

Tanja M. Wrodnigg

Chemie – sehr zur allgemeinen Befremdung meiner Mitschülerinnen und Mitschüler– war schon im Gymnasium mein Lieblingsfach, die Entscheidung an der Technischen Universität Graz Chemie zu inskribieren durch die Vorreiterrolle meines Bruders vorweggenommen. Überraschenderweise hatte dieses Studium damals, 1988, schon einen Frauenanteil von knapp 40 %. Erst im späteren Verlauf des Studiums in Richtung Studienabschluss „dünnten“ die Mitstreiterinnen aus. Zur Diplomarbeit waren wir schon deutlich weniger, ich war die einzige Frau in der Arbeitsgruppe, was mir damals aber eher Vorteile als Nachteile brachte. Während meiner Dissertationszeit hatte ich am Institut drei Kolleginnen neben 25 Kollegen. Heute als Associate Professorin bin ich auf der gesamten TU-Graz in Gesellschaft von ganzen fünf Kolleginnen neben 115 Kollegen. In einer Außenseiterrolle zu sein verspüre ich nicht wirklich, deutlich bemerkbar macht sich die Unterrepräsentation von Frauen in dieser Position allerdings durch das überdimensionale Ausmaß an Gremienarbeit (40% Quote) – bei aller Wichtigkeit muss man an dieser Stelle lernen, auch einmal Nein zu sagen.

Mein erster Kontakt mit der Kohlenhydratchemie war das organisch-präparative Grundpraktikum im 4. Semester, ein Lichtblick im ersten Studienabschnitt neben all den „spannenden“ Grundlagenfächern wie Physik und Mathematik. Seit damals fasziniert mich diese Substanzklasse, meine Begeisterung für die Besonderheit der multifunktionellen Kohlenhydratverbindungen, die Herausforderung der Synthese und die biomedizinischen Fragestellungen haben mich nicht mehr losgelassen – ich würde heute eher von einer großen Leidenschaft sprechen. Sehr früh in meinem Studium kam der Wunsch nach einer Spezialisierung für Organische Chemie im Allgemeinen und „Zuckerchemie“ im Speziellen. Die Diplomarbeit verfasste ich in der Arbeitsgruppe Glycogroup bei Prof. Stütz, welcher über viele Jahre mein wissenschaftlicher Mentor war. Ohne seine intensive und beispiellose Unterstützung meiner Karriere wäre ich heute wohl nicht in dieser Position. In selbstverständlicher Folge blieb ich für meine Dissertation dem Arbeitsgebiet und der Glycogroup treu. In dieser Zeit lernte ich alle schönen und manchmal auch frustrierenden Seiten der präparativen Kohlenhydratchemie kennen.

Ein Postdoc-Aufenthalt, finanziert durch ein Erwin-Schrödinger-Auslandsstipendium des FWF (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung), führte mich an die University of British Columbia nach Vancouver zu Prof. Stephen Withers, wo ich auf dem wissenschaftlich spannenden Thema „Glycosynthesen“ arbeitete. Dort war es mir möglich, mich intensiv mit der Glycobiologie zu beschäftigen. Bis heute schätzen wir die erfolgreiche Kooperation mit Prof. Withers sehr, praktisch alle Glycosidaseinhibitoren, die wir in Graz synthetisieren, schicken wir zu einem ersten „screening“ auf Glycosidaseaktivität nach Vancouver. Nach erfahrungsreichen und inspirierenden eineinhalb Jahren, zurück an der TU-Graz schien mir die Wichtigkeit dieses Arbeitsgebietes klarer denn je. Am interessantesten finde ich die biologischen bzw. medizinischen Fragestellungen, die hinter den Strukturen und deren Synthese stecken. Darauf ausgerichtet beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe mit dem Design von Kohlenhydratverbindungen und der Methodenentwicklung von effizienten und

ökonomischen Synthesestrategien der angedachten Strukturen. Seit damals befasse ich mich mit zwei Hauptthemen: Die Synthese von Fünfring-Iminozuckern, Glycosidaseinhibitoren mit einem enormen Anwendungspotential als Diagnostika und Therapeutika und die Entwicklung von eleganten und effizienten Synthesemethoden basierend auf lang bekannten Reaktionen wie zum Beispiel Amadori- und Heyns-Umlagerung oder anderen „Klassikern“ der Kohlenhydratchemie.



