanalytik. Damit zählt Deutschland neben Frankreich und Großbritannien zu jenen europäischen Ländern, in denen die Glykobiologie auch in wirtschaftlicher Hinsicht am intensivsten verfolgt wird. Dies erfolgt jedoch noch in vergleichsweise geringem Umfang, was Mitarbeiter- und Umsatzzahlen angeht. Wie bei den meisten deutschen Biotechnologie-Unternehmen gehören auch diese Firmen zum Mittelstand und beschäftigen lediglich zwischen 8 und knapp 80 Mitarbeitern. Im Vergleich zu 2005 zeigte sich 2006 jedoch eine leichter Aufwärtstrend bei der Anzahl der Beschäftigten.

### Trend zu Functional Food in Lebensmittelbranche

Neben den medizinischen Anwendungen beeinflussen glykobiologische Ansätze auch verstärkt die Lebensmittelbranche. In den vergangenen Jahren hat sich diese Branche immer mehr darauf konzentriert, Nahrungsprodukte gezielt mit zusätzlichen gesundheitsfördernden Eigenschaften auszustatten. Der Markt für solche als *Functional Food* bezeichneten Lebensmittel beginnt sich gerade erst zu etablieren. Da es an stichhaltigen Definitionen fehlt, welche Produkte dazu zählen und welche nicht, ist die exakte Größe dieses Marktes nur schwer in Zahlen zu fassen. Theoretisch könnte er mehrere Milliarden Euro umfassen, für Deutschland gehen Experten der Ernährungsforschung von einem Potenzial in Höhe von 2,5 Milliarden Euro aus. Bis 2011 wird eine Verdopplung erwartet. Allein mit probi-



Geografische Verteilung der Biotechnologie-Unternehmen in Deutschland.

Unternehmen	Sitz	Gründungsjahr
Glycotope GmbH	Berlin	2001
GALAB Technologies GmbH	Geesthacht	1992
Glycon Biochemicals GmbH	Luckenwalde	1992
GlycoThera GmbH	Braunschweig	2002
Greenovation Biotech GmbH	Freiburg	1999
Scienion AG	Berlin	2000
Revotar Biopharmaceuticals AG	Hennigsdorf	2000
Newlab Bioquality AG	Erkrath	1993
Siegfried Biologics GmbH	Kleinmachnow	1996
ProBioGen AG	Berlin	1994
Celonic GmbH	Jülich	1998
Organobalance GmbH	Berlin	2001

Tabellen: Auswahl an glykobiologisch orientierten Unternehmen in Deutschland

otischen Joghurts, Trinkjoghurts oder Cholesterin senkenden Produkten wird derzeit ein Umsatz von 400 Millionen Euro in Deutschland erwirtschaftet (Consumer Scan Haushaltspanel).

Die Weiterentwicklung von neuartigen Lebensmitteln besitzt bei großen Konzernen wie Nestlé einen hohen Stellenwert. Jährlich stecken die Schweizer rund eine Milliarde Euro in die Forschung und Entwicklung. Ein Ziel besteht darin, für verschiedene Zielgruppen Lebensmittel mit spezifischem Zusatznutzen zu entwickeln. Bereits heute erwirtschaftet Nestlé nach Aussage von Vorstandsmitglied Werner Bauer sieben Milliarden Euro pro Jahr mit *Functional Food*.

Glykobiologische Ansätze sind vor allem bei der Herstellung von Babynahrung interessant. Schließlich konnten wissenschaftliche Arbeiten bereits nachweisen, dass bioaktive Zuckermoleküle in der Muttermilch gesundheitsfördernd für Kinder sind. Hersteller von Babynahrungsmitteln unternehmen daher große Anstrengungen, damit die Produkte dem natürlichen Vorbild möglichst nahe kommen. Experten erwarten hier zweistellige Wachstumsraten.

Vor diesem Hintergrund sind auch aktuelle Übernahmeaktivitäten großer Lebensmittelkonzerne zu sehen: So hat Nestlé erst im April 2007 die auf Babynahrung spezialisierte Novartis-Tochter Gerber für 5,5 Milliarden Euro übernommen. Auch beim niederländischen Nahrungsmittelhersteller Royal Numico, zu dem seit 1995 das deutsche Unternehmen Milupa gehört, nimmt Babynahrung einen großen Anteil an der Geschäftstätigkeit ein. In Deutschland ist Milupa an mehreren Forschungsprojekten beteiligt, um die gesundheitsfördernden Eigenschaften von Babymilchprodukten zu steigern. Allein Numico hat im Jahr 2006 laut Geschäftsbericht mit Babynahrung 1,9 Milliarden Euro erwirtschaftet. Dass dies ein wirtschaftlich lukratives und aktuell sehr dynamisches Feld ist, zeigt die Offerte des Lebensmittelherstellers Danone im Juli 2007: Die Franzosen wollen Numico für 12,3 Milliarden Euro übernehmen.

Pharmaindustrie und Lebensmittelbranche verdeutlichen eindrucksvoll, dass sich glykobiologische Ansätze in profitablen Märkten bewegen und zur Wertschöpfung in Deutschland

beitragen können. Für die Arzneimittelindustrie ist dabei schon heute absehbar, dass die Biotechnologie künftig noch mehr an Bedeutung gewinnen wird. Damit sind auch Fortschritte in der Glykobiotechnologie zu erwarten, die sich langfristig in neuen Produkten und Dienstleistungen widerspiegeln werden. Ähnliche Entwicklungen werden für *Functional Food* im Lebensmittelsektor prognostiziert. Neue Forschungsansätze bei Biomaterialien zeigen zudem, dass das Potenzial der Zuckerforschung längst nicht auf diese beiden Anwendungsfelder beschränkt ist.

