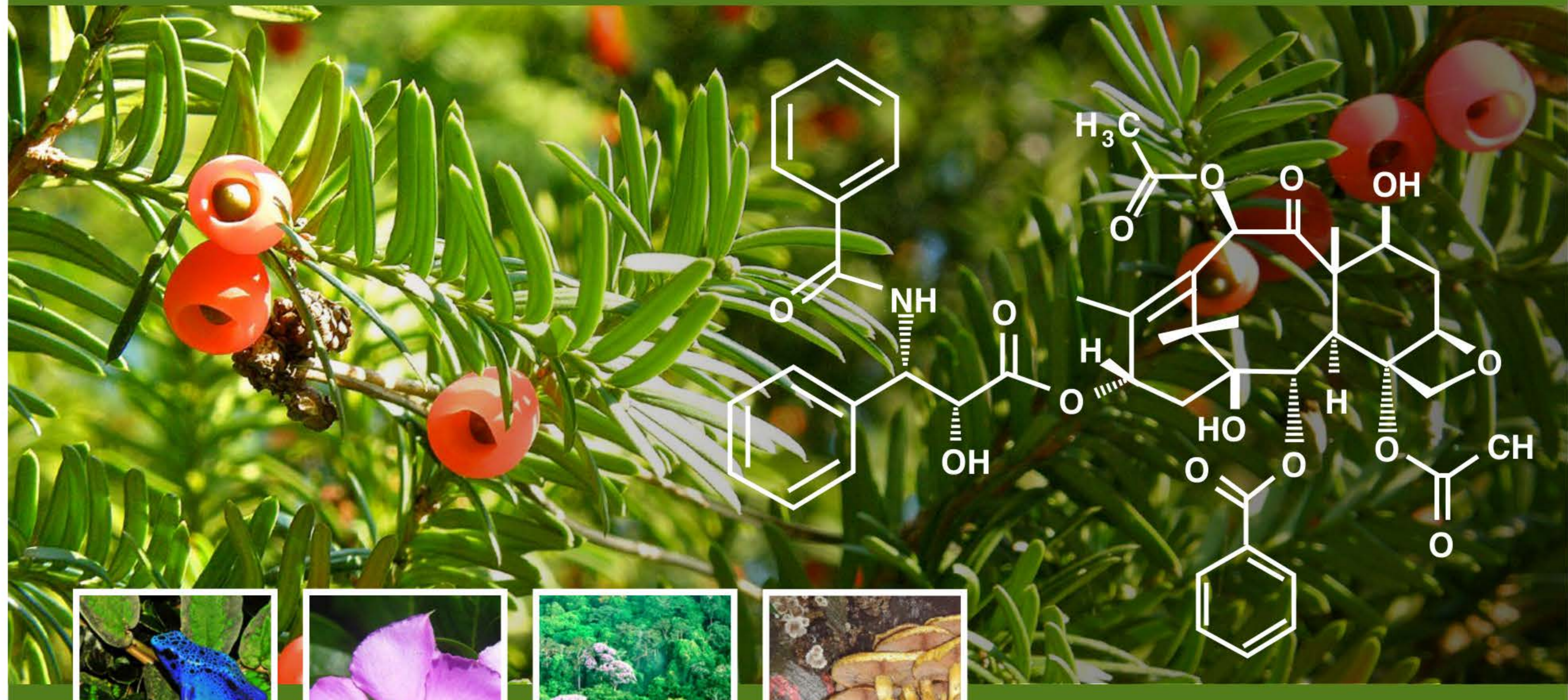


VORBILD NATUR



Navigation

Horizontale Navigation

Vertikale Navigation

zurück zur vorherigen Seite

Inhaltsverzeichnis

zur Bibliothek

Durch einmaliges Drücken des Displays erscheinen diese Funktionen.

Kapitelübersicht

Seiteninformation des jeweiligen Kapitels. In diesem Fall befinden Sie sich auf der Seite 1 von 4 Seiten.

1/4

Horizontale Navigation
Ziehen Sie von rechts nach links um zum nächsten Kapitel zu gelangen.

Vertikale Navigation:
Ziehen Sie von unten nach oben um sich innerhalb eines Kapitels vorwärts zu bewegen.

Funktionen und Interaktivität:

Durch Drücken des **Verlinkungsbuttons** gelangen sie zum jeweiligen Inhalt.

- Interne Verlinkungen
- Verlinkungen ins Web





















Durch Drücken der **Aktionsbuttons** erhalten Sie weiteren Inhalt zu den jeweiligen Begriffen.

Di dit a nullam que dessus dunt

1 Bus none non res anda

Inhaltsverzeichnis

 <p>WIRKSTOFFE AUS DER NATUR</p>	 <p>PFLANZEN- EXTRAKTE ALS ARZNEIMITTEL?!</p>	 <p>KEINE WUNDERWAFFE AUS DEM REGENWALD</p>	 <p>FASZINATION MEER</p>	 <p>PILZE - EIN REICH FÜR SICH!</p>	 <p>MYXOBAKTERIEN ALS WIRKSTOFFPRODUZENTEN</p>
 <p>INFEKTIONS- ERKRANKUNGEN - GEWINNEN MULTIRESI- ENTE ERREGER DEN ZWEIF- KAMPF GEGEN ANTIBIOTIKA?</p>	 <p>NACH DEM VORBILD DER NATUR</p>	 <p>SORBICILLACTON A - EINE CHEMISCHE SCHNITZELJAGD</p>	 <p>ARTEMISININ: MODIFIZIERTE HEFE & PHOTOCHEMIE KOPIEREN DIE NATUR</p>	 <p>VON LORELEY UND VENUSFALLEN - CHEMISCHE SIGNALE</p>	 <p>DIE SPRACHE DER BAKTERIEN - EIN INTERVIEW</p>
 <p>SMALL TALK WIE UND WARUM BAKTERIEN MITEINANDER SPRECHEN</p>	 <p>NATÜRLICH SCHMECKT'S!</p>	 <p>ABENTEUER METAGENOM NICHT-KULTIVIERTE BAKTERIEN - DIE VERSTECKTE VIelfALT</p>	 <p>LABOR DER ZUKUNFT EIN BLICK UN DAS JAHR 2030</p>	 <p>MOLEKULARES LEGO IN BODENBAKTERIEN - AUF DEM WEG ZU NEUEN WIRKSTOFFEN</p>	 <p>NATURSTOFF-CHEMIE ALS BERUF - INFORMATIONEN ZU STUDIUM UND FORSCHUNGSGRUPPEN</p>



Einleitung

„Disziplin zwischen den Disziplinen“: Ein einleitendes Gespräch

Andreas Kirschning und Stefan Pelzer stehen in vielerlei Hinsicht exemplarisch für die Naturstoff-Forschung: Der eine studierte Chemie und fand über die organische Synthese zu den Naturstoffen und ihren Produzenten, der andere ist Molekularbiologe und gelangte von der Beschäftigung mit den Mikroorganismen zu deren Produkten und ihren Anwendungsmöglichkeiten. Andreas Kirschning ist Professor an der Leibniz Universität Hannover, Stefan Pelzer leitet ein F&E-Innovationsfeld in der Industrie und beschäftigt sich unter anderem mit der Stamm- und Prozessentwicklung von Naturstoffen und deren großtechnischer Herstellung. Doch obwohl sie aus unterschiedlichen Perspektiven auf ihre „Disziplin zwischen den Disziplinen“ blicken, zeigen ihre Antworten im Gespräch doch eine erstaunliche Übereinstimmung.

Herr Kirschning, Herr Pelzer, vor 8 Jahren ist die Broschüre „Vorbild Natur“ erschienen. Was hat sich seither verändert?

Pelzer: In den letzten 8 Jahren wurden in der Biotechnologie und der Naturstoff-Forschung signifikante methodische Fortschritte er-

zielt. Beispielsweise gehörte die heutige Geschwindigkeit und die Kapazität der DNA-Sequenzierung damals noch ins Reich der Fantasie. Zusammen mit neuen Methoden der Genomeditierung und Stammentwicklung ist die neue Disziplin „synthetische Biologie“ entstanden. Mit dieser gelingt es unter anderem, pflanzliche Naturstoffe in Mikroorganismen herzustellen – nachhaltig und in größerer Menge.

Kirschning: Der Durchbruch kam vor allem durch die routinemäßige Nutzung molekularbiologischer Methoden. Chemiker stellen gerne her; aus Sicht eines Chemikers sind die neuen Techniken nicht nur beschreibend, sondern es sind ganz tolle chemische Werkzeuge, um Naturstoffe zu verändern und ihre Nutzung zu verbessern.

Man kann heute schon Bindungsstellen für Moleküle modellieren und die entsprechenden Substanzen am Computer „designen“. Brauchen wir zukünftig überhaupt noch die Naturstoff-Forschung?

Einleitung

„Disziplin zwischen den Disziplinen“: Ein einleitendes Gespräch

Kirschning: Man kann heute auch mit den besten Computern nicht so genaue Berechnungen durchführen, dass ad hoc ein optimierter Wirkstoff vorliegt wie es die Natur evolutiv über lange Zeiträume erreichte. Die Naturstoffe können allerdings nicht immer 1:1 als Medikamente eingesetzt werden, ohne daß chemisch Veränderungen an ihnen durchgeführt wurden. Sie können zum Beispiel den Magen-Darm-Trakt häufig nicht unbeschädigt passieren und sind deshalb für die orale Gabe dann ungeeignet. Aber insgesamt wurden sie im Laufe der Evolution schon ideal für ihre biologischen Targets passend entwickelt.

Pelzer: Naturstoffe sind prädestiniert für die Wechselwirkung mit zellulären Zielstrukturen. Dennoch gibt es beispielsweise zur Behandlung von Infektionen, die durch Gram-negative Erreger verursacht werden, akuten Bedarf für alternative Antibiotika, und das Thema Resistenzen ist so aktuell wie vor acht Jahren. Hier reichen derzeitige in-silico-Methoden alleine nicht aus und es erfordert neben zielgerichteten Screeningansätzen auch Möglichkeiten zur Modifikation bekannter Naturstoffe. Hier bleibt noch viel zu tun.

Wie sind Sie selbst zur Naturstoff-Forschung gekommen, und was macht für Sie den Reiz aus?

Kirschning: Ich war ursprünglich reiner Synthese-Chemiker. Letztlich waren für mich die Irseer Naturstofftage ein Wendepunkt – die Vielfalt der Disziplinen, die Experten mit unterschiedlichem Hintergrund; dadurch bin ich in die Community eingebunden worden. Der Reiz liegt für mich bis heute in der Vielfalt der Methoden und Disziplinen, mit denen wir ständig zu tun haben.

Pelzer: Ich bin Mikrobiologe und Genetiker und habe mich wissenschaftlich schon immer mit der Biosynthese von Wirkstoffen beschäftigt. Am Anfang habe ich versucht, Fragen immer aus meiner Fachperspektive zu beantworten, aber ich habe schnell festgestellt, dass einen erst die Expertise aus anderen Quellen richtig nach vorne bringt. Mich fasziniert bis heute, wie es einem einfachen Mikroorganismus gelingt, in einem wässrigen Milieu derart komplexe Verbindungen zu erzeugen. Übrigens eröffnet die mannigfaltige Wirkung von Naturstoffen auch

Einleitung

„Disziplin zwischen den Disziplinen“: Ein einleitendes Gespräch

den Blick auf viele zelluläre Vorgänge, die man damit erst richtig verstehen kann.

Wie gut ist die Naturstoff-Forschung in Deutschland aufgestellt?

Pelzer: Mir ist um den Forschungsstandort Deutschland nicht bange. Es gibt eine Vielzahl exzellenter Arbeitsgruppen, die multidisziplinär unterwegs sind. Das ist die einzige Möglichkeit, spezifische Fragen zu beantworten – nicht mehr als Biologe oder als Chemiker, sondern man muss das gesamte Repertoire der Naturwissenschaften nutzen.

Kirschning: Die Position hat sich deutlich verbessert. Wir haben auch unter den Autoren viele sehr gute jüngere Kollegen z. T. am Anfang ihrer Karriere. Im internationalen Vergleich nimmt die deutsche Naturstoff-Forschung eine Spitzenposition ein.

Und wie sieht es in der Industrie aus?

Kirschning: Da hat die Naturstoff-Forschung leider an Bedeutung verloren. Man braucht einen sehr langen Atem, der fehlt zum Teil. Dazu kommt, dass man sehr viel Know-How vorhalten muss, um von der Identifizierung einer Leitstruktur über die Analytik, die Stamm- und Prozessentwicklung bis zur Zulassung wirklich alles abdecken zu können.

Pelzer: Ich sehe auch, dass besonders die größeren Pharmaunternehmen sich etwas von der Naturstoff-Forschung entfernt haben – auch, wenn es in Einzelfällen vielleicht Anzeichen für ein Revival gibt. Das Arbeiten mit Naturstoffen ist herausfordernd - die strukturelle Komplexität der Substanzen erschwert deren Modifikation und Veränderung von fermentativen Herstellprozessen führt häufig zu einer Veränderung des Produktspektrums, was regulatorische Konsequenzen hat. Aufgrund der erforderlichen methodischen Komplexität und Dynamik ist jede industrielle F&E-Abteilung angehalten, nach außen zu schauen und mit Hochschulen und Forschungseinrichtungen zusammenarbeiten – wir können ja gar nicht alle Methoden selbst entwickeln.

Einleitung

„Disziplin zwischen den Disziplinen“: Ein einleitendes Gespräch

Was raten Sie jemandem, der vielleicht am Anfang des Studiums steht und sich mit dem Gedanken trägt, in die Naturstoff-Forschung zu gehen?

Pelzer: Man sollte sich disziplin-übergreifend orientieren. Spezialistentum zahlt sich in der Naturstoff-Forschung nicht aus. Man braucht Chemie, Biologie, Molekularbiologie, Bioinformatik und Verfahrenstechnologie zusammen. Wir stellen fest, dass wir genug Nachwuchs in den Grunddisziplinen Chemie, Medizin, Biologie finden, wir brauchen aber auch Leute, die sowohl über dieses Wissen wie über prozesstechnisches Know-How verfügen.

Kirschning: Wir bieten in Hannover Bachelor- und Master-Studiengang zu Life Sciences und Wirk- und Naturstoffchemie an, die eine entsprechend breite und fundierte Ausbildung anbieten und zukünftige Chemiker nicht nur mit Wirkstoffmechanismen, sondern auch mit Naturstoffbiosynthesen und molekularbiologische Methoden in Berührung bringen. In Deutschland existieren diverse Masterstudiengänge, die derart interdisziplinär aufgestellt sind.

Wenn heute die „Forschungs-Fee“ vorbeikäme und Ihnen einen Wunsch erfüllen würde, welche Technik würden Sie sich für die Naturstoff-Forschung wünschen?

Kirschning: Mein Traum wäre es, Biosynthesewege aus einzelnen enzymatischen Bauelementen wie aus Legosteinen zusammenzustecken und so flexibel und bedarfsgerecht unter Einbeziehung der Chemie neue Naturstoffe erzeugen zu können.

Pelzer: Durch die unzähligen Sequenzierprojekte haben wir heute unglaublich viele genetische Informationen in Datenbanken abgelegt – aber wie können wir die mit Leben erfüllen und für die Produktion nutzbar machen? Da wünscht man sich wirklich einen „Legokasten“ von Elementen vorhersagbarer Funktion, die für die nachhaltige Herstellung bekannter und modifizierter Naturstoffe eingesetzt werden können.

Andreas Kirschning und Stefan Pelzer

Autoren

Prof. Dr. Andreas Kirschning

studierte Chemie an den Universitäten in Hamburg und Southampton (UK). In Hamburg schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. E. Schaumann an und promovierte im Jahr 1989 auf dem Gebiet der Silizium-organischen Chemie. Nach einem durch die Alexander-von-Humboldt-Stiftung geförderten Post-doc-Aufenthalt unter Anleitung von Prof. Dr. H. G. Floss an der University of Washington (Seattle, USA.) wechselte er im Jahr 1991 an die Technische Universität Clausthal. Dort etablierte er eigenständige Forschungsthemen und habilitierte sich im Jahre 1996. Im Jahr 2000 wechselte er an die jetzige Wirkungsstätte, der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschungsinteressen liegen in der Naturstoffforschung, wobei neben Strukturaufklärungen vor allem Semi-, Total- und Mutasythesen von komplexen Naturstoffen bearbeitet werden. Weitere Themenfelder behandeln „intelligente“ Biopolymere für die medizinische Regenerationstherapie sowie Synthesetechnologien (u. a. Festphasen-unterstützte Synthesen, Mikroreaktionstechnik).

Einleitung



Autoren

PD Dr. Stefan Pelzer,

Jahrgang 1965, studierte von 1985 bis 1992 Biologie an der Universität Bielefeld und promovierte 1997 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen im Fach Mikrobiologie bei Prof. Wolfgang Wohlleben auf dem Gebiet der Etablierung von Wirts-Vektor-Systemen und genetischen Analyse von Glykopeptid-Antibiotika-Produzenten. Von 1997 bis 2001 leitete er an der Universität Tübingen die Arbeitsgruppe Glykopeptid-Antibiotika, in der wesentliche Erkenntnisse zur Biosynthese von Vancomycin-Antibiotika erzielt werden konnten. Auch nach dem Wechsel in die Industrie blieb er der Universität Tübingen eng verbunden und habilitierte sich dort 2007 im Fach Mikrobiologie. Von 2001 bis 2007 war er zunächst Leiter der Mikrobiologie und anschließend Leiter „Science“ des Berliner Biotechnologie Unternehmens Combinature Biopharm AG. Hier stand die Entwicklung von maßgeschneiderten Wirkstoffproduzenten im Vordergrund. Von 2008 bis 2012 war er im Bereich „Corporate Development Microbiology“ des Zwingenberger Unternehmens BRAIN AG tätig und für zahlreiche Projekte auf dem Gebiet der industriellen Biotechnologie verantwortlich. Seit 2012 ist er am Biotechnologie-Forschungsstandort Halle (Westfalen) der Evonik Industries AG tätig und verantwortet derzeit ein Portfolio von biotechnologischen Innovationsprojekten der Geschäftssparte

Einleitung



„Animal Nutrition“ der Evonik Nutrition & Care GmbH. Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die Simulierung von tierischen Gastrointestinalsystemen zur Untersuchung von Wirkmechanismen von Futtermitteladditiven, wie z.B. Probiotika und die Stamm- und Prozessoptimierung fermentativer Herstellverfahren zur großtechnischen Produktion von biotechnologischen Produkten.

WIRKSTOFFE AUS DER NATUR



Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

Die Nutzung von Wirkstoffen aus der Natur ist dem Menschen seit Jahrtausenden vertraut. Schon der prähistorische Mensch hat gelernt, nicht nur zwischen essbaren und giftigen Pflanzen zu unterscheiden, sondern sich auch die giftigen Pflanzen zu nutze zu machen. Es gibt Hinweise darauf, dass bereits in der Steinzeit Tollkirschen extrahiert wurden, um Pfeilgifte zu gewinnen. Bis in die Gegenwart hat sich die Jagd mit vergifteten Pfeilen gehalten. Dabei werden aber nicht nur Pflanzen, sondern auch Tiere als Quelle zur Gewinnung von Giften genutzt. Noch heute setzen Völker im Amazonas-Gebiet hochwirksame Froschgifte ein, um ihre Beutetiere innerhalb von Sekunden nach Eintritt des Giftes in die Blutbahn zu lähmen oder zu töten.

Auch die Heilwirkung verschiedener Pflanzen, in Europa bis ins 18. Jahrhundert hinein noch mit der Vorstellung von „Zauberkraft“ zur Austreibung von „Krankheitsdämonen“ aus dem Körper in Verbindung gebracht, ist seit langem bekannt. Schriften, die bis ins 5. Jahrtausend vor unserer Zeitrechnung zurückreichen, belegen die Nutzung einer Reihe von Pflanzen, die noch heute zur Herstellung von Naturheilmitteln Verwendung finden. Insbesondere aus China gibt es seit dem 3. Jahrtausend vor unserer Zeitrechnung ausführliche Beschreibungen von Heilmitteln nicht nur pflanzlichen, sondern auch tierischen und vereinzelt auch mineralischen Ursprungs. Ein eindrucksvolles Beispiel, mit welcher Gründlichkeit, Sachlichkeit und Klarheit schon früh Wirkungen von Pflanzenextrakten dokumentiert wurden, ist der aus der Zeit um 1550 vor Christus aus dem alten Ägypten überlieferte Papyrus Ebers. In dieser umfang-

reichen Schriftrolle zur Arzneimittellehre, die Georg Ebers 1873 in Luxor für das Leipziger Museum erworben hat und die noch heute in der Universitätsbibliothek Leipzig zu finden ist, werden für eine Vielzahl von Pflanzen Anwendung und Dosierung genau beschrieben. Damals war beispielsweise schon die Wirkung von herzaktiven Fingerhut-Glykosiden bekannt. Dabei handelt es sich um Pflanzenwirkstoffe, die auch in der modernen Medizin noch unverzichtbar sind. Aber nicht nur die alten chinesischen und ägyptischen Kulturen kannten die Kraft der Naturstoffe; auch in Europa wusste man schon früh mit Heilkräutern und Pflanzengiften umzugehen.

In Athen wurde 399 vor Christus Sokrates als Jugendverderber, der die Götter des Staates anzweifelte, zum Tode durch den Schierlingsbecher verurteilt. Der ihm verabreichte Schierlingstrunk enthielt –

Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte



Auszug aus der um 1550 vor Christus in Ägypten entstandenen Schriftrolle Papyrus Ebers, die heute noch in der Universitätsbibliothek Leipzig zu finden ist.

wie wir heute wissen – das aus der Schierlingspflanze extrahierte Gift Coniin, ein **1 Alkaloid**, das durch Atemlähmung zum Tode führt. Ebenfalls schon im Griechenland der Antike wurde die Weidenrinde zur Schmerzlinderung und zur Fiebersenkung verwendet. Schwangeren wurde geraten, durch Kauen dieser Rinde die Wehenschmerzen zu reduzieren. Vom aktiven Inhaltsstoff der Weidenrinde leitet sich das erfolgreichste Medikament aller Zeiten, das Aspirin® ab, dessen Siegeszug als Reizstoff aber erst 1899 begann.

Aspirin® – vom der Naturheilkunde zur analytischen und synthetischen Naturstoffchemie

1 Alkaloid

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Aspirin® – vom der Naturheilkunde zur analytischen und synthetischen Naturstoffchemie

Die Weidenrinde (Cortex Salicis) hatte schon über viele Jahrhunderte große Bedeutung als Naturheilmittel, bevor im 19. Jahrhundert die Wirksubstanzen isoliert, in ihren chemischen Strukturen als Derivate der Salicylsäure bestimmt und chemisch modifiziert wurden. Die Synthese der Salicylsäure gelang erstmals Hermann Kolbe, Professor für Chemie in Marburg. Die industrielle Produktion in einer Fabrik in Dresden folgte schnell, und schon bald war die Wirksamkeit der Salicylsäure gegen fiebrige Erkältungen unbestritten. Dem Durchbruch zum viel verwendeten Arzneimittel standen jedoch starke Magenreizungen als Nebenwirkung entgegen. Es wurden daher eine Vielzahl von Versuchen unternommen, die Eigenschaften der Salicylsäure durch chemische

- 1 **Derivatisierung** abzuwandeln, um ein verträglicheres Medikament zu erhalten. Die Versuche führten lange nicht

zum Erfolg, und es geschah dann im Oktober 1897 eher zufällig, dass der junge Chemiker Felix Hoffmann in den Laboratorien von Bayer Acetylsalicylsäure, ein in der Literatur bereits beschriebenes Derivat, nach leicht verbessertem Verfahren nochmals synthetisierte. Das Interesse an der Substanzklasse hatte zu dem Zeitpunkt bei Bayer schon merklich nachgelassen, so dass erst Selbstversuche der Chemiker den Entwicklungsprozess wieder in Gang setzen konnten mit dem Erfolg, dass die Acetylsalicylsäure schon 1899 als Aspirin® auf den Markt kam. Auch heute noch wird Aspirin® im gewaltigen Maßstab von 50.000 Tonnen pro Jahr hergestellt. Aber selbst nach mehr als einem Jahrhundert der weltweiten Anwendung ist der Wirkmechanismus dieses Naturstoff-Derivats noch nicht vollständig geklärt

1 Derivatisierung

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Derivatisierung

Umwandlung einer chemischen Substanz in ein Derivat, das heißt, es wird z.B. eine funktionelle Gruppe eingeführt oder entfernt



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Alkaloide

Vornehmlich in Pflanzen auftretende basische Naturstoffe, die ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoffatome enthalten



Jacques-Louis David: Der Tod des Sokrates (1787)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Besonders bemerkenswert erscheint selbst heute noch, wie genau die Benediktinermönche den Schlafmohn *Papaver somniferum* zu dosieren wussten. Sie haben ihn nicht nur zur Schmerzbekämpfung, sondern auch zur Narkotisierung eingesetzt. Von den ersten Anwendungen des Schlafmohns bis zur Reindarstellung des Morphins, dem Hauptwirkprinzip, verstrichen mehrere Jahrhunderte. Erst 1806 konnte der Paderborner Apotheker Friedrich Sertürner als Erster reines Morphin, benannt nach Morpheus, dem griechischen Gott des Schlafs, verfügbar machen. Weitere 20 Jahre vergingen, bis die Produktion von Morphin für den allgemeinen Gebrauch als Arzneimittel von dem Apotheker Heinrich Emanuel Merck in Darmstadt aufgenommen wurde und er so den Grundstein für ein weltweit erfolgreiches Pharmaunternehmen legen konnte. Er gab als erster Hersteller seinem Produkt eine Reinheitsgarantie und setzte damit neue Normen für Arzneimittel.

Eine ähnlich lange Entwicklungsgeschichte hat auch das noch heute verwendete Malariamittel Chinin. Zur Behandlung dieser Krankheit wurde im europäischen Kulturraum erstmals im 17. Jahrhundert die Rinde des peruanischen Cinchona-Baums genutzt. Es dauerte aber fast noch 200 Jahre, bis daraus das Chinin als Wirkprinzip in reiner Form isoliert werden konnte.



Im Milchsafte des Schlafmohns sind neben Morphin und Codein 40 verschiedene Alkaloide enthalten, von denen einige als Arzneimittel eingesetzt werden.

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

In dem Maße, wie sich die Chemie des beginnenden 19. Jahrhunderts analytische Methoden erschloss, wurde es nicht nur möglich, die Reinheit von Pflanzeninhaltsstoffen, sondern zunehmend auch strukturelle Eigenschaften zu bestimmen. Es zeigte sich mit der Isolierung und Reindarstellung der ersten Pflanzenwirkstoffe allerdings schnell, dass die Aufklärung der chemischen Strukturen eine gewaltige neue Herausforderung war, die bis heute nicht an Aktualität verloren hat und die die Naturstoff-Chemiker immer wieder vor neue faszinierende Aufgaben stellt. Die molekularen Strukturen der Wirkprinzipien, die die Natur im Laufe der Evolution als Antwort auf die verschiedensten Herausforderungen in unvergleichlicher Vielfalt und Komplexität hervorgebracht hat, sind auch heute noch nicht immer mit Routinemethoden zu lösen. Dies macht verständlich, warum sich die Strukturaufklärung einzelner Naturstoffe im 19. und beginnenden 20. Jahrhundert über viele Jahrzehnte hinziehen konnte und nicht frei von Irrtümern war. So konnte beispielsweise die korrekte Struktur des Morphins erst 120 Jahre nach der ersten Reindarstellung des komplexen Alkaloids publiziert werden (siehe → „[Sorbicillacton A - eine chemische Schnitzeljagd](#)“).

Im 19. Jahrhundert wurden auch die ersten Versuche der Chemiker veröffentlicht, Wirkstoffe aus der Natur im Labor nachzubauen und abzuwandeln. Den Startschuss dazu lieferte Friedrich Wöhler, der 1828 das Dogma gebrochen hat, dass organischen Stoffen eine „Lebenskraft“ innewohne. Bis dahin wurde angenommen, dass der Mensch keine Stoffe der belebten Natur herstellen kann. Wöhler stellte aber mit der einfachen Verbindung Harnstoff erstmals einen Naturstoff synthetisch her. Danach erlebte die organische Synthesechemie ihren Aufschwung.



Friedrich Wöhler (1800-1882), einer der bedeutendsten deutschen Chemiker und Vater der Naturstoff-Synthese.

Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

Europa war Vorreiter für den Aufbau einer chemischen Industrie, deren Ausgangspunkt die Herstellung von preiswerteren und lichtstabileren Produkten als Ersatz für die bis dahin vornehmlich aus Pflanzen gewonnenen natürlichen Farbstoffe war. Schon sehr bald suchte man nach Möglichkeiten, Abfall- und Nebenkomponenten der Farbenproduktion zu verwerten, um so für die jungen Unternehmen zusätzliche Erträge erwirtschaften zu können. So lag es nahe, nach neuen Arzneimitteln zu suchen. Insbesondere Wirkstoffe zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung waren zunächst Ziel der Bemühungen. Mit Antipyrin® konnten die Farbwerke Hoechst 1884 das erste synthetische Schmerzmittel auf den Markt bringen, ohne jedoch die chemische Struktur genau zu kennen. Ein Schüler von Emil Fischer, Ludwig Knorr, synthetisierte Antipyrin® erstmals 1883 - nur ein Jahr zuvor. Knorr bemühte sich als angehender Hochschullehrer vorwiegend um akademische Anerkennung und war nur schwer davon zu überzeugen, dass vor einer Veröffentlichung seiner Ergebnisse die Absicherung der kommerziellen Interessen eines Industriepartners durch eine Patentanmeldung stehen sollte. Da Knorr, später Professor in Jena, von den Farbwerken Hoechst großzügig honoriert wurde, dürfte ihm seine Entscheidung, Hoechst zu unterstützen, im Nachhinein nicht Leid getan haben.