Eurocarb 2001: Vortrag am 11th European Carbohydrate Symposium, Lisboa, Portugal, 2001, "Exceptionally Simple Synthesis of O-Glycosylated D-Glucosamine Derivatives by Heyns Rearrangement", Chairlady Prof. Inge Lundt, Technical University of Denmark, Lyngby, Kopenhagen.

Hamburg: 1st Heyns-Lecture, "Lange unbeachtete Eleganz: Die Heyns-Umlagerung in der organischen Chemie", Festveranstaltung zu Ehren von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Kurt Heyns, Hamburg, D, 2006, Festrede, Umbenennung des Hörsaal in Kurt Heyns Hörsaal

Schlossberg: von links Prof. Arnold Stütz, Tanja Wrodnigg, Prof. Stephen Withers (Department of Chemistry, University of British Columbia, Vancouver, Canada), Prof. Carmen Ortiz Mellet (Faculty of Chemistry, University of Seville, Spain), Prof. Jose Manuel Garcia Fernandez (Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC, Sevilla, Spain), beim Besuch in Graz 2009.

Nach der Rückkehr aus Kanada erhielt ich ein Habilitationsstipendium des FWF, „Hertha-Firnberg Nachwuchsstipendium“, eine Frauenförderungsmaßnahme, welches mich erstmals mit dem Gedanken spielen ließ, eine akademische Karriere an der Universität anzustreben und an einer Habilitation zu arbeiten. Diese schloss ich im November 2006, als vierte Frau in den naturwissenschaftlichen Fächern an der TU-Graz, erfolgreich ab. In dieser Zeit synthetisierte ich Iminozuckerstrukturen dekoriert mit Fluoreszenzfarbstoffen unterschiedlichster Art, sowie mit anderen Reportergruppen. Durch strukturelle Änderungen am Molekül sollten die Inhibitoreigenschaften verbessert werden, und es ist uns gelungen eine Verbindung, deren Inhibitoraktivität im Nanomol-Bereich liegt, herzustellen. (Bis dahin waren unsere Iminozucker im Mikromol- Bereich aktiv). Ein Artikel über meine Habilitation im „Standard“, sollte eine wichtige Begegnung initiieren. Ich erhielt daraufhin einen Anruf von Eduard Paschke, Professor an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am Landeskrankenhaus Graz. Prof. Paschke war höchst interessiert an unseren Iminozuckern, da diese als Kandidaten für die Chaperontherapie von lysosomalen Speicherkrankheiten großes Potential hätten.

Pharmakologische Chaperone sind nicht-natürliche Verbindungen, welche als „Hilfstemplate“ Enzyme bei der Faltung in die biologisch aktive Konformation unterstützen können. Wenn ein Protein einer Mutation zufolge sich nicht auf natürlichem Weg in die aktive Form falten kann (Abbildung 1 Weg a) wird es von der Qualitätskontrolle der Zelle (ERAD, endoplasmic-reticulum-associated proteine degradation) erkannt und abgebaut (Abbildung 1 Weg b). Als Konsequenz dieser Säuberungsaktion der Zelle fehlt dieses Protein bzw. seine Funktion im Metabolismus. In Falle von lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) fehlen Glycosylhydrolasen, welche Glycosphingosine und -lipide in den Lysosomen abbauen. Es kommt zur Anreicherung der entsprechenden Glycoverbindungen in unterschiedlichsten Zellkompartments wie Organen, Knochen,

Knorpel, aber auch zu neuronalen Schädigungen. Heute sind ca. 50 verschiedene Krankheiten bekannt, meist benannt nach Ihrem Entdecker – Gaucher’s und Fabry’s sind die am häufigsten vorkommenden. Diese Art von Erkrankungen ist noch nicht heilbar, wohl aber gibt es mehrere Ansätze für eine Behandlung, welche jedoch lediglich die Symptome lindern können. Meist sind die Schädigungen von Organen, Knorpel oder Nerven irreversibel und führen oft schon im infantilen Alter zum Tod. Für einige Formen von LSD gibt es bis heute überhaupt keine zugelassene Behandlungsmethode, was eine große Belastung für Betroffenen aber auch deren Familien bedeutet.