### Öffentliche Förderung für innovative Forschung und Entwicklung

Innovative Forschung auf dem Gebiet der Glykobiologie wird von der Bundesregierung seit Jahren im Rahmen der gezielten Förderung der Biotechnologie vorangetrieben. Die 2006 beschlossene Hightech-Strategie der Bundesregierung, die auf einen beschleunigten Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zielt, räumt der Biotechnologie und den Lebenswissenschaften auch für die Zukunft viel Platz ein. Für die Projektförderung in den Lebenswissenschaften stellt das BMBF jedes Jahr rund 300 Millionen Euro zur Verfügung – Tendenz steigend. Damit werden sowohl akademische Projekte unterstützt als auch gemeinschaftliche Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit der privaten Wirtschaft. Einige Fördermaßnahmen des BMBF sind explizit auf die Glykobiotechnologie ausgerichtet (z. B. der *Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie*), andere wie *KMU-innovativ* oder *GO-Bio* sind themenübergreifend angelegt und stehen dadurch auch Projekten aus der Glykobiotechnologie offen.

### Unterstützung von Wissenschaft und Wirtschaft in der Biotechnologie

Die Fördermaßnahme *BioChancePlus* richtet sich an kleine und mittlere Biotechnologie-Unternehmen. In vier Auswahlrunden (2004-2007) wurden Forschungs- und Entwicklungsvorhaben



Gesundheitsfördernde Lebensmittel wie etwa probiotische Joghurts sind in der Lebensmittelbranche ein großer Trend.



einzelner Firmen sowie deren Kooperation untereinander oder mit größeren Konzernen unterstützt. Diese Förderung hat mit dazu beigetragen, dass sich in Deutschland eine Szene an glykobiologisch orientierten Biotechnologie-Unternehmen etabliert hat. Ab Herbst 2007 wird die erfolgreiche Förderung von *BioChancePlus* unter dem neuen Dach von *KMU-innovativ* weitergeführt. Mit *KMU-innovativ* soll die Förderung kleiner und mittlerer Unternehmen in verschiedenen Technologiefeldern durch das BMBF weiter vereinheitlicht, vereinfacht und beschleunigt werden. Ein eigens für KMUs eingerichteter Lotsendienst dient dabei als erste Anlaufstelle und Einstieg, um sich hinsichtlich einer BMBF-Forschungsförderung beraten zu lassen. Dies soll auch unerfahrenen Unternehmen die Möglichkeit geben, Förderung für ein anspruchsvolles, innovatives Forschungsprojekt durch das BMBF zu erhalten.

Ziel der Fördermaßnahme *GO-Bio* ist es, gründungsbereiten Wissenschaftlerteams aus den Lebenswissenschaften frühzeitig Impulse für technologisch anspruchsvolle und damit risikoreiche Projekte zu geben, die wirtschaftlich anschlussfähig sind und möglicherweise zu einer Unternehmensgründung führen können. Gezielt werden die Schritte aus dem wissenschaftlichen Umfeld in den unternehmerischen Kontext gefördert, u.a. auf Basis eines Geschäftsplans, einer wirtschaftlich erfolgversprechenden Schutzrechtsposition oder auch einer nach den Maßstäben potenzieller industrieller Kooperationspartner ausreichenden Entwicklungsdokumentation und Qualitätssicherung.

In den vergangenen Jahren hat das BMBF zudem mit dem regional orientierten Förderprogramm *Unternehmen Region* zum Aufbau von Kooperationen zwischen akademischen Forschungseinrichtungen und Unternehmen in der Glykobiologie beigetragen. Dieses auf Ostdeutschland fokussierte Förderprogramm unterstützt beispielsweise Forschungsgruppen und Unternehmen der Glykobiotechnologie im Raum Berlin/Brandenburg im Rahmen der Initiative *InnoProfile*.

Die gezielte Unterstützung glykobiotechnologischer Vorhaben wurde zwischen 1994 und 2002 durch einen auf dieses Forschungsfeld konzentrierten Förderschwerpunkt beim BMBF realisiert. Dadurch konnten insgesamt 13 interdisziplinäre Verbände mit 51 Partnern aus Forschung und Industrie finanziell begleitet werden. Die Projektpartner verfolgten dabei glykobiotechnologische Ansätze sowohl in der Pharma- und Nahrungsmittelindustrie als auch für analytische und apparative Anwendungen. Das BMBF hat dafür insgesamt 15 Millionen Euro bereitgestellt und mobilisierte auf diese Weise einen ebenso hohen Betrag aus der Wirtschaft.

Mit dem im Jahr 2006 initiierten *Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie* will das BMBF dieses hochinnovative Forschungsfeld an deutschen Hochschulen sowie Forschungseinrichtungen in den kommenden Jahren nachhaltig etablieren. Die geförderten Gruppen verfolgen anwendungsorientierte Forschungsansätze und sollen wissenschaftlich attraktive Kristallisationspunkte bilden. Auf diese Weise soll die glykobiotechnologische Forschung in Deutschland insbesondere als Voraussetzung für Innovationen in der Pharma- und Biotech-In-

dustrie weiterentwickelt und gestärkt werden, um die internationale Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands auf dem Gebiet der Glykobiotechnologie weiter auszubauen.