1888 konnte Bayer, der weltweit größte Konkurrent von Hoechst, mit Phenacetin erstmals ein Medikament auf den Markt bringen, das von der Entdeckung über die pharmakologischen Prüfungen bis zur verfahrenstechnischen Bearbeitung in einem Industrieunternehmen entwickelt wurde. Für die Wirkstoffforschung bei Bayer war dies nur der erste in einer langen Reihe von Erfolgen.

Hinter vielen wirtschaftlich erfolgreichen Entwicklungen stehen zunächst die zufällige Beobachtung und dann die gezielte Hinterfragung der Zusammenhänge, die uns die Natur offenbart. So bemerkte der britische Bakteriologe Alexander Fleming 1928, dass eine Schimmelpilz-Kolonie (*Penicillium notatum*) das Wachstum von **1 Bakterien** hemmt, die lebensbedrohliche Infektionen auslösen können. Konsequente Suche nach dem dahinter stehenden Wirkprinzip führte zur Isolierung und Strukturaufklärung von Penicillin, dem ersten **2 Antibiotikum**. In den 40er Jahren des letzten Jahr-

Die Geburtsstunde der Naturstoff-Synthese

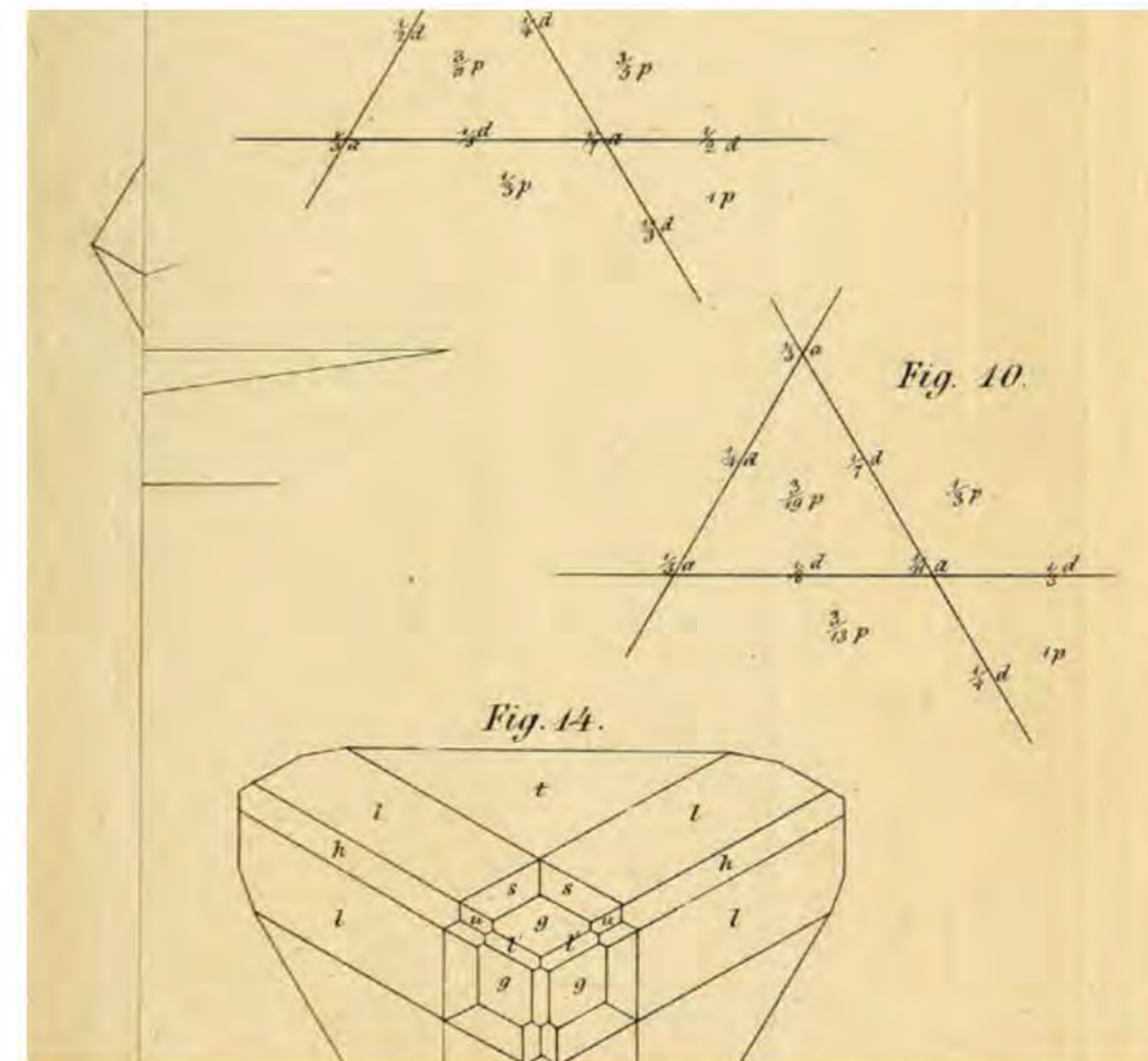
1 Bakterien

2 Antibiotikum

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Die Geburtsstunde der Naturstoff-Synthese

Wöhler 1828 an Berzelius: „...ich kann, so zu sagen, mein chemisches Wasser nicht halten und muß Ihnen sagen, dass ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Thier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben. Das cyansaure Ammoniak ist Harnstoff. ... Diese künstliche Bildung von Harnstoff, kann man sie als ein Beispiel von Bildung einer organischen Substanz aus unorganischen Stoffen betrachten? Es ist auffallend, dass man zur Hervorbringung von Cyansäure (und auch von Ammoniak) immer doch ursprünglich eine organische Substanz haben muss, und ein Naturphilosoph würde sagen, dass sowohl aus der thierischen Kohle, als auch aus den daraus gebildeten Cyanverbindungen, das Organische noch nicht verschwunden, und daher immer noch ein organischer Körper daraus wieder hervorgegangen ist.“

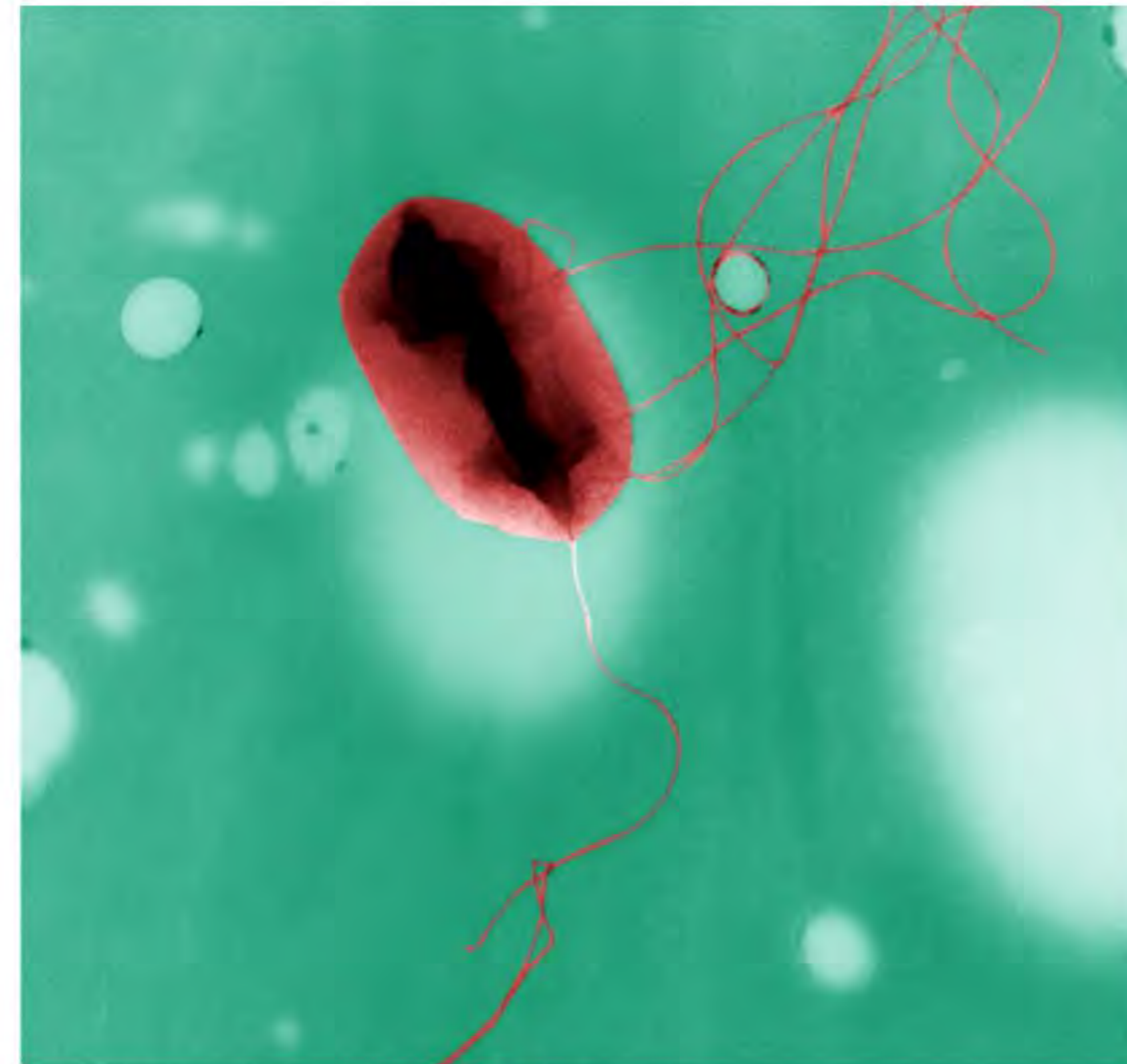


Friedrich Wöhler: „Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs“ (1828)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Bakterien

Mikroskopisch kleine, meist einzellige Organismen,
die keinen echten Zellkern besitzen



Escherichia coli O157:H7, Zelle mit Flagellen



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Antibiotika (pl.)

Verbindungen, meist mikrobiellen Ursprungs, die in der Lage sind Bakterien abzutöten (bakterizid) oder deren Vermehrung zu verhindern (bakteriostatisch)

Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

hunderts begann mit dessen Entwicklung und klinischer Nutzung, die durch die vielen Verletzten des Zweiten Weltkrieges nachhaltig beschleunigt wurde, eine neue Epoche der Naturstoff-Forschung mit umwälzenden Auswirkungen auf die industrielle Pharmaforschung. Mit Penicillin konnten erstmals schwere, oft tödlich verlaufende bakterielle Infektionen geheilt werden. Penicillin wird heute industriell in 100 m³ großen Bioreaktoren (Fermentern) unter sterilen Bedingungen durch Kultivierung von Penicillium-Stämmen in Ausbeuten von ca. 80g pro Liter hergestellt. Es ist der erste therapeutisch genutzte Wirkstoff aus einem Mikroorganismus. Seine Entdeckung gab Anlass zu einer bis heute währenden Suche nach neuen antibakteriell wirksamen Naturstoffen aus Mikroorganismen, die helfen sollen, immer wieder aufs Neue auftretende Resistenzen von pathogenen Bakterien zu überwinden. Bis heute gehören die **1 β-Lactam-Antibiotika**, die alle das zentrale Strukturelement des Penicillins tragen, zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln auf Basis von Naturstoffen → (siehe „Infektionen - die unterschätzte Gefahr“).

Auch als Antimykotika zur Bekämpfung von Pilzinfektionen und als Krebstherapeutika erlangten zellwachstumshemmende **2 Sekundärstoffe** aus Mikroorganismen schnell große wissen-

schaftliche und wirtschaftliche Bedeutung. Die Hypothese wurde geprägt, dass Mikroorganismen sich durch die Bildung von derartigen aktiven Stoffen einen Wachstumsvorteil in ihrem natürlichen **3 Habitat** verschaffen. Dabei wurde lange übersehen, dass Mikroorganismen darüber hinaus eine Vielzahl von neuen potenziellen Medikamenten bilden können, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit wachstumshemmenden Wirkungen stehen. Insbesondere **4 Actinomyceten** und **5 Pilze** haben sich, im Labor in Kultur genommen, als Meister in der Synthese von hochaktiven, strukturell zum Teil äußerst komplexen Wirkstoffen erwiesen, von denen es insgesamt mehr als 25.000 gibt.

Naturstoffe aus Pilzen können die Organabstoßung verhindern.

1 β-Lactam-Antibiotika

4 Actinomyceten

2 Sekundärstoffe

5 Pilze

3 Habitat

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

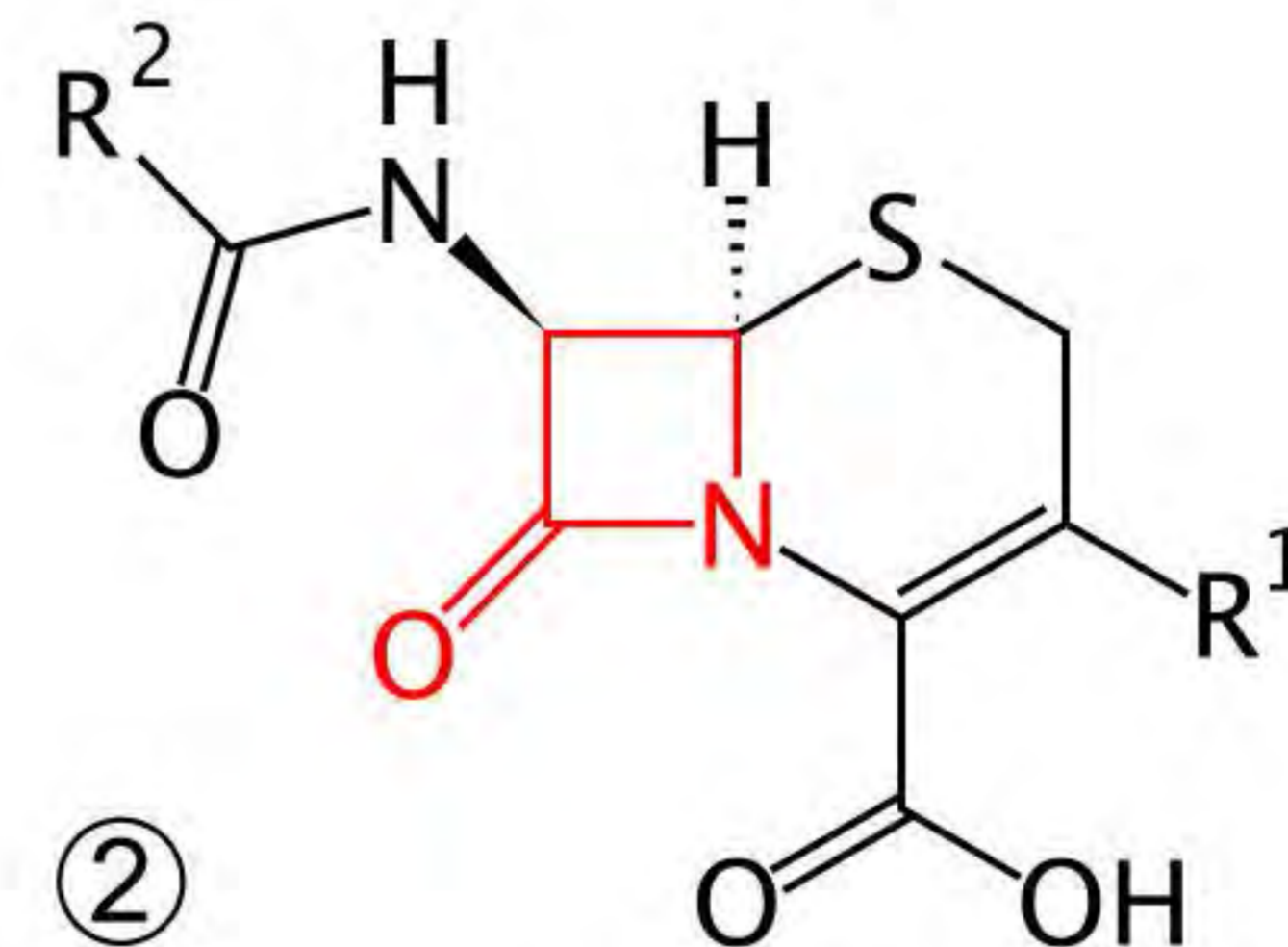
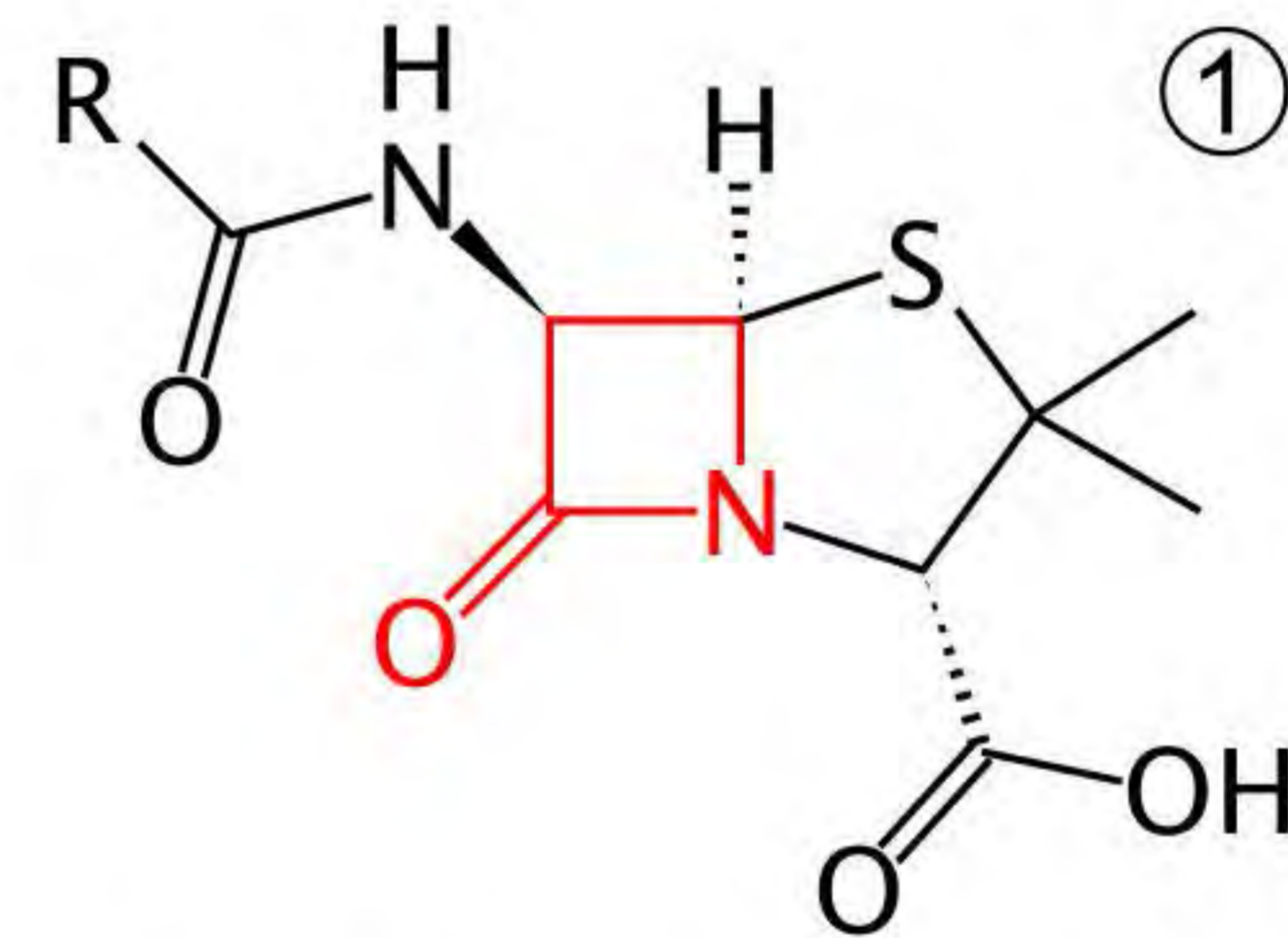
Naturstoffe aus Pilzen können die Organabstoßung verhindern.

Cyclosporin A wurde von der Schweizer Pharmafirma Sandoz zunächst als antimykotisch wirkender Naturstoff aus einer Pilz-Kultur isoliert und identifiziert. Die Verbindung erwies sich dann im Laufe der vertieften biologischen Prüfung in Tierversuchen als immunsuppressiv. Nur sieben Jahre nach der Erstbeschreibung wurde es als Sandimmun® 1983 als erstes wirksames Immunsuppressivum bei Organtransplantationen auf den Markt gebracht. Zum ersten Mal gelang es, die zur Gewebeabstossung führende Immunantwort zu unterdrücken, ohne gleichzeitig die Abwehr von bakteriellen Infektionen entscheidend einzuschränken. Allerdings bleiben Transplantationspatienten ihr ganzes weiteres Leben lang von Sandimmun® abhängig (siehe „Pilze, ein Reich für sich“)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

β -Lactam-Antibiotika

Verbindungsklasse mit charakteristischem Strukturelement, die die Bakterienzellwandbildung inhibieren



Grundstruktur der Penicilline (oben) und Cephalosporine (unten). Der β -Lactamring ist rot markiert.

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Sekundärstoffe / -metabolite

Produkte von lebenden Zellen, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus zwar entbehrlich sind, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben essentiell sind (z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Habitat

Räumlich abgrenzbarer Teilbereich eines Biotops, Lebensraum einer Art



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Actinomyceten

Gram-positive, oft filamentöse (fädige) Bakterien, die ein Mycel ähnlich dem der Pilze bilden. Sie stellen einen wesentlichen Bestandteil der Bodenmikroflora dar und besitzen herausragende Eigenschaften im Hinblick auf die Bildung von biologisch aktiven Naturstoffen

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Pilze (Fungi)

Eukaryonten, die neben den Tieren, Pflanzen und Protisten ein eigenes Reich darstellen. Sie besitzen einen echten Zellkern und ein Cytoskelett; ihre Vermehrung und Ausbreitung erfolgt geschlechtlich durch Sporen und/oder ungeschlechtlich bzw. vegetativ durch Ausbreitung von Mycelien

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

8/13

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte



Im Fermenter können Wirkstoffe unter kontrollierten Bedingungen produziert werden

Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

Die Bearbeitung von Wirkstoffen aus Mikroorganismen lässt sich seit der Entdeckung des Penicillins als Erfolgsgeschichte schreiben. Wesentlichen Anteil daran hatten und haben die Methoden zur Strukturaufklärung, die in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts enorm verbessert wurden. So können heute mit modernen spektroskopischen Techniken selbst von komplexen Naturstoffen Mikrogramm-Mengen ausreichend sein, um die chemische Struktur in kurzer Zeit aufzuklären. Darüber hinaus haben Naturstoff-Chemiker immer weiter verfeinerte Methoden entwickelt, so dass auch anspruchsvolle Moleküle gezielt synthetisiert oder modifiziert werden können. So lassen sich in Kombination mit anwendungsnahen biologischen Testsystemen, die nur wenig Substanzmenge benötigen, in relativ kurzer Zeit die für eine **1 klinische Entwicklung** besten Kandidaten herausfiltern.

Obwohl die Pflanzen mit mehr als 120.000 beschriebenen Naturstoffen nach wie vor weit vor den **2 Mikroorganismen** liegen, sind sie Mitte des 20. Jahrhunderts als Quelle für neue Arzneimittel gegenüber Medikamenten aus Mikroorganismen-Kulturen in den Hintergrund gerückt. Nach wie vor haben Pflanzenextrakte als Phytopharmaka, bestehend aus Naturstoff-Gemischen, ih-

ren festen Platz (siehe → „Pflanzenextrakte als Arzneimittel“). Neue patentgeschützte Wirkstoffe fanden aber nicht ihren Weg auf den Markt. Dieses Bild begann sich 1987 mit der Einführung von **3 Artemisinin** gegen Malaria zu ändern. Es folgten mit **4 Taxol® und Taxotère®** zwei heute unverzichtbare Krebs-therapeutika, die insbesondere gegen Mammakarzinome eingesetzt werden. Ebenfalls zum Fortschritt in der Chemotherapie von Tumoren tragen Derivate des Naturstoffs **5 Camptothecin** bei. Durch chemische Modifizierung des Grundgerüsts konnte durch bessere Lösungseigenschaften die biologische Wirksamkeit erheblich gesteigert werden (siehe → „Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald“). Mit der Erschließung mariner Lebensräume zeichnet sich seit Ende

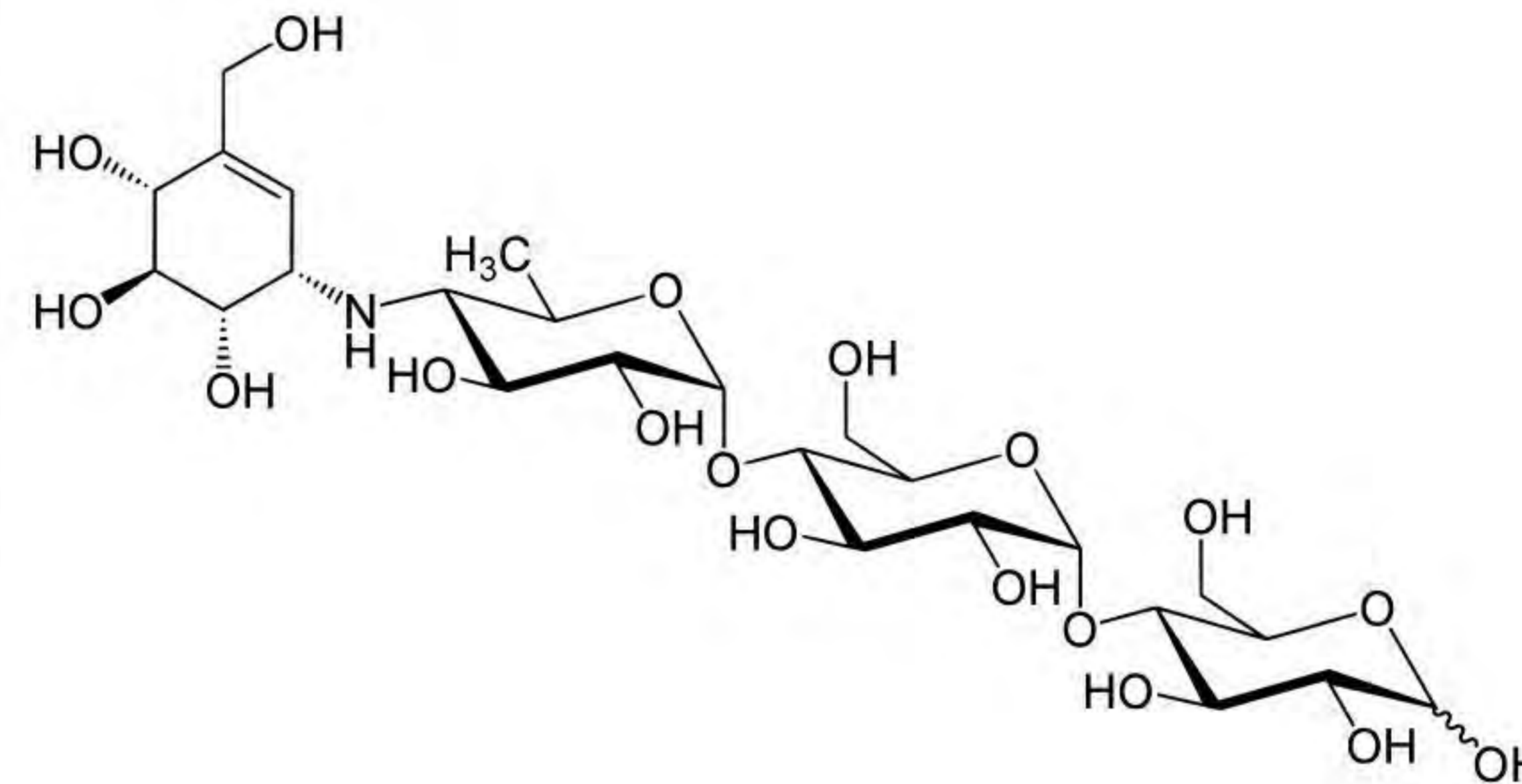
Acarbose - Ein Zucker gegen die Zuckerkrankheit

- 1** Klinische Entwicklung
- 2** Mikroorganismen
- 3** Artemisinin
- 4** Taxol® und Taxotère®
- 5** Camptothecin

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Acarbose - Ein Zucker gegen die Zuckerkrankheit

Eine weitere Zivilisationskrankheit mit dramatisch steigenden Neuerkrankungen ist der Diabetes mellitus, gegen den der Naturstoff Acarbose, isoliert aus Kulturen eines Actinomyceten-Stamms, eingesetzt wird. Acarbose, selbst ein aus vier Zuckerbausteinen bestehendes Arzneimittel von Bayer, hemmt den Abbau von Kohlenhydraten im Darm und trägt so zur Senkung des Glukosespiegels im Blut bei



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Klinische Entwicklung

Prozess, in dem ein Wirkstoff zur Anwendung im Menschen entwickelt wird, nachdem er in Tierversuchen auf eventuelle toxikologische Risiken überprüft wurde (präklinische Entwicklung). Sie umfasst zunächst kontrollierte Versuche an Probanden, in denen die Verträglichkeit eines Wirkstoffs untersucht wird, bevor breiter angelegte Arzneimittelstudien durchgeführt werden können

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Mikroorganismus

Mikroskopisch kleine, oft einzellige Lebewesen mit eigenständigem Stoffwechsel



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Artemisinin (auch Qinghaosu)

Sekundärer Pflanzenstoff aus der Strukturklasse der Sesquiterpene, der in den Blättern und Blüten des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) vorkommt. Artemisinin und bestimmte Derivate werden zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Stämmen von *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, eingesetzt (siehe

→ „Artemisinin Modifizierte-Hefe“)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Taxol® und Taxotère®

Verbindung aus der Pazifischen Eibe, die als Arzneistoff zur Inhibierung von Tumorwachstum erfolgreich eingesetzt wird

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Camptothecin

Verbindung aus der Rinde des in China vorkommenden Baumes *Camptotheca acuminata*, die krebshemmende Wirkung zeigt



Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

des letzten Jahrhunderts eine neue Quelle für hochwirksame Arzneimittel insbesondere gegen Krebserkrankungen ab. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem aus **1 Schwämmen** und anderen wirbellosen Tieren eine reiche Vielfalt an strukturell völlig neuartigen Wirkstoffen isoliert werden kann. Der Zugang zu Mengen, wie sie für die Medikamenten-Entwicklung erforderlich sind, ist aber ein derzeit noch weitgehend ungelöstes Problem. Trotzdem haben schon einige marine Naturstoffe den Weg in die klinische Entwicklung gefunden (siehe **→ „Faszination Meer“**).

