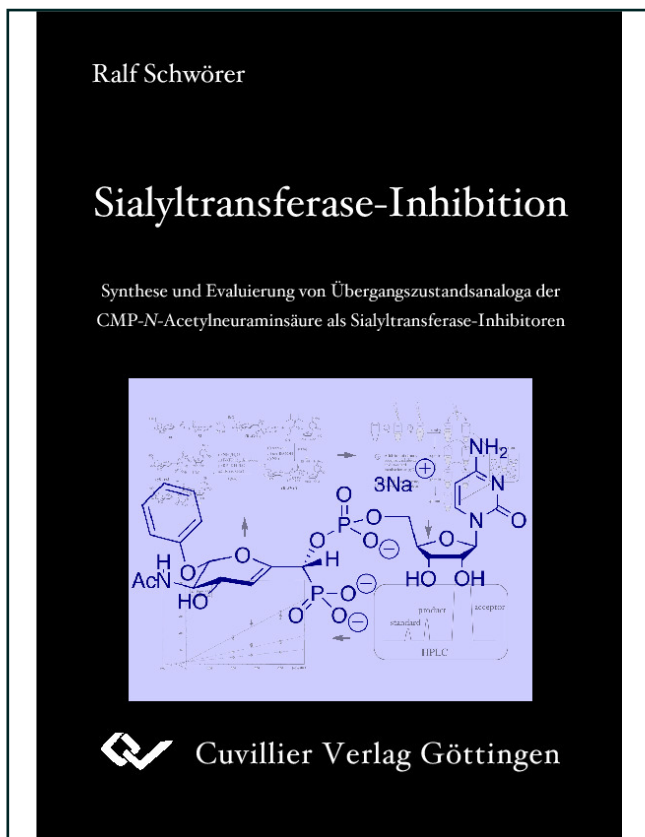




Ralf Schwörer (Autor)

## Sialyltransferase-Inhibition

Synthese und Evaluierung von Übergangszustandsanaloga der CMP-N-Acetylneuraminsäure als Sialyltransferase-Inhibitoren



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2847>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# 1 Einleitung

*„The chemistry and biology of carbohydrates has been a Cinderella field: an area that involves much work but, alas, does not get to show off at the ball with her cousins, the genomes and proteins.“*

S. Hurtley, R. Service, P. Szuromi [1]

Dass dieser Satz aus der Einleitung einer Glycobiologie gewidmeten Spezialausgabe der Zeitschrift *Science* in der Vergangenheit steht, liegt nicht am Eingreifen einer Märchenfee, sondern vielmehr an den Fortschritten der synthetischen und analytischen Methoden auf diesem Gebiet der Forschung. Auch die zunehmende Entschlüsselung des menschlichen Genoms [2, 3], verbunden mit dem Auffinden einer geringeren Zahl an Genen als vermutet, zeigt, dass posttranslationale Modifikationen, zu deren wichtigsten Glycosylierungen zählen, weitaus bedeutender sind als bisher angenommen. So entwickelte sich in den letzten Jahren eine große Aktivität in der Erforschung des Proteoms<sup>1</sup> und weitet sich nun auch auf das Glycom<sup>2</sup> aus.

## 1.1 Kohlenhydratchemie und Glycobiologie

Kohlenhydrate sind in der Natur mengenmäßig die am meisten vorkommenden Biomoleküle, die weltweit im Maßstab von schätzungsweise 200 bis 340 Milliarden Tonnen pro Jahr durch Photosynthese hergestellt werden [4, 5]. Die durch Photosynthese gewonnene Energie wird chemisch in Form von Kohlenhydraten gespeichert; wieder freigesetzt wird sie im Vorgang der Glycolyse. Der Name Kohlenhydrate entstand im 19. Jahrhundert, als festgestellt wurde, dass diese Verbindungen die generelle Formel  $C_n(H_2O)_n$  besitzen. Daraus folgerte man, es handele sich um Hydrate des Kohlenstoffs. Bald stellte sich jedoch heraus, dass Kohlenhydrate Hydroxy- und Carbonylgruppen enthalten, also Aldehyd- oder Ketofunktionalitäten tragende Polyalkohole sind. Moderne Definitionen von Kohlenhydraten beschreiben diese als Polyhydroxyaldehyde oder -ketone und deren Derivate, die man durch Oxidation zu Zuckersäuren, durch Reduktion zu Zuckeralkoholen, durch Austausch von Hydroxygruppen gegen andere Substituenten oder durch Derivatisierungen an den Hydroxygruppen erhalten kann. So findet man Desoxyzucker, Aminozucker, phosphorylierte und sulfatierte Zucker. Kohlenhydrate zählen neben Lipiden, Peptiden

---

<sup>1</sup>Die Gesamtheit aller Proteine.