Wie sooft war es der Zufall, der uns mit Prof. Paschke zusammenbrachte - eine ausgesprochen erfolgreiche Kooperation entstand. Das Design und die Synthese der Iminozyucker erfolgt in unserer Arbeitsgruppe, die biomedizinische Evaluierung an Patientenzelllinien wird von der Arbeitsgruppe von Prof. Paschke am LKH Graz durchgeführt. Schon alleine aus geographischen Gründen eine ideale Konstellation. Basierend auf den Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Studien durch die erhaltenen Ergebnisse der biologischen Untersuchungen forschen wir gemeinsam an der Verbesserung der Chaperoneigenschaften. Eine faszinierendes Forschungsthema, „Enzym-Inhibitoren“ als „Enzym-Mediatoren“ zu verwenden. Ein großes Ziel unserer Arbeitsgruppen ist es natürlich, eine Verbindung in die Klinik zu bringen.

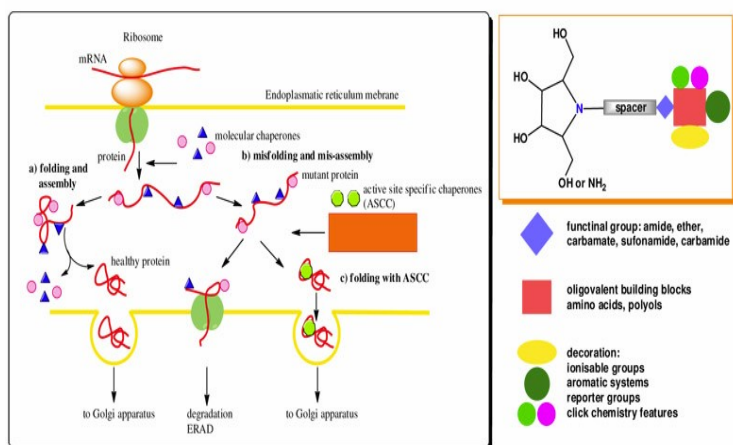


Abbildung 1:Links: Vorgeschlagener Mechanismus für die Stabilisierung von Proteinen durch pharmakologische Chaperone: a) Faltung eines intakten Proteins mit Hilfe von natürlichen molekularen Chaperonen (kleine Peptide); b) mutiertes Protein unkorrekt gefaltet wird von ERAD erkannt und abgebaut; c) Iminozyucker als pharmakologisches Chaperone dient als Templat für die aktive Form und induziert korrekte Faltung des mutierten Proteins welches im Komplex mit dem Chaperon (Iminozyucker) in die Lysosomen transportiert werden kann.

Rechts: Fünfring-Iminozyucker-Grundstruktur, diese kann durch Anbindung unterschiedlichster Gruppen über den Ringstickstoff dem Verwendungszweck entsprechend dekoriert werden.

Das zweite große Arbeitsgebiet ist die moderne Anwendung lang bekannter Reaktionen. Die Heyns-Umlagerung beispielsweise wird heute im Tonnen-Maßstab für die Synthese von *N*-Acetyllactosamin (früher 5 mg ~ ca 80 Euro) ausgehend von Lactulose basierend auf einer Methodenentwicklung unserer Arbeitsgruppe angewendet, ein schönes Beispiel für die „Wertsteigerung“ dieser Reaktion. Die Amadori-Umlagerung haben wir erfolgreich in vielen Synthesen eingesetzt und zahlreiche schöne Ergebnisse erzielt. Diese Reaktion erlaubt die Einführung eines Amins substituents am Zuckersubstrat an der Position C-1 unter gleichzeitiger Isomerisierung zur 1-Aminodesoxyketose. Das Besondere dieser Reaktion, welche nach Mario Amadori’s Arbeiten 1925 – 1931 nach ihm benannt aber bereits 1886 von Emil Fischer beobachtet wurde, ist, dass sie ohne aufwendige Schutzgruppenoperationen abläuft. Zurzeit arbeiten wir in einer Kooperation mit Prof. Thisbe Lindhorst an der Universität Kiel zusammen an der Synthese von nicht-natürlichen C-glycosidisch verknüpften Kohlenhydratbausteinen mittels Amadori-Umlagerung als Schlüsselschritt. Diese Art der Verknüpfung weist eine deutlich höhere physiologische Stabilität auf als die natürlichen *O*- und *N*-glycosidischen Strukturen die bekannterweise sehr hydrolyse-empfindlich sind. Die Amadoriprodukte werden für den Aufbau von größeren Konstrukten – sogenannte Glycocluster und –dendrimere, eingesetzt. In Kiel werden die multivalenten Glycomimetika auf ihre Inhibitoreigenschaften gegen Typ-1 Fimbrien von *E. coli* Bakterien untersucht (siehe [Woche 2](#)).