Über die oft verschreibungspflichtigen Arzneimittel hinaus zeichnet sich seit einiger Zeit ein neues Arbeitsgebiet für die wirkstofforientierte Naturstoff-Forschung ab. Es wird immer mehr über die gesundheitsfördernde Wirkung von Inhaltsstoffen unserer pflanzlichen und tierischen Nahrung bekannt. Um sich diese Eigenschaften in alltäglichen Lebensmitteln zu Nutze zu machen, werden immer mehr funktionelle Lebensmittel (Functional Food) und Nahrungsergänzungsmittel entwickelt. Mit Marktprodukten wie Brot, dem **2 Omega-3-Fettsäuren** zugesetzt sind, und Margarine mit **3 Phytosterolen** soll das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen herabgesetzt werden. Auch Getreideriegel angerei-

chert mit Vitamin D und Mineralstoffen zur Gesunderhaltung der Knochenmasse gibt es schon im Supermarkt zu kaufen (siehe auch **4 → „Natürlich schmeckt's“**).

Aber nicht nur der Pharma- und Lebensmittelmarkt profitiert von den neuen Möglichkeiten der Naturstoff-Chemie. Auch im Pflanzenschutz gibt es bahnbrechende Fortschritte. So hat das Strobilurin A, von deutschen Forschern aus einem weit verbreitet vorkommenden höheren Pilz isoliert und beschrieben, als Leitbild zur Synthese einer völlig neuen Generation von Fungiziden für den Pflanzenschutz geführt (siehe **→ „Pilze, ein Reich für sich“**). Im Gegensatz zu älteren Produkten sind sie ökologisch hervorragend verträglich und zeigen auch keine Warmblüttoxizität. Die

Mit Schimmelpilzen gegen zu viel Cholesterin

1 Schwämme

3 Phytosterole

2 Omega-3-Fettsäuren

4 Funktionelle Lebensmittel (Functional Food)

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Mit Schimmelpilzen gegen zu viel Cholesterin

Aus Schimmelpilzen wie Aspergillen und Penicillien wurden eine Reihe von strukturell eng verwandten Naturstoffen isoliert, die die Biosynthese des Cholesterins zu hemmen vermögen und so zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut beitragen können. Unter dem Namen Statine sind inzwischen neben dem Naturstoff Lovastatin eine ganze Reihe von halb- und vollsynthetisch hergestellten Nachfolgeprodukten auf den noch immer weiter steigenden Markt für Lipidsenker zur Vorbeugung vor koronaren Herzerkrankungen gekommen



Viele filamentöse Pilze (Schimmelpilze) produzieren wichtige Wirkstoffe, wie z.B. Penicillin.

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Schwämme

(Phylum Porifera, Porenträger)

Frühe Entwicklungsform der Vielzeller. Schwämme bilden einen Tierstamm innerhalb der Abteilung der Gewebelosen. Sie leben allesamt im Wasser und kommen in allen Meeresgewässern der Erde vor. Nur wenige Arten leben im Süßwasser

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Omega-3-Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die für den Menschen essentiell sind und über die Nahrung aufgenommen werden müssen.



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Phytosterole

In höheren Pflanzen vorkommende Verbindungen mit einem Steroid-Grundgerüst



Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte

Funktionelle Lebensmittel (Functional Food)

Lebensmittel oder Bestandteile eines Lebensmittels, denen über die Zufuhr von Nährstoffen hinaus ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen wird, der in der Steigerung des Wohlbefindens und dem Erhalt der Gesundheit liegt



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

11/13

Wirkstoffe aus der Natur — eine unendliche Geschichte



Schwämme sind eine reiche Quelle für Wirkstoffe.

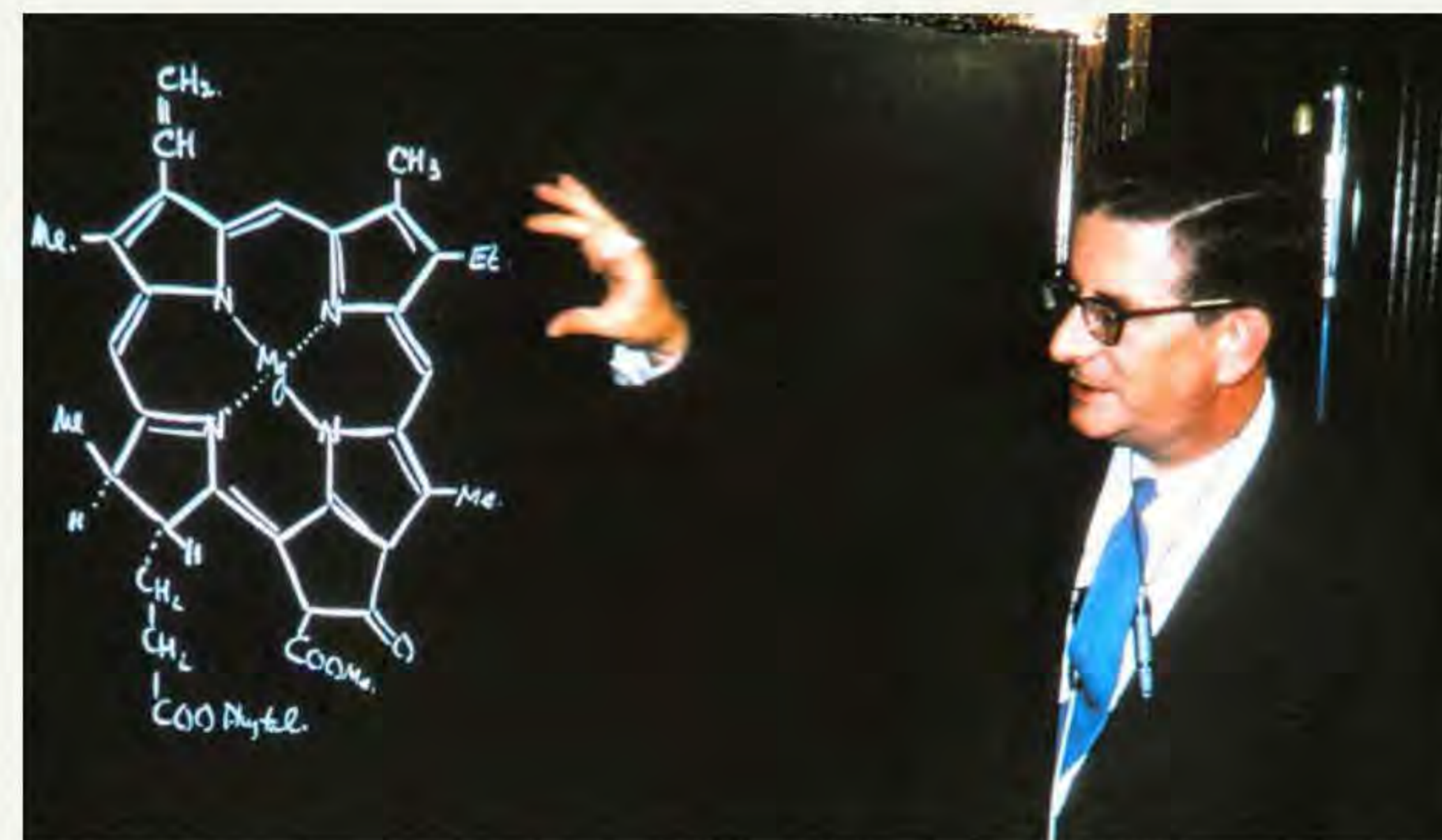
Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

darauf basierenden Entwicklungen der BASF wurden 2005 für den Zukunftspreis des deutschen Bundespräsidenten vorgeschlagen. Nicht nur wirtschaftlich, auch wissenschaftlich gesehen hat die Naturstoff-Forschung in den letzten hundert Jahren Herausragendes geleistet, und Naturstoff-Chemiker sind dafür mehrmals mit dem Nobelpreis belohnt worden. Einer von ihnen ist der US-Amerikaner Robert Burns Woodward, der 1965 diese Auszeichnung erhielt. Er hat sich zum Beispiel der Herausforderung einer Totalsynthese von Vitamin B₁₂ gestellt. Nach fast 15 Jahren und mit einem Team von insgesamt über 100 Wissenschaftlern gelang 1971 der erfolgreiche Abschluss der Arbeiten, die noch heute einen Meilenstein in der Naturstoff-Synthese markieren.

Die methodischen Fortschritte erlauben zunehmend auch Untersuchungen zur Funktion von Naturstoffen in ihrem natürlichen ökologischen Umfeld. Zum Beispiel wurden in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts die in nur äußerst geringen Mengen vorhandenen Lockstoffe von Insekten – die Pheromone – zugänglich. Als Pionierarbeiten gelten hier die Untersuchungen von Adolf Butenandt. Er konnte 1959 nach jahrzehntelangen Forschungen das Pheromon des Seidenspinners, das Bombykol, beschreiben. Er belegte damit, dass Lebewesen auch eine Sprache entwickelt haben, die

nicht auf Lauten, sondern auf Signaturen von chemischen Signalen besteht. Die Zukunft dieses Arbeitsgebietes, für das der Begriff Chemische Ökologie geprägt wurde, liegt insbesondere auch in der Kombination chemischer und physikochemischer mit neuen molekularbiologischen und gentechnischen Methoden → (siehe „Von Loreley und Venusfallen“).

Georg Pohnert



Robert B. Woodward Harvard University, Cambridge (Mass.), 1965

Autoren

Prof. Dr. Georg Pohnert

Jahrgang 1968, studierte Chemie an der Universität Karlsruhe. Zur Promotion wechselte er an die Universität Bonn, wo er in der Gruppe von Prof. Wilhelm Boland eine Dissertation über Braunalgenpheromonchemie anfertigte. Nach einem Forschungsaufenthalt an der University of Washington ging er zum Postdoktorat an die Cornell University in New York. Von dort wechselte er an das Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena, wo er über dynamische Verteidigungsreaktionen von Algen habilitierte. 2005 wurde er an der Eidgenössisch Technischen Hochschule in Lausanne zum Professor für Chemische Ökologie berufen und ist seit 2007 Lehrstuhlinhaber für Bioorganische Analytik an der Friedrich-Schiller – Universität Jena.

Er wurde u.a. mit einer Lichtenbergprofessur, dem Lehrpreis der Friedrich-Schiller-Universität, dem Nachwuchswissenschaftlerpreis Naturstoffforschung der DECHEMA und mit dem Akademiepreis der Göttinger Akademie für Wissenschaften ausgezeichnet.

Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

13_{/13}



PFLANZEN- EXTRAKTE ALS ARZNEIMITTEL?!



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Pflanzliche Arzneimittel - auch Phytopharmaka genannt - haben eine große Bedeutung, sei es in der ärztlichen Versorgung des Patienten oder im Rahmen der Selbstmedikation. Phytopharmaka sind gemäß Arzneimittelgesetz definiert als Stoffe aus „Pflanzen, Pflanzenteilen und Pflanzenbestandteilen in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand“. Sie sind also Vielstoff-Gemische und unterscheiden sich damit grundsätzlich von allen Arzneimitteln, die Reinsubstanzen als Wirkstoff enthalten. Bei Phytopharmaka ist das Substanz-Gemisch der eigentliche Wirkstoff, der bei der Phytotherapie zum Einsatz kommt. Die Phytotherapie hat eine lange Tradition, die weit ins Altertum zurückverfolgt werden kann.



Der Anbau von Heilkräutern hat eine lange Tradition.

Pflanzliche Arzneimittel haben eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung

Es mag zunächst verwundern, warum der Extrakt einer Arzneipflanze als Medikament eingesetzt wird; sollte man nicht besser die wirksamen Bestandteile des Vielstoff-Gemisches isolieren und identifizieren, um sie anschließend als Reinsubstanzen medizinisch zu nutzen? Die Verwendung eines Vielstoff-Gemisches kann jedoch zahlreiche Vorteile haben. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn der wirksame Bestandteil der Arzneipflanze (noch) nicht bekannt ist, die Wirksamkeit des Extraktes aber in klinischen Studien nachgewiesen werden konnte.

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Johanniskrautextrakt aus *Hypericum perforatum*

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Johanniskrautextrakt aus *Hypericum perforatum*

- Verwendet werden die Extrakte des Krautes.
- Wirkstoffe konnten noch nicht eindeutig identifiziert werden, daher kommen standardisierte Extrakte zum Einsatz
- In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln bei leichten bis mittelschweren Depressionen eine gute Wirksamkeit gegeben ist



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Die Schwierigkeit, den eigentlich wirksamen Bestandteil zu identifizieren, kann viele Ursachen haben. Häufig sind mehrere im Extrakt enthaltene Komponenten an der Wirkung beteiligt und entfalten diese nur im Zusammenspiel, während die isolierten Einzelsubstanzen nur eine geringe oder sogar überhaupt keine Wirkung zeigen. Man spricht dann von einer synergistischen Wirkung. Darüber hinaus kommen in der Natur **1 biologisch aktive Verbindungen** oft nur als inaktive Vorstufen vor, die erst nach oraler Einnahme durch enzymatische Aktivierung oder chemische Modifizierung - beispielsweise während der Magen-Darm-Passage - in ihre wirksame Form überführt werden. Dies trifft für viele **2 Glykoside** zu. Solche Verbindungen können daher in den gängigen biochemischen **3 in-vitro-Testsystemen**, wie sie zur Identifizierung von Wirkkomponenten in Pflanzenextrakten eingesetzt werden, kaum gefunden werden.

Doch selbst wenn eine oder mehrere wirksame Komponente(n) eines Extraktes bekannt sind, können weitere im Extrakt enthaltene Substanzen für eine vorteilhafte Wirkung verantwortlich sein. Dazu gehört zum Beispiel eine bessere Verträglichkeit, durch die sich viele Phytopharmaka gegenüber chemisch-synthetischen Arz-

neimitteln auszeichnen. Allerdings sind auch Phytopharmaka nicht immer frei von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewandten Arzneimitteln. Phytopharmaka erfreuen sich wegen ihres natürlichen Ursprungs einer hohen Akzeptanz in der Bevölkerung. Daher trifft man bei Phytotherapeutika auf eine große Bereitschaft der Patienten, das Arzneimittel regelmäßig einzunehmen, was für den Therapieerfolg sehr wichtig ist.

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Traubensilberkerzenextrakt aus *Cimicifuga racemosa*

1 Biologisch aktive Verbindungen

2 Glykoside

3 In-vitro-Testsysteme

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Traubensilberkerzenextrakt aus *Cimicifuga racemosa*

- Verwendet werden Extrakte des Rhizoms (auch Erdspross genannt)
- In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit bei Wechseljahresbeschwerden der Frau belegt
- Wirksamkeit kann nicht auf einzelne Wirkstoffe zurückgeführt werden
- Bietet Therapiemöglichkeiten bei eintretenden Beschwerden anstelle von Hormonpräparaten



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Biologische Aktivität

Eine Substanz wird als biologisch aktiv bezeichnet, wenn sie in biologische Prozesse eines Lebewesens eingreift und somit eine beobachtbare und nachweisbare Wirkung verursacht

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Glykoside

An Zuckermoleküle gebundene Naturstoffe werden Glykoside genannt. Der Nichtzuckeranteil ist das so genannte Aglykon und kann durch die Abspaltung des Zuckeranteils freigesetzt werden

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

In-vitro-Testsysteme

Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe die Wirkung von Substanzen - also z. B. von Naturstoffen - auf Stoffwechsellvorgänge oder auf die Lebensfähigkeit von Zellen außerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus analysiert werden kann (in vitro (lat.): im Glas)

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

4/8

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!



Großtechnische Extraktionsanlage für die Lebensmittelindustrie

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Phytopharmaka unterliegen den gleichen strengen Richtlinien wie andere Arzneimittel

Trotz erwiesener Vorteile vieler Phytopharmaka wirft die Verwendung von Vielstoff-Gemischen grundsätzliche Fragen auf, die Anlass zu kritischen Einwänden geben können. Dabei geht es zum Beispiel um die Einheitlichkeit von Extrakten. Wenn die Qualität eines Extraktes nicht nur von der Qualität des eingesetzten Pflanzenmaterials, der **1 Droge**, sondern auch von der Herstellungsweise, also dem Extraktionsverfahren, und der Art und der Menge des eingesetzten Extraktionsmittels abhängig ist, wie kann man sich dann auf die Qualität eines Extraktes verlassen? Können Extrakte, deren wirksame Inhaltsstoffe gar nicht bekannt sind, überhaupt ein sinnvolles und zeitgemäßes Arzneimittel sein? Und können Substanzen, die neben den eigentlichen Wirkstoffen auch im Extrakt enthalten sind, die Hauptwirkung möglicherweise ungünstig beeinflussen? Wer garantiert, dass die behauptete Wirkung eines Pflanzen-Extraktes tatsächlich existiert und nicht nur aus vagen historischen Überlieferungen resultiert?

Diesen Einwänden begegnet man häufig. Doch für pflanzliche Extrakte gelten die gleichen strengen Richtlinien wie für

alle anderen Arzneimittel. Das bedeutet, dass Phytopharmaka als Arzneimittel nur dann zugelassen werden, wenn sie in **2 klinischen Studien** ihre Wirksamkeit, ihre Unbedenklichkeit sowie ihre pharmazeutische Qualität (zum Beispiel Haltbarkeit) nachgewiesen haben. Zwar liegt es in der Natur der Sache, dass in einem pflanzlichen Extrakt nicht immer alle Inhaltsstoffe in genau der gleichen Konzentration vorkommen, doch wird dies bei der Extrakterstellung berücksichtigt. Bei sogenannten „standardisierten Extrakten“ sind die Wirkstoffe bekannt und die Extrakte werden auf den gleichen Gehalt an Hauptwirkstoffen eingestellt. Sind die Wirkstoffe jedoch unbekannt, gilt der Gesamtextrakt als Wirkstoff. In diesem Fall wird der Extrakt nach einem Verfahren gewonnen,

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka Ginkgoextrakt aus *Ginkgo biloba*

- 1 Droge
- 2 Klinische Studien

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Ginkgoextrakt aus *Ginkgo biloba*

- Verwendet wird der Extrakt der Blätter
- Als Prophylaxe gegen Demenz aufgrund durchblutungsfördernder Eigenschaften
- Wirksame Inhaltsstoffe unbekannt, als Wirkstoff gilt der Extrakt



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Droge

Als Droge bezeichnet man allgemein einen pflanzlichen oder tierischen Rohstoff zur Arzneimittelherstellung. Im engeren Sinne wird der Begriff auch für eine getrocknete Arzneipflanze oder ihre Teile (z. B. Blüten, Blätter, Wurzeln, Rinde, Samen, Früchte) verwendet

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Klinische Studie

Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit eines Arzneimittels am Menschen. Für klinische Studien gibt es strenge gesetzliche Vorschriften

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

das den Herstellungsprozess vom Anbau der Arzneipflanze bis zur Extrakterstellung vereinheitlicht und so eine gleich bleibende Qualität sichergestellt. Den Einsatz von Phytopharmaka, die diesen strengen Anforderungen gerecht werden, bezeichnet man als „rationale Phytotherapie“. Sie ist abzugrenzen vom großen Bereich jener Heilmittel pflanzlicher Herkunft, für deren Wirksamkeit keinerlei wissenschaftliche Belege existieren.

Dietrich Ober

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka
Weidenrindenextrakt aus *Salix purpurea*

Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Beispiele für erfolgreiche Phytopharmaka

Weidenrindenextrakt aus *Salix purpurea*

- Enthält eine Verbindung, aus der im Verdauungstrakt Salicylsäure freigesetzt wird. Salicylsäure diente als Leitstruktur für die Entwicklung von Aspirin® (Acetylsalicylsäure) und ist seit über 100 Jahren ein erfolgreiches Arzneimittel, für das selbst in jüngster Zeit noch weitere Indikationsgebiete identifiziert werden konnten.
- Durch die Erfolgsgeschichte von Aspirin ist der ursprüngliche Extrakt in Vergessenheit geraten.



Autoren

Prof. Dr. Dietrich Ober

studierte in Braunschweig Biologie und verbrachte nach dem Diplom einige Monate am phytochemischen Labor der Universidade Federal do Rio de Janeiro in Brasilien. Wieder in Braunschweig promovierte er als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes am Institut für Pharmazeutische Biologie bei Prof. Dr. T. Hartmann mit einem Thema zur Biosynthese pflanzlicher Naturstoffe. Ab 1998 leitete er eine eigene Arbeitsgruppe am gleichen Institut. Nach seiner Habilitation 2004 in den Fächern Pharmazeutische Biologie und Botanik folgte er 2006 dem Ruf auf eine Professur für Botanik an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Seine Arbeiten wurden u. a. mit dem Heinrich-Büssing-Preis sowie dem Phönix-Pharmazie-Wissenschaftspreis ausgezeichnet. Forschungsschwerpunkt ist die molekulare Evolution des pflanzlichen Sekundärstoffwechsels sowie von Pflanze-Insekt-Wechselwirkungen.

Pflanzenextrakte als Arzneimittel

7/8



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Weiterführende Literatur

Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2008).

Handbuch der Phytotherapie, Jänicke, Grünwald, Brendler (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2003)

Internetlinks

- [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte](#)
- [Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. mit Informationen u. a. zu Pflanzlichen Arzneimitteln und zur Biotechnologie im Arzneimittelbereich](#)

KEINE WUNDERWAFFE AUS DEM REGENWALD



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Der tropische Regenwald, die weitgehend noch unerforschten Ozeane unserer Erde und andere exotische Lebensräume werden immer wieder als Quelle diskutiert für noch zu entdeckende Wundermittel gegen heute gar nicht oder nur schlecht behandelbare Krankheiten. Angesichts der enormen Artenvielfalt in diesen Lebensräumen ist die Hoffnung durchaus begründet.



Expedition zum Urwald am Ufer des Amazonas

Je komplexer die Lebensräume, desto vielschichtiger die chemischen Signale, mit Hilfe derer Lebewesen kommunizieren und sich gegen Konkurrenten oder Feinde zur Wehr setzen. Da Signale nicht nur „gesendet“, sondern auch „empfangen“ werden müssen, sind es eben diese Signalmoleküle, die interessante pharmakologische Wirkungen zeigen, weil sie an biologische Strukturen binden können. Diese oft nur in geringen Mengen vorkommenden und häufig komplexen Substanzen zu identifizieren, gleicht der sprichwörtlichen Suche nach einer Nadel im Heuhaufen. Aber genau das macht die Naturstoffchemie so spannend!

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Warum gelten ausgerechnet Pflanzen als Quelle bedeutender, das heißt pharmakologisch relevanter Substanzen? Pflanzen enthalten eine außerordentlich große Vielfalt an ungewöhnlichen chemischen Strukturen; allein aus höheren Pflanzen sind bisher mehr als 120.000 neue Naturstoffe isoliert und ihre chemische Struktur aufgeklärt worden. Nach derzeitigem Verständnis ist die Strukturvielfalt das Ergebnis eines Millionen Jahre langen Evolutionsprozesses. Pflanzen haben so genannte **1 Sekundärstoffe** entwickelt, um zum Beispiel blütenbestäubende Insekten anzulocken, aber auch um sich zu verteidigen; denn im Gegensatz zu Tieren stehen Pflanzen im wahrsten Sinne des Wortes „angewurzelt“ in ihrem Lebensraum und sind auf effiziente Verteidigungs- und Kommunikationssysteme angewiesen. Dazu nutzen sie, ebenso wie andere **2 sessile Lebensformen**, chemische Verbindungen (die Sekundärstoffe).

Die Sekundärstoffe wurden im Laufe der Evolution optimiert, und zwar so, dass sie – um beim Beispiel Verteidigung zu bleiben – beim abzuwehrenden Tier eine Reaktion bewirken. Im einfachsten Falle handelt es sich dabei um die Wahrnehmung eines bitteren Geschmacks; eine deutlich verheerendere Reaktion ist eine



Hochwirksam – und hochgefährlich: der giftige Fliegenpilz

1 Sekundärstoffe

2 Sessile Lebensformen

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Sekundärstoffe

Produkte des Sekundärstoffwechsels, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus zwar entbehrlich sind, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben essentiell sind (z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen)

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Sessile Lebensformen

Organismen werden als sessil bezeichnet, wenn sie sich innerhalb ihres Lebensraumes nicht fortbewegen können, sondern fest an ihrem Standort verwurzelt sind. Dazu gehören z. B. alle Pflanzen oder auch Korallen

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Wirkung auf das Nervensystem oder den Kreislauf. Hierauf beruht die Giftwirkung zahlreicher Verbindungen, deren Einnahme tödlich sein kann. Denn die biologische Aktivität, also das Auslösen klar zu definierender Reaktionen in einem tierischen Organismus, betrifft auch den Menschen. Dies ist der Grund, warum so viele Pflanzeninhaltsstoffe oder davon abgeleitete Derivate mit großem Erfolg in der Medizin genutzt werden, allerdings nur in entsprechender Verdünnung.

Bei der Anwendung pflanzlicher Naturstoffe unterscheidet man zwischen Pflanzen-Extrakten und chemisch reinen Verbindungen. Durch Extraktion des Pflanzenmaterials werden die verschiedensten im Pflanzengewebe enthaltenen Substanzen gewonnen. Daher handelt es sich bei Extrakten um Vielstoff-Gemische. Chemisch reine Verbindungen werden dagegen aus diesen Extrakten isoliert und als Einzelsubstanz rein dargestellt, bevor sie in definierter Menge als Arzneimittel eingesetzt werden. Ist ihre chemische Struktur bekannt und nicht zu komplex, so bietet auch die Herstellung durch chemische Synthese eine Alternative zur Extraktion des Pflanzenmaterials. Reinsubstanzen haben gegenüber Extrakten den großen Vorteil, dass sie exakt dosiert werden können.

Dies ist besonders wichtig für Wirkstoffe mit nur geringer **1 therapeutischer Breite**. In diesen Fällen liegt die Wirkstoffkonzentration, die für eine sinnvolle Therapie erforderlich ist, sehr dicht an jener Konzentration, bei der bereits unerwünschte Wirkungen auftreten. Es gibt eine Reihe von Pflanzeninhaltsstoffen, die in Reinform zu sehr wichtigen Arzneistoffen geworden sind.


Die Suche nach neuen Wirkstoffen und Wirkmechanismen ist häufig mühsam. So haben in der Vergangenheit viele geplante, aber auch durch Zufälle geprägte Wege zum Erfolg geführt. Trotzdem lassen sich einige grundsätzliche Arbeitsschritte ableiten.

Beispiele für in der Therapie erfolgreiche Pflanzen-Inhaltsstoffe

- 1 Therapeutische Breite

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Beispiele für in der Therapie erfolgreiche Pflanzen-
Inhaltsstoffe

- herzwirksame Glykoside wie Digoxin und Digitoxin
(bei Herzinsuffizienz)
- Morphin (Schmerzmittel)
- Codein (Hustenstiller)
- Paclitaxel (gegen Krebs)
- Vincristin und Vinblastin (gegen Krebs)
-  **Artemisinin** (gegen Malaria)

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Therapeutische Breite

Maß für die Sicherheit eines Medikaments; gibt die Spanne zwischen therapeutisch sinnvoller und toxischer Dosis an; je größer diese Spanne ist, desto ungefährlicher ist der Einsatz des Medikaments

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

An erster Stelle stehen die Identifizierung von Pflanzen oder Pflanzenteilen, die (möglicherweise) interessante biologisch aktive Substanzen enthalten. Dazu werden die aus dem Pflanzenmaterial gewonnenen Extrakte auf biologische Aktivität getestet. Inwieweit neuartige Verbindungen identifiziert werden können, hängt von dem verwendeten Testsystem und dem **1 Target** ab, mit dem der Wirkstoff wechselwirken soll. Grundsätzlich wird eine größere Anzahl an Extrakten zu Extrakte-Bibliotheken zusammengefasst und gelagert, um sie bei Bedarf in verschiedensten **2 in vitro-Testsystemen** auf biologisch aktive Komponenten prüfen zu können.