### Auswahl an Fördermaßnahmen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zur Biotechnologie

#### Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie:

Mit diesem Wettbewerb sollen anwendungsorientierte Forschungsansätze und exzellente Wissenschaftler auf dem Gebiet der Glykobiotechnologie gefördert werden.  
[www.fz-juelich.de/ptj/glykobiotechnologie](http://www.fz-juelich.de/ptj/glykobiotechnologie)

#### KMU-innovativ (Biotechnologie-BioChance):

Mit diesem Programm werden kleine und mittlere Biotech-Unternehmen bei risikoreichen Forschungs- und Entwicklungsprogrammen unterstützt.  
[www.kmu-innovativ.de/bio](http://www.kmu-innovativ.de/bio)

#### GO-Bio:

Diese Initiative fördert gründungsbereite Wissenschaftler aus den Lebenswissenschaften, um risikoreiche Projekte mit hohem kommerziellen Potenzial den Weg zur Unternehmensgründung zu erleichtern.  
[www.go-bio.de](http://www.go-bio.de)

#### Unternehmen Region:

Mit diesem Programm, das in mehrere einzelne Initiativen unterteilt ist, unterstützt das BMBF gezielt die regionale Vernetzung zwischen akademischen Einrichtungen und Unternehmen in den Neuen Bundesländern.  
[www.unternehmen-region.de](http://www.unternehmen-region.de)

#### GenoMik-Plus

Die Förderaktivität baut auf der Forschungs- und Förderinitiative „Genomforschung an Mikroorganismen – GenoMik“ auf, die in Deutschland zur Entwicklung international wettbewerbsfähiger Kompetenznetze der Genomforschung an Mikroorganismen geführt hat. In den kommenden Jahren sollen die Ergebnisse auf ihre industrielle Anwendung geprüft werden.  
[www.fz-juelich.de/ptj/genomikplus](http://www.fz-juelich.de/ptj/genomikplus)

#### Systembiologie

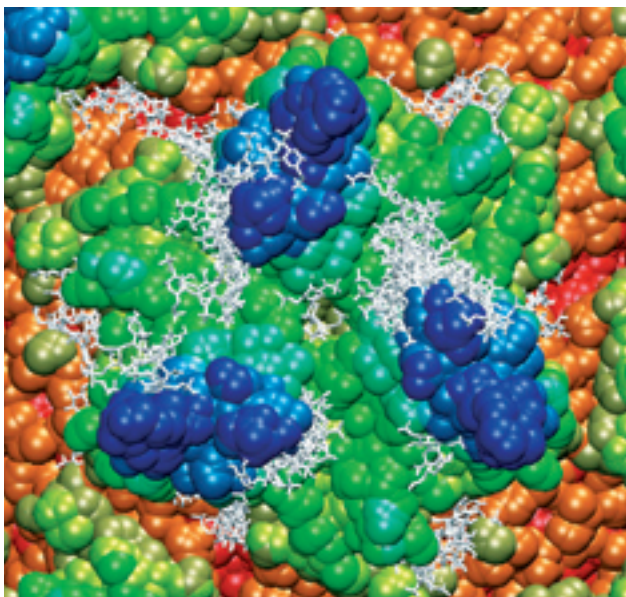
Mit den Fördermaßnahmen für die Systembiologie soll die Innovationskette von den grundlegenden Entwicklungen über die Ausbildung bis hin zu Anwendungen in relevanten Fragestellungen aufgegriffen und international kompetitive Forschungsstrukturen aufgebaut werden.  
[www.fz-juelich.de/ptj/systembiologie](http://www.fz-juelich.de/ptj/systembiologie)

# Datenmanagement als Herausforderung für die Zukunft

**Die Anwendung von glykobiotechnologischen Ansätzen wird künftig insbesondere davon abhängen, wie die Wissenschaftler mit der Masse an gewonnenen Daten umgehen: Angesichts der Komplexität des Forschungsfeldes müssen vor allem einheitliche Standards und zentrale Datenbanken etabliert werden.**

Kaum ein Wissenschaftler zweifelt heute noch daran, dass Zuckerstrukturen für verschiedenste Anwendungsfelder eine hohe Bedeutung haben. Ob Arzneimittel-, Lebensmittel- oder Werkstoffindustrie – an Ideen zum Einsatz glykobiotechnologischer Ansätze mangelt es nicht. Ganz im Gegenteil. Viele glauben, dass sich das tatsächliche Potenzial der Einsatzmöglichkeiten erst langsam abzeichnet.

Wie in vielen anderen Forschungsfeldern auch stehen zunehmend bessere Methoden, Verfahren und Technologien für die wissenschaftliche Arbeit zur Verfügung. Insbesondere die Aufklärung von Struktur und Funktion der vielen unterschied-



*Das Bild zeigt eine am Computer erstellte dreidimensionale Darstellung einer Adenoviren-Oberfläche mit Eiweißmolekülen, an die Zuckermoleküle binden können. Die verschiedenen Farben verdeutlichen, wie unterschiedlich stark die Aminosäuren aus der Oberfläche herausragen.*

lichen Zuckermoleküle durch verschiedene Analytikverfahren entwickelt sich derzeit in rasantem Tempo. Dies wird zu einer immer stärkeren Anhäufung komplexer Daten führen, die gespeichert, abgerufen und sinnvoll interpretiert werden müssen. Aber genau hier liegt in der Glykobiotechnologie ein großes Problem: Während es in der Genom- und Proteomforschung längst etablierte Standards zur funktionellen Charakterisierung neuer Strukturen sowie zentrale Register zur Speicherung solcher Daten gibt, auf die jeder Forscher zugreifen kann, existieren solche, nach einheitlichem Muster aufgebaute Datenbanken für die Glykobiologie noch nicht.

