



Pressemitteilung

Ansprechpartner	Christian Wißler Stellv. Pressesprecher Wissenschaftskommunikation
Telefon	+49 (0)921 / 55-5356
E-Mail	christian.wissler@uni-bayreuth.de
Thema	Forschung: Naturwissenschaften

Kleine Moleküle gegen altersbedingte Erkrankungen

Ein internationales Forschungsnetzwerk unter Leitung des Bayreuther Biochemikers Prof. Dr. Clemens Steegborn hat erstmals kleine Moleküle hergestellt, die in der Lage sind, das Enzym Sirtuin 6 zu aktivieren. Zugleich ist es gelungen, wesentliche strukturelle Voraussetzungen dieser Prozesse aufzuklären. Die neuen Forschungsergebnisse ermöglichen die Entwicklung von Wirkstoffen, die beim Kampf gegen altersbedingte Erkrankungen helfen können.

Sirtuine sind Enzyme, die im Organismus vielfältige Steuerungsaufgaben übernehmen. Insbesondere regulieren sie den Energiehaushalt und Stressreaktionen. Im Organismus des Menschen gibt es insgesamt sieben verschiedene Sirtuine, sie werden als "Sirt1" bis "Sirt7" bezeichnet. Eine Aktivierung dieser Enzyme könnte dazu beitragen, altersbedingte Krankheiten – wie beispielsweise manche Krebserkrankungen – zu verhindern oder zu behandeln.

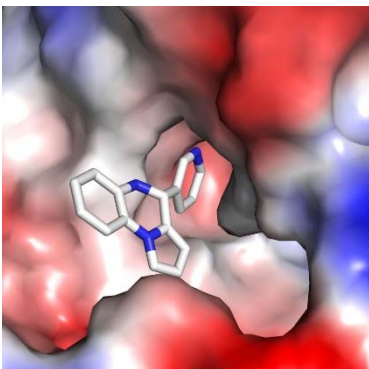


Prof. Dr. Clemens Steegborn, Universität Bayreuth.
Foto: Christian Wißler.

Bisher waren lediglich Substanzen bekannt, die imstande sind, das Enzym Sirt1 zu aktivieren. Einer Forschergruppe um Prof. Dr. Clemens Steegborn an der Universität Bayreuth ist es jetzt aber in enger Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern an der Martin-Luther-Universität Halle, der Universität La Sapienza in Rom und der Stanford University/USA gelungen, aktivierende Substanzen auch für Sirt6 herzustellen. Diese kleinen Moleküle docken an Sirt6 und steigern dadurch die Aktivität dieses Enzyms. Es spaltet Acetylgruppen ab, zum Beispiel von Nukleosomen, welche die Aktivität von Genen beeinflussen.

Strukturelle Voraussetzungen für zielgenaue Wirkstoffe

Die Wissenschaftler haben herausgefunden, wo genau die im Labor synthetisierten kleinen Moleküle sich mit Sirt6 verbinden. „Sirt6 besitzt einen einzigartigen Kanal, der von der Oberfläche des Enzyms zum katalytischen Zentrum führt und eine von außen gut zugängliche Bindungstasche aufweist. Dadurch sind alle strukturellen Voraussetzungen dafür gegeben, dass die kleinen Aktivatoren ungehindert andocken können. In anderen Sirtuinen hingegen können sie sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht einnisten“, erklärt Prof. Steegborn. „Unsere neuen Erkenntnisse sind daher ein vielversprechender Ausgangspunkt für die Entwicklung zielgenauer Wirkstoffe, welche die weitere biomedizinische Forschung, aber auch therapeutische Maßnahmen – beispielsweise zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen – unterstützen können“, so der Bayreuther Biochemiker.



Eines der aktivierenden Moleküle, die von der Forschergruppe synthetisiert wurden, bindet an Sirtuin 6. Der chemische Name dieses Aktivators: „4-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline“.
Grafik: Clemens Steegborn.

