

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Institut für Biochemie und Molekularbiologie

**Modulation der Sialinsäurebiosynthese und deren  
medizinische und biotechnologische Bedeutung**

Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
am Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Kaya Bork**

aus Berlin

2007

1. Gutachter: Prof. Dr. Rüdiger Horstkorte
2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Schuster

Tag der Disputation: 20.12.07

## Vorwort

Die vorliegende Doktorarbeit fasst meine Untersuchungen zur Modulation der Sialinsäurebiosynthese zusammen. Grundlage für die kumulative Promotion sind die folgenden Publikationen:

Bork K, Reutter W, Gerardy-Schahn R, Horstkorte R.

**The intracellular concentration of sialic acid regulates the polysialylation of the neural cell adhesion molecule.**

FEBS Lett. 2005 Sep 12;579(22):5079-83.

Bork K, Reutter W, Weidemann W, Horstkorte R.

**Enhanced sialylation of EPO by overexpression of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManAc kinase containing a sialuria mutation in CHO cells.**

FEBS Lett. 2007 Sep 4;581(22):4195-8.

Bork K, Kannicht C, Nöhling S, Reutter S, Weidemann W, Hart G and Horstkorte R.

**N-Propanoylmannosamine interferes with O-GlcNAc modification of the tyrosine 3-monooxygenase and stimulates Dopamine secretion**

J Neurosci Res. 2007 Sep 26.

Zusatzprojekte wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Bork K, Gagiannis D, Orthmann A, Weidemann W, Kontou M, Reutter W and Horstkorte R.  
**Experimental approaches to interfere with the polysialylation of the neural cell adhesion molecule in vitro and in vivo**

Journal of Neurochemistry, 2007, 103, 65–71

Gurok U\*, Bork K\*, Nuber U, Sporle R, Nöhling S, Horstkorte R.

**Expression of Ndufb11 encoding the neuronal protein 15.6 during neurite outgrowth and development.**

Gene Expr Patterns. 2007 Jan 7;(3):370-4.

\* Contributed equally to this work.

Weidemann W, Stelzl U, Lisewski U, Bork K, Wanker EE, Hinderlich S, Horstkorte R.

**The collapsin response mediator protein 1 (CRMP-1) and the promyelocytic leukemia zinc finger protein (PLZF) bind to UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE), the key enzyme of sialic acid biosynthesis.**

FEBS Lett. 2006 Dec 11;580(28-29):6649-54.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
1.1	<b>Glycoproteine</b>	7
1.2	<b>N-Glycane</b>	7
1.3	<b>O-GlcNAc-Modifizierung</b>	8
1.4	<b>Sialinsäuren</b>	8
1.4.1	Struktur und Vorkommen	8
1.4.2	Biologische Rolle	9
1.4.3	Biosynthese	10
1.4.4	Biotechnologische Bedeutung	11
1.4.5	Sialurie	12
1.5	<b>NCAM</b>	13
1.6	<b>Tyrosin 3-Monooxygenase</b>	14
1.7	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	16
<b>2</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>19</b>
2.1	<b>The intracellular concentration of sialic acid regulates the polysialylation of the neural cell adhesion molecule</b>	<b>19</b>
2.1.1	Zusammenfassung	19
2.1.2	Publikation	21
2.2	<b>Enhanced sialylation of EPO by overexpression of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc-kinase containing a sialuria mutation in CHO cells</b>	<b>23</b>
2.2.1	Zusammenfassung	23
2.2.2	Publikation	25
2.3	<b>N-Propanoylmannosamine interferes with O-GlcNAc modification of the tyrosine 3-monooxygenase and stimulates dopamine secretion</b>	<b>27</b>
2.3.1	Zusammenfassung	27
2.3.2	Publikation	29
<b>3</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>35</b>

<b>5 LITERATUR</b>	<b>39</b>
<b>ANHANG</b>	<b>51</b>
<b>Zusatzprojekt</b>	<b>51</b>
<b>Veröffentlichungen</b>	<b>53</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>54</b>
<b>Danksagung</b>	<b>55</b>

---

## Abkürzungen

Asn	L-Asparagin
BH4	Tetrahydrobiopterin
CHO	Chinese Hamster Ovary
CMP	Cytidinmonophosphat
EPO	Erythropoetin
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
GNE	UDP-GlcNAc-2-Epimerase/ManNAc-Kinase
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
L-DOPA	L-Dihydroxyphenylalanin
Man	Mannose
ManNAc	N-Acetylmannosamin
ManNProp	N-Propanoylmannosamin
NCAM	Neurales Zelladhensionsmolekül
Neu5Ac	N-Acetylneuraminsäure
NGF	Nerve Growth Factor
PC12	Pheochromocytoma-Tumorzelllinie
PSA	Polysialinsäure
Ser	L-Serin
ST8SiaII	Alpha-2,8-Polysialyltransferase II
ST8SiaIV	Alpha-2,8-Polysialyltransferase IV
Thr	L-Threonin
T3M	Tyrosin 3-Monooxygenase
UDP	Uridindiphosphat
YFP	Yellow Fluorescent Protein