Angesicht der strukturellen Vielfalt der Zuckermoleküle und ihrer unterschiedlichen Aufgaben herrscht derzeit ein Nebeneinander von meist nicht kompatiblen Informatikwerkzeugen, Computersoftware und Interpretationsvarianten. Dies ist auch eine Folge der unterschiedlichen Disziplinen, die in der Glykobiotechnologie zusammentreffen: Biologen und Mediziner beschreiben Glykanstrukturen auf andere Weise als Chemiker. Die Herausforderungen in dieser Hinsicht werden in den kommenden Jahren weiter steigen. Dank immer besserer Analytikverfahren und neuen Anwendungsmöglichkeiten kommen stetig neue Daten hinzu, die mit bestehendem Wissen verknüpft und in einen sinnvollen Zusammenhang gebracht werden müssen. Insbesondere im Rahmen der Entwicklung von Hochdurchsatz-Screening-Verfahren, die beispielsweise in der Biomarkerforschung immer häufiger zum Einsatz kommen, fallen enorme Mengen an Daten an.

## Zentrale Datenbank auf der Tagesordnung

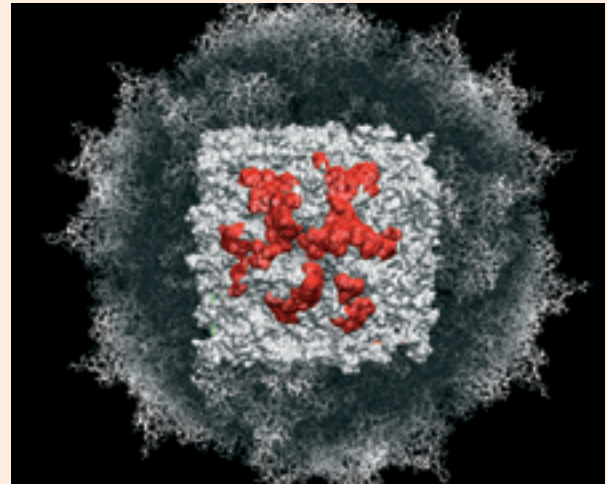
In den USA wurde die Bedeutung zentraler Datenbanken für die Entwicklung der Glykobiologie bereits Mitte der 80er Jahre erkannt. Damals entstand deshalb – gefördert durch die National Institutes of Health (NIH) – die Datenbank „Complex Carbohydrate Structure Database“ (CCSD), kurz auch CarbBank genannt. In diese sollten sämtliche Glykanstrukturen aufgenommen werden, die in hochrangigen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Als Betreiber fungierte das Complex Carbohydrate Research Center an der University of Georgia. Die Arbeit war dabei vornehmlich retrospektiv: Bestehende Publikationen über Glykanstrukturen wurden gesammelt und ausgewertet. Schon damals setzte sich ein internationaler Ansatz durch, es entstanden vernetzte Arbeitsgruppen, die jeweils für verschiedene Glykanklassen zuständig waren. Mitte der 90er Jahre wurde die Förderung der CarbBank jedoch eingestellt, seitdem liegt die Datenbank still und wird nicht mehr aktualisiert. Dennoch ist sie mit insgesamt rund 45.000 Einträgen von etwa 20.000 verschiedenen Glykanstrukturen weltweit noch immer die größte Sammlung auf diesem Gebiet. An vielen anderen Forschungseinrichtungen auf der Welt sind jedoch in der

### Wie Struktur und Funktion bei Zuckermolekülen zusammenhängen

Die Erkennung von spezifischen Kohlenhydraten spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Regulierung von gesunden als auch der Entwicklung von krankhaften zellulären Zuständen wie etwa bei Entzündungen, Allergien, Krebs sowie bakteriellen und viralen Infektionen. Weltweit wird intensiv daran geforscht, die Bedeutung von Kohlenhydraten für die zelluläre Informationsvermittlung im Detail zu verstehen. Der Einsatz von Hochdurchsatz-Techniken (insbesondere Glycan-Arrays) verspricht, dass die Charakterisierung der strukturellen, funktionalen und physiologischen Rolle von Glykanen entscheidend erweitert werden kann.

Die Verfügbarkeit von zweckdienlichen Datenbanken und Informatik-Werkzeugen, die eine effiziente Korrelation der erhobenen glyko-relevanten Daten mit weiteren biomedizinischen Daten erlauben, wird ein hohes Maß an Synergien hervorbringen, die einen direkten Einfluss auf die Diagnose und Behandlung von menschlichen Krankheiten haben werden. Auf internationaler Ebene existieren derzeit große Anstrengungen, die Grundlagen für Datenbanken von Glykan-Strukturen mit den dazu gehörenden experimentellen Evidenzen in weltweiten Netzwerken zu etablieren.

Claus-Wilhelm von der Lieth vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg gehört zu den Pionieren der Glykobioinformatik und ist an den internationalen Initiativen stark beteiligt. Eingebettet in diese Strategien streben er und seine Kollegen im Projekt „Neue Horizonte in der Glyko-Bioinformatik“ eine virtuelle Integration von Protein-Kohlenhydrat-Erkennungsdaten in die sich im Aufbau befindlichen internationalen Netzwerke an. Ergänzt durch computerbasierte Simulationsverfahren (Molecular Modeling, Docking virtuelles Screening) soll dadurch ein vertieftes Verständnis der Kohlenhydrat-Erkennung auf atomarer Ebene erschlossen werden. Vom Abgleich dieser Bindungsdaten mit bekannten regulatorischen Netzwerken sowie der Biosynthese von Kohlenhydraten erhoffen sich die Wissenschaftler tiefere Einblicke in die Rolle der Glykosylierung für gesunde und krankhafte Zustände. Langfristig soll die Integration von



Solche Strukturanalysen und 3D-Modelle von Oberflächen werden durch Bioinformatiker im Computer errechnet.