<sup>2</sup>Der Begriff leitet sich aus der Analogie zu Genom und Proteom ab und bezeichnet die Gesamtheit aller im Organismus vorhandenen Kohlenhydratstrukturen.

und Nucleinsäuren zu den bedeutendsten organischen Biomolekülen und gehören als Polysaccharide, zusammen mit Proteinen und Nucleinsäuren, zu den wichtigsten Klassen natürlicher Makromoleküle.

Schon lange bekannt und erforscht sind die größten Vertreter der Kohlenhydratfamilie, die Polysaccharide (gr. *saccharon* »Zucker«) wie Stärke, Glykogen, Cellulose und Chitin mit ihren biologischen Bedeutungen als Energiespeicher oder als Gerüst. Aufgebaut sind sie aus Hunderten bis zu Hunderttausenden von Monosacchariden, je nach Typ aus einer einzigen Monosaccharidart oder meist regelmäßigen, repetitiven Einheiten verschiedener Monosaccharide, in Form von teils verzweigten, langen Ketten.

Als häufig vorkommende Monosaccharide sind die Hexosen D-Glucose, D-Galactose und D-Mannose, sowie die Hexosamine *N*-Acetyl-D-Glucosamin und *N*-Acetyl-D-Galactosamin zu nennen. Verknüpft man zwei von diesen Monosacchariden zu Disacchariden, erhält man aus zwei  $\alpha(1,4)$ -verbundenen Glucosen Maltose (Malzzucker), aus Glucose und  $\beta(1,4)$ -verknüpfter Galactose Lactose (Milchzucker) und aus Glucose und Fructose erhält man Saccharose, die in Zuckerrüben, Zuckerrohr und vielen Früchten vorkommt. Saccharose ist der für Nahrungsmittel und als Süßungsmittel gebräuchliche Zucker (Abb. 1.1).

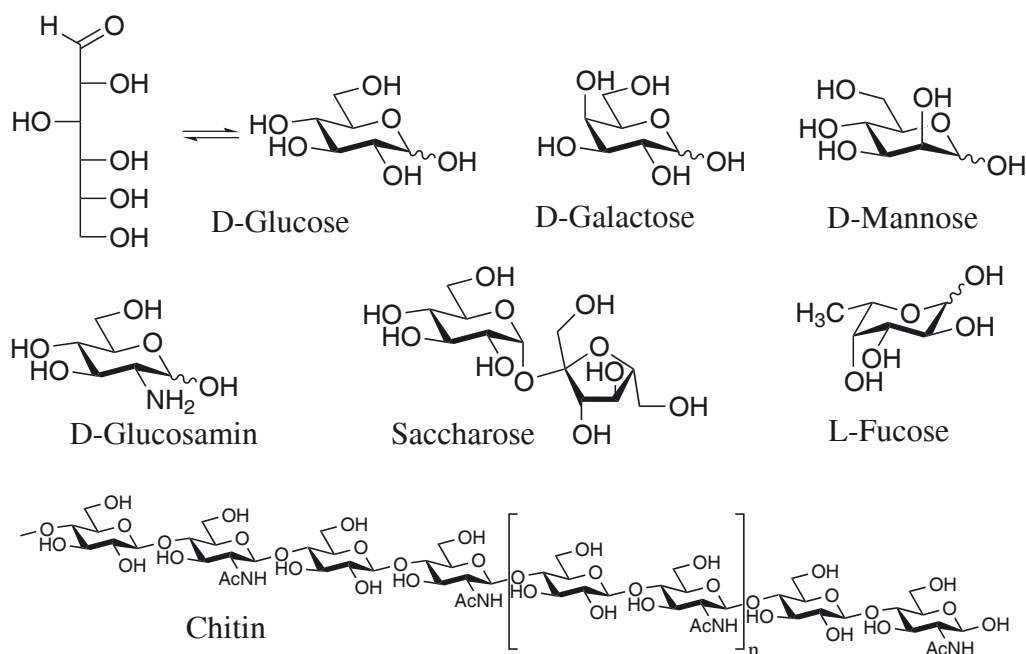
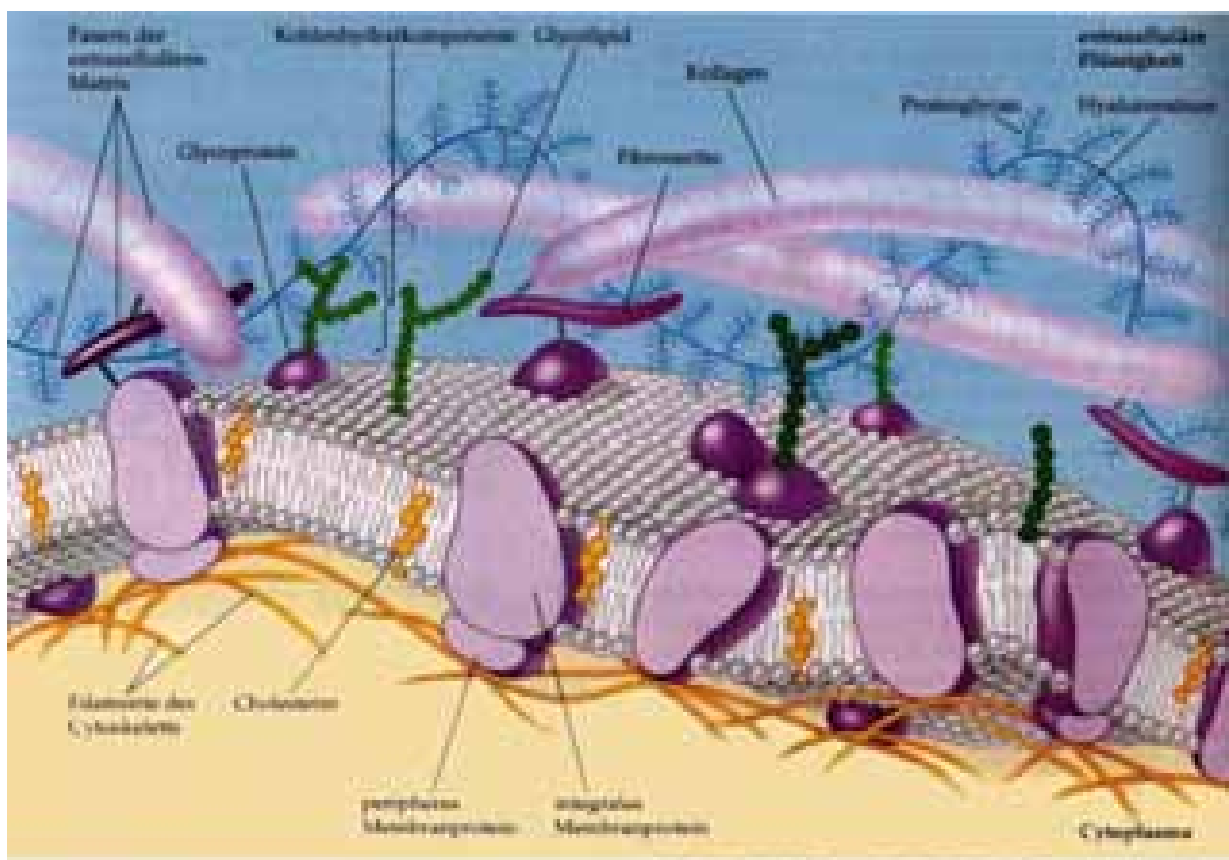