Emil Fischer postulierte 1902 in seiner Nobelpreisrede: „...and so, progressively, the veil behind which Nature has so carefully concealed her secrets is being lifted where the carbohydrates are concerned ... the elucidation of the carbohydrates seems child's play...“. Mehrere Generationen später haben wir akzeptiert, dass wir bei weitem noch nicht alle Geheimnisse der Glycochemie und Glycobiologie gelüftet haben – eine ausschlaggebende Erkenntnis, welche meine Faszination, Leidenschaft und Motivation für dieses Forschungsgebiet bestärkt.

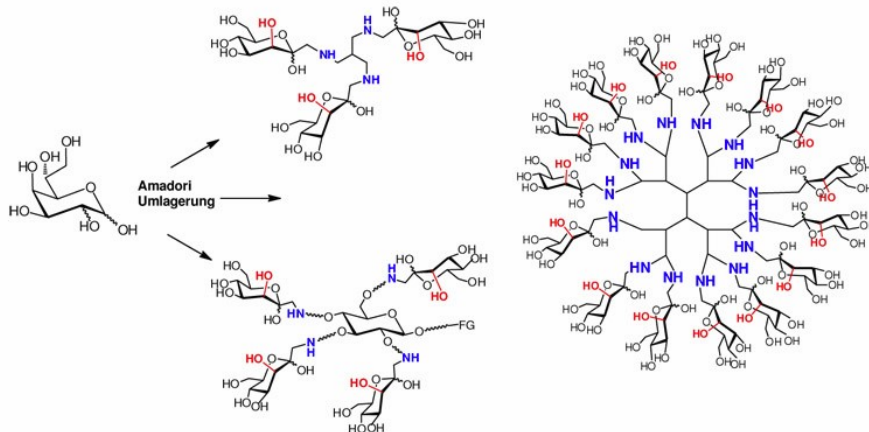


Abbildung 2: Synthesekonzept für C-glycosyl-Typ Glycocluster und -dendrimere welche Mannose-Einheiten tragen, die eine wichtige Rolle in Adhäsionsvorgängen von Bakterien spielen.

Das Reizvolle an der akademischen Karriere ist für mich die große Diversität der Tätigkeiten. In der wissenschaftlichen Forschung genieße ich die Freiheit, den eigenen Forschungsinteressen fast uneingeschränkt nachgehen zu können – ein Privileg, welches man sonst wohl nur sehr selten findet. Durch das Eingebundensein in die Hochschulpolitik besteht die Möglichkeit, aktiv wichtige Beiträge auch zum Thema Chancengleichheit einzubringen. In der Lehre ist für mich die Zusammenarbeit mit jungen Menschen spannend, dabei enthusiastische Studierende für das Forschungsgebiet zu begeistern und deren Engagement und ihre Begeisterung für die Thematik als Dank zurückzubekommen. Ein mir persönlich sehr wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang ist die Förderung von jungen talentierten Wissenschaftlerinnen in meiner Arbeitsgruppe und/oder meinem Umfeld mit dem Ziel, die eine oder andere Frau zu einer akademischen Karriere zu ermutigen.