Als nächstes folgen dann die Isolierung der biologisch aktiven Verbindungen und deren Strukturaufklärung.

An dritter Stelle kommt die Charakterisierung der Substanzen hinsichtlich biologischer Aktivität, Selektivität der Wirkung, Resorptionsverhalten, Verteilung im Organismus, Metabolisierung und Ausscheidung sowie akuter und chronischer Toxizität. Häufig dienen Pflanzeninhaltsstoffe als Leitstrukturen, die mit Hilfe chemischer Methoden zu einem Entwicklungskandidaten optimiert werden, der dann über klinische Studien bis zur Marktreife geführt wird.



Ein Wissenschaftler der U.S. Food and Drug Administration bei einem mikrobiologischen Experiment

1 Target

2 In vitro-Testsysteme

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

5/12

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Target

Zielort eines Wirkstoffes (z.B. Enzym, Rezeptor, DNA)



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

In vitro-Testsysteme

Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe die Wirkung von Substanzen - also z. B. von Naturstoffen - auf Stoffwechsellvorgänge oder auf die Lebensfähigkeit von Zellen außerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus analysiert werden kann (in vitro (lat.): im Glas)



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

6_{/12}

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!



Getrocknete Blüten und Heilpflanzen gehören auf vielen Märkten und in Läden überall auf der Welt zum Alltagsbild (hier auf einem Markt in Marrakesch)

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Die Wahrscheinlichkeit, bei der Untersuchung einer willkürlichen Auswahl von Pflanzenproben aus dem Regenwald oder anderen botanischen Quellen wirklich interessante Wirkstoffe zu finden, ist relativ gering. Man muss also sehr viele Proben untersuchen, was den Einsatz aufwändiger Technik erfordert. Inzwischen gibt es zwar praktisch keine Grenzen mehr für die Anzahl an Testproben, die Dank hoch effizienter Automatisierungstechnologien in den Labors der Pharmaindustrie mit immer weiter verfeinerten Methoden untersucht werden können, ein vergleichsweise mühsamer Weg ist es aber weiterhin. In der Vergangenheit hat man sich daher häufig im Rahmen der **1 Ethnomedizin** an den Traditionen einheimischer Völker orientiert und ihre Erfahrungen zur Anwendung von Pflanzen oder Pflanzenteilen gegen bestimmte Krankheiten aufgegriffen. Dieses Wissen über die Heilwirkung von Pflanzen wurde über Generationen weitergegeben und dient heute noch als Basis, um zielgerichtet interessante und neuartige Naturstoffe aufzuspüren.

Hat man erst einmal einen neuartigen, viel versprechenden Naturstoff identifiziert, so taucht meist das nächste Problem auf: Oft ist das Verhältnis von gewünschter Wirkung zu unerwünschter Nebenwirkung so ungünstig, dass der Naturstoff selbst nicht

als Arzneimittel eingesetzt werden kann. Aber es gibt einen Lösungsweg: Man nutzt den Pflanzeninhaltsstoff als so genannte **2 Leitstruktur**. Nach ihrem Vorbild stellen Chemiker durch gezielte Strukturveränderungen Varianten des wirksamen, aber als Arzneistoff noch nicht optimalen Naturstoffes her. Ziel ist die Herstellung einer Verbindung, bei der die gewünschte Wirkung optimiert ist und unerwünschte Nebenwirkungen minimal sind.

Ein Hemmnis für die klinische Entwicklung von Naturstoffen aus Pflanzen kann auch der Zugang zu ausreichenden Mengen sein: Entweder sind die Extraktionsausbeuten zu niedrig und/oder es steht nicht ausreichend Pflanzenmaterial zur Verfügung. Dies ist immer dann der Fall, wenn es sich um seltene, vom Aussterben bedrohte Arten handelt, die nicht kultiviert werden können, sehr

Beispiele, anhand derer deutlich wird, wie aufwändig und wenig geradlinig die Entwicklung von Pflanzeninhaltsstoffen zu Arzneimitteln sein kann

1 Ethnomedizin

2 Leitstruktur

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Beispiele, anhand derer deutlich wird, wie aufwändig und wenig geradlinig die Entwicklung von Pflanzen-Inhaltsstoffen zu Arzneimitteln sein kann

Camptothecin (Derivat der Indolalkaloide)

- Bereits **1958** wurde in Extrakten eines in China heimischen Baumes *Camptotheca acuminata* eine Aktivität in Antitumor-Tests nachgewiesen. Die Extrakte wurden schon zuvor im Rahmen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) eingesetzt
- **1969**: Strukturaufklärung
- Klinische Studien Anfang der 70er Jahre waren enttäuschend; die Entwicklung zum Arzneimittel wurde eingestellt
- Erst **1985** wurde der einzigartige Wirkmechanismus des Camptothecins aufgeklärt (Hemmung der Topoisomerase I); diese Erkenntnis machte einen gezielten Einsatz von Camptothecin als Mittel gegen Tumore möglich
- **Heute**: Anwendung von hochaktiven Camptothecin-Derivaten, die durch Partialsynthese hergestellt werden

Paclitaxel (Taxanalkaloid)

- **1962** wurden im Rahmen eines Screeningprogrammes zufällig mit anderen Pflanzenproben auch Rindenproben der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gesammelt und auf biologische Aktivität getestet. Extrakt zeigte Wirkung bei Leukämiezelllinien
- **1966**: Gewinnung der Reinsubstanz in sehr geringer Ausbeute (0,5 g aus 12 kg getrockneter Rinde, entspricht 0,004%).
- **1971**: Strukturaufklärung
- **1979**: Entdeckung des einzigartigen Wirkmechanismus von Taxol (Mikrotubuli-stabilisierend, daher Mitose-Hemmstoff)
- **1985**: Partial-synthetische Herstellung aus Vorstufen pflanzlichen Ursprungs (aus nachwachsenden Nadeln oder aus verwandten Eibenarten)
- **1992**: Erste Zulassung als Arzneimittel
- **2002**: Gewinnung aus pflanzlichen Zellkulturen
- **Heute**: Anwendung von Paclitaxel und seinen Derivaten in der Therapie gegen verschiedene Karzinome, u. a. Eierstock- und Brustkrebs sowie dem Bronchial- und Prostatakarzinom



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Ethnomedizin

Medizinische Forschungsrichtung, die sich mit den medizinischen Kenntnissen und Praktiken unterschiedlichen Kulturen auseinandersetzt. Ziel ist die Bewahrung dieses kulturellen Erbes und die gezielte Nutzung der über Generationen gesammelten Erfahrung



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Leitstruktur

Die Struktur z. B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen zu herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z. B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!



Eukalyptusplantage in Spanien. Nicht jede Pflanze lässt sich problemlos in großem Maßstab anbauen.

langsam wachsen oder so extreme Standortbedingungen haben, dass ein Plantagenanbau nicht in Betracht kommt. Wenn es nicht gelingt, denselben Wirkstoff in einer gut kultivierbaren Pflanze zu finden, wurde bislang in erster Linie die de novo-Synthese – auch Totalsynthese genannt - in Betracht gezogen. Inzwischen erwartet man aber schnellere Erfolge aus einer Kombination von chemischer und enzymatischer Synthese. Für die etwas fernere Zukunft geht man sogar davon aus, dass über die Methoden des

- 1 **Metabolic Engineering** maßgeschneiderte Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs mit gut zu kultivierenden gentechnisch veränderten Pflanzen oder sogar Mikroorganismen hergestellt werden können.

1 Metabolic Engineering

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Metabolic Engineering

Zielgerichtete Rekombination des genetischen Materials für Stoffwechsel- und Regulatorproteine zur Optimierung der Stoffproduktion im produzierenden Organismus oder um Substanzen mit verbesserten Eigenschaften zu erhalten

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

9/12

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Daher erfordern die Isolierung und Identifizierung von neuen Wirkstoffen aus Pflanzen und ihre erfolgreiche Weiterentwicklung zu Arzneimitteln eine enge Kooperation von Biologen, Chemikern, Pharmazeuten, Pharmakologen und Medizinerinnen einerseits und von akademischer Forschung und industrieller Pharmaforschung andererseits. Solche Kooperationen haben bereits zu neuen, vielversprechenden Forschungsansätzen geführt. Hinsichtlich der anwendungsorientierten Nutzung von genetischen Ressourcen aus den artenreichen Ländern der Dritten Welt bekennen sich alle Beteiligten zur  **UN-Konvention über biologische Vielfalt**. Vor diesem Hintergrund braucht jedoch gerade die akademische Forschung kompetente Partner, um einen rechtssicheren Raum für die Forschung und Produktentwicklung zur Verfügung zu haben.

Dietrich Ober



UN-Konvention über biologische Vielfalt

Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

UN-Konvention über biologische Vielfalt

Das in Rio de Janeiro am 5. Juni 1992 unterzeichnete Abkommen wurde am 30. August 1993 von der Bundesrepublik Deutschland ratifiziert. Ausgehend von der Souveränität der Staaten über ihre genetischen Ressourcen legt das Übereinkommen insbesondere folgende Ziele fest: die Erhaltung der biologischen Vielfalt, ihre nachhaltige Nutzung und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus der Nutzung ergebenden Vorteile. Dazu gehören eine angemessene finanzielle Aufwandsentschädigung, der entsprechende Technologietransfer und die Berücksichtigung der Rechte an den Ressourcen. Auch das 2010 verabschiedete Nagoya-Protokoll dient der Erreichung dieser Ziele



Autoren

Prof. Dr. Dietrich Ober

studierte in Braunschweig Biologie und verbrachte nach dem Diplom einige Monate am phytochemischen Labor der Universidade Federal do Rio de Janeiro in Brasilien. Wieder in Braunschweig promovierte er als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes am Institut für Pharmazeutische Biologie bei Prof. Dr. T. Hartmann mit einem Thema zur Biosynthese pflanzlicher Naturstoffe. Ab 1998 leitete er eine eigene Arbeitsgruppe am gleichen Institut. Nach seiner Habilitation 2004 in den Fächern Pharmazeutische Biologie und Botanik folgte er 2006 dem Ruf auf eine Professur für Botanik an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Seine Arbeiten wurden u. a. mit dem Heinrich-Büssing-Preis sowie dem Phönix-Pharmazie-Wissenschaftspreis ausgezeichnet. Forschungsschwerpunkt ist die molekulare Evolution des pflanzlichen Sekundärstoffwechsels sowie von Pflanze-Insekt-Wechselwirkungen.

Pflanzenextrakte als Arzneimittel

11/12



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Weiterführende Literatur

Phytoextrakte - Produkte und Prozesse, Entwicklung interdisziplinärer Lösungswege, Workshop und Strategiepapier, DECHEMA, Frankfurt a.M. (2004)

Wiesenauer, M., PhytoPraxis, Springer (2012)

Biologie und Medizin der Taxane in mehreren Beiträgen, Pharmazie in unserer Zeit 34, Heft 2 (2005)

Lorence, A. und Nessler, C. L. Camptothecin, over four decades of surprising findings, Phytochemistry 65, 2735-2749 (2004)

Internetlinks

→ Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. mit Informationen u. a. zu Pflanzlichen Arzneimitteln

FASZINATION MEER



Faszination Meer

Etwa 70% der Erdoberfläche sind von Wasser bedeckt. Hier hatte das Leben seinen Ursprung und konnte sich zu einem enormen Artenreichtum entfalten. Mit der Fülle ihrer Naturstoffe stellen Meeresorganismen ein gewaltiges Reservoir für technologische und medizinische Anwendungen dar. Während sich die Erforschung des Lebensraums Meer anfangs auf tropische Gewässer konzentrierte, werden mittlerweile auch gemäßigte Zonen und sogar die Polarregionen einbezogen. Unter den marinen Tierstämmen (Phyla) erwiesen sich über einen Zeitraum von 50 Jahren **1 Schwämme** (Porifera), Nesseltiere (Cnidaria), Stachelhäuter (Echinodermata), Weichtiere (Mollusca) und Chordatiere (Chordata) als ergiebigste Naturstoffquellen, wobei allerdings bis vor kurzem kaum analysiert wurde, ob assoziierte Mikroorganismen die Naturstoffproduzenten waren. **2 Algen** standen aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit vor allem anfangs im Fokus. In jüngerer Zeit nehmen marine Schlauchpilze und **3 Actinobakterien** wachsenden Raum ein. Die große Vielfalt an neuen Strukturen und biologischen Aktivitäten und die hohe Wahrscheinlichkeit, dass Jahrtausende der Evolution zur Entstehung von hochwirksamen Substanzen geführt haben, machen die Faszination der interdisziplinären Gebiete Marine Chemie, Mikrobiologie und Chemische Ökologie aus. Erforscht werden die Isolierung neuer mariner Naturstoffe, die genetische und enzymatische Basis ihrer Biosynthese, die pharmakologische Aktivität und biologische Funktion mariner Naturstoffe und deren Totalsynthese und chemische Strukturvariation.

Ökosystem Riff

Das Korallenriff ist ein besonderes Ökosystem, in dem die Organismen in enger Beziehung zueinander stehen. Korallenriffe werden in Bezug auf die Komplexität häufig mit tropischen Regenwäldern verglichen. Beiden Lebensräumen ist gemeinsam, dass Platz und Nährstoffangebot begrenzt sind. Der daraus resultierende Anpassungsdruck an diese besonderen Lebensbedingungen hat zu einem außerordentlich großen Artenreichtum an Tieren und Pflanzen geführt. Zahlreiche riffbewohnende Tiere sind mit

4 symbiontischen Mikroorganismen assoziiert. So beherbergen Korallen symbiontische Algen (Zooxanthellen), die den Korallenpolypen mit wichtigen Nährstoffen versorgen. Auch Schwämme

1 Schwämme

3 Actinobakterien

2 Algen

4 symbiontisch

Schwämme

(Phylum Porifera, Porenträger)

Frühe Entwicklungsform der Vielzeller. Schwämme bilden einen Tierstamm innerhalb der Abteilung der Gewebelosen. Sie leben allesamt im Wasser und kommen in allen Meeresgewässern der Erde vor. Nur wenige Arten leben im Süßwasser



Algen

Ein- bis mehrzellige Lebewesen, die Photosynthese betreiben, aber nicht zu den Pflanzen gehören. Zu den Algen gehören einige Protistengruppen (ein- bis wenigzellige Eukaryoten) wie Kiesel-, Rot-, Braun- und Grünalgen



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

2/15



Actinobakterien

Gruppe grampositiver Bakterien





Symbiose, symbiontisch

Ein dauerhaftes Zusammenleben verschiedenartiger Lebewesen zu gegenseitigem Nutzen. Ein Beispiel sind die einzelligen Algensymbionten von Korallen, die mittels Photosynthese das Überleben der Wirte in nährstoffarmen, tropischen Gewässern ermöglichen

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

3/15





Die enge Besiedlung von Korallenriffen und der hohe Konkurrenzdruck gelten als Ursache für die „chemische Verteidigung“ vieler Riffbewohner.

enthalten große Mengen an Mikroorganismen in ihrem Gewebe, die bis zu 40% der Biomasse ausmachen können. Die Bewohner der Korallenriffe werden sich auch gegen Biofilm-bildende Mikroorganismen verteidigen müssen (Biofouling). Viele Wirbellose sind zudem sesshaft und besitzen kaum physikalische Verteidigung. Im Kampf um Raum und Überleben auf dem Riff haben sich verschie-

dene Verteidigungsstrategien herausgebildet, wie beispielsweise das Verdrängen durch Überwachsen oder die Bildung wachstumshemmender oder toxischer Substanzen. Weil viele potenziell interessante Substanzen nur in Spuren aufzufinden sind, wären gewaltige Materialsammlungen notwendig, um genügende Mengen zu produzieren. Dieser Raubbau wäre nicht vertretbar. Bestrebungen,

Faszination Meer

eine nachhaltige Versorgung mit marinen Naturstoffen zu gewährleisten, reichen von der chemischen Total- und Partialsynthese, der Aquakultur im Meer bis hin zur Anzucht in kontrollierten Laboranlagen. Darüber hinaus werden **1 molekulargenetische** Ansätze verfolgt, einzelne marine Naturstoffe für die Anwendung verfügbar zu machen. Wenn es gelänge, deren Biosynthese-Gene in kultivierbare Organismen zu übertragen, würde die Bereitstellung größerer Substanzmengen stark erleichtert.

Wirkstoffe aus dem Meer

Bisher wurden fast 25000 marine Naturstoffe isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Jedes Jahr kommen mehr als 1000 neue Verbindungen hinzu.

Die Erforschung begann mit Wirkstoffen, mit denen man direkt in Kontakt kam, insbesondere **2 Nahrungstoxinen** wie Saxitoxin aus Muscheln und Tetrodotoxin aus dem Kugelfisch. Beide Verbindungen, so fand man später, werden von Mikroorganismen gebildet.

Seit den 1960er Jahren wandte man sich leicht zugänglichen Meeresorganismen zu, insbesondere **3 Algen**, die sich als Quelle phenolischer Verbindungen und einiger **4 Terpenoide**



Das Gift des Kugelfisches ist ein weithin bekannter mariner Naturstoff

1 molekulargenetisch

3 Algen

2 Nahrungstoxine

4 Terpenoide

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

5/15



Molekulargenetik

Vererbungslehre auf der Ebene der Erbmoleküle (DNA und RNA)



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

5/15



Nahrungstoxine

Gifte aus der Nahrung



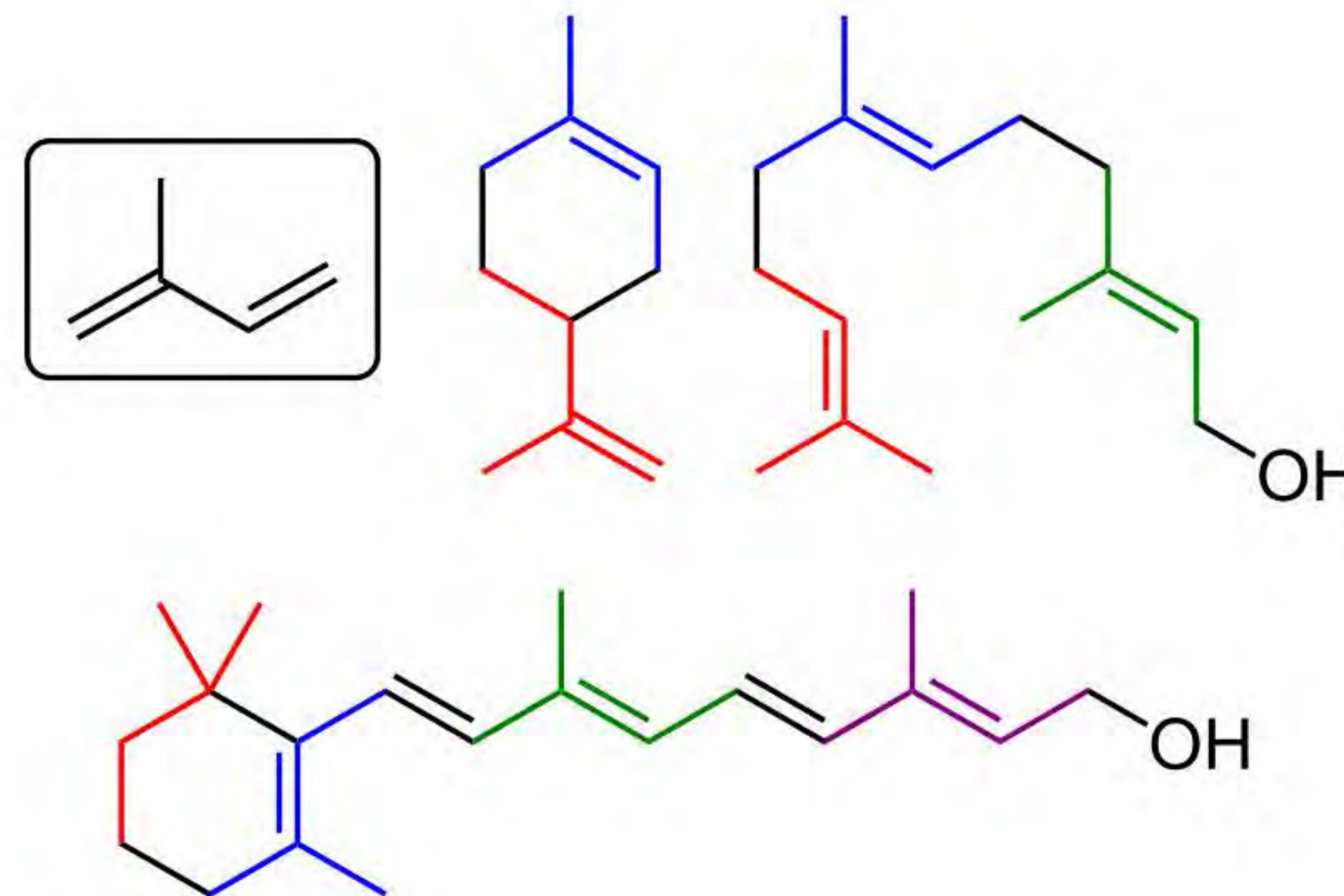
Algen

Ein- bis mehrzellige Lebewesen, die Photosynthese betreiben, aber nicht zu den Pflanzen gehören. Zu den Algen gehören einige Protistengruppen wie Kiesel-, Rot-, Braun- und Grünalgen

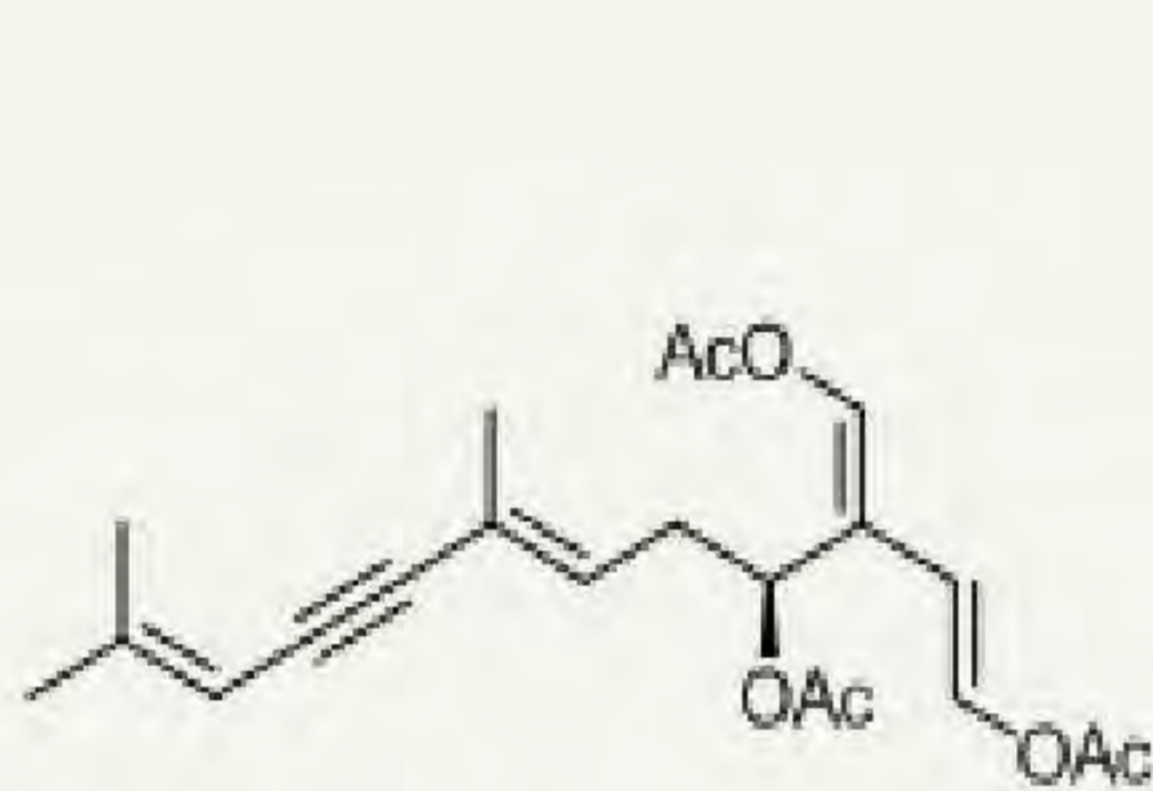


Terpenoide

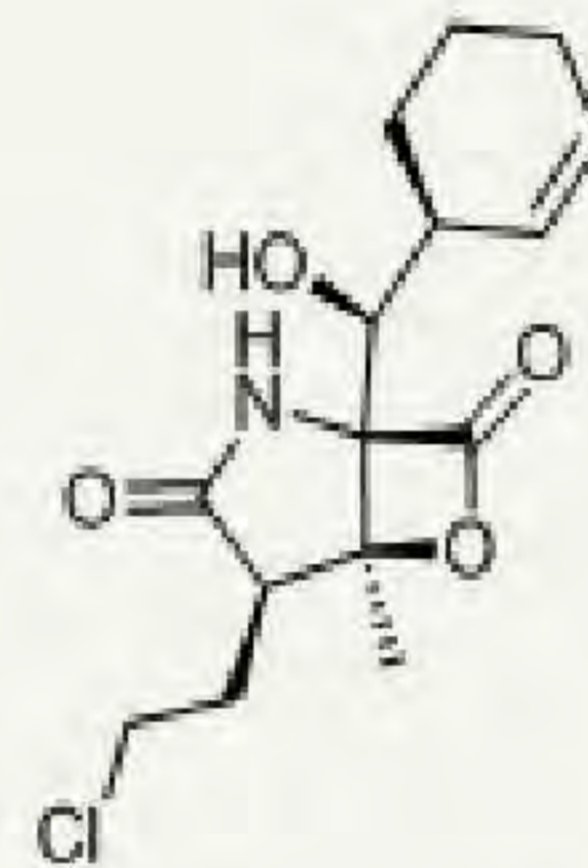
Stoffgruppe an Naturstoffen oder verwandten Verbindungen,
die sich strukturell vom Isopren ableiten



Faszination Meer



Caulerpenin



Salinosporamid A

erwiesen. Zu diesen gehört z. B. Caulerpenin aus der Grünalge *Caulerpa taxifolia*, das bei einer Verwundung der Alge polymerisiert und so die Wunde verschließt. Mit der allgemeinen Verfügbarkeit von Tauchausrüstungen begann die Blüte des Gebiets „Marine Naturstoffe“, und insbesondere Meeresschwämme, Korallen, Seescheiden oder Meeresschnecken wurden intensiv erforscht.

● **Tabelle 1** zeigt, dass alle der sich heute in klinischer Anwendung oder fortgeschrittenen klinischen Tests befindlichen marinen Wirkstoffe in Meerestieren gefunden wurden.