Abbildung 1.1: Einige Kohlenhydrate

Die Gruppe der Oligosaccharide fand erst relativ spät, dafür in den letzten Jahren umso mehr, Beachtung. Oligosaccharide treten in Verbindung mit anderen Biomolekülen als

Glycokonjugate auf, zum Beispiel als Glycolipide und Glycoproteine. Glycoproteine sind Proteine, die kovalent gebunden Kohlenhydrate – Glycane genannt – enthalten (Abb. 1.2). 1938 entdeckte A. NEUBERGER ein Glycopeptid und wies nach, dass es aus Asparaginsäure und einem Saccharid aus D-Mannose und D-Glucosamin besteht. Bis in die Fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde dennoch angenommen, Proteine setzten sich ausschließlich aus Aminosäuren zusammen und die gefundenen Kohlenhydrate seien nur Verunreinigungen. Seit 1960 konnte jedoch von vielen Laboratorien gezeigt werden, dass Kohlenhydrate kovalent als *N*-Glycoside an die Seitenkette von Asparagin oder *O*-glycosidisch an Hydroxygruppen von Threonin und Serin gebunden sind [5]. Noch nicht so lange bekannt sind *C*-Glycosylierungen [6].



Quelle: Neil A. Campbell, Biologie, Spektrum Verlag

Abbildung 1.2: Glycokonjugate als Bestandteile der Zellmembran

Etwa 70% der bekannten Proteine sind glycosyliert, wobei der Glycosylierungsgrad von 1% in Collagenen bis zu 99% in Glykogen variieren kann, es können einzelne Zucker bis hin zu Ketten von hundert Zuckern vorhanden sein. Das Besondere an oligosaccharidischen Glycanen ist ihre strukturelle Vielfalt und Komplexität. Während Aminosäuren und Nucleotide in Proteinen beziehungsweise Nucleinsäuren bifunktionelle Bausteine darstellen, wer-