

Nachrufe

Earl Reece Stadtman
15.11.1919–6.1.2008

Am 6. Januar 2008 verstarb das korrespondierende Mitglied der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse unserer Akademie, Earl Reece Stadtman. Er war lange Jahre Direktor (Chief), des Laboratoriums für Biochemie des „Heart, Lung and Blood Institutes“ des National Institute of Health in Bethesda, Maryland, USA. Earl Stadtman war einer der großen Biochemiker des 20. Jahrhunderts.



Earl Stadtman wurde 1919 als viertes von sechs Kindern in Carrizozo, einer kleinen Stadt in New Mexico geboren. Als er zehn Jahre alt war, zog die Familie nach San Bernardino in Kalifornien. Dort repräsentierte Earl seine High School als Führer des „debating team“. Schon damals prophezeite ihm ein Mitschüler eine große Karriere als Redner und Staatsmann. Nach der Graduation, 1939, am San Bernardino Valley College, ging er 1940 an die Universität von Kalifornien in Berkeley. 1942 erhielt er seinen B.S. Anschließend promovierte er bei Horace A. Barker, dem bekannten Biochemiker und Mikrobiologen, der zu dieser Zeit an kriegsrelevanten Projekten der Lebensmitteltechnologie, d.h. an der Frischhaltung von Früchten im tropischen Klima, arbeitete. In Barkers Laboratorium traf er 1943 eine Biochemie-Studentin, Thressa Campbell, die er 1944 heiratete. 1949 beendeten beide ihr Studium und gingen als Post docs nach Boston. Earl Stadtman zu dem späteren Nobelpreisträger (1953) Fritz Lipmann und Thressa zu dem späteren Nobelpreisträger (1972) Christian Anfinsen, die beide an der Harvard Universität in Boston arbeiteten. 1950 suchten Thressa und Earl Stadtman eine Möglichkeit, die ihnen erlauben sollte,

in gleicher akademischer Stellung im gleichen Laboratorium zu arbeiten. Aber das war zu dieser Zeit an amerikanischen Universitäten für ein Ehepaar unmöglich. Der sog. „Nepotismusparagraph“ verhinderte die gemeinsame Tätigkeit eines Ehepaares im gleichen Laboratorium bis 1960, nachdem die „American Association of University Women“, gegen diese Diskriminierung verheirateter Wissenschaftler protestiert hatte. Daher begannen Earl Stadtman und seine Frau Thressa 1950 als Biochemiker im „Laboratory of Cellular Physiology and Metabolism“ des National Heart Institutes des National Institutes of Health (NIH) in Bethesda tätig zu werden. 50 Jahre später, im Jahr 2000, wurden beide als „treasure of the NIH“ geehrt.

Earl Stadtman hat ganz wesentlich zum Verständnis der Regulation der Enzyme beigetragen. In seiner Doktorarbeit bei Howard Barker hat er über den Mechanismus der Fettsäuresynthese in *Clostridium kluyveri* gearbeitet. Das hat ihn dann auch bewogen, vom September 1959 bis März 1960 in München bei Feodor Lynen, Nobelpreis 1964, und von April bis September 1960 am Pasteur Institut in Paris bei Georges Cohen im Rahmen eines Sabbaticals in Europa zu forschen. Aus der Münchner Zeit liegen drei Publikationen mit Overath, Eggerer und Lynen über die Rolle von Biotin und Vitamin B₁₂ im Propionsäurestoffwechsel und bei der Isomerisierung von Methylmalonyl CoA zu Succinyl CoA vor und ein Symposiumsbeitrag über die Rolle der Vitamin B₁₂ Coenzyme in der Oxidation der ungeradzahligen Fettsäuren. Seit dieser Zeit ist die Verbindung der Stadtmans zu Europa und speziell zu dem Arbeitskreis von Feodor Lynen nie abgerissen. Ich selbst war als Gast nach meiner Emeritierung von 1993–1995 als Fogarty Scholar an seinem Laboratorium am NIH in Bethesda tätig.

Von seinem umfangreichen wissenschaftlichen Lebenswerk, das in fast 400 Publikationen dokumentiert ist, kann ich nur zwei Teile etwas eingehender würdigen:

- 1) seine Arbeiten über die Regulation der Glutaminsynthese und
- 2) seine Arbeiten über die Rolle der freien Sauerstoffradikale, „Singuletsauerstoff“, in der Oxidation der Proteine und die Beziehung dieser Oxidationsprozesse zum Altersprozess.

Ad 1: Stadtman und seine Mitarbeiter zeigten, dass die Glutaminsynthese in *E. coli* durch eine Kaskade von kovalenten Modifikationen reguliert wird. Diese Regulationskaskade besteht aus zwei gekoppelten, interkonvertierbaren Enzymcyclen, von denen jede durch ein „bifunktionelles“ Enzym angetrieben wird. Die Adenylyltransferase katalysiert die Adenylylierung/Deadenylylierung der Glutaminsynthese, und eine Uridylyltransferase katalysiert die Uridylierung/Deuridylierung des Regulator-

proteins PII. Die deuriylierte Form des PII aktiviert dann die Adenylylierung der Glutaminesynthase.