Seit etwa 1990 werden verstärkt marine Mikroorganismen erforscht. 2007 **1** sequenzierte man das Genom des nur im Meer vorkommenden **2 Actinomyceten** *Salinispora tropica*, des Produzenten des **3 Proteasom-Inhibitors** Salinosporamid A („Marizomib“). Diese Substanz kann durch Fermentation gewonnen werden und befindet sich in der klinischen Testphase I als Antitumormittel. Inzwischen gehört bei Mikroorganismen die Bestimmung ihrer Gensequenz zur Standard-Analytik, und die Gesamtheit der genetisch angelegten **4 Biosynthesewege** wird parallel identifiziert. Da dies mit immer weniger Zellen gelingt, wird es bald möglich sein, auch Biosyntheseprozesse in Makroorganismen wie Meeresschwämmen, die eine Vielzahl

Tabelle 1: Als Medikamente zugelassene oder in mindestens der klinischen Testphase III befindliche marine Naturstoffe oder **5 Derivate**

1 sequenzieren

3 Proteasom-Inhibitor

2 Actinomyceten

4 Biosynthesewege

Faszination Meer



Verbindung	Klinischer Status/Krankheit	Quellorganismus/ wahrsch. Produzent der Leitstruktur	Produktion
Cytarabin (3, Ara-C)	zugelassen/Krebs	Schwamm/Bakterium	Chemische Synthese
Vidarabin (4, Ara-A)	zugelassen/ virale Infektion	Schwamm/Bakterium	Chemische Synthese
☒-Conustoxin MVIIA (5, Ziconotid, Prialt)	zugelassen/Schmerzen	Kegelschnecke/Nacktschnecke	Chemische Synthese
Ecteinascidin 743 (6, Trabectidin, Yondelis)	zugelassen/Krebs	Ascidie/Bakterium	Kombination Fermentation + Chemische Synthese
Eribulin-Mesylat (7, Halaven)	zugelassen/Krebs	Schwamm/Bakterium	Chemische Synthese
Auristatin E-Antikörper-Konjugat (8, Brentuximab Vedotin, Adcetris)	zugelassen/Krebs	Nacktschnecke/Cyanobakterium	Chemische Synthese
☒-3-Fettsäureethylester-Gemisch, z. B. 9 (Omacor/Lovaza)	zugelassen/ Hypertriglyceridämie	Fisch/Mikroalge	Isolierung und Veresterung
Dehydrodidemnin B (10, Plitidepsin, Aplidin)	Phase III/Krebs	Ascidie/Bakterium	Chemische Synthese

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

6/15

X

Sequenzieren

Bestimmung der Abfolge der Bausteine eines Moleküls (im Fall von Proteinen Reihenfolge der Aminosäuren, im Fall von DNA Bestimmung der Reihenfolge der Basen)

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

6/15



Actinomyceten

eine Gattung innerhalb der Actinobakterien





Proteasom-Inhibitor

Proteinkomplex von 1.700 kDa, der im Cytoplasma und bei Eukaryoten auch im Zellkern Proteine zu Fragmenten abbaut und daher zu den Peptidasen (auch Proteasen) zählt



Biosynthese

Bildung von Stoffwechselprodukten aus einfachen Vorstufen unter Einwirkung von Enzymen, z.B. die Entstehung von Zucker aus Kohlendioxid und Wasser durch Photosynthese



Derivate

Stoff, der sich von einer chemischen Substanz in der Struktur leicht unterscheidet (zum Beispiel zusätzliche funktionelle Gruppen aufweist)

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

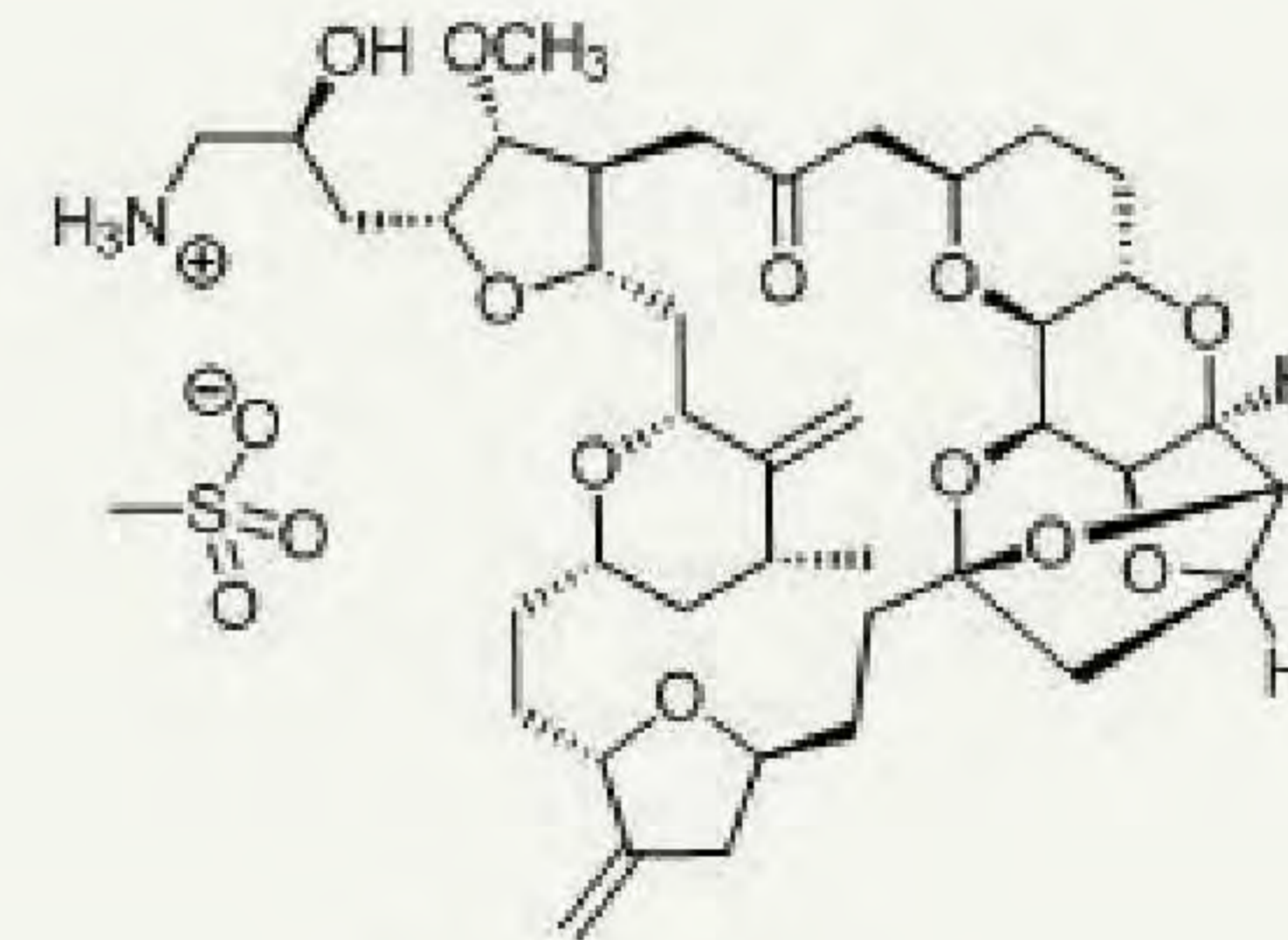
Faszination Meer

1 **assoziierter** Mikroorganismen beherbergen, aufzuschlüsseln. Gegenwärtig sind **sieben Wirkstoffe** marinen Ursprungs als Medikamente zugelassen (s. Seite 8), 13 weitere befinden sich in der klinischen Testung. Bei etwa 80% dieser Verbindungen erwiesen sich erst im Nachhinein **2 heterotrophe** Bakterien oder **3 Cyanobakterien** als Produzenten.



Das 1986 gefundene, strukturell ebenfalls sehr komplexe Halichondrin B aus dem Meeresschwamm *Halichondria okada* wurde zur Leitstruktur des Medikaments Eribulin-Mesylat

(„Halaven“), welches zur Therapie von Brustkrebs zugelassen ist (2010). Eribulin weist 19 stereogene Zentren auf, bindet nahe der Vinca-Bindungsstelle an α -Tubulin und verhindert die Ausbildung des Spindelapparats der Mikrotubuli, resultierend in Apoptose.



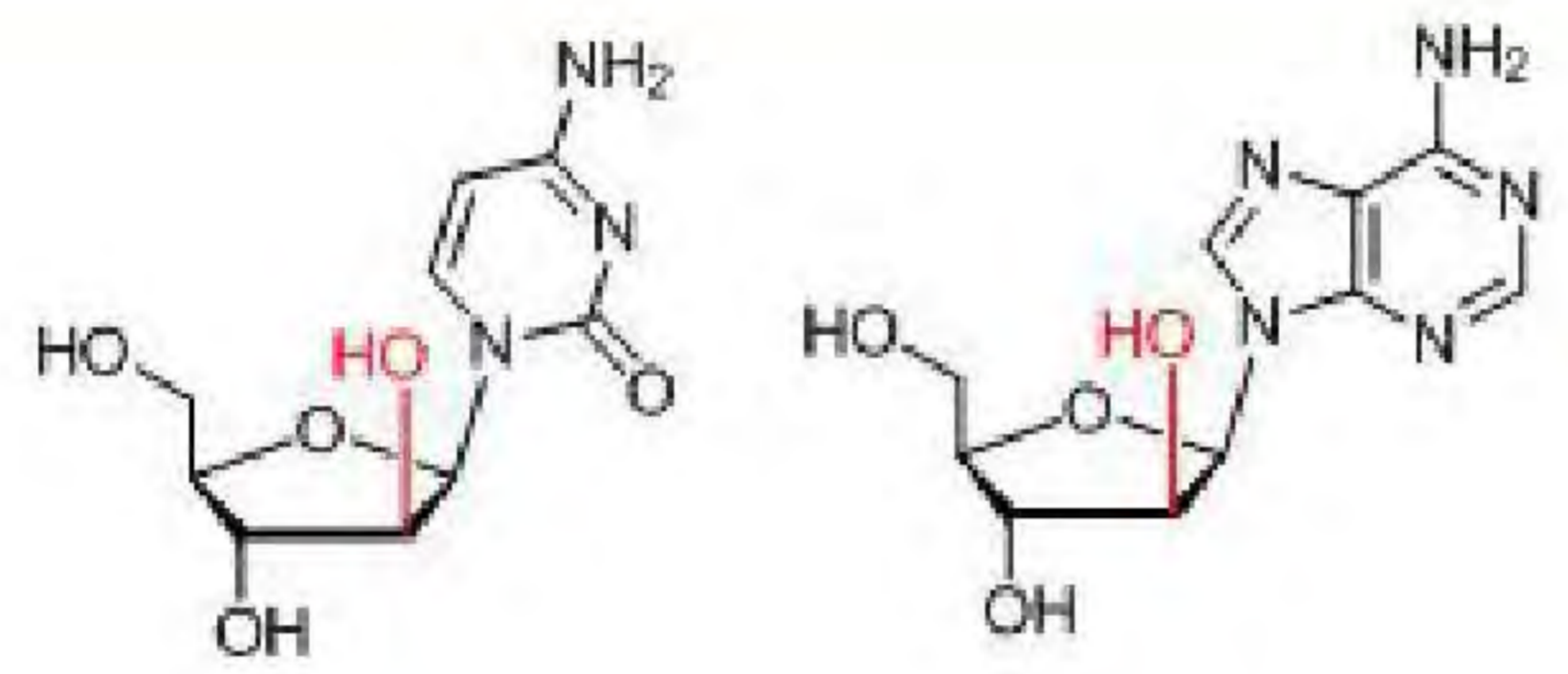
Eribulin-Mesylat

Sieben Wirkstoffe

- 1 assoziiert
- 2 heterotroph
- 3 Cyanobakterien



Faszination Meer

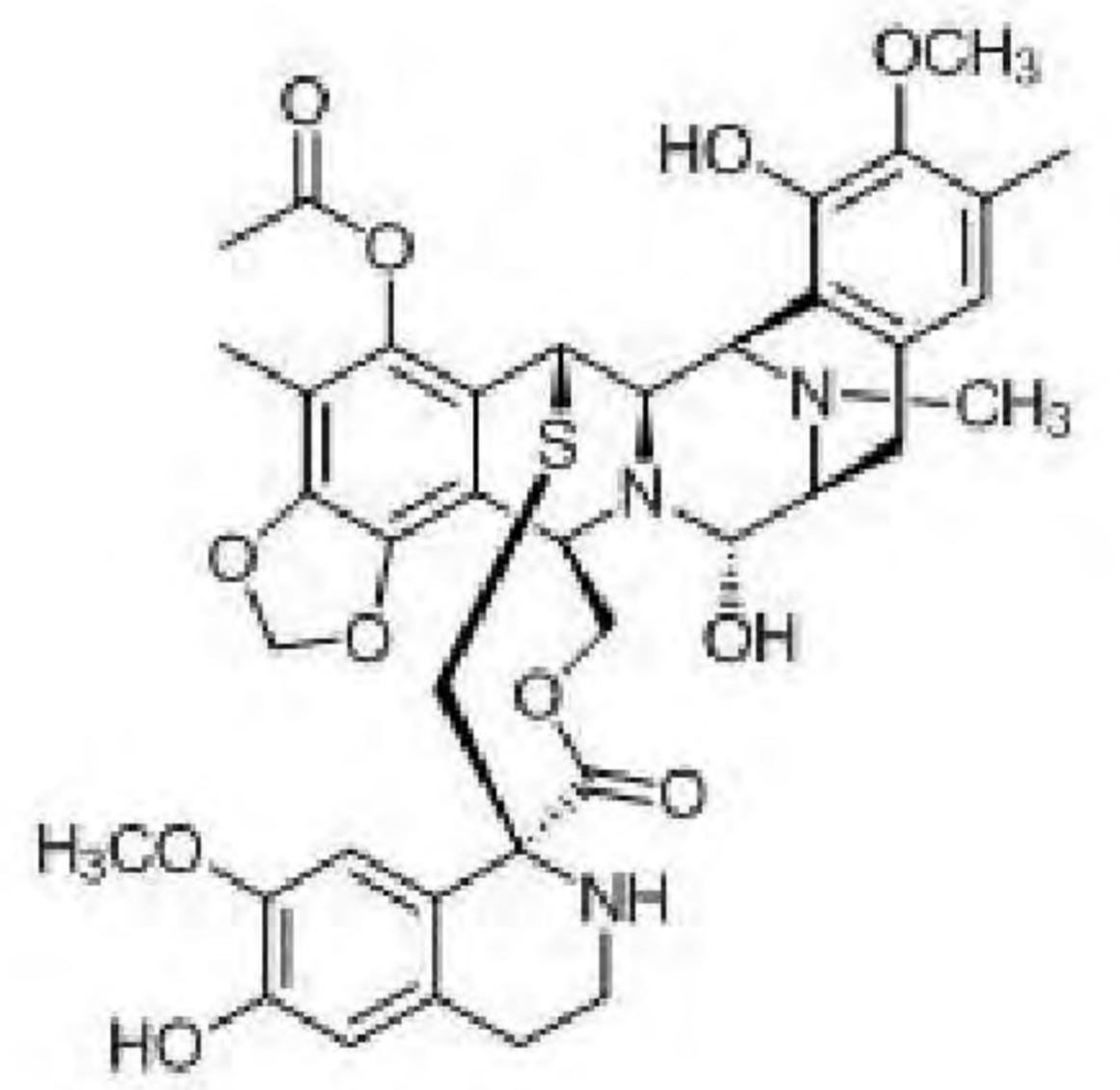


3 Cytarabin

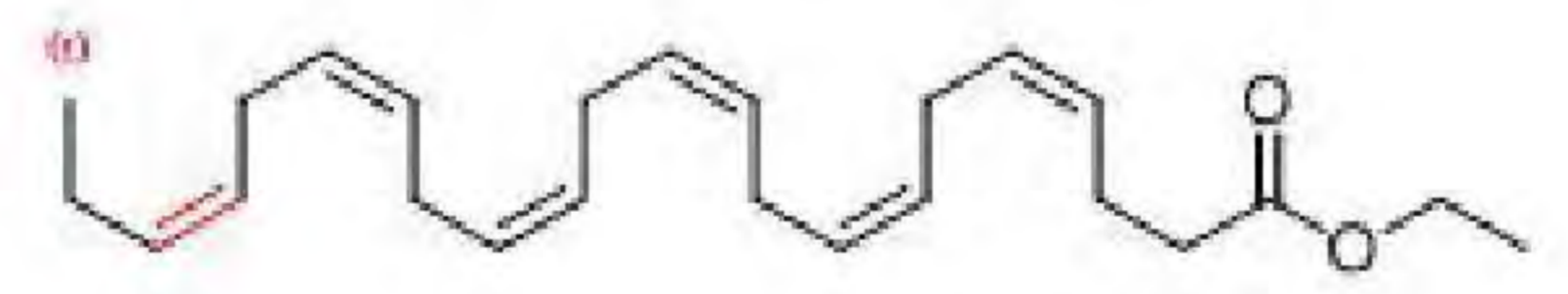
4 Vidarabin



ω-Conustoxin MVIIA (NMR-Struktur, 25 Aminosäuren, 3 Disulfidbrücken)



6 Ecteinascidin 743



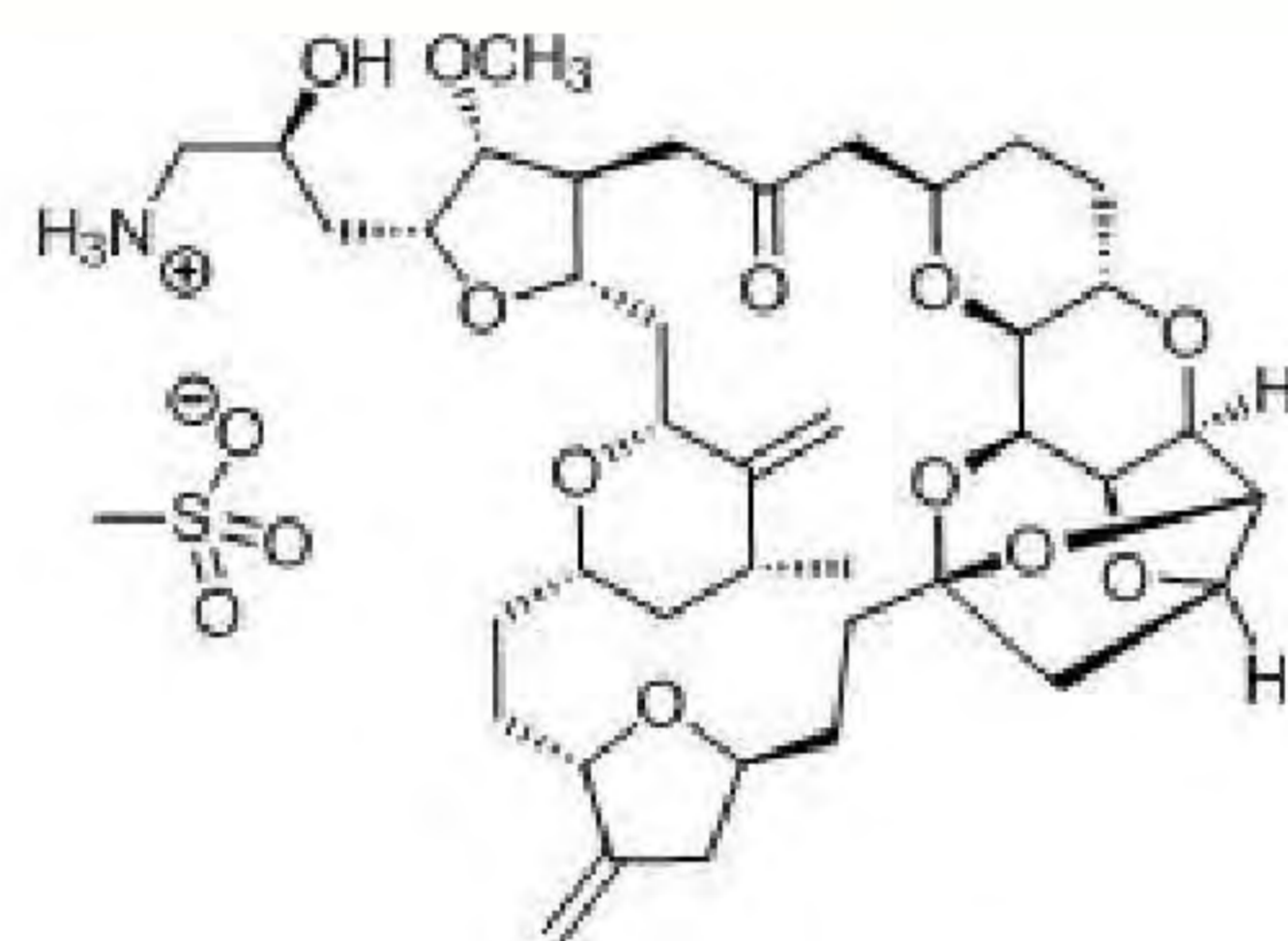
10 Docohexaensäureethylester



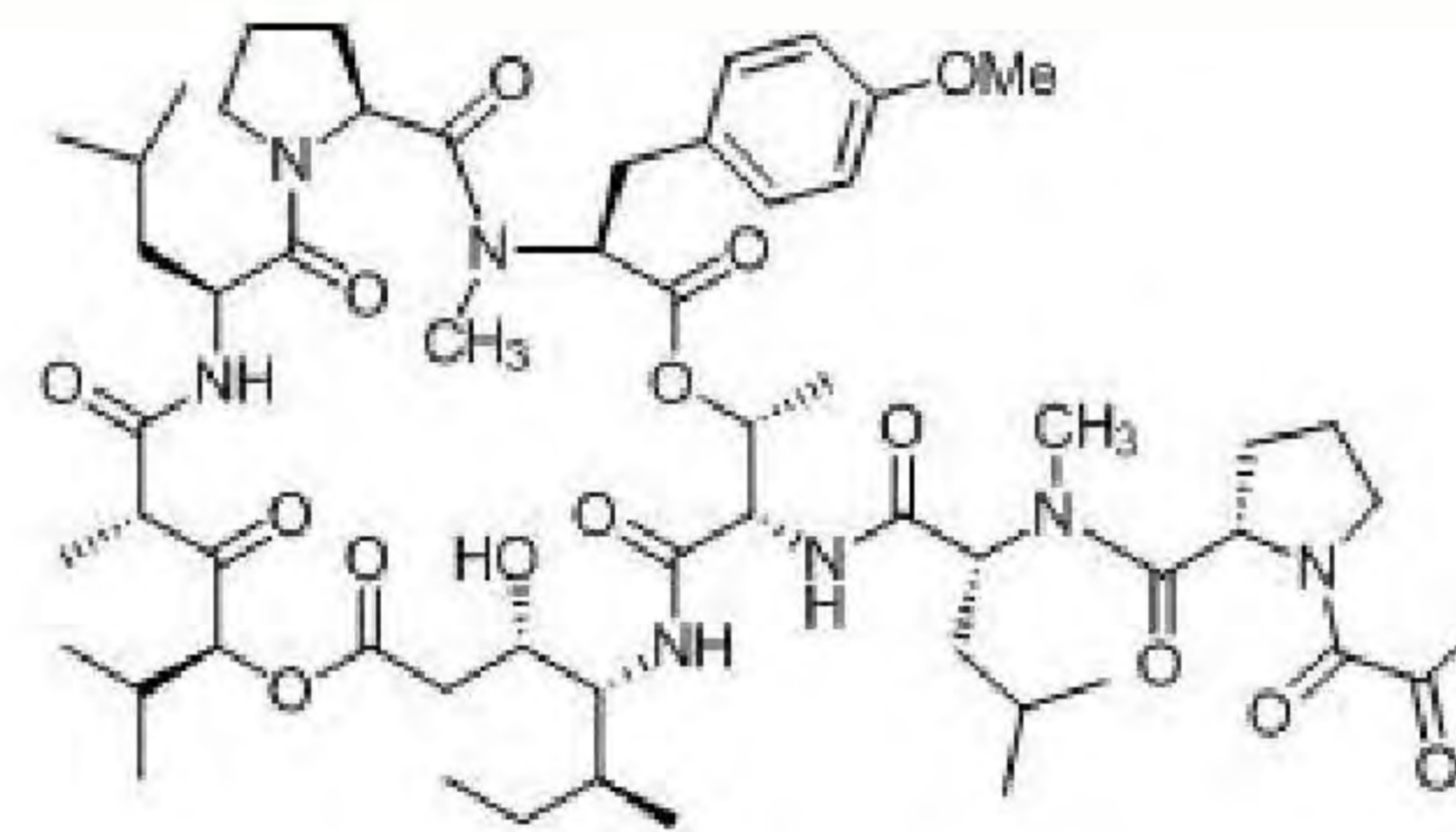
Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

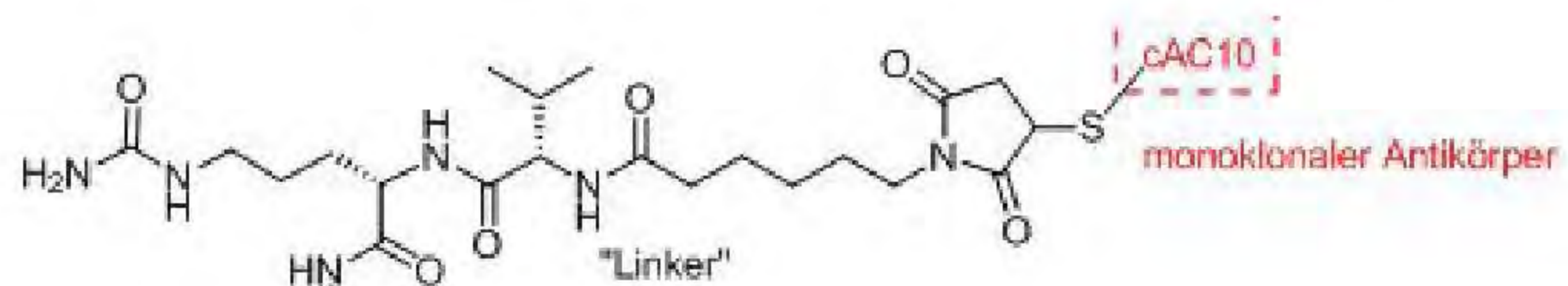
7 /15



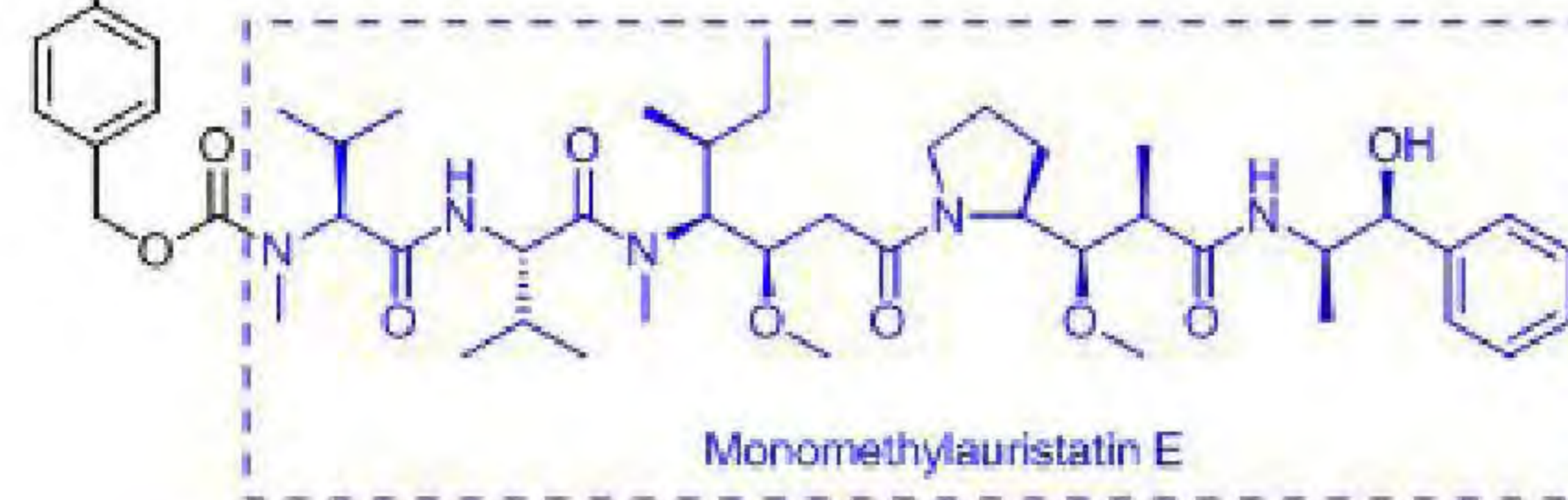
7 Eribulin-Mesylat



9 Dehydrodidemnin



8 Brentuximab vedotin



1

2

X

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

7 /15

×

Assoziierte Organismen

Organismen, die mit anderen Organismen in Gemeinschaft vorkommen

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

7 /15

×

Heterotrophe Organismen

Organismen, die nicht autark sind, sondern auf Nährstoffe aus anderen Quellen (meist anderen Organismen) angewiesen sind

Faszination Meer

Cyanobakterien

Sie sind zu einer Sauerstoff freisetzenden Photosynthese fähig und wurden daher früher als Blaualgen bezeichnet. Da sie keinen echten Zellkern besitzen, gehören sie zu den Prokaryonten





Eine Kegelschnecke (in diesem Fall *Conus striatus*) mit erbeutetem Fisch. Die Kegelschnecke *Conus magus* harpuniert Fische, was zur sofortigen Lähmung führt – der Wirkstoff war Ausgangspunkt für die Entwicklung eines Schmerzmittels

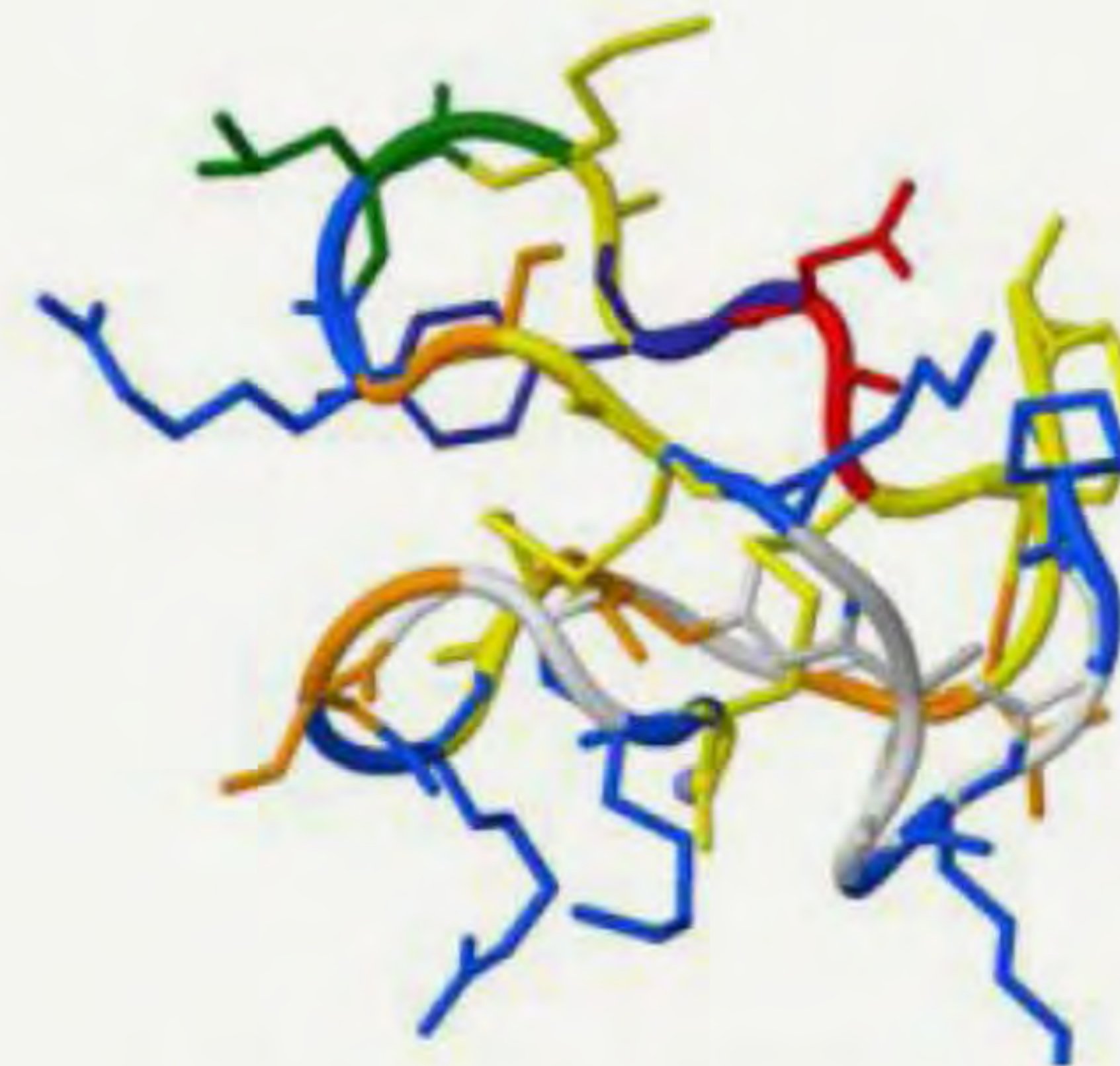
1

ω -Conustoxin MVIIA

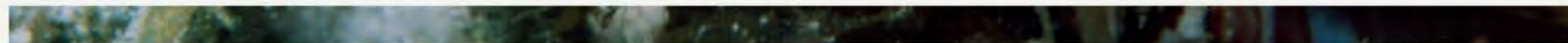
Faszination Meer



Das aus 25 Aminosäuren aufgebaute, am C-Terminus amidierete Peptid Ziconotid („Prialt“), ein ω -Conotoxin, ist Komponente des injizierten Giftcocktails und wirkt als Antagonist spannungsabhängiger Calcium-Ionenkanäle vom Typ N. Die durch Synthese erhaltene Verbindung wird seit 2004 zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt, gegen die Opiode nicht helfen. Die Dosis beträgt weniger als 10 μg pro Tag, wobei die Applikation als Schmerzmittel allerdings aufwändig durch Pumpen-gesteuerte Injektion in die Rückenmarksflüssigkeit erfolgen muss.