Protein-Kohlenhydrat-Bindungsdaten in die bestehenden bioinformatischen Netzwerke und deren Verknüpfung mit weiteren biomedizinischen Daten eine qualitativ neuartige Informationsquelle für die Glykobiologie hervorbringen. Diese wird für die funktionale Analyse von komplexen Kohlenhydraten von zentraler Bedeutung sein und ermöglicht die Einbindung solcher Daten in systembiologische Ansätze.

**Projekt im BMBF-Arbeitsgruppenwettbewerb Glykobiotechnologie:** „Neue Horizonte in der Glyko-Bioinformatik: Systematische Untersuchungen zur Struktur-Funktions-Beziehungen von komplexen Kohlenhydraten in biologischen Systemen“

**Projektleiter:** Dr. Claus-Wilhelm von der Lieth, Abteilung Zentrale Spektroskopie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg

### Mehr Informationen zu Datenbanken für die Glykobiologie:

Deutschland	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	<a href="http://www.glycosciences.de">www.glycosciences.de</a>   <a href="http://www.EUROCarbDB.org">www.EUROCarbDB.org</a>
USA	Consortium for Functional Genomics (CFG)	<a href="http://www.functionalglycomics.org">www.functionalglycomics.org</a>
Japan	Kyoto University Bioinformatics Center (KUBiC)	<a href="http://www.genome.jp/kegg/glycan/">www.genome.jp/kegg/glycan/</a>
Russland	Russian Academy of Sciences, N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry	<a href="http://www.glyco.ac.ru">www.glyco.ac.ru</a>
Niederlande	University of Utrecht, Bijvoet Center for Biomolecular Research	<a href="http://www.boc.chem.uu.nl/sugabase/databases.html">www.boc.chem.uu.nl/sugabase/databases.html</a> (CarbBank)
Schweden	University Stockholm, Department of Organic Chemistry	<a href="http://www.casper.organ.su.se/ECODAB">www.casper.organ.su.se/ECODAB</a>

Zwischenzeit weitere Datenbanken aufgebaut worden, die ihre Einträge am Format von CarbBank orientiert haben.

Eine zentrale, standardisierte Datenspeicherung unter Verwendung kompatibler Computersoftware – wie sie in der Genom- und Proteomforschung längst üblich ist – ist inzwischen auf der Tagesordnung vieler Glykobiologen. Denn es wird zunehmend klarer, dass sich der gegenwärtige Zustand langfristig als Bremse bei der Entwicklung neuer glykobasierter Anwendungen, insbesondere in der Medizin, entwickeln wird. Neben Initiativen in Japan und Russland hat sich eine vergleichsweise kleine Forschergruppe um Claus-Wilhelm von der Lieth am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg in den vergangenen Jahren daran gemacht, für die Glykobiologie innerhalb der Bioinformatik einen eigenen Standard zu entwickeln. Damit können sich glyko-relevante Daten mit anderen Datenbanken aus der Genom- und Proteomforschung quervernetzen und systembiologische Ansätze um die Glyko-Komponente erweitern. Die Deutschen erkannten zudem als Erste die Notwendigkeit, die ‚alten‘, aber dennoch wertvollen CCSD-Daten über das Internet öffentlich nutzbar zu machen. Dies führte zum Aufbau des nationalen Webportals [www.glycosciences.de](http://www.glycosciences.de) sowie zum von der Europäischen Kommission unterstützten Projekt [www.EUROcarbDB.org](http://www.EUROcarbDB.org).

Ein neuer Impuls für die Etablierung einer auf internationaler Ebene angesiedelten Datenbank kam schließlich vom Consortium for Functional Genomics (CFG), das vom US National

Institute of General Medical Science gefördert wird und derzeit aus rund 300 Wissenschaftlern an 170 Forschungseinrichtungen aus der ganzen Welt besteht. Im Rahmen dieser Initiative, zu der auch DKFZ-Forscher von der Lieth gehört, wurde zudem erkannt, dass es dringend der Entwicklung von Algorithmen zur automatischen Interpretation von Daten bedarf, die durch Verfahren der Massenspektrometrie inzwischen in großer Zahl gewonnen werden.

### Erste Schritte zu einheitlichen Standards in der Glykobioinformatik

Immerhin konnte sich die Wissenschaftlerszene in der Glykobiologie inzwischen auf ein einheitliches Format zum Austausch von Glykanstruktur-Daten einigen, das internettauglich ist und die Verknüpfung mit Daten aus der Genom- und Proteomforschung ermöglicht. Dieses als GLYDE-II bezeichnete XML-Format wurde durch von der Lieth federführend entwickelt. Der Wissenschaftler gehörte zudem zu einer vom US-NIH beauftragten Expertengruppe, die im Juni 2007 ein Empfehlungspapier veröffentlichte, mit dem schrittweise ein weltweit einheitlicher Datenstandard in der Glykobioinformatik erreicht werden soll. Die Art und Weise sowie die Geschwindigkeit der Umsetzung der darin vorgeschlagenen Projekte wird entscheidend dazu beitragen, wie schnell glykobiotechnologische Ansätze tatsächlich den Weg in die Anwendung finden.