David Eisenberg hat dann 1989 die Raumstruktur der Glutaminesynthase in atomarer Aufklärung beschrieben und die Wechselwirkung der Untereinheiten aufgeklärt.

Die entgegengesetzten Wirkungen der verschiedenen Effektoren erlauben eine subtile Anpassung der Aktivität der Glutaminesynthase an die Anforderungen des Stickstoff-Stoffwechsels. Auch bei diesen Arbeiten des Stadtman Laboratoriums gab es eine enge Verbindung zur deutschen Biochemie, und zwar zum Arbeitskreis von Helmut Holzer in Freiburg, der sich damals mit dem gleichen Problem befasste.

Die von Earl Stadtman und seinem Arbeitskreis aufgeklärte Regulation der Glutaminsynthase durch reversible, zyklische covalente Modifikationskaskaden ist das eleganteste und komplexeste Beispiel der Regulation eines Schlüsselenzyms des Stoffwechsels, das die Evolution sich ausgedacht hat. Es ist vergleichbar mit der Blutgerinnungskaskade. Für die Aufklärung der Rolle eines anderen, reversiblen covalenten Modifizierungsmechanismus, der Enzymaktivitäten reguliert, der Phosphorylierung/Dephosphorylierung von Enzymen, haben Edmond Fischer and Edward Krebs 1992 den Nobelpreis erhalten.

Ad 2: Nach dem erfolgreichen Abschluss der Arbeiten über die Regulation der Glutaminsynthase hat sich Earl Stadtman der Rolle der oxidativen Modifizierung von Proteinen und der Beziehung dieser Prozesse zum Altersprozess zugewandt. Auch diese Arbeiten gehören zu den entscheidend wichtigen, experimentellen Beiträgen auf diesem Gebiet. Die altersabhängige Zunahme oxidiert Proteine ist wahrscheinlich eine Folge altersbedingter oxidativer Schäden an den Genen, die die Enzyme kodieren. Oxidative Prozesse verhindern die Reparatur geschädigter Gene und unterbinden den ausreichenden Ersatz geschädigter, oxidiert Enzyme.

Earl Stadtman hat viele Ehrungen und Auszeichnungen erhalten. Ich erwähne nur einige:

1969 wurde er Mitglied der American Academy of Arts and Sciences, und der National Academy of Sciences der USA. 1979 erhielt er von Präsident Carter die „National Medal of Science“ und 1980 von Präsident Reagan den „Distinguished Senior Executive Award“. 1983 war er Präsident der American Society of Biological Chemists. Im selben Jahr erhielt er den Merck Award der amerikanischen Gesellschaft für Biological Chemistry and Molecular Biology, ASBMB. 1981–85 war er Chairman des „Interest Group Committee“ und von 1983–1985 Mitglied des „executive Committee“ der International Union of Biochemistry. 1991 erhielt er den Robert A. Welch Award in Chemistry und 1992 den Research Award of the Ame-

rican Aging Association. Stadtman war Doktor honoris causa verschiedener Universitäten. Ich erwähne nur den Dr. h.c. des Weizmann Institutes of Science in Rehovoth, Israel.

Aus dem Stadtman Laboratorium sind viele bedeutende Biochemiker hervorgegangen, unter ihnen ein Dutzend Mitglieder der National Academy of Sciences der USA. Darunter finden sich die Nobelpreisträger, Michael Brown (Nobelpreis, 1985) und Stanley Prusiner (Nobelpreis 1997) und der frühere Chef von Merck Sharp und Dohme, der Biochemiker P. Roy Vagelos, der u.a. die „Statine“ entdeckt hat, die effektivsten Cholesterin senkenden Arzneimittel.

Aber man kann nicht die wissenschaftlichen Leistungen von Earl Stadtman und seinen Mitarbeitern würdigen, ohne der Verdienste seiner Frau Thressa zu gedenken. Thressa Stadtman ist wie Earl Stadtman eine Biochemikerin höchsten Ranges, die ebenso wie ihr Mann Earl zum Welt-ruhm des Stadtman Laboratoriums in Bethesda beigetragen hat. Auch Thressa Stadtman hat eine enge wissenschaftliche Beziehung zu München und dem Mitglied unserer Klasse August Böck. Beide haben mit ihren Mitarbeitern, 1990, unabhängig voneinander und etwa zu gleicher Zeit, die 21. Aminosäure, Selenocystein, entdeckt. Thressa Stadtman und ihre Mitarbeiter untersuchten bis zuletzt den Selenium Stoffwechsel und die Rolle des Selenocysteins. Auch darf nicht unerwähnt bleiben, dass Earl Stadtman seine Frau nach einem Schlaganfall hingebungsvoll bis an sein Lebensende gepflegt und versorgt hat. Dass sie jetzt ohne die Fürsorge ihres Mannes zurecht kommen muss, ist tragisch. Daher möchte ich ihr bei dieser Gelegenheit auch im Namen meines Kollegen August Böck persönlich unsere Anteilnahme übermitteln und sie wissen lassen, dass wir mit ihr in Trauer um ihren verstorbenen Mann verbunden sind.

Ernst J.M. Helmreich