ω -Conotoxin MVIIA (NMR-Struktur, Aminosäuren, Disulfidbrücken)



Eine Kegelschnecke (in diesem Fall *Conus striatus*) mit erbeutetem Fisch. Die Kegelschnecke *Conus magus* harpuniert Fische, was zur sofortigen Lähmung führt – der Wirkstoff war Ausgangspunkt für die Entwicklung eines Schmerzmittels



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

8/15



Das Manteltier *Ecteinascidia turbinata* liefert eine Substanz zur Therapie von Weichteil-Sarkomen.

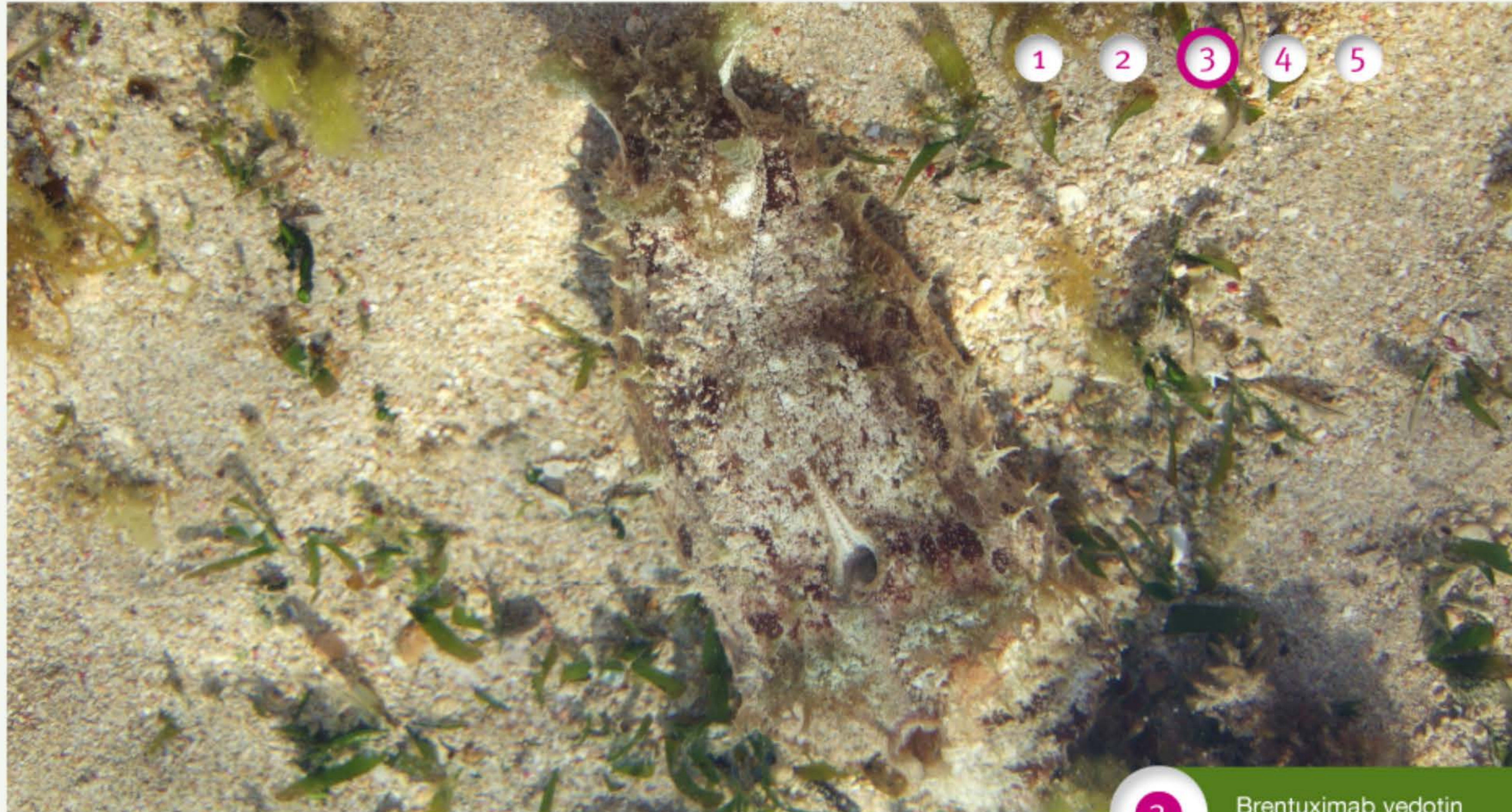
2

Ecteinascidin 743

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

8/15



Der Seehase *Dolabella auricularia* nimmt mit der Nahrung das Cyanobakterium *Symploca* sp. auf; ein Peptid, das es produziert, bildete den Ausgangspunkt für das erste Antikörper-Konjugat mit mariner Herkunft

3

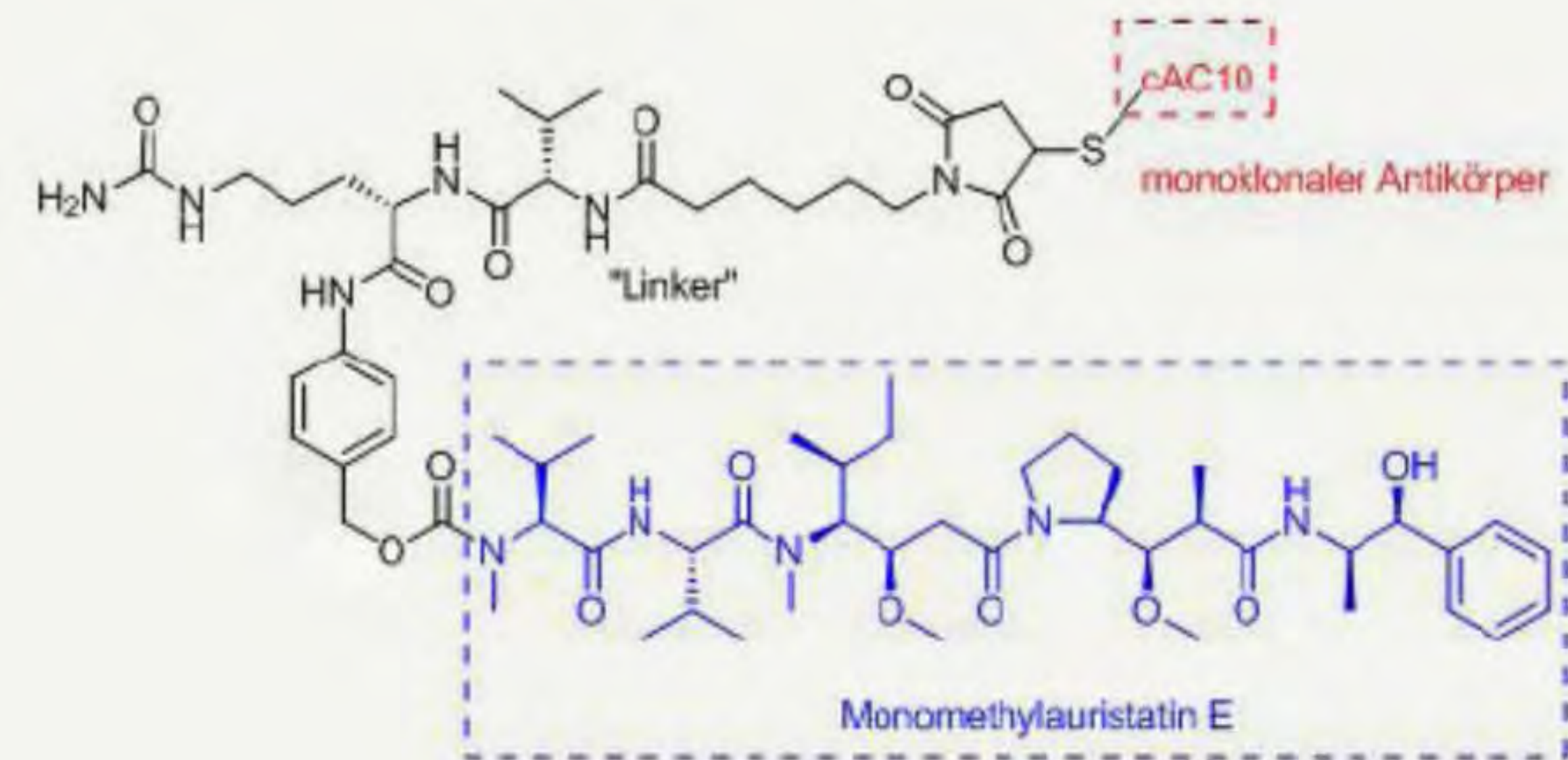
Brentuximab vedotin

Faszination Meer



Beim neuesten zugelassenen Medikament (2011) handelt es sich erstmals um ein **Antikörper-Konjugat** eines marinen Naturstoffs. Das 1987 gefundene, den Aufbau von Mikrotubuli verhemdende Peptid Dolastatin 10 aus dem vom Seehasen *Dolabella auricularia* als Nahrung aufgenommenen Cyanobakteriums *Symploca* sp. hatte es wegen zu großer Toxizität nicht zur Zulassung geschafft. Stattdessen konnten ca. 4-8 Moleküle des verwandten Wirkstoffs Monomethylauristatin E (Vedotin) über einen Linker an den monoklonalen Antikörper cAC10 gebunden werden, der wiederum an das durch Krebszellen exprimierte Zellmembran-Protein CD30 bindet. Das resultierende Brentuximab Vedotin („Adcetris“) wird nun zur Therapie von Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Es finden sich noch mehrere weitere Antikörper-Konjugate von Dolastatin-Derivaten in klinischen Testphasen, u. a. Glembatumumab Vedotin in Phase

II, welches ebenfalls den Wirkstoff Monomethylauristatin E aufweist, jedoch gebunden an den auf das transmembrane Glykoprotein NMB gerichteten Antikörper IgG2.



Brentuximab vedotin



Der Seehasen nimmt mit der Nahrung das Cyanobakterium *Symploca* sp. auf; ein Peptid, das es produziert, bildete den Ausgangspunkt für das erste Antikörper-Konjugat mit mariner Herkunft



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

8/15



Ein Naturstoff aus dem karibischen Schwamm *Thethya crypta* bildete die Grundlage für ein Leukämie-Medikament und einen antiviralen Wirkstoff

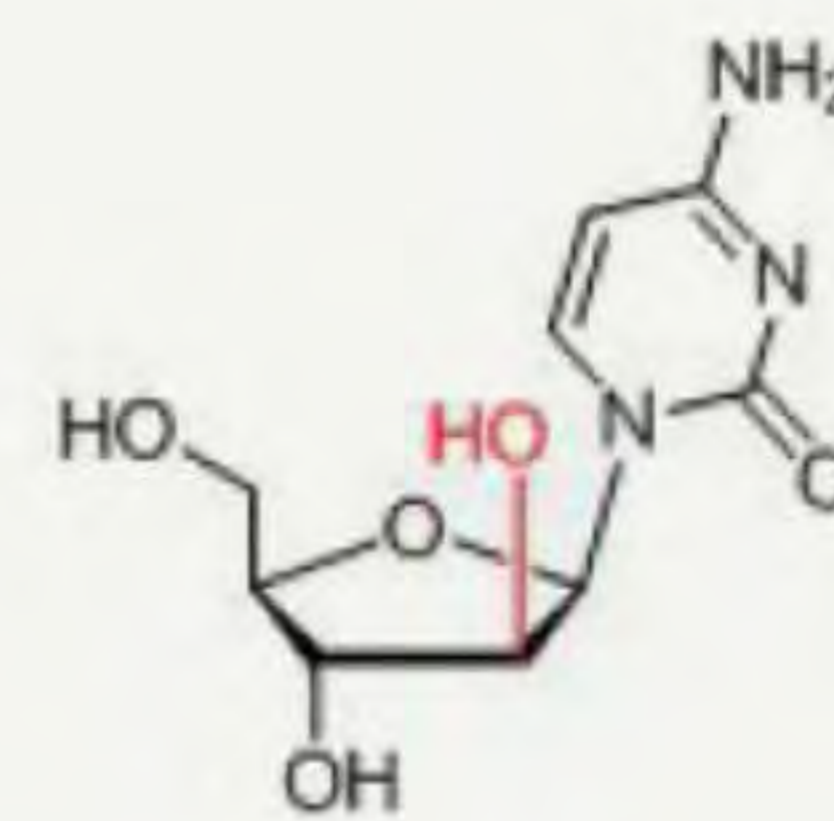
4

Cytarabin
Vidarabin

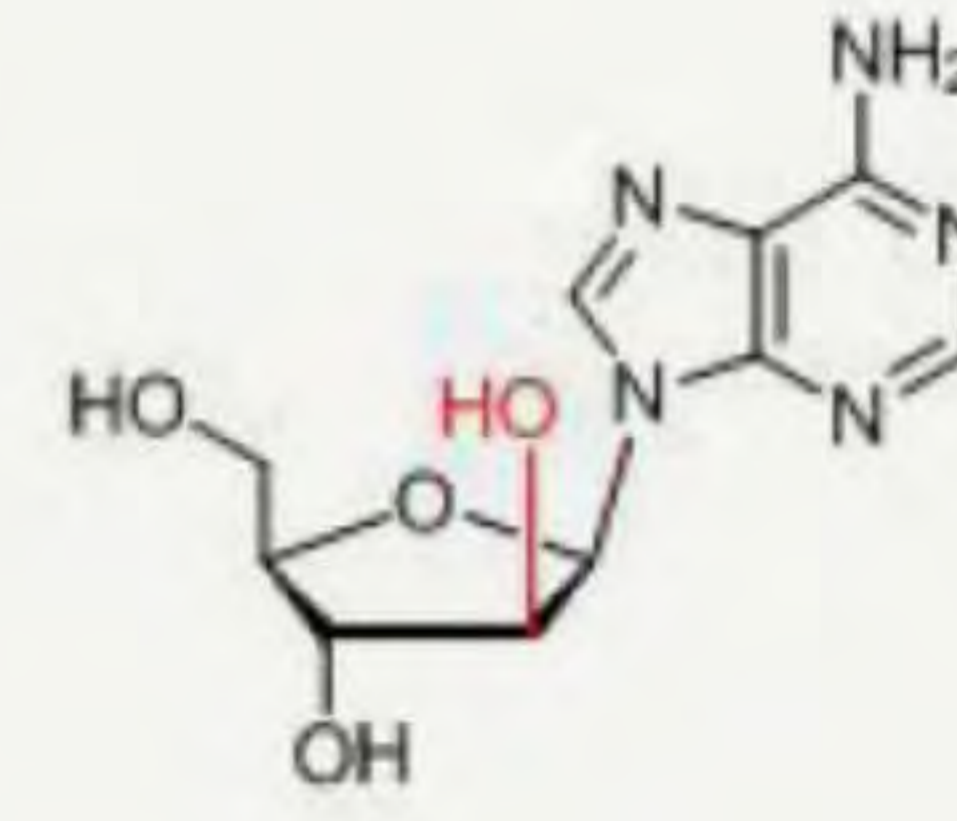
Faszination Meer



Die Isolierung **zytotoxischer Nucleosid-Analoga** aus dem karibischen Schwamm *Tethya crypta* (1957) führte zur Idee, die normalerweise vorkommende Ribose (RNA) bzw. Desoxyribose (DNA) durch Arabinose zu ersetzen. Den Markt zur Therapie akuter myelocytischer Leukämie erreichte schließlich das Cytosin-Arabinosid Ara-C (Cytarabin, 1969), welches durchaus als marin inspiriert einzuordnen ist. Nach metabolischer Aktivierung zum Triphosphat und Einbau in die DNA inhibiert Ara-C die Enzyme DNA-Polymerase sowie DNA-Reparaturenzyme. Das Adenosin-Derivat Ara-A (Vidarabin, 1976) wird zur antiviralen Therapie eingesetzt. Danach gab es eine lange Pause bis zur nächsten Zulassung.



Cytarabin



Vidarabin

Ein Naturstoff aus dem karibischen Schwamm *Tethya crypta* bildete die Grundlage für ein Leukämie-Medikament und einen antiviralen Wirkstoff





5

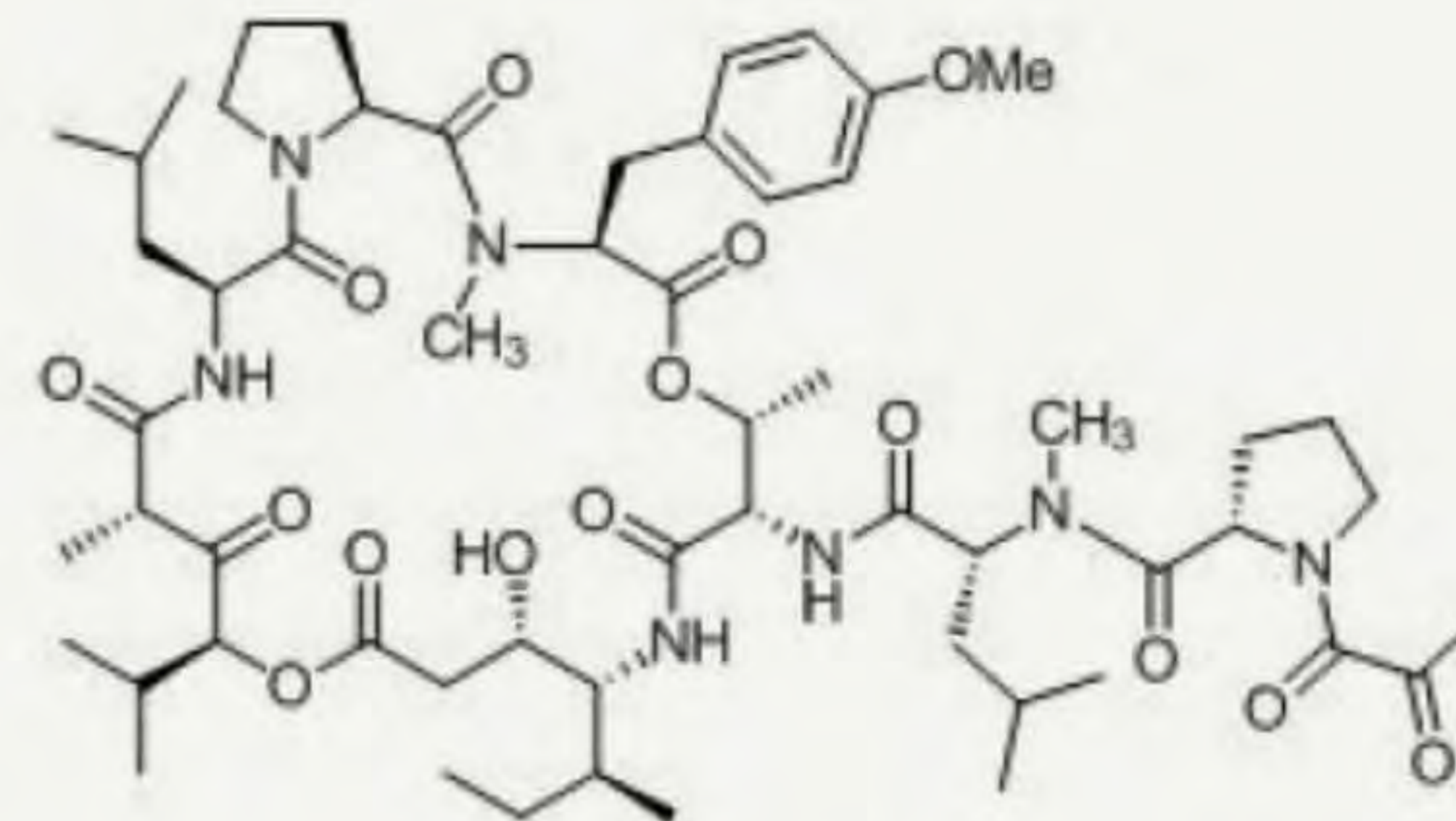
Dehydrodidemnin B

Aplidium elegans, eine Verwandte der Seescheide *Aplidium albicans*. Noch nicht geklärt ist der Wirkmechanismus eines Produkts aus der Seescheide *Aplidium albicans*, das wahrscheinlich kurz vor der Zulassung als Antitumormittel steht.

Faszination Meer



In der klinischen Phase III als Antitumormittel, also wahrscheinlich kurz vor der Zulassung, befindet sich das 1986 erstmals beschriebene Cyclodepsipeptid Dehydrodidemnin B („Plitidepsin, Aplidin“) aus der Seescheide *Aplidium albicans*, dessen Wirkmechanismus noch immer nicht voll aufgeklärt ist. Klar ist, dass mehrere Signalwege involviert sind, resultierend in Apoptose. Dehydrodidemnin B ist das Oxidationsprodukt von Didemnin B, dessen klinische Testung abgebrochen wurde.



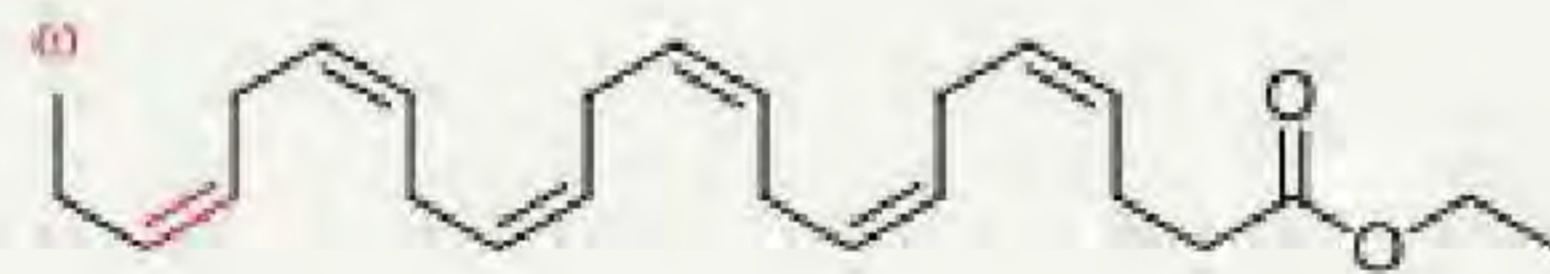
Dehydrodidemnin B

Aplidium elegans, eine Verwandte der Seescheide *Aplidium albicans*. Noch nicht geklärt ist der Wirkmechanismus eines Produkts aus der Seescheide *Aplidium albicans*, das wahrscheinlich kurz vor der Zulassung als Antitumormittel steht.



Faszination Meer

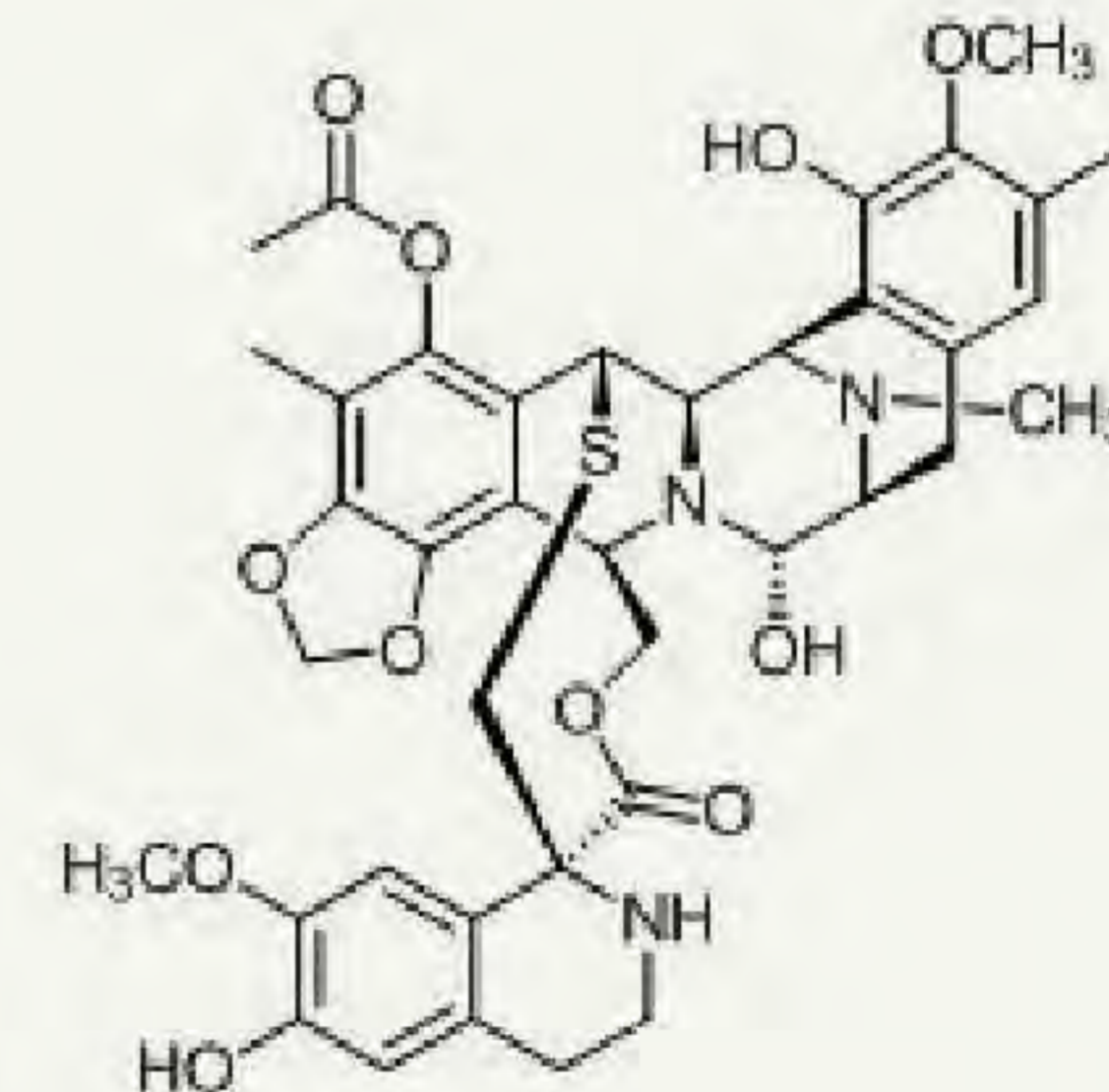
Unterhalb klinischer Anwendung und Tests gibt es mehr als 120 marine Naturstoffe, die als molekulare Werkzeuge in der biochemischen Grundlagenforschung eingesetzt werden. Das einzige Substanzgemisch mariner Naturstoffe auf dem Pharmamarkt (Omacor/Lovaza) besteht hauptsächlich aus den Ethylestern der ω -3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, die aus Fischen gewonnen werden und die Konzentrationen von Serum-Triglyceriden und VLDL-Cholesterin senken.