Das Thema Chancengleichheit in der Chemie bzw. allgemein an der Hochschule beschäftigt mich auch als Stellvertretende Vorsitzende des Arbeitskreises für Gleichstellungsfragen der TU-Graz. Die immer wieder (zu Recht) umstrittene Quote ist sicherlich in keiner Art und Weise die Lösung des Problems und auf keinen Fall ein Garant für Qualität, aber (leider) ein absolut notwendiges Instrument, vor allem wenn ich meinen Blick auf die „technischen“ Fakultäten richte. Wünschenswert sind vielmehr ein längerfristiges Umdenken und das freiwillige Handeln in Richtung Chancengleichheit auf Basis der positiven Effekte eines höheren Frauenanteils in Top-Positionen zu erwirken. Gender-ausgeglichene Teams arbeiten einfach effizienter. Im Speziellen in der Chemie haben wir es mit einem interessanten Phänomen zu tun: Der Frauenanteil bei den Studierenden ist mit 45 % relativ ausgeglichen, aber ab der Dissertation und ganz besonders bei den wissenschaftlichen Positionen sinkt der weibliche Anteil dramatisch, was einen großen Verlust von Talent und einen Mangel an Diversität für die Universitäten mit sich bringt. Der Grund: Noch immer stellen Frauen mehrheitlich ihre eigene Karriere hinter die ihres Partners, das Familienmanagement und auch die Kinderbetreuung ist - bis auf einige wenige lobenswerte Ausnahmen - den Frauen vorbehalten. Wohl auch die

Unsicherheit, die einen Start in eine akademische Karriere durch meist befristete Verträge mit sich bringt, schreckt Frauen eher ab als männliche Kollegen. Nicht zuletzt sind die Überlegungen sicher auch finanzieller Natur, die Gender-Gehaltsschere wird leider auch an den Hochschulen gelebt. Erst ein nachhaltiger Paradigmenwechsel an den Universitäten zu diesen Themen wird die Situation ändern. Ein langer Weg – für den es sich aber auf alle Fälle lohnt, unermüdlich Beiträge zu leisten um in kleinen Schritten bessere Bedingungen für Frauen zu schaffen und so junge talentierte Wissenschaftlerinnen zu einer akademischen Karriere zu motivieren.



CV	Assoc.Prof. Dipl.Ing. Dr.techn. Tanja M. Wrodnigg
03.05.1970	Geboren in Klagenfurt, Österreich
10/88 – 6/95	Studium der Technischen Chemie, Technische Universität Graz
7/95 – 3/96	Diplomarbeit, Prof. Arnold Stütz, TU Graz, „Modifizierung des Glucosidaseinhibitors 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannit an Position C-1 für glycobioologische Untersuchungen“
4/96 – 1/99	Dissertation, Prof. Arnold E. Stütz, TU Graz, „Neue Anwendungen der Amadori- und Heyns-Umlagerung für die Synthese von Naturstoffanaloga und biologisch aktiven Kohlenhydraten“
6/99 – 8/03	Hertha-Firnberg-Nachwuchsstelle "Synthesis of Complex Products and Analogues: Novel Application of the Amadori- and Heyns Rearrangement" FWF, Habilitationsstipendium
10/99 – 12/99	Konsulententätigkeit bei <i>Alchemia Ltd.</i> , Brisbane, Australien
6/01 – 12/02	Postdoc, Erwin Schrödinger Auslandsstipendium an der University of British Columbia, Vancouver, Kanada mit Prof. Stephen Withers "Synthesis of Oligosaccharide Hydrolyse Inhibitors using Glycosynthases" FWF
11/06	Habilitation am Institut für Organische Chemie, TU Graz
seit 12/06	Associate Professorin für Organische Chemie an der TU Graz
9/07 – 11/07	Gastprofessur am Department of Organic Chemistry, Technical University of Denmark, Lyngby bei Prof. Inge Lundt

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Assoc.Prof.Dipl.Ing. Dr.techn. Tanja M. Wrodnigg Technische Universität Graz Institut für Organische Chemie Glycogroup Stremayrgasse 9 8010 Graz E-Mail: t.wrodnigg@tugraz.at</p>	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Wer war über viele Jahre wissenschaftlicher Mentor von Tanja M. Wrodnigg?</p>
 <p>Graz University of Technology</p>	<p>http://portal.tugraz.at/portal/page/portal/TU_Graz</p>
	<p>http://www.glycogroup.tugraz.at/</p>