## Kontakte für Förderprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

### Ansprechpartner für Förderprogramme im Themenbereich Biotechnologie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung:

- **Glykobiotechnologie (Kontakt: Dr. Sabine Wiek)**
- **BioPharma**
- **Systembiologie (QuantPro, SysMo, EraSysBio)**
- **KMU-innovativ, BioChancePlus**
- **GO-Bio**
- **Eurotransbio**

Projektträger Jülich  
Forschungszentrum Jülich GmbH  
Geschäftsbereich Biologie  
52425 Jülich  
Tel.: 02461 61-5543 (Sekretariat)  
Fax: 02461 61-6999  
E-Mail: [ptj-bio@fz-juelich.de](mailto:ptj-bio@fz-juelich.de)

[www.fz-juelich.de/ptj/biotechnologie](http://www.fz-juelich.de/ptj/biotechnologie)  
[www.biotechnologie.de](http://www.biotechnologie.de)

### Ansprechpartner für Förderprogramme im Themenbereich Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung:

- **Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)**
- **Innovation in der Medikamentenentwicklung**
- **Innovative Therapien**
- **Molekulare Diagnostik**
- **Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren**
- **Krankheitsorientierte Kompetenznetze**
- **Klinische Studien**

Projektträger im DLR  
Gesundheitsforschung  
Heinrich-Konen-Str. 1  
53227 Bonn  
Tel.: 0228 3821-210 (Sekretariat)  
Fax: 0228 3821-257  
E-Mail: [Gesundheitsforschung@dlr.de](mailto:Gesundheitsforschung@dlr.de)

[www.bmbf-gesundheitsforschung.de](http://www.bmbf-gesundheitsforschung.de)

# Weiterführende Literatur

BIOTOP (Hrsg.): „Sweet Spots - Glycobiotechnology in Berlin-Brandenburg“, Journal of Biotechnology in Berlin-Brandenburg, Ausgabe 24, November 2004.

Dove, Alan: „The bittersweet promise of glycobiology“, Nature Biotechnology, Ausgabe 19, S. 913-917, 2001.

European Science Foundation: „Structural Medicine: The Importance of Glycomics for Health and Disease“, Juli 2006.

„Functional Food – Forschung, Entwicklung und Verbraucherakzeptanz“, Berichte der Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Band 1, 2005.

„Insight: Glycochemistry & Glycobiology“, Nature, Ausgabe 446, S. 999-1051, 2007.

Massachusetts Institute of Technology (MIT): „10 Emerging Technologies that will change the world“, Technology Review, Ausgabe 2, S. 33-49, 2003.

Reutter, Walter; Tauber, Rudolf: „Glycane – vielversprechende Strukturen für Biomedizin und Biotechnologie“, Laborwelt, Ausgabe 4, S. 11-15, 2005.

Sasisekharan, Ram: „Glycomics: A pathway to a class of new and improved therapeutics“, Nature Review Drug Discovery, Ausgabe 3, S. 863-872, 2004.

Sasisekharan, Ram: „The sweet side of biomarker discovery“, Nature Biotechnology, Ausgabe 24, S. 1100-1101, 2006.

Seeberger, Peter: „Synthesis and medical applications of oligosaccharides“, Nature, Ausgabe 446, S. 1046-1051, 2007.

Seeberger, Peter: „Automated Synthesis of Oligosaccharides as a basis for drug discovery“, Nature Reviews Drug Discovery, Ausgabe 4, S. 751-763, 2005.

Sheridan, Cormac: „Commercial interest grows in glycan analysis“, Nature Biotechnology, Ausgabe 25, S. 145-146, 2007.

„Special Issue: Carbohydrates and Glycobiology“, Science, Ausgabe 291, S. 2337-2378, 2001.

von der Lieth, Claus-Wilhelm: „Bioinformatics for glycomics: Status, methods, requirements and perspectives“, Briefings in Bioinformatics, Ausgabe 5, Nr. 2, S. 164-178, Juni 2004.

Walsh, Garry: „Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins“, Nature Biotechnology, Ausgabe 24, S. 1241-1252, 2006.

White Paper Report from Focus Groups at the NIH Workshop on Frontiers in Glycomics and Glycobiology, Juni 2007.

„The 3rd Glycan Forum in Berlin“, Tagungsband, Februar 2007.

## Webseiten zur Glykobiologie:

[www.glycosciences.de](http://www.glycosciences.de)

[www.glycosciences.org.uk](http://www.glycosciences.org.uk)

[www.functionalglycomics.org](http://www.functionalglycomics.org)

[www.jcgg.jp](http://www.jcgg.jp)

[www.glycoforum.gr.jp](http://www.glycoforum.gr.jp)

[www.glyco.ac.ru/](http://www.glyco.ac.ru/)

[www.internationalcarbohydrateorganisation.org](http://www.internationalcarbohydrateorganisation.org)

[www.bioch.ox.ac.uk](http://www.bioch.ox.ac.uk)

[www.gbm-online.de/SG/Glykobiologie/](http://www.gbm-online.de/SG/Glykobiologie/)

[www.texys.de/biodata/glycomics.html](http://www.texys.de/biodata/glycomics.html)

# Glossar

## Aminosäuren

Aminosäuren sind eine Klasse organischer Moleküle, die als Bausteine der Proteine dienen. Es sind 20 Aminosäuren bekannt.

## Biomaterialien

Implantate und Prothesen sowie alle weiteren Werkstoffkomponenten, die mit biologischen Systemen interagieren und dort eine Funktion übernehmen. Dazu zählen beispielsweise Materialien, die zur Züchtung von körpereigenen oder künstlichen Ersatzgeweben genutzt werden, oder polymere Partikel, die pharmakologische Wirkstoffe im Körper freisetzen können.

