

Engineering of Complex Protein Sialylation in Plants

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444013>

Sialinsäuren sind weitverbreitete Modifikationen von Proteinen in Säugertierzellen. Eine Besonderheit von Sialinsäuren ist die Bildung von Polymeren bestehend aus einer unverzweigten Kette von Sialinsäuren (Polysialinsäure, PSA). Solche Polymere verleihen therapeutischen Proteinen eine erhöhte Stabilität und führen damit zu einer erheblich verbesserten Wirksamkeit. In dieser Arbeit haben wir eine Technologie entwickelt, die es erlaubt gezielt PSA Strukturen an Proteine zu heften, die rekombinant in Pflanzen produziert werden. Diese neuartige Methode beruht auf einer komplexen Veränderung der pflanzlichen Glykan-Biosynthese verbunden mit der rekombinanten Expression von tierischen Proteinen, welche die Bildung von PSA in Pflanzen ermöglichen. Besonders wichtig ist, dass gezeigt werden konnte, dass die so produzierten PSA Strukturen hochaktiv sind. Die Erkenntnisse ermöglichen das rationale Design von optimierten therapeutischen Produkten und öffnen darüber hinaus Tore zur Entwicklung neuartiger Medikamente basierend auf der Wirkung von PSA.

Diese interdisziplinäre Arbeit repräsentiert das erfolgreiche Zusammenspiel von zwei VIBT Departments (DAGZ unter der Leitung von Prof. Herta Steinkellner und dem Department für Chemie unter der Leitung von Prof. Friedrich Altmann) mit zwei immunologisch ausgerichteten Institutionen aus Deutschland (Universität Hannover, Universität Gießen).

Fördergeber: FFG (Laura Bassi Center of Expertise: PlantBioP), FWF (BioToP).

Sialic acids (Sia) are abundant terminal modifications of protein-linked glycans. A unique feature of Sia is the formation of polymers, i.e. polysialic acids (PSA). Proteins and peptides are important therapeutic agents. However, their efficacy is often compromised by their rapid clearance from the body due to proteolysis, binding to receptors and recognition by the immune system. Therefore polymers like PSA have been conjugated to therapeutic agents to reduce clearance and improve stability. However, their precise synthesis is a challenging issue. We have developed a unique technology that enables the controlled generation of PSA in *Nicotiana benthamiana*. The plant engineering approach relies on a combination of endogenous glycan deconstruction and the introduction of human sialylation capabilities. Importantly, the obtained functional activities of PSA point to novel biotherapeutic applications. This new pathway engineering approach enables experimental investigations of defined sialylation and facilitates a rational design of glycan structures with optimized biotechnological functions.

Major contributing scientists:



S. Kallolimath



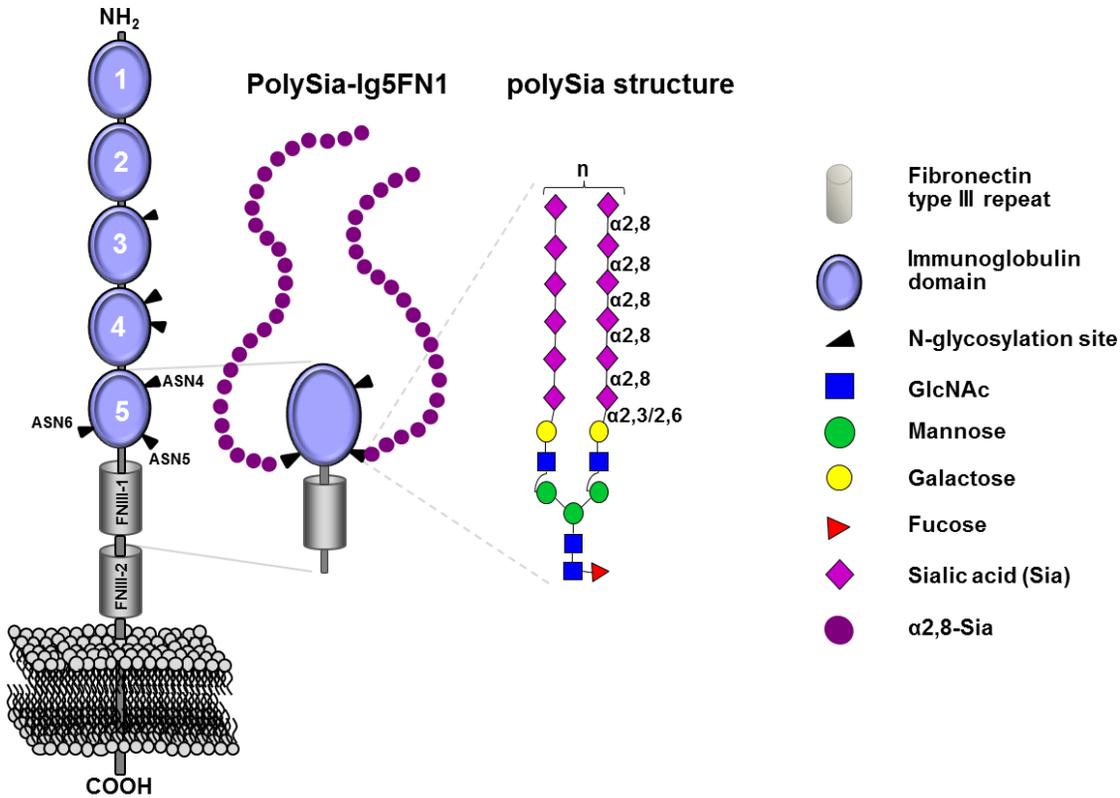
A. Castilho



H. Steinkellner

Polysialylation of Neural cell adhesion molecule: NCAM

NCAM



Engineering of complex protein sialylation in plants. Kallolimath S, Castilho A, Strasser R, Grünwald-Gruber C, Altmann F, Strubl S, Galuska CE, Zlatina K, Galuska SP, Werner S, Thiesler H, Werneburg S, Hildebrandt H, Gerardy-Schahn R, Steinkellner H.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jul 21. pii: 201604371 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444013>