Docohexaensäureethylester

Bestehen bleibt ein Problem, welches das Gebiet „Marine Naturstoffe“ über die Jahrzehnte begleitet: zur genauen Analyse der biologischen Aktivität und Funktion eines marinen Naturstoffs,

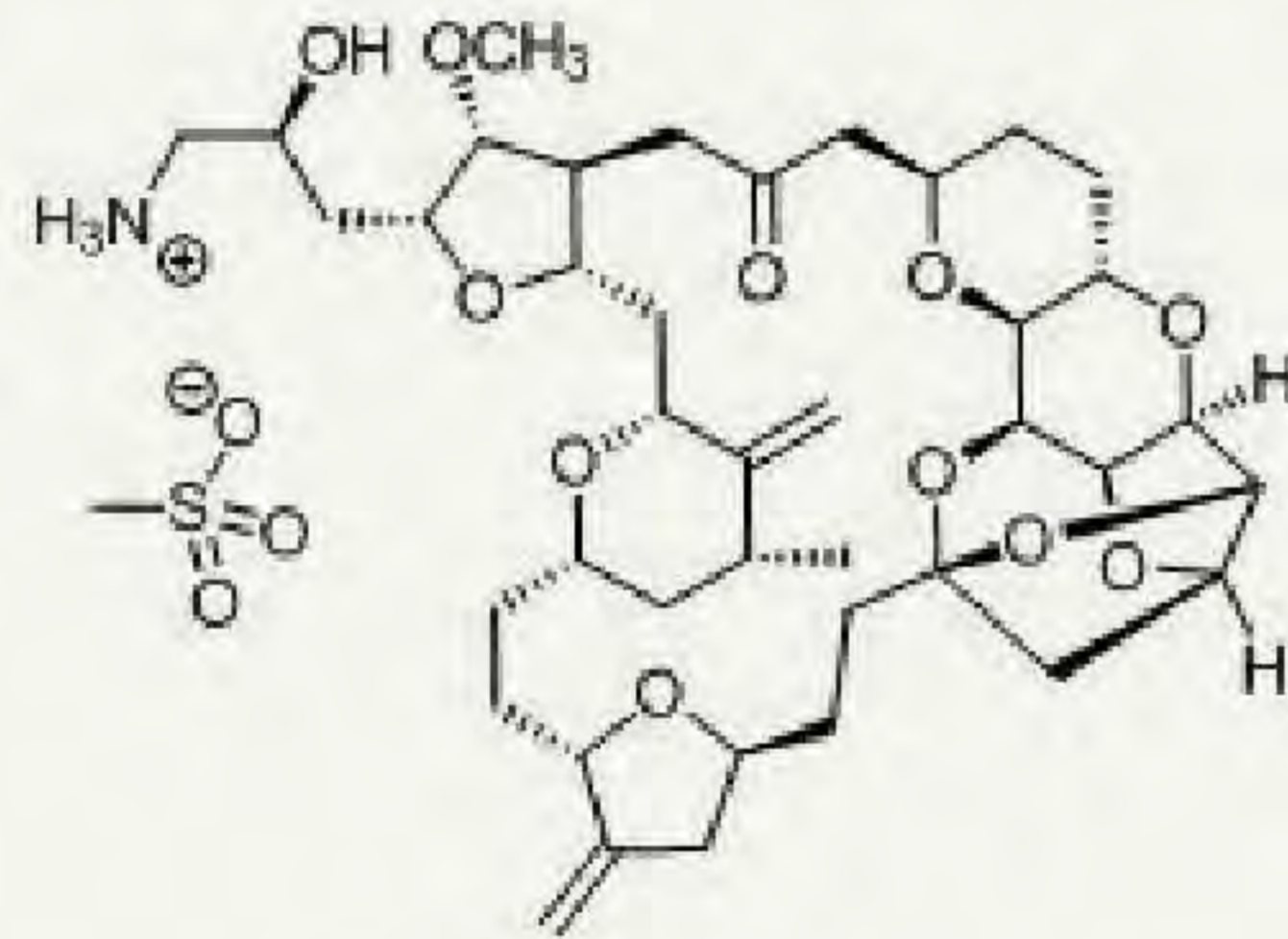
und damit seiner potentiellen pharmazeutischen Bedeutung, ist man auf stabilen Substanznachschub und umfangreiche Strukturvariation angewiesen. Über in vitro-Aktivitätsstudien käme man sonst kaum hinaus. Ein Blick auf die zugelassenen Medikamente marinen Ursprungs zeigt, wie im industriellen Maßstab marine Naturstoffe produziert werden: durch chemische Synthese. Einzig im Fall von Ecteinascidin 743 wird eine Vorstufe, Cyanosfracin B aus *Pseudomonas fluorescens*, im kg-Maßstab durch



Ecteinascidin 743

Faszination Meer

Fermentation gewonnen, auch dann gefolgt von mehr als 15 Stufen chemischer Synthese. Eine bewundernswerte Leistung ist die industrielle Totalsynthese von Eribulin-Mesylat,



Eribulin-Mesylat

deren längste lineare Sequenz über 34 Stufen verläuft. Insgesamt sind 62 Syntheseschritte nötig.

Der Schritt von vielversprechender Entdeckung zum fortgeschrittenen präklinischen Kandidaten wurde als „crossing the valley of death“ beschrieben. Bei der Wirkstoffsuche befindet man sich in einer sensiblen Phase, in der eben noch nicht klar ist, ob eine zu erforschende Substanz je als Medikament oder zumindest als molekulares Werkzeug biochemischer Forschung interessant

werden wird. Es ist also entscheidend, mit welchem personellen und zeitlichen Aufwand Gramm-Mengen eines marinen Naturstoffs und möglichst vieler Derivate zur Verfügung gestellt werden können. Auch bei der Suche nach Wirkstoff-Derivaten bevorzugt man in der Industrie deshalb die chemische Synthese, wie kürzlich im Fall des in sub-nanomolarer Konzentration **1 antimitotischen** Polyketids PMo6o184 aus dem Schwamm *Lithoplocamia*

1 antimitotisch

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

10_{/15}



Antimitotisch

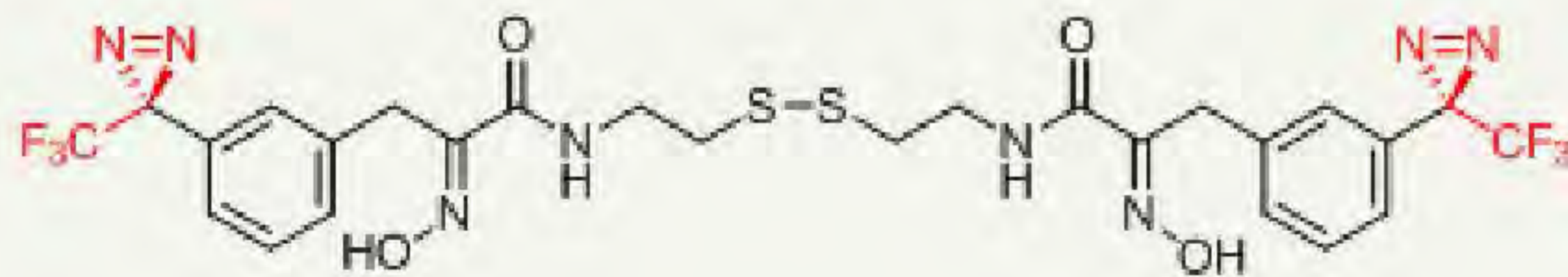
Die Zellteilung (Mitose) hemmend



Faszination Meer

lithistoides aus Madagaskar. Die Totalsynthese publizierter Strukturen mariner Naturstoffe ist zudem der häufigste Grund für Strukturrevisionen, leistet also einen wichtigen Beitrag zur Strukturaufklärung.

Die chemische Synthese liefert auch Analoga mariner Naturstoffe, die jenseits des Biosynthesepotentials liegen, wie z. B. den photoreaktiven, cytotoxischen HDAC-Inhibitor Photopsammplin, der bei der Identifizierung von zellulären

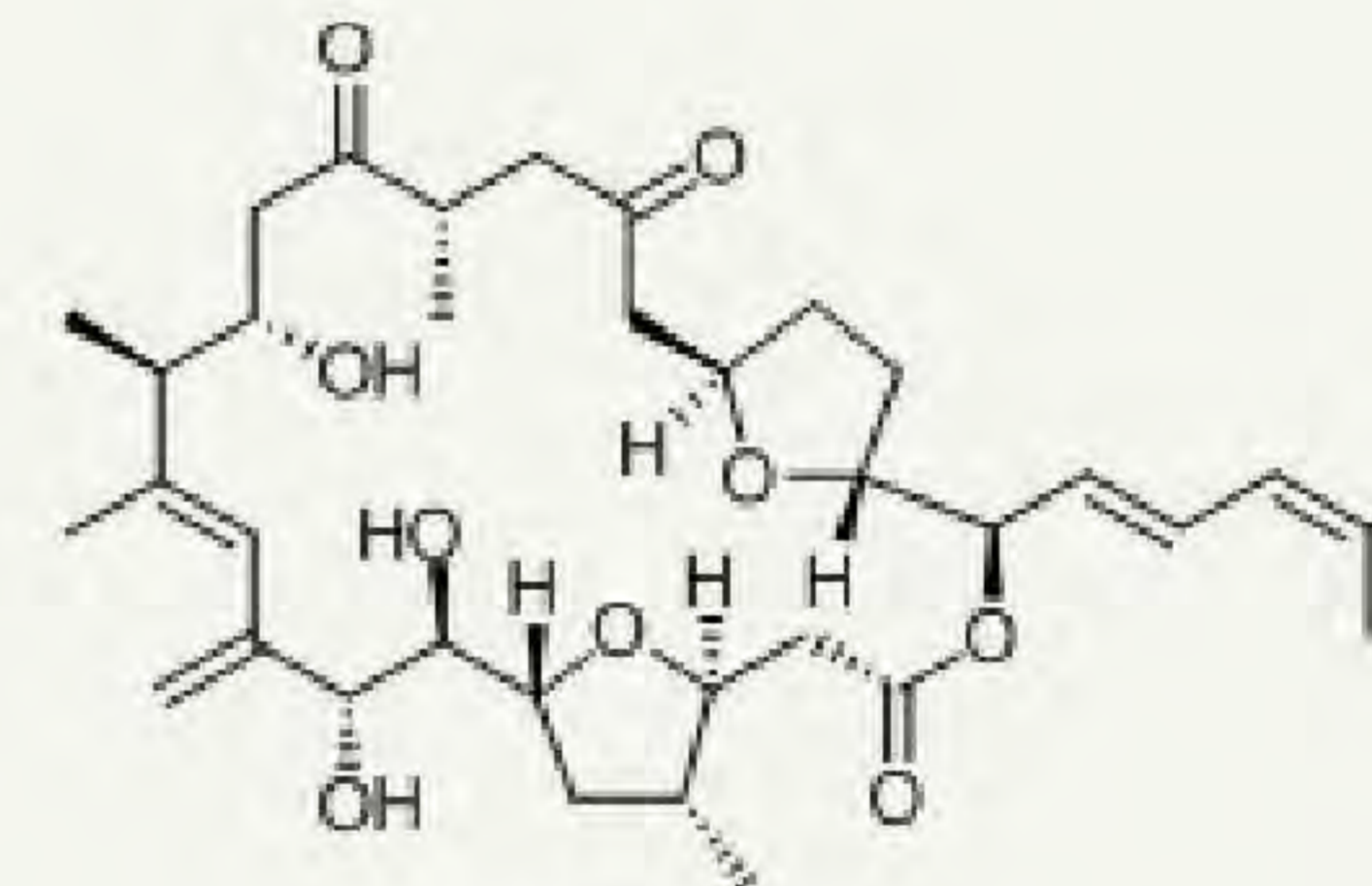


Photopsammplin A

Bindungspartnern und Bindungsverhältnissen am Target helfen könnte. Als jüngeres Beispiel in Deutschland total synthetisierter mariner Naturstoffe genannt sei das zytotoxische Amphidinolid F, wobei die längste lineare Sequenz nur 21 Stufen beträgt und die

Gesamtausbeute 2.3 %, ausgehend von im 100 g-Maßstab kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen. Zum Vergleich: die Isolierungsausbeute von Amphidinolid F aus dem marinen Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. betrug weniger als 1 mg aus einem Kubikmeter Fermentationslösung.

Ute Hentschel Humeida und Thomas Lindel



Amphidinolid F

Autoren

Faszination Meer

Prof. Dr. Ute Hentschel Humeida

studierte Biologie an der Universität Hannover und Meeresbiologie an der Scripps Institution of Oceanography in La Jolla/Kalifornien, wo sie 1994 promovierte. Nach einem Post-Doc-Aufenthalt an der University of California in Santa Barbara übernahm sie 1998 die Leitung einer Arbeitsgruppe am Institut für Molekulare Infektionsbiologie an der Universität Würzburg. 2004 habilitierte sie sich und wurde Nachwuchsgruppenleiterin am Institut für Molekulare Infektionsbiologie an der Universität Würzburg. Ab 2008 war sie Professorin für Chemische Ökologie am Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften der Universität Würzburg. Seit Sommer 2015 ist sie Professorin für Marine Mikrobiologie am GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung in Kiel.



Autoren

Faszination Meer

Prof. Dr. Thomas Lindel

(Jg. 1966) studierte von 1984 – 1989 Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und promovierte dort 1992 im Fach Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Burchard Franck mit einer Arbeit zur stereoselektiven Synthese von Terpenoiden. Als Postdoc erforschte Thomas Lindel bei Prof. Dr. William Fenical an der Scripps Institution of Oceanography (San Diego, USA) neue Inhaltsstoffe aus Meeresorganismen, bevor er 1995 als Habilitand an das pharmazeutisch-chemische Institut der Universität Heidelberg wechselte. Im Jahr 2000 erfolgte an der Universität Heidelberg die Habilitation für das Fach Organische Chemie. Thomas Lindel folgte 2001 einem Ruf auf eine C₃-Professur an das Department Chemie der LMU München. Seit April 2007 ist Thomas Lindel W₃-Professor am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig. Thomas Lindel wurde 2001 mit dem Nachwuchswissenschaftler-Preis für Naturstoff-Forschung der DECHEMA ausgezeichnet. Im Mittelpunkt seiner Arbeiten stehen die Struktur, Synthese und Funktion mariner Naturstoffe.



Faszination Meer

Quellen

- W. H. Gerwick, B. S. Moore, *Chemistry & Biology* 2012, 19, 85-98.
- J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* 2015, 32, 116-211.
- S. Adolph, V. Jung, J. Rattke, G. Pohnert, *Angew. Chem.* 2005, 117, 2866–2869; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2806–2808.
- T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9346–9367.
- D. J. Newman, G. M. Cragg, *Mar. Drugs* 2014, 12, 255-278.
- S. Vink, P. F. Alewood, *British J. Pharmacol.* 2012, 167, 970-989.
- T. A. M. Gulder, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9346–9367.
- D. J. Newman, G. M. Cragg, *Mar. Drugs* 2014, 12, 255-278.
- S. Vink, P. F. Alewood, *British J. Pharmacol.* 2012, 167, 970-989.
- M. D’Incalci, N. Badri, C. M. Galmarini, P. Allavena, *British J. Cancer* 2014, 111, 646-650.
- M. J. Yu, W. Zheng, B. M. Seletsky, *Nat. Prod. Rep.* 2013, 30, 1158-1164.
- R. V. J. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3796-3827.
- T. Nicholson, H. Khademi, M. H. Moghadasian, *Food & Function* 2013, 4, 357-365.
- C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26, 332-337.
- M. J. Martín, L. Coello, R. Fernández, F. Reyes, A. Rodríguez, C. Murcia, M. Garranzo, C. Mateo, F. Sánchez-Sancho, S. Bueno, C. de Eguillor, A. Francesch, S. Munt, C. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 10164-10171.

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Faszination Meer

15^{/15}

F. Hentschel, B. Raimer, G. Kelter, H.-H. Fiebig, F. Sasse,
T. Lindel, Eur. J. Org. Chem. 2014, 2120-2127.

R. V. J. Chari, M. L. Miller, W. C. Widdison, Angew. Chem. Int.
Ed. 2014, 53, 3796-3827.

J. Kobayashi, T. Kubota, J. Nat. Prod. 2007, 70, 451-460.



PILZE - EIN REICH FÜR SICH!



Pilze – ein Reich für sich!

Pilze und ihre Produkte gehören zu unserem täglichen Leben. Fruchtkörper bestimmter Pilze wie Champignons dienen uns direkt als Nahrungsmittel. Hefen und Schimmelpilze werden genutzt, um Brot, Käse, Salami, Wein oder Bier herzustellen. Pilze wie etwa der Fliegenpilz oder der Knollenblätterpilz können über ihren Sekundärstoffwechsel gefährliche Gifte bilden. Andere Pilze produzieren Wirkstoffe, die in der Medizin als **1 Antibiotika** oder **2 Immunsuppressiva** genutzt werden. Ohne diese Arzneimittel würden viele durch pathogene Bakterien verursachte Infektionen tödlich verlaufen oder Transplantationen würden zur Abstoßung des fremden Organs durch die körpereigene Immunabwehr führen. Auch die Landwirtschaft ist ein wichtiger Anwendungsbereich für Pilze oder ihre Produkte.



Die Besiedlung eines Apfels durch den Schimmelpilz *Penicillium expansum* kann erhebliche Sporenmengen freisetzen (4,9 Mrd. Sporen im hier abgebildeten Beispiel).

Pilze können in großen Reaktoren kultiviert werden, um zum Beispiel Vitamine, Waschmittelenzyme oder Geschmacks- und Aromastoffe herzustellen. Pilze können auf nachwachsenden Rohstoffen gezüchtet werden und sind seit Jahrzehnten neben Bakterien die Basis für Prozesse der **3 industriellen Biotechnologie**. Immer wieder werden neue Arten entdeckt, die die Forschung bereichern und neue Einsatzgebiete erschließen helfen.

Beispiele für Pilze in der Biotechnologie: Mutterkorn-Alkaloide

- 1** Antibiotika
- 2** Immunsuppressiva
- 3** Industrielle Biotechnologie

Pilze – ein Reich für sich!

Mutterkorn-Alkaloide

Wenn Pilze der Gattung *Claviceps* zur Blütezeit Roggen-Ähren infizieren, entwickelt sich anstatt des Getreidekorns eine grauschwarze harte Überdauerungsstruktur des Pilzes, das „Mutterkorn“. Im Mittelalter war Ergotismus (Antoniusfeuer) eine Krankheit, die auf den Verzehr von Mutterkorn-kontaminierten Lebensmitteln zurückzuführen war. Der Verzehr der darin angereicherten Alkaloide führt zu einer Kontraktion der Blutgefäße und zu Durchblutungsstörungen in den Gliedmaßen, den Nieren und im Herzmuskel. Als Folge empfinden Patienten ein Kribbeln in den Gliedmaßen bis hin zu Lähmungserscheinungen, dem Absterben von Fingern und Zehen und schließlich bei akuten Vergiftungen dem Herzstillstand. Die charakteristische, aus vier Ringen zusammengesetzte Molekülstruktur der Alkaloide ähnelt einigen menschlichen Neurotransmitter-Molekülen.

Dadurch kommt die Wirkung der Alkaloide in der Kontraktion von Muskeln oder Verengung von Blutgefäßen zustande. Eine weitere Nebenwirkung liegt in der Verursachung von Halluzinationen; auch die Droge LSD ist ein Alkaloid-Derivat. In der Medizin werden *Claviceps*-Alkaloide seit Jahrhunderten zur Einleitung der Geburtswehen verwendet, woraus sich der Name Mutterkorn ableitet. Auch zum Stillen von Blutungen nach einer Geburt sowie gegen Migräne, Parkinson und andere Krankheiten kommen Mutterkorn-Alkaloide zum Einsatz. *Claviceps*-Alkaloide werden entweder aus Reinkulturen des Pilzes im Fermenter oder aus künstlich infizierten Roggenfeldern gewonnen



Pilze – ein Reich für sich!

Antibiotika (pl.)

Verbindungen, meist mikrobiellen Ursprungs, die in der Lage sind, Bakterien abzutöten (bakterizid) oder deren Vermehrung zu verhindern (bakteriostatisch)

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

2/18

Immunsuppressiva

Substanzen, die die Wirkung des menschlichen Immunsystems unterdrücken

Pilze – ein Reich für sich!

Industrielle Biotechnologie

Herstellung von Bulk- und Feinchemikalien, Enzymen, Lebens- und Futtermitteladditiven, Pharmawirkstoffen und Agrochemikalien, Hilfsstoffen für verarbeitende Industrien etc. unter Nutzung von Organismen oder deren Enzymen

Pilze – ein Reich für sich!

Pilze sind ungemein vielfältig. Die Gründe hierfür liegen in ihrer Lebensweise und ihrem Vorkommen. Pilze gehören weder zum Tier- noch zum Pflanzenreich, sondern bilden **1 taxonomisch** gesehen ein eigenes Reich. Sie sind in allen Lebensräumen und ökologischen Nischen zu finden, wo sie oft elementare Funktionen erfüllen.

Was sind eigentlich Pilze?

Pilze können keine Photosynthese betreiben: Als **2 heterotrophe Organismen** sind sie für ihre Ernährung auf organisches Material angewiesen, welches von anderen Organismen (vor allem Pflanzen) gebildet wird. Um organisches Material effektiv zu erschließen, wachsen die meisten Pilze als feine, fädige **3 Hyphen**, deren dicht verzweigtes Geflecht (Myzel) das Substrat durchsetzt. Die wachsenden Hyphenspitzen scheiden Enzyme aus, um Polymere abzubauen, deren Einzelbausteine durch den Pilz aufgenommen und als Kohlen- und Stickstoffquelle genutzt werden. Die Hyphe als Wachstumsform ist entscheidend für die vielfältigen Funktionen der Pilze in Ökosystemen. Die **4 Habitate** vieler Pilze liegen isoliert

und verstreut vor, beispielsweise als bestimmte Wirtspflanzen, frisches Totholz oder als Kot pflanzenfressender Tiere. Um sie zu erreichen, werden zahlreiche mikroskopisch kleine **5 Sporen** freigesetzt.

Zum Zweck der Sporenproduktion schließen sich bei manchen Arten die mikroskopisch kleinen Hyphen zu größeren Gebilden zusammen, die wir als Fruchtkörper auch mit bloßem Auge erkennen können. Diese Fruchtkörper sind die Pilze im landläufigen Sinn, die wir im Wald sammeln und in der Küche zu Pilzgerichten verarbeiten. Ein einzelner Fruchtkörper des Wiesenchampignons *Agaricus campestris* produziert beispielsweise in wenigen Tagen 16 Mrd. Sporen. Pilze zeigen eine große Variation in ihrer Morphologie

Beispiele für Pilze in der Biotechnologie: Penicillin

- 1 Taxonomisch
- 2 Heterotrophe Organismen
- 3 Hyphen
- 4 Habitate
- 5 Sporen

Pilze – ein Reich für sich!

Penicillin

Die Geschichte der Entdeckung der Penicilline und ihrer Entwicklung zu unersetzlichen antibakteriellen Antibiotika der Medizin wurde durch die beteiligten Forscher Alexander Fleming, Howard Florey und Ernst Chain anlässlich der Nobelpreisverleihung 1945 lesenswert wiedergegeben (siehe www.nobelprize.org). In der Natur werden Penicilline durch einige Arten der Schimmelpilz-Gattung *Penicillium* produziert. Chemisch verwandte Antibiotika der Cephalosporin-Gruppe werden durch *Cephalosporium (Acremonium) chrysogenum* gebildet. Beide Antibiotika-Gruppen wirken vor allem gegen grampositive Bakterien, wie Streptokokken, Pneumokokken oder Staphylokokken. Sie hemmen das Enzym Transpeptidase, welches die Peptidoglykane in den Zellwänden grampositiver Bakterien vernetzt. Als Folge wird die Zellwand wachsender Bakterien

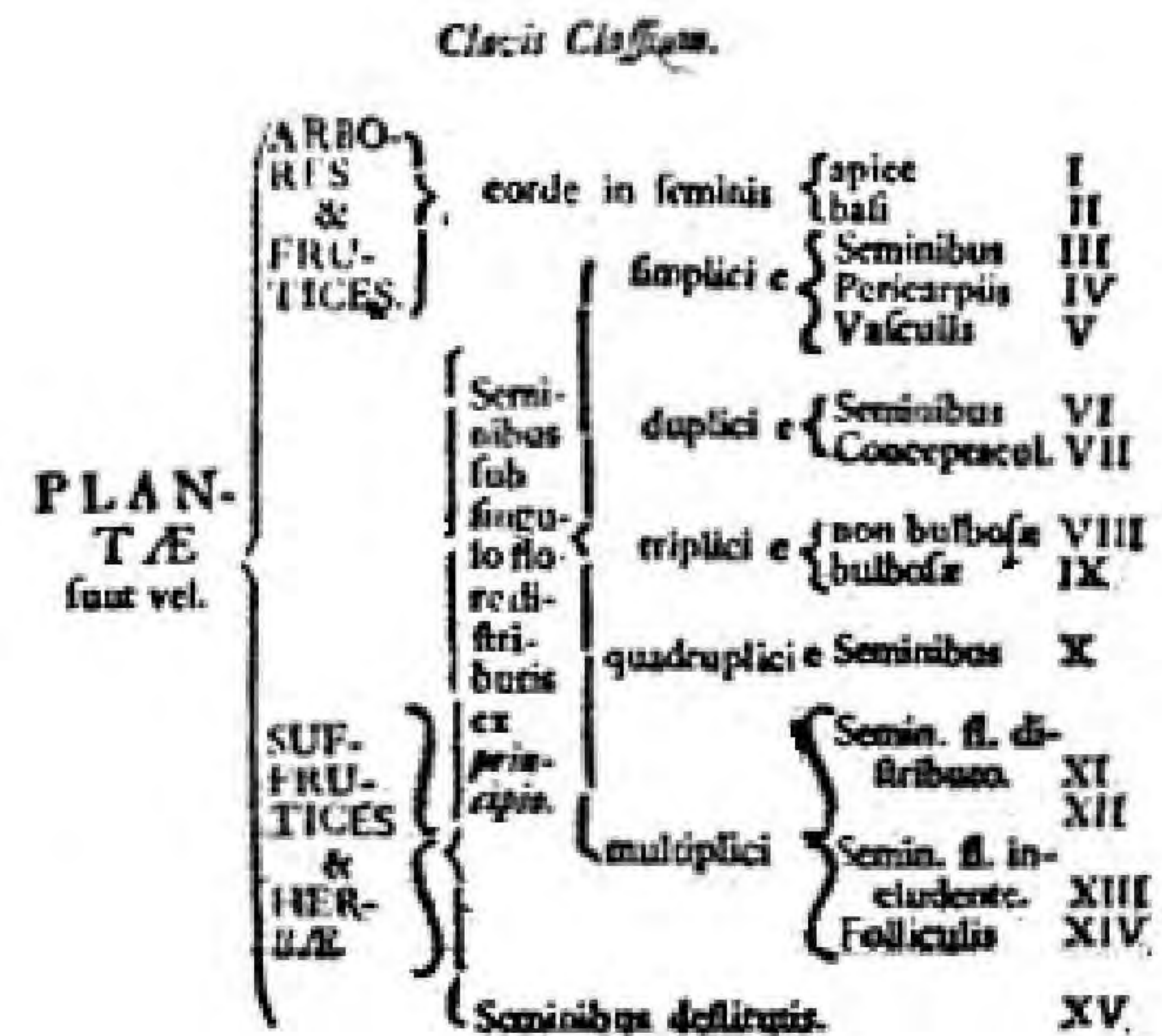
instabil und hält dem Druck im Zellinneren nicht mehr stand. Für die Penicillin-Produktion wird heute ein Stamm von *Penicillium chrysogenum* genutzt, dessen Fähigkeit zur Penicillin-Produktion durch molekulargenetische Veränderungen um das 50.000-fache gesteigert werden konnte. Bis zu 50 g des Fermentationsprodukts Penicillin G pro Liter der Fermentationsflüssigkeit werden ausgeschieden. Aus Penicillin G werden durch chemisch-enzymatische Schritte verschiedene klinisch relevante Derivate produziert. Ein weiteres Antibiotikum, welches von *Penicillium*-Arten produziert wird, ist Griseofulvin. Diese Substanz wird zur Therapie pilzlicher Hautinfektionen (Mykosen) angewandt



Pilze – ein Reich für sich!

Taxonomie, taxonomisch

Klassifizierung von Organismen in Gruppen. In der Phylogenetik werden Organismen in den Stammbaum des Lebens eingeordnet, welcher Abstammungen und Verwandtschaftsverhältnisse aller Lebewesen abbildet



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

3/18



Heterotrophe Organismen

Organismen, die nicht autark sind, sondern auf Nährstoffe aus anderen Quellen (meist anderen Organismen) angewiesen sind

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

3/18

Hyphen

Fadenförmige mikroskopisch kleine Wachstumseinheiten der Pilze; die Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes wird als Mycel bezeichnet



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

3/18



Habitat

räumlich abgrenzbarer Teilbereich eines Biotops, Lebensraum einer Art

Pilze – ein Reich für sich!