## Biotechnologie

Darunter wird die Anwendung von Naturwissenschaft und Technologie an lebenden Organismen, deren Teilen sowie Produkten und Modellen von ihnen verstanden.

## Biopolymer

Eine komplexe Verbindung aus Ketten oder verzweigten Biomolekülen, die aus gleichen oder gleichartigen Einheiten bestehen. Eine Kette aus mehreren Einfachzuckern (z. B. Glukose oder Fruktose), die sich zu einem Vielfachzucker zusammenfügen, ist zum Beispiel ein Biopolymer.

## ECM

Abkürzung für extrazelluläre Matrix. Eine solche versuchen Biomaterialforscher mit Biohybrid-Systemen nachzuahmen.

## Eukaryonten

Lebewesen, die mit Zellkern und Zellmembran ausgestattet sind. Um ein reibungsloses Funktionieren der zellulären Abläufe über größere Entfernungen innerhalb der Zelle zu ermöglichen, ist ein hoher Organisationsgrad und eine Aufteilung des Zellraums in Kompartimente (Teilabschnitte) sowie Transport zwischen diesen Kompartimenten notwendig. Aus diesem Grund sind eukaryontische Zellen mittels Zellorganellen strukturiert, welche wie die Organe eines Körpers verschiedene Funktionen ausüben. Anders als Prokaryonten sind Eukaryonten zur Glykosylierung fähig, weil sie einen Golgi-Apparat und ein endoplasmatisches Retikulum besitzen.

## Erythrozyten

Rote Blutkörperchen, deren Aufgabe im Sauerstofftransport von der Lunge in den gesamten Körper besteht. Dies wird über den roten Blutfarbstoff Hämoglobin bewerkstelligt. Aufgrund unterschiedlicher Zuckerstrukturmuster auf den Erythrozyten werden die vier Blutgruppen A, B, AB und 0 unterschieden.

## Functional Food

Lebensmittel oder Bestandteile eines Lebensmittels, denen

über die Zufuhr von Nährstoffen hinaus ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen wird, der in der Steigerung des Wohlbefindens und dem Erhalt der Gesundheit liegen soll.

## Galektine

Untergruppe der Lektine. Galektine sind wichtig für das Wachstum und die Ausdifferenzierung von Zellen und können beispielsweise die Zellteilung oder den programmierten Zelltod beeinflussen.

## Gentechnik

Die Gentechnik oder Gentechnologie ist ein Teilgebiet der Biotechnologie. Sie ist ein auf den Kenntnissen der Molekularbiologie aufbauendes Verfahren zur Anwendung gezielter Eingriffe in das Erbgut und/oder in die biochemischen Steuerungsvorgänge von Lebewesen bzw. viralen Genomen.

## Glykane

Bezeichnung für komplexe Zuckermoleküle (Mehrfach- und Vielfachzucker), die über glykosidische Bindungen verknüpft sind.

## Glykoanalytik

Darunter wird die strukturelle Analyse der Zuckermoleküle verstanden. Es kommen u.a. Methoden der Chromatographie, Massenspektrometrie, Röntgenkristallographie und Kernspinresonanzspektroskopie zum Einsatz.

## Glykodesign

Darunter wird die gezielte Beeinflussung der Glykosylierung verstanden. Derzeit sind rund 200 Enzyme bekannt, die zur Glykosylierungsmaschinerie zählen. Glykodesigner versuchen, in diese Maschinerie gezielt einzugreifen, beispielsweise bei der biotechnologischen Herstellung von therapeutischen Proteinen und Antikörpern.

## Glykokonjugate

Moleküle, die aus Zucker und anderen Komponenten bestehen.

## Glykolipide

Mit Zuckerstrukturen ausgestattete Fettmoleküle.

## Glykomimetika

Chemische Moleküle, die die Strukturen der Zucker nachahmen und als Therapeutikum eingesetzt werden.

## Glykoproteine

Makromoleküle, die aus einem Protein und einer oder mehreren gebundenen Zuckergruppen bestehen und im Organismus vielfältige Aufgaben übernehmen.

**Glykosidasen**

Enzyme, die zur Gruppe der Hydrolasen gezählt werden und eine glykosidische Bindung unter Verbrauch eines Wassermoleküls aufspalten können.

**Glykosyltransferasen**

Glykosyltransferasen sind hochspezifische Enzyme, die als Katalysatoren Einfachzucker-Einheiten eines aktivierten Zuckers, sogenannte Glykosylreste, auf ein Akzeptor-Molekül, üblicherweise einen Alkohol, übertragen. Diese Reaktionen laufen normalerweise bei der Bildung von Glykoproteinen als N-Glykosylierung im endoplasmatischen Retikulum oder als O-Glykosylierung im Golgi-Apparat ab.

**Glykosylierung**

Eine Gruppe von enzymatischen und chemischen Reaktionen, bei denen Zucker an Eiweiß- oder Fettmoleküle gehängt werden. Der Prozess ist eukaryontischen Organismen vorbehalten, die über ein endoplasmatisches Retikulum (ER) und einen Golgi-Apparat verfügen. Das entstandene Produkt wird als Glykosid bezeichnet.

**Glykom**

Die Gesamtheit aller Zuckerstrukturen im Organismus wird als Glykom bezeichnet. Daran angelehnt findet sich inzwischen auch der häufig im Englischen benutzte Begriff *Glycomics* als Gesamtbezeichnung für dieses Forschungsfeld.

