

## FACTSHEET

## West-Austrian BioNMR

<b>PROJEKTTITEL</b>	<b>High-end NMR equipment for structural chemistry to explore biomolecules and interactions with small-molecule ligands</b>
<b>FÖRDERUNGSNEHMER</b>	Institut für Organische Chemie – CMBI – UIBK
<b>KONTAKT</b>	Univ. Prof. Dr. Ronald Micura +43-512-507-57710 <a href="mailto:ronald.micura@uibk.ac.at">ronald.micura@uibk.ac.at</a>

### KURZFASSUNG

Es wird NMR-Ausrüstung (700/400 MHz) für einen integrierten, NMR-basierten Ansatz im Bereich der Strukturchemie beantragt. Das Spektrometerpaket wird benötigt, um innovative Zugänge zur Untersuchung der strukturellen Dynamik von RNA und Proteinen mit niedermolekularen Liganden zu erschaffen; es ergänzt die vorhandenen Spektrometer (500/600), welche seit mehreren Jahren am Kapazitätslimit (24 h/Tag) ausgelastet sind.

Die Infrastruktur ist essentiell zur Fortführung und maximalen Steigerung der internationalen Sichtbarkeit folgender verknüpfter Forschungsfelder am Centrum Molekulare Biowissenschaften CMBI:

1. Untersuchung der Struktur/Faltung von RNA und ihrer Wechselwirkung mit niedermolekularen Verbindungen. Unter der Vielzahl von nicht-kodierenden RNAs richten wir unser Augenmerk auf kürzlich entdeckte Riboschalter und Ribozyme, die die Genregulierung durch niedermolekulare Moleküle steuern. Wir beabsichtigen, die zugrundeliegenden Mechanismen, welche komplexe dynamische Faltungsmechanismen beinhalten, via NMR aufzuklären (700). Dies umfasst auch die experimentelle Auslotung von Riboschaltern, welche als potentielle Targets für Arzneistoffe gelten, durch Ermittlung ihrer Wechselwirkung sowohl mit natürlichen als auch synthetischen Wirkstoffkandidaten (Schlüsselgruppen: Micura, Kreutz, Tollinger; Breuker, Gust, Stuppner).
2. Neue Ansätze zu RNA- und DNA-Labeling. Neuartige NMR-spektroskopische Methoden zur Untersuchung von RNA und DNA (700) erfordern Isotopenmarkierung. Es werden innovative Synthesen zu markierten Nukleosidbausteinen entwickelt (400), sowie deren gezielten Einbau in RNA und DNA durch Festphasensynthese (Kreutz, Micura).
3. Untersuchung von allergenen Proteinen und RNA-modifizierenden Enzymen (Stichwort RNA-Epigenetik). NMR-spektroskopische Methoden zur Untersuchung der intrinsischen strukturellen Dynamik dieser Moleküle und ihrer Wechselwirkung mit Liganden werden entwickelt (700). Diese werden ergänzt durch modernste FT-ICR Analysen zur Wechselwirkungen zwischen Biomolekülen und Liganden (Tollinger, Breuker; Kreutz, Micura, Gust).

4. Diversitätsorientierte Synthese neuer Liganden (400) für RNA-Riboschalter und Proteine (Cyclooxygenasen, Allergene) (Gust; Micura, Tollinger)

5. Entdeckung pflanzlicher Naturstoffe und Identifizierung neuer Kandidaten und Verbindungen (700/400) für antibakterielle Wirkstoffe gegen RNA-Zielmoleküle (Stuppner; Micura).

Der Reichtum an Informationen, welcher durch NMR-spektroskopische Methoden zugänglich gemacht werden kann, stellt eine ideale Ergänzung zu ‚statischen‘ Bildern von biomolekularen Systemen mittels röntgenkristallographischer und kryoelektronenmikroskopischer Techniken dar. NMR-Spektroskopie war in den letzten sechzig Jahren eine unentbehrliche Analysemethode im Bereich der organisch-chemischen Synthese, und steht im Begriff, die Methode der Wahl zur Untersuchung dynamischer Wechselwirkungsnetzwerke von Biomolekülen für das Verständnis in Zellen zu werden.