

Steffen Schmidt
Dr. sc. hum. Dipl. biol.

Variabilität von Enzymen: Klassifikation, Stoffwechselrekonstruktion und *medical target prediction*.

Geboren am 1.10.1972 in Freiburg im Breisgau
Reifeprüfung am 19.05.1992
Studiengang der Fachrichtung Biologie vom WS 1993/94 bis SS 1995
Vordiplom am 26.09.1995 an der Albert-Ludwig Universität Freiburg
Studiengang der Fachrichtung Biochemie vom WS 1995/96 bis SS 1996
Studiengang der Fachrichtung Biologie vom WS 1996/97 bis SS 1999
Diplomprüfung am 30.06.1999 an der Georg-August Universität Göttingen

Promotionsfach: Biochemie
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Dandekar

Das Verständnis über die Variabilität und Flexibilität von Enzymen und Stoffwechselwegen bietet für die Medizin neue Einblicke und Möglichkeiten zur Bekämpfung von Infektionserregern. Das Aufdecken von Unterschieden in der Verwendung von Enzymen in Stoffwechselwegen eröffnen neue Möglichkeiten diese Infektionserreger zu bekämpfen. Diese Variabilität in der Verwendung von Enzymen kann für die Entwicklung von Medikamenten verwendet werden, die im Idealfall den Stoffwechsel des Parasiten zerstören und den des Patienten aber nicht beeinträchtigen. Andererseits entstehen durch die Flexibilität von Enzymen Probleme, wenn zum Beispiel Enzyme ein Medikament abbauen können und so dem Parasiten zu einer Resistenz gegen ein Medikament verhelfen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden von mir Computer gestützte Programme und Datenbanken entwickelt, um die Unterschiede zwischen Wirt und Parasit leichter identifizieren zu können. So wurde zum einen ein Werkzeug entwickelt, das mit Hilfe von positionsspezifischen Matrizen eine besonders rasche und effiziente Möglichkeit bietet, Strukturunterschiede in Proteinen, bzw. Enzymen zu finden. Dieses Werkzeug ist frei verfügbar und ist zusätzlich durch ein so genanntes Web-Interface weltweit zugänglich (www.bork.embl-heidelberg.de/AnDom).

Enzyme sind darüber hinaus im menschlichen Körper zu Enzymketten und Stoffwechselwegen verknüpft. Sie können zum Teil zusätzliche Metabolite (Substrate und Produkte) in der Zelle umsetzen, was die Funktionalität eines Enzyms wesentlich erweitert und somit in einem neuen Licht betrachten lässt. Auch hier gibt es medizinisch wertvolle Unterschiede zwischen Infektionserregern und dem Menschen. Für die systematische Untersuchung wurde deshalb in dieser Arbeit eine Enzym-Metabolit Datenbank entwickelt und anschließend ausgewertet. So konnte die Verteilung von Enzymen und der Metabolite auf die verschiedenen Enzymklassen detailliert analysiert werden. Es stellte sich dabei heraus, dass hier eine bisher unterschätzte Variabilität bei Enzymen existiert. So wurden etliche Metabolite bestimmt, die außergewöhnlich häufig bei Reaktionen verwendet werden. Darüber hinaus wurden Enzym-Familien ("Wechsler"-Familien) identifiziert und klassifiziert, die sowohl ihre Reaktionschemie als auch ihre Substratspezifität drastisch ändern können.

Beide Werkzeuge erlauben damit eine verbesserte Vorhersage für die Variabilität von Enzymen und Stoffwechselwegen, wie in Einzelbeispielen in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Sie erlaubten unter anderem die Variabilität in dem Vitamin B₁-Stoffwechsel in pathogenen und nicht pathogenen Prokaryoten vorherzusagen, Unterschiede in den Enzymausstattungen in pathogenen Mycoplasmen und weitere Funktionen für Enzyme des Redox-Stoffwechsels zu identifizieren.