

Abb. 1

Links: Modell zur Signalvermittlung durch die saure Sphingomyelinase (SMase) an der Plasmamembran.

Oben: Dr. Christoph Arenz, Juniorprofessor für Organische und Bioorganische Chemie am Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin.

CHRISTOPH ARENZ

## Bioorganische Chemie

In der Arbeitsgruppe Arenz werden biomedizinische Themen bearbeitet. Diese reichen von der Grundlagenforschung, die sich die Beschreibung biologischer und biochemischer Phänomene zur Aufgabe macht, bis zur anwendungsorientierten Forschung, bei der biomedizinische Wirkstoffe entwickelt und auf der Basis von Zelllinien oder Patientenzellen erprobt werden. Aus diesem Grund reicht das Methodenspektrum von der organischen Synthese bis hin zur Molekularbiologie und Zellkultur. In Kooperationen mit Biologen und Medizinern werden mit den hergestellten Substanzen auch ausgefeiltere Krankheitsmodelle bearbeitet.

### Allgemeine Einführung

Am Anfang steht stets eine biologische oder medizinische Fragestellung und eine Hypothese zur Lösung derselben. Dies bedeutet konkret, dass eine biologische Zielstruktur, sei es ein Enzym oder eine Nukleinsäure mit spezieller Funktion, identifiziert wird, deren Funktion mit synthetischen Molekülen manipuliert werden soll. In einem zweiten Schritt werden Molekülstrukturen auf dem Papier entworfen, die die gewünschte Wechselwirkung mit der Zielstruktur eingehen könnten. Erst danach erfolgt dann die Herstellung der gewünschten Moleküle im organisch-chemischen Syntheselabor. Die Substanzen werden anschließend an der gereinig-

ten Zielstruktur oder direkt in lebenden Zellen getestet. Die genaue Analyse der biologischen Effekte, die mit den Molekülen erzielt wurden, erlaubt es wiederum, die biologischen Hypothesen zu verfeinern und neue Moleküle zu entwerfen. Besonders vielversprechende Substanzen werden in ausgefeilteren Krankheitsmodellen genauer untersucht.

### Abstract

The Arenz group works on bioorganic chemistry. Biomedical problems are solved by means of organic synthesis. After identifying a biological target molecule, compounds are synthesized for binding to this target and for manipulating its function. Our main targets are enzymes involved in sphingolipid signalling and non-coding RNAs like micro-RNAs. The activity of the synthesized molecules is tested with purified target molecules or in cell lines or patient's cells. More complex disease models are provided by national and international cooperation partners.

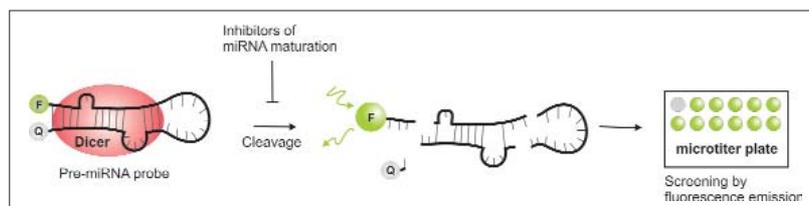
### Internet

[www.chemie.hu-berlin.de/arenz](http://www.chemie.hu-berlin.de/arenz)

### Forschungsgebiete

Das erste große Forschungsgebiet im AK Arenz ist die Manipulation des Sphingolipidstoffwechsels mit niedermolekularen Wirkstoffen. (Abb.1) Sphingolipide sind zusammen mit den Phosphoglycerolipiden und Cholesterol die wichtigsten strukturellen Bestandteile zellulärer Plasmamembranen. Unter Einwirkung von Enzymen wie der Sphingomyelinase entstehen aus diesen Membranlipiden zelluläre Botenstoffe, die den Zelltod oder Entzündungsreaktionen hervorrufen. Bei einer zu starken Aktivierung der Sphingomyelinase durch z.B. Bakterien können die Auswirkungen sogar so stark sein, dass massive Gewebsschäden auftreten oder ganze Organe versagen. Die von der Arenz-Gruppe entwickelten Enzymhemmer unterdrücken Ödeme und Organversagen in Rattenlungen. Andere Hemmstoffe des Sphingolipid-Stoffwechsels könnten zukünftig auch gegen Krebs oder multiple Sklerose, einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns, eingesetzt werden.

Ein zweites Forschungsgebiet beschäftigt sich mit so genannten mikro-RNAs. Während die Erbsubstanz DNA bestimmt, welche Proteine in einem Organismus gebildet werden, bestimmen mikro-



RNAs, wieviel von einem Protein jeweils gebildet wird. So sorgen sie dafür, dass verschiedene Zellen im Körper unterschiedliche Aufgaben übernehmen können. Werden die mikro-RNAs selbst jedoch nicht genau dosiert, können schwere Krankheiten die Folge sein. Wir versuchen daher in einem innovativen Ansatz, die Vorläufermoleküle der mikro-RNAs zu blockieren, um eine vermehrte Bildung pathogener mikro-RNAs zu verhindern (Abb. 2).

Abb. 2  
Prinzip des in der Arbeitsgruppe entwickelten Assays der mikro-RNA-Reifung.

### Ausgewählte Publikationen

- A. G. Roth, D. Drescher, Y. Yang, S. Redmer, S. Uhlig, C. Arenz\*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7560–7563.
- B.P. Davies, C. Arenz\*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5048–5050.
- T. Kirkegaard, A. G. Roth, N. H. T. Petersen, A. K. Mahalka, O. D. Olsen, I. Moilanen, A. Zylicz, J. Knudsen, K. Sandhoff, C. Arenz, P. K. J. Kinnunen, J. Nylandsted, M. Jäättelä\*, *Nature* 2010, 463, 549–554.

### Prof. Dr. Christoph Arenz

Jg. 1971, Studium der Chemie (Diplom im Jahr 1997) an der Universität Bonn. Promotion bei Prof. A. Giannis an der Universität Karlsruhe (TH) im Fach Bioorganische Chemie im Jahr 2000. 2001–2004 Postdoktorat im Fach Molekularbiologie an der Universität Bonn in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. K. Sandhoff. Seit Dezember 2004 Juniorprofessor im Fach Organische und Bioorganische Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin. Seit 2010 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 2012 Ruf an die HU-Berlin auf W3 Professur am Institut für Chemie. Weitere Auszeichnungen: 1998–2000 Promotionsstipendium Baden-Württemberg, 2000 Promotionspreis der Firma Wolff&Sohn am Institut für Chemie der Universität Karlsruhe, 2011 Förderpreis der Bredereck-Stiftung für Bioorganische Chemie.

Humboldt-Universität zu Berlin • Institut für Chemie

E-Mail: christoph.arenz@chemie.hu-berlin.de • www.chemie.hu-berlin.de/arenz

### Kooperationen

- Prof. Dr. Dr. Marja Jäättelä, Danish Cancer Society, Kopenhagen Dänemark: Untersuchungen zum Einfluss lysosomaler Lipide und Proteine auf das Überleben von Krebszellen.
- Prof. Dr. Stefan Uhlig, Universitätsklinikum RWTH Aachen: Pharmakologische Strategien zur Unterdrückung von Lungenedemen und dem akuten Lungenversagen.