Unterschiedliche Wirkungen der Substanzen

Bei den aktivierenden Molekülen für Sirt6 handelt es sich um chemische Verbindungen auf der Basis von Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline. Insgesamt 14 solcher Variationen haben die Wissenschaftler in Bayreuth, Halle, Rom und Stanford in ihre Untersuchungen einbezogen. Es stellte sich heraus, dass sich die Moleküle in ihrer Wirkung auf Sirt6 teilweise signifikant voneinander unterscheiden. Einige Substanzen aktivieren Sirt6, indem sie die Acetylabbauung fördern; die Wirkung anderer Substanzen beschränkt sich darauf, eine andere Aktivität dieses Enzyms zu unterdrücken. Daher scheint es mithilfe dieser Substanzen künftig möglich zu sein, Sirt6 nicht nur zielgerichtet zu aktivieren, sondern auch ein genaueres ‚Feintuning‘ der dadurch verursachten Stoffwechsel-Prozesse zu erreichen. „Die von uns hergestellten Substanzen und die neuen Erkenntnisse zu ihrer Interaktion mit Sirt6 bieten einzigartige Voraussetzungen für ein zielgerichtetes Design von Wirkstoffen. Nachdem wir die Strukturen

dieser Interaktion aufklären konnten, sind wir jetzt erstmals in der Lage, das Enzym Sirtuin 6 sehr spezifisch mit Wirkstoffen zu beeinflussen“, so Prof. Steegborn

Forschungsförderung

Die Oberfrankenstiftung und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) haben die Bayreuther Forschungsarbeiten an Sirtuinen mit 92.000 Euro bzw. mit 336.000 Euro gefördert. Mitarbeiter am Elektrenspeicherring BESSY II des Helmholtz-Zentrums Berlin haben die Bayreuther Forschungsgruppe dabei unterstützt, Interaktionen zwischen Sirtuinen und aktivierenden Substanzen sowie die daran beteiligten molekularen Strukturen aufzuklären.

Veröffentlichung:

Weijie You, Dante Rotili, Tie-Mei Li, Christian Kambach, Marat Meleshin, Mike Schutkowski, Katrin F. Chua, Antonello Mai, and Clemens Steegborn, Structural Basis of Sirtuin 6 Activation by Synthetic Small Molecules,
in: Angewandte Chemie International Edition 2017 Jan 19;56(4):1007-1011.
DOI: 10.1002/anie.201610082.

Kontakt:

Prof. Dr. Clemens Steegborn
Lehrstuhl für Biochemie
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth
Telefon: +49 (0) 921 / 55-7830 und 55-7831
E-Mail: clemens.steegborn@uni-bayreuth.de

4.019 Zeichen, Abdruck honorarfrei, Beleg wird erbeten.

Text und Redaktion:

Christian Wißler
Stellv. Pressesprecher
Wissenschaftskommunikation
Stabsstelle Presse, Marketing und Kommunikation
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30 / ZUV
95447 Bayreuth
Telefon: +49 (0)921 / 55-5356
E-Mail: christian.wissler@uni-bayreuth.de
<http://www.uni-bayreuth.de>

Bilder zum Download unter:

<http://www.uni-bayreuth.de/de/universitaet/presse/pressemitteilungen/2017/015-sirtuine/index.html>



Kurzporträt der Universität Bayreuth

Die Universität Bayreuth ist eine junge, forschungsorientierte Campus-Universität. Gründungsauftrag der 1975 eröffneten Universität ist die Förderung von interdisziplinärer Forschung und Lehre sowie die Entwicklung von Profil bildenden und Fächer übergreifenden Schwerpunkten.

Die Forschungsprogramme und Studienangebote decken die Natur- und Ingenieurwissenschaften, die Rechts- und Wirtschaftswissenschaften sowie die Sprach-, Literatur und Kulturwissenschaften ab und werden beständig weiterentwickelt.

Gute Betreuungsverhältnisse, hohe Leistungsstandards, Fächer übergreifende Kooperationen und wissenschaftliche Exzellenz führen regelmäßig zu Spitzenplatzierungen in Rankings. Die Universität Bayreuth liegt im weltweiten Times Higher Education (THE)-Ranking ,150 under 50' auf Platz 35 der 150 besten Universitäten, die jünger als 50 Jahre sind.

Seit Jahren nehmen die Afrikastudien der Universität Bayreuth eine internationale Spitzenposition ein; die Bayreuther Internationale Graduiertenschule für Afrikastudien (BIGSAS) ist Teil der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder. Die Hochdruck- und Hochtemperaturforschung innerhalb des Bayerischen Geoinstituts genießt ebenfalls ein weltweit hohes Renommee. Die Polymerforschung hat eine herausragende Position in der deutschen und internationalen Forschungslandschaft. Die Universität Bayreuth verfügt über ein dichtes Netz strategisch ausgewählter, internationaler Hochschulpartnerschaften.

Derzeit sind an der Universität Bayreuth rund 13.300 Studierende in 146 verschiedenen Studiengängen an sechs Fakultäten immatrikuliert. Mit ca. 1.200 wissenschaftlichen Beschäftigten, 232 Professorinnen und Professoren und etwa 900 nichtwissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universität Bayreuth der größte Arbeitgeber der Region.