**Kohlenhydrate**

In der Stoffklasse der Kohlenhydrate wird zwischen Einfachzuckern (Monosaccharide), Zweifachzuckern (Disaccharide), Mehrfachzuckern (Oligosaccharide) und Vielfachzuckern (Polysaccharide) unterschieden.

**Lektine**

Rezeptormoleküle, die zielgerichtet Zuckerstrukturen erkennen und über eine Bindung biochemische Reaktionen auslösen können.

**Polysialinsäure**

Komplexes Zuckermolekül, das sich als mögliches Gerüstmaterial zum Einsatz beim Tissue Engineering eignet.

**Maillard-Reaktion**

Darunter werden Bräunungsprozesse bei sehr hohen Temperaturen ab etwa 140 Grad Celsius verstanden, die ohne die katalytische Wirkung von Enzymen zustandekommen. Stattdessen spielen im Fleisch oder im Brot enthaltene Zucker- und Eiweißmoleküle eine wichtige Rolle.

**Melanoide**

Bestimmte Pigmente, die bei der Maillard-Reaktion als Produkt anfallen. Sie tragen nicht nur zur bekannten braunen Färbung von eiweißreichem Geröstetem, Gebratenem und Gebackenem bei, sondern verursachen auch das geschacksintensive Aroma.

**Molekularbiologie**

Die Molekularbiologie umfasst die Biologie der Zelle auf molekularer Ebene. Sie befasst sich mit der Struktur und Funktion von Erbgutmolekülen wie DNA (Desoxyribonukleinsäure) oder RNA (Ribonukleinsäure), aber auch mit Proteinen und ihrer Interaktion.

**Probiotisch**

(Griech.: pro bios = für das Leben, "das Leben fördernd")  
Im engeren Sinne sind Probiotika definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen.

**Proteine**

Proteine, auch Eiweiße genannt, sind Makromoleküle, die hauptsächlich aus Aminosäuren bestehen. Proteine sind ein Grundbaustein aller Zellen und gelten als molekulare Arbeitstiere lebender Organismen.

**Scaffolds**

Als Gerüstsubstanz benutzte biologische Strukturen, die bei der Züchtung von künstlichen Ersatzgeweben und Transplantaten eingesetzt werden. Sie bilden das Gewebe oder Organ nach, dienen als Träger für Zellen und sind eine mechanische Stütze für die Zusammenführung verschiedener Gewebe.

**Sialinsäuren**

Diese Moleküle gehören zu den sauersten im menschlichen Körper und spielen insbesondere für das Immunsystem eine wichtige Rolle: Sie helfen zum Beispiel bei der Ausübung der Schutzfunktion von weißen Blutkörperchen (Leukozyten), die ein Teil des Waffenarsenals des Körpers im Kampf gegen Krankheitserreger und Entzündungen darstellen.

**Selektine**

Eine Gruppe von Sialinsäure bindenden Lektinen.

**Siglecs**

Die größte Gruppe der Sialinsäure-bindenden Lektine. Von dieser Eiweißfamilie sind 14 verschiedene Typen bekannt. Sie kommen vor allem auf den Oberflächen von Zellen des Immunsystems vor, beeinflussen die Kommunikation der Immunzellen untereinander und kontrollieren das Ausmaß ihrer Aktivität.

**Tissue Engineering**

Kombination der Technologien der Ingenieurs-, Werkstoff- und Lebenswissenschaften, um Gewebefunktion aufrecht zu erhalten, zu ersetzen, zu verbessern oder grundlegend zu erforschen.

**Zellulose**

Ein Vielfachzucker (Polysaccharid). Als Hauptbestandteil von pflanzlichen Zellwänden die häufigste organische Verbindung der Erde. Bestimmte Enzyme, die Cellulasen, können Zellulose zu  $\beta$ -Glukose abbauen.

## Weitere Publikationen des BMBF

Weiterführende Informationen zur Biotechnologie im Publikationsangebot des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Kostenlose Bestellmöglichkeit unter [www.bmbf.de](http://www.bmbf.de) (Service/ Publikationen).



**Die Hightech-Strategie für Deutschland**  
(Kurzfassung) Bonn, Berlin 2006



**Die Hightech-Strategie für Deutschland**  
(Langfassung) Bonn, Berlin 2006



**KMU-innovativ**  
Vorfahrt für Spitzenforschung im Mittelstand; Bonn, Berlin 2007



**Weiße Biotechnologie**  
Chance für neue Produkte und umweltschonende Prozesse; Bonn, Berlin 2007



**Die deutsche Biotechnologie-Branche 2007**  
Daten und Fakten, Berlin 2007



**Biotechnologie – Made in Germany**  
Chancen für die Medizin (DVD); Bonn, Berlin 2007



**Bernstein Zentren – Forschung für die Zukunft**

Bonn, Berlin 2006

**Herz in Gefahr?**

Ursachen, Prävention, Therapie – Ergebnisse der Herzkreislauf-  
forschung; Bonn, Berlin 2006

**Bericht zur technologischen Leistungsfähigkeit Deutschlands 2007**

Bonn, Berlin 2007

**Forschung und Innovation in Deutschland 2007**

Im Spiegel der Statistik; Bonn, Berlin 2007

**BioRegionen in Deutschland**

Starke Impulse für die nationale Technologieentwicklung;  
Bonn, Berlin 2005

**Unternehmen Region**

7 Punkte für Wachstum und Innovation; Bonn, Berlin 2007



Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen/Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen/Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament.

Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung.

Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

