



Synthese von Kohlenhydratanaloga und Studien zur deren Anwendung als biologische Werkzeuge für „Glycomics“

Synthesis of carbohydrate analogues and studies towards their application as biological tools for Glycomics

Seit meiner ersten Bekanntschaft mit der Organischen Chemie im 4. Semester meines Studiums (Organische Chemie Laborübungen) bin ich dem Charme von Kohlenhydraten erlegen und je länger ich mich mit diesem Gebiet beschäftige, desto tiefer wird mein Einblick in deren Wirkungsweise und desto größer die Faszination dieser komplexen Moleküle.

Kohlenhydrate, Nukleinsäuren und Proteine sind die drei wichtigsten Gruppen von Biomolekülen. Praktisch alle Zellen in lebenden Organismen sind umgeben von einem Mantel bestehend aus diversen Formen von Glycoproteinen, also proteingebundenen Kohlenhydraten. Dieser Mantel ist für den Schutz der Zellen aber auch für deren Identifikation und interzelluläre Kommunikation verantwortlich. Die Verknüpfung von Kohlenhydraten mit Proteinen ist eine Form von posttranslatiionaler Modifizierung, welche essentiell für deren Form, Lebensdauer und Funktion ist. Oberflächenspezifische Glycane spielen eine wichtige Rolle bei Wirt-Parasit-Wechselwirkungen und sind mitverantwortlich für Infektionskrankheiten wie z.B. Cholera, Diphtherie, Tuberkulose oder Influenza. Das Gebiet „Glyco-Proteomics“ untersucht Enzyme welche für die richtige Verknüpfung von Zuckern und Proteinen verantwortlich sind und „Glycomics“ beschäftigt sich mit Aufklärung der Wechselwirkung einzelner Kohlenhydrate von Zellen mit Proteinen. Ein besseres Verstehen dieser Wechselwirkung würde zur Aufklärung der intrazellulären Signalübertragungen beitragen und ist für die Entwicklung von Diagnostika und Therapeutika auf Kohlenhydratbasis von immenser Bedeutung.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Synthese von Strukturen welche mit Glycosidasen, das sind Enzyme die Kohlenhydrate in Organismen bearbeiten, wechselwirken und ihrer Anwendung als therapeutische Werkzeuge für diagnostische Zwecke. Mit Hilfe solcher Strukturen gelingt es, Enzyme zu beeinflussen, die z.B. bei Diabetes Typ II aber auch in der Krebsentstehung und bei Infektionserkrankungen Schlüsselrollen spielen. Durch langjährige Struktur-Aktivitäts-Studien, an denen ich seit meiner Diplomarbeit mitgearbeitet habe, gelang es, eine neue Substanzklasse von Inhibitoren zu synthetisieren, die zusätzlich zur hohen biologischen Aktivität mit einer fluoreszierenden Gruppe ausgestattet sind. Diese zusätzliche Informationsquelle ist mittels Fluoreszenzspektroskopie gut sichtbar und macht diese Verbindungen ideal für die Entwicklung von Hochdurchsatzanalysenmethoden der entsprechenden Enzyme. Die Herstellung funktioneller Oberflächen ist ein weiteres Forschungsgebiet unserer Arbeitsgruppe. Sogenannte Microarrays sind

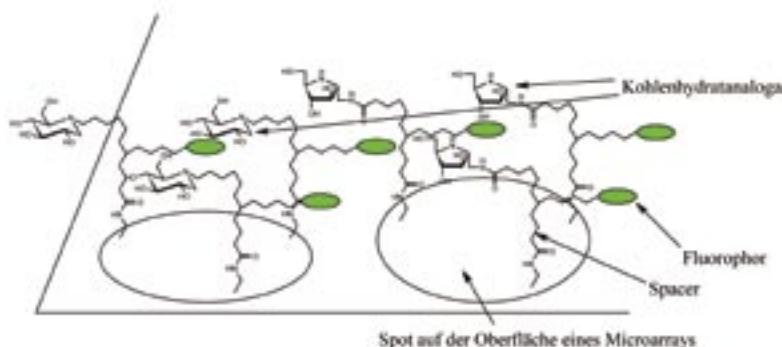
Werkzeuge für die Untersuchung von Enzymen und deren Wechselwirkung mit verschiedensten Molekülen. Dieses Konzept, das seinen Ursprung im Bereich der DNA/RNA- und Proteinanalyse besitzt, steckt auf dem Gebiet der Kohlenhydratforschung noch in den Kinderschuhen und öffnet völlig neue Anwendungsmöglichkeiten zur Erforschung von „Glycoenzymen“. Je nach Aufbau können Microarrays zur Untersuchung von Gemischen verschiedener Enzyme (Protein-Detektions array) als auch zur genaueren Erforschung eines speziellen Enzyms (Protein-Functions array) verwendet werden. Somit spannt sich der Bogen unserer Forschung von der Auffindung und Synthese von neuen Verbindungen und Wirkstoffen bis hin zu deren Anwendung als Hilfsmittel und Werkzeuge auf dem Gebiet Glycomics. Diese Konzepte sollten generell auf andere Proteinklassen übertragbar sein.

Mein Werdegang: Nach dem Studium der Technischen Chemie an der TU Graz blieb ich der Arbeitsgruppe von Prof. A. Stütz (Glycogroup) treu und verfasste auch meine Dissertation auf dem Gebiet der Synthese von Kohlenhydratanaloga. Nach dem Abschluss 1999 erhielt ich mit Prof. Stütz als Mentor eines der ersten Hertha-Firnberg-Stipendien (FWF) für die Dauer von 3 Jahren mit dem Forschungsschwerpunkt: „Synthese von biologisch aktiven Zuckernanaloga“. Von 2001 bis 2002 konnte ich mein biologisches Wissen auf diesem Gebiet durch den Erhalt eines Erwin-Schrödinger-Auslandsstipendiums an der University of British Columbia in Vancouver bei Prof. S. G. Withers vertiefen. Bei meiner Rückkehr erhielt ich eine Stelle als Universitätsassistentin und arbeite seit Jänner 2002 am Institut für Organische Chemie in enger Zusammenarbeit der Glycogroup (Prof. Stütz) an der Synthese von Wirkstoffen auf Kohlenhydratbasis und deren Anwendung als bioanalytische Hilfsmittel für „Glycomics“.

Synthesis of carbohydrate analogues and studies towards their application as biological tools for Glycomics

Carbohydrates are one of the three most important groups of bioinformative molecules, (nucleic acids and proteins being the other two). Due to the fact that many diseases are related to carbohydrate metabolism and many infectious diseases are also based on host-parasite carbohydrate interactions, there is a vast potential for the development of analytical tools, diagnostics, as well as therapeutics, in the carbohydrate field.

Our research group is working on the synthesis and application of carbohydrate based structures which interact with carbohydrate processing enzymes in organisms. Such molecules facilitate the regulation of enzymes, which play key roles in Diabetes type II, or the treatment of cancer and infectious diseases. Furthermore, our interest is focussed on the fabrication of carbohydrate microarrays, using such structures to allow high throughput screening for particular enzymes from mixtures (protein-detection array), as well as the investigation of selected enzymes with a range of inhibitors (protein-function array). Acquisitions obtained from this research will be generally applicable as bioanalytical tools for “enzyme fishing” and “enzyme tracking”, the determination of enzyme functions, structural investigations, subsite-mapping, as well as kinetic assays.



Schematische Abbildung von Spots auf einem Kohlenhydrat-Microarrays