Sporen

Entwicklungsstadium von vor allem niederen Lebewesen (z.B. Pilze, Bakterien, Algen, Protozoen, Farne und Moose), das der Vermehrung, Ausbreitung und Überdauerung dient

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

4/18

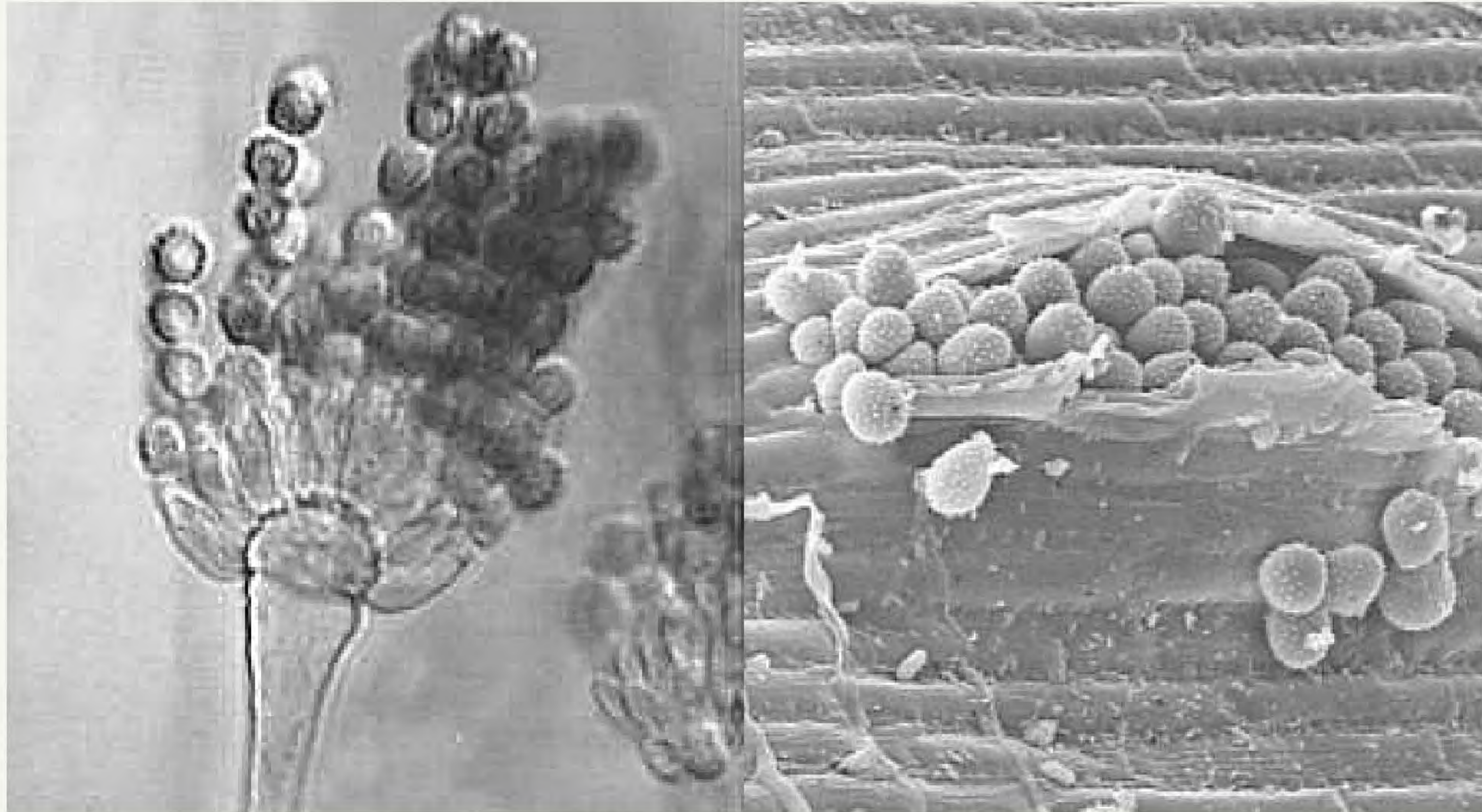
Pilze – ein Reich für sich!



Der Austernseitling *Pleurotus ostreatus*, ein typischer Holzfäulepilz an Buche.
Das Ausmaß der Besiedlung ist an der intensiven Weißfäule des angesägten Stammes gut zu erkennen.

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!



Aspergillus penicillioides ist ein Schimmelpilz, der selbst bei sehr hohen Zuckerkonzentrationen oder geringer Luftfeuchtigkeit noch wachsen kann.

Eine Pustel des phytopathogenen Rostpilzes *Puccinia obscura*, die durch die Epidermis der Wirtspflanzen (Hainsimse) bricht und die stacheligen Uredosporen freisetzt.



Pilze – ein Reich für sich!

(Gestalt), ihrem Lebenszyklus, in ihrer Verbreitungsstrategie sowie in Details ihrer Fortpflanzung.

Weitere Lebensformen der Pilze

Einige Pilze vermehren sich als **1 Hefen** durch Knospung oder Spaltung einzelner Zellen. Manche Pilze – darunter die den Menschen infizierende Art *Candida albicans* – können zwischen der Hyphen- und der Hefenform wechseln. Besonders häufig sind Hefen auf nährstoffreichen Oberflächen wie Früchten oder Blättern. Einige Hefen sind in der Lage, durch **2 alkoholische Gärung** Zucker zu Alkohol (Ethanol) umzuwandeln. Chemisch-archäologische Untersuchungen haben die Produktion von Bier und Wein bereits für die Jungsteinzeit (ca. 6.000 v. Chr.) nachgewiesen. Die alkoholische Gärung ist somit die älteste biotechnologische Aktivität der Menschheit und bis heute eine der wirtschaftlich bedeutendsten.

Eine besondere Wachstumsform findet sich in einigen Schleimpilzen (Myxomycota). Hier bewegt sich eine membranumschlossene Zellmasse (Plasmodium) mit hunderttausenden von Zellkernen kriechend fort. In anderen Schleimpilzen besteht das Plasmodium

aus vielen tausend Amöben, die sich zusammengeschlossen haben. Schleimpilze ernähren sich nicht durch Enzymausscheidung und extrazelluläre Verdauung, sondern durch die Aufnahme von Bakterien und Hefen durch **3 Phagozytose**. Sie sind auch taxonomisch nicht mit den Echten Pilzen verwandt.

Wo kommen Pilze vor?

Pilze erschließen fast alle erdenklichen Habitate, in denen organische Substrate verfügbar sind. Dabei genügen schon geringste Nährstoffkonzentrationen: sogar auf optischem Glas und in destilliertem Wasser wachsen Pilze. Auch von Ethanol oder gasförmigen Kohlenstoffquellen wie Methan können Pilze sich ernähren.

Beispiele für Pilze in der Biotechnologie: Cyclosporin

1 Hefe

3 Phagozytose

2 Alkoholische Gärung

Pilze – ein Reich für sich!

Cyclosporin

Cyclosporin ist ein zyklisches, aus elf Aminosäuren bestehendes Peptid, welches von den Pilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* gebildet wird. Entdeckt wurde die Verbindung Anfang der 1970er Jahre von Jean-François Borel und Hartmann Stähelin bei Sandoz in Basel. Die Verbindung hemmt das Enzym Calcineurin und wird aufgrund ihrer immunsuppressiven Eigenschaften mit großem Erfolg in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Als Folge der Hemmung von Calcineurin werden Lymphozyten nicht mehr vermehrt bzw. aktiviert. Vor allem bei Organtransplantationen werden Cyclosporine eingesetzt, um die Abstoßung körperfremder Organe zu verhindern

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

6/18

×

Hefe

Einzellige Wachstumsform der Pilze, die sich durch Sprossung oder Spaltung vermehrt

Pilze – ein Reich für sich!

Alkoholische Gärung

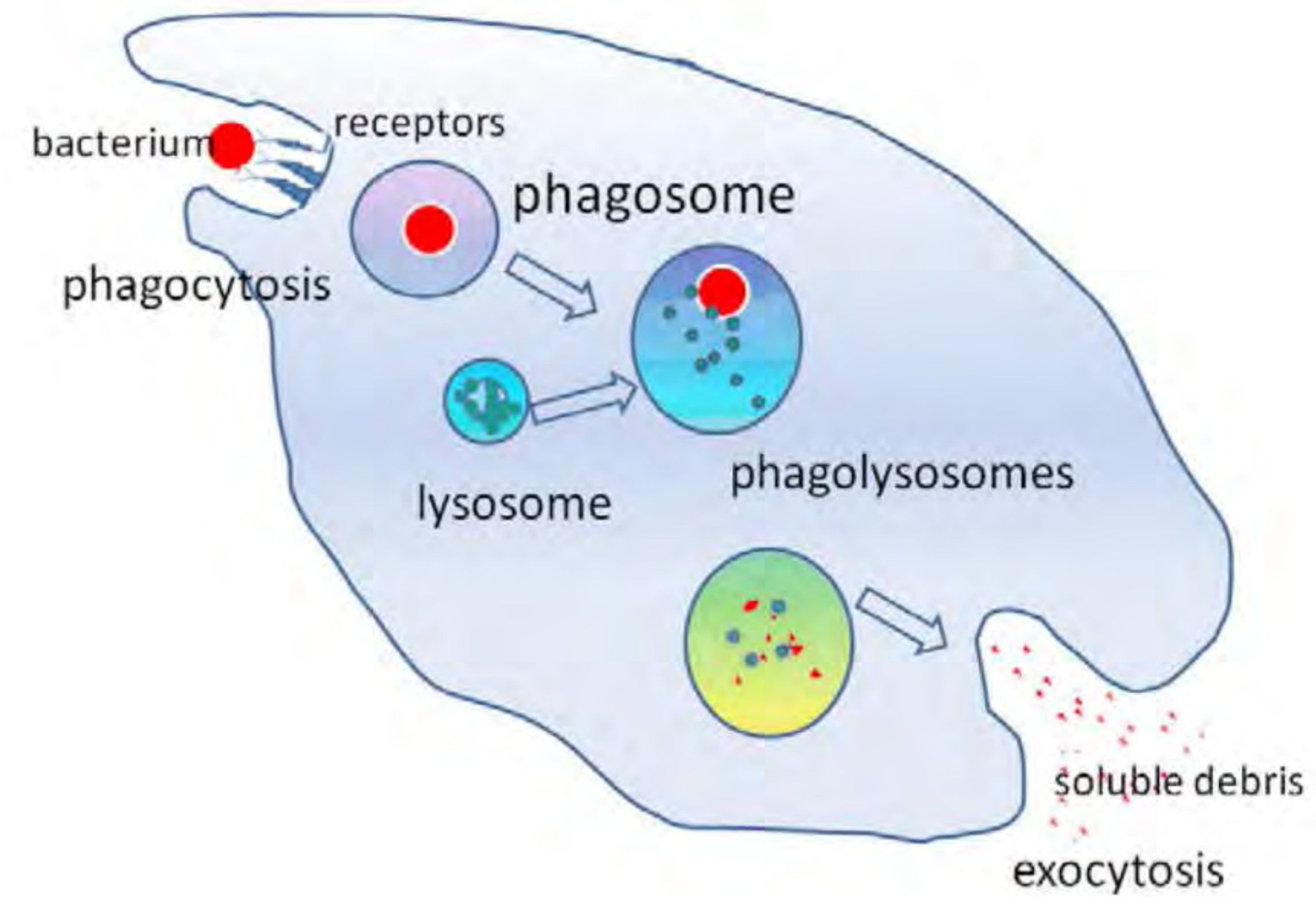
Abbau von Zucker (Glukose) durch Hefepilze (insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*) zur Energiegewinnung unter Sauerstoff-Ausschluss: $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2 C_2H_5OH + 2 CO_2 + 2 H_2O$



Pilze – ein Reich für sich!

Phagocytose

Aufnahme von Partikeln durch eine nach innen gerichtete Einbuchtung der Plasmamembran. Abschnürung von Vesikeln und intrazelluläre Verdauung des Inhaltes



Pilze – ein Reich für sich!



Wachstum der Hefe *Xanthophyllomyces dendrorhous* am Saftaustritt eines im Frühjahr gefällten Birkenstumpfes. Das rote Carotinoid-Pigment dieser Hefe, Astaxanthin, ist von biotechnologischer Bedeutung als Futterzusatz in der Lachszucht.

Eine bestimmte Pilzgruppe, die Neocallimastigales, wächst **1** **obligat anaerob** in den Mägen von Wiederkäuern und trägt zu deren Verdauungsprozessen entscheidend bei. Eine weitere Form der **2** **Symbiose** sind die Flechten, eine Lebensgemeinschaft zwischen Pilzen und **3** **Algen** beziehungsweise **4** **Cyanobakterien**. Flechten sind typische Primärbesiedler an extremen Standorten wie etwa nacktem Fels. In den Böden aller Klimazonen von der Antarktis bis zur Wüste sind Pilze als **5** **Saprophyten** für die Zersetzung von Holz, Laub und toten Wurzeln verantwortlich. Die dadurch freigesetzten Nährstoffe können von Pflanzen erneut aufgenommen werden. Auch die in Symbiose mit Pflanzenwurzeln



Beispiele für Pilze in der Biotechnologie: Strobilurine

- 1** Obligat anaerob
- 2** Symbiose
- 3** Algen
- 4** Cyanobakterien
- 5** Saprophyten



Pilze – ein Reich für sich!

Strobilurine

Erst vor ca. 40 Jahren begann die systematische Suche nach biologisch aktiven Substanzen aus der Gruppe der Basidiomycota, zu denen die uns bekannten Großpilze wie Champignon und Fliegenpilz zählen. Der bislang wichtigste Erfolg war die Entdeckung der selektiv antifungisch wirkenden Strobilurine in Fermenter-Kulturen des heimischen Kiefernzapfenröhlings (*Strobilurus tenacellus*) durch Timm Anke. In der Natur produzieren *S. tenacellus* und weitere Basidiomyceten Strobilurine in ihren Fruchtkörpern und in dem besiedelten Holz. Die biologische Funktion liegt wahrscheinlich in der Abwehr von Konkurrenten. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der mitochondrialen Atmungskette. Verbindungen vom Strobilurin-Typ binden reversibel an den Cytochrom-bc₁-Komplex der inneren mitochondrialen Membran. Dadurch werden der Elektronenfluss und die Bildung von ATP blockiert. Unter anderem mit Hilfe der Strobilurine konnte der genaue molekulare Mechanismus des Elektronenübergangs in diesem Teil der Atmungskette aufgeklärt werden. Als Konsequenz der Atmungs-

hemmung werden energieaufwändige Wachstumsprozesse wie die Keimung von Sporen pflanzenpathogener Pilze blockiert. In Säugetieren werden Strobilurine durch Esterasen abgebaut und somit entgiftet. Natürliche Strobilurine eignen sich nicht als Pflanzenschutzmittel, da sie durch UV-Licht schnell zersetzt werden. Synthesen chemischer Derivate mit hoher UV-Stabilität bei gleichem Wirkmechanismus führten schließlich 1996 zur Einführung von Kresoxim-methyl als erstes Pflanzenschutzmittel der Strobilurin-Reihe durch die BASF. Intensive Forschungsaktivitäten haben dazu geführt, dass heute alle großen Pflanzenschutzfirmen Strobilurin-Fungizide in ihrem Portfolio anbieten. Wie bei vielen spezifisch wirkenden Fungiziden hat leider auch bei den Strobilurinen der häufige Einsatz zur Selektion resistenter Schadpilz-Populationen geführt. Dennoch bleiben die Strobilurine mit einem geschätzten Jahresumsatz von ca. 400 Millionen Euro die weltweit bedeutsamste Gruppe von Pflanzenschutzmitteln



Pilze – ein Reich für sich!

Obligat anaerob

Ausschließlich anaerob, d.h. unfähig zum Wachstum in der Gegenwart von Sauerstoff. Die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* ist fakultativ anaerob, d.h. sie kann sowohl mit als auch ohne Sauerstoff wachsen. Der Energieträger ATP wird unter aeroben Bedingungen durch oxidative Phosphorylierung (Atmung), unter anaeroben Bedingungen durch Substratkettenphosphorylierung (Gärung) synthetisiert

Pilze – ein Reich für sich!

Symbiose

Zusammenleben verschiedener Organismen; meistens ist damit die mutualistische Symbiose gemeint, aus der beide Partner einen Nutzen ziehen

Pilze – ein Reich für sich!

Algen

Ein- bis mehrzellige Lebewesen, die Photosynthese betreiben, aber nicht zu den Pflanzen gehören. Zu den Algen gehören einige Protistengruppen wie Kiesel-, Rot-, Braun- und Grünalgen

Pilze – ein Reich für sich!

Cyanobakterien

Sie sind zu einer Sauerstoff freisetzenden Photosynthese fähig und wurden daher früher als Blaualgen bezeichnet. Da sie keinen echten Zellkern besitzen, gehören sie zu den Prokaryonten

Pilze – ein Reich für sich!

Saprophyten

Saprophytisch lebende Pilze bauen totes organisches Material ab, z.B. abgefallene Blätter und Äste, um Nährstoffe zu erschließen

Pilze – ein Reich für sich!

assozierten **1 Mykorrhiza-Pilze** durchsetzen den Boden und erschließen Nährstoffe für die Pflanzen. **2 Parasitismus** ist eine weitere Lebensform der Pilze. Pilzliche Pflanzenkrankheiten verursachen jährlich Verluste in Milliardenhöhe und sind für Hungersnöte verantwortlich. Ein historisches Beispiel ist die Kartoffelfäule in Irland ab 1846.

Oberflächen aller Art werden von Pilzen kolonisiert, die sich als Sporen durch die Luft verbreiten. Mit jedem Atemzug nehmen wir viele Pilzsporen auf – sehr zum Leidwesen von Allergikern, denn bestimmte Schimmelpilze besiedeln bevorzugt feuchte Wände von Innenräumen. Pilze kommen nicht nur auf dem Land, sondern auch im Meer- und Süßwasser vor. Aufgrund ihrer im Allgemeinen hohen Toleranz auch gegenüber extremen Umweltbedingungen kolonisieren Pilze selbst Medien mit hohen Zucker- und Salzkonzentrationen, zum Beispiel Marmeladen, Pralinen, getrocknete Wurst und Fruchtkonserven.

Wie hoch ist die Diversität der Pilze?

Bislang sind etwa 100.000 Arten aus dem Reich der Pilze entdeckt und beschrieben worden. Offensichtlich ist dies aber nur die Spit-

ze des Eisbergs, denn verschiedene Schätzungen deuten darauf hin, dass die Gesamtzahl der weltweit vorkommenden Pilz-Spezies etwa 1,5 Millionen beträgt. Die große Mehrzahl der Pilze ist somit noch gar nicht entdeckt worden. Pilze stellen ein bedeutsames Reservoir an noch unerschlossener biologischer Artenvielfalt unserer Erde dar. Die größten Gruppen der Pilze sind die Ascomycota (Schlauchpilze), zu denen auch die meisten Schimmelpilze und Flechten gehören, sowie die Basidiomycota (Hut- und Ständerpilze).

1 Mykorrhiza-Pilze

2 Parasitismus

Pilze – ein Reich für sich!

Mykorrhiza-Pilze

Mykorrhiza-Pilze sind in mutualistischer Symbiose mit höheren Pflanzen assoziiert. Sie stellen der Pflanze Mineralien zur Verfügung und bekommen im Austausch dafür Kohlenstoff-Verbindungen als Nährstoffquelle, die von ihnen selbst nicht hergestellt werden können



Pilze – ein Reich für sich!

Parasiten:

Parasitisch lebende Organismen infizieren Pflanzen, Tiere oder andere Pilze und beziehen vom Wirt, den sie schädigen, ihre Nahrung.

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!



Laccaria laccata, ein wichtiger Mycorrhiza-Partner bestimmter Baumarten (hier: Lärche).

Die in Mitteleuropa häufige gelbgrüne Flechte *Xanthoria parietina* am Stamm einer Eiche



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

10_{/18}

Pilze – ein Reich für sich!



Fruchtkörper des Schleimpilzes *Fuligo septica*, welcher sich aus einem Plasmodium gebildet hat. Diese auffällige Art ist während feuchter Witterung in Wäldern anzutreffen.

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

11_{/18}

Pilze – ein Reich für sich!



Der Orangebecherling *Aleuria aurantia* (Ascomycota) mit auffälligen, bis 5 cm großen Fruchtkörpern am Waldboden.



Fruchtkörper des Obstbaumkrebs-Erregers *Neonectria ditissima* (Ascomycota) auf der Rinde eines befallenen Apfelzweiges. Die freigesetzten Ascosporen sind als weiße Ranken zu erkennen.

Pilze – ein Reich für sich!

Das biotechnologische Potenzial der Pilze

Ebenso faszinierend wie die biologische Vielfalt der Pilze ist ihr vielfältiger **1 Sekundärstoffwechsel**, der es ihnen erlaubt, originelle und strukturell sehr unterschiedliche Substanzen mit biologischer Wirkung zu bilden. Diese helfen vermutlich bei der Besiedlung lebender Substrate und dienen der Verteidigung gegen Konkurrenten. Es hat sich aber auch gezeigt, dass Wirkstoffe aus Pilzen als Basis für die Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln oder Medikamenten genutzt werden können. Bislang noch nicht entdeckte pilzliche Naturstoffe stellen ein riesiges Potenzial für die Entwicklung von neuen Produkten für eine Vielzahl von Märkten dar, insbesondere für Ernährung, Pflanzenschutz und die Pharmabranche.

Pilze – ein Forschungsfeld mit Zukunft

Es wird erwartet, dass die vielen bisher nicht untersuchten Arten strukturell interessante Sekundärmetabolite mit neuen biologischen Eigenschaften enthalten. Im Vergleich zu Bakterien sind die **2 molekulargenetische** Bearbeitung und die gezielte Veränderung des **3 Genoms** von Pilzen sehr viel schwieriger. Daher sind die molekularen Grundlagen der **4 Biosynthese** vieler wichtiger

Naturstoffe aus Pilzen bisher nur sehr unzureichend untersucht. Die Regulation und die Rekombination von Biosynthesewegen in Pilzen sind interessante Forschungsfelder für die Zukunft.

Eckhard Thines und Roland Weber

Beispiele für Pilze in der Biotechnologie: Pilze als Biopestizide

- 1** Sekundärstoffwechsel
- 2** Molekulargenetik
- 3** Genom
- 4** Biosynthese

Pilze – ein Reich für sich!

Pilze als Biopestizide

Im modernen Pflanzenschutz werden immer häufiger Biopestizide (Biological Control Agents - BCAs) eingesetzt, um Ernteverluste, die durch biotische Faktoren hervorgerufen werden, zu vermindern. Von diesen biologischen Pflanzenschutzmitteln wird angenommen, dass sie wenig toxisch sind und eine selektive Anwendung erlauben. Die Zielorganismen der Biopestizide sind z.B. Insekten, phytopathogene Pilze oder Unkräuter. Pilzarten, die in Wettbewerb mit Schadpilzen auf oder in einer Pflanze wachsen, können als antagonistische Biopestizide eingesetzt werden. Beispiele sind *Trichoderma harzianum* und *Phlebiopsis gigantea*. Beide Pilze werden seit Jahren erfolgreich im Pflanzenschutz eingesetzt. *Trichoderma* ist ein Mykoparasit mit Aktivität gegen verschiedene Schadpilze u.a. in Gewächshauskulturen, im Gemüse- und im Weinbau. *Trichoderma* scheidet eine Reihe von Enzymen aus, welche die Hyphen anderer Pilze auflösen, so dass das Zellinnere freigesetzt wird. Der Basidiomycet *Phlebiopsis gigantea* wird in der Forstwirtschaft gegen die Schadpilze *Heterobasidion*

annosum und *Heterobasidion parviporum* ausgebracht, welche eine Rotfäule (Wurzelfäule) an Fichten verursachen. Diese Schadpilze infizieren gesunde Bäume durch Zuflug von Sporen auf Wunden oder durch Kontakt mit den Wurzeln eines benachbarten erkrankten Baumes. Für die Anwendung werden *Phlebiopsis gigantea*-Sporen auf frische Schnittflächen (z.B. abgesägte Baumstümpfe) aufgetragen, wodurch der Befall durch *Heterobasidionum* bis zu 80% reduziert wird.

Einige insektenpathogene Pilze werden als Biopestizide im Gemüse-, Mais-, Reis- und Baumwollanbau verwendet. Ein Beispiel hierfür ist die Pilzart *Beauveria bassiana*, welche gegen den Maiszünsler, Mottenschildläuse, Fransenflügler und Blattläuse eingesetzt wird. Sporen dieses Pilzes haften sich an die Kutikula der Insekten an. Nachdem die Sporen ausgekeimt sind, werden lytische Enzyme ausgeschieden (u.a. Chitinase), so dass die Oberfläche der Insekten geschädigt wird. Der Pilz kann dann die Insekten infizieren und kolonisieren. Der Tod der Insekten tritt nach etwa 3 bis 5 Tagen ein

Pilze – ein Reich für sich!

Sekundärstoffwechsel

Synthetische Prozesse, deren Endprodukte, die Sekundärmetabolite, keine direkte Rolle in der Ökonomie der lebenden Zelle haben. Während der Primärmetabolismus in allen lebenden Organismen mehr oder weniger konserviert ist, ist der Sekundärmetabolismus oft auf niedrigere Lebensformen begrenzt und dann auch stammspezifisch.

Sekundärmetabolite / -stoffe

Produkte von lebenden Zellen, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus zwar entbehrlich sind, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben vorteilhaft sein können (z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen).



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Pilze – ein Reich für sich!

12_{/18}

Molekulargenetik

Vererbungslehre auf der Ebene der Erbmoleküle (DNA und RNA)



Pilze – ein Reich für sich!

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien (Prokaryonten) meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzliche Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen im Zellkern vorliegt

Pilze – ein Reich für sich!

Biosynthese

Bildung von Stoffwechselprodukten aus einfachen Vorstufen unter Einwirkung von Enzymen, z.B. die Entstehung von Zucker aus Kohlendioxid und Wasser durch Photosynthese

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

13/18

Pilze – ein Reich für sich!



Ergotalkaloide, die aus Mutterkorn von *Claviceps purpurea*-infiziertem Roggen gewonnen werden, finden als Migränemittel und zur Stillung von Nachgeburtsblutungen Anwendung. Die Naturstoffe können auch in biotechnologischen Fermentationsprozessen mit *Claviceps paspali* produziert werden.

Hemmhof in einem Bakterienrasen, verursacht durch die Penicillin-Ausscheidung einer Kolonie von *Penicillium notatum*.

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

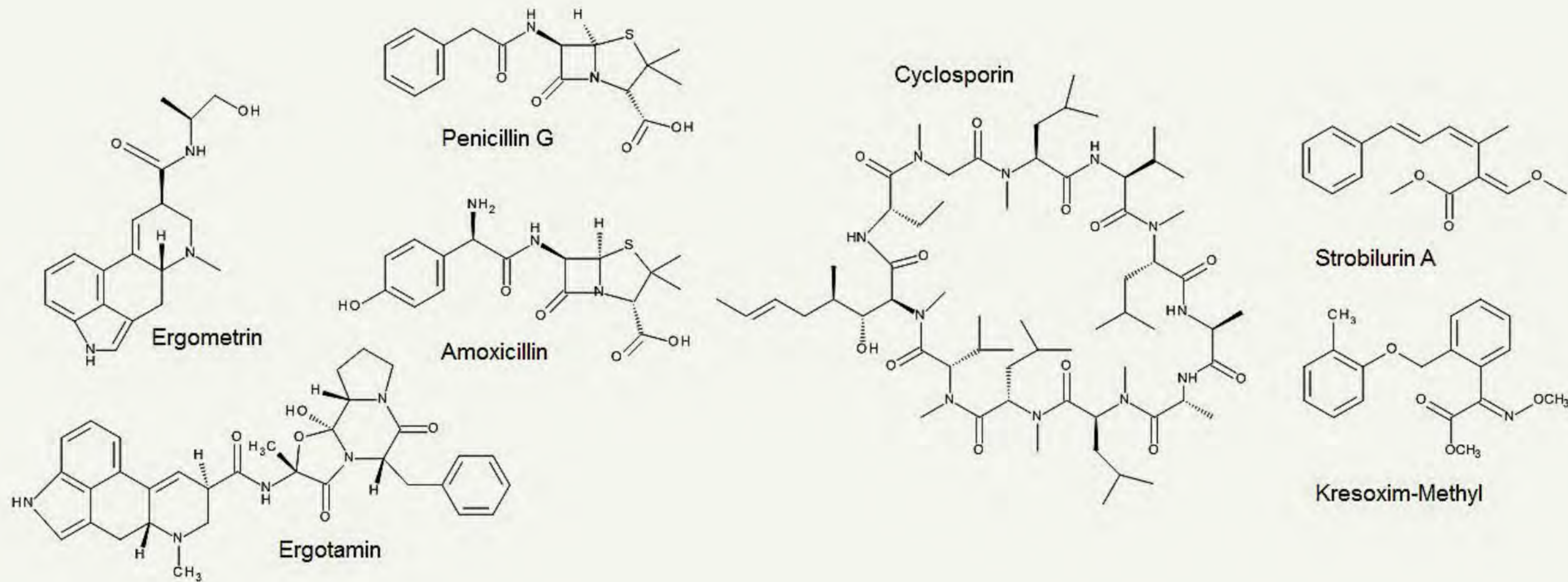
14/18

Pilze – ein Reich für sich!



Der Kiefernzapfenrübling *Strobilurus tenacellus* ist der Original-Produzent des Strobilurins. Dieser Naturstoff dient als Vorlage für ein wichtiges Agrarfungizid.

Pilze – ein Reich für sich!



Beispiele pilzlicher Sekundärmetabolite in der Biotechnologie: Die Alkaloide Ergometrin und Ergotamin; der Naturstoff Penicillin G und sein semisynthetisches Derivat Amoxicillin; das zyklische Peptid Cyclosporin; der Naturstoff Strobilurin A als chemische Leitstruktur und das erste daraus abgeleitete kommerziell nutzbare Strobilurin Kresoxim-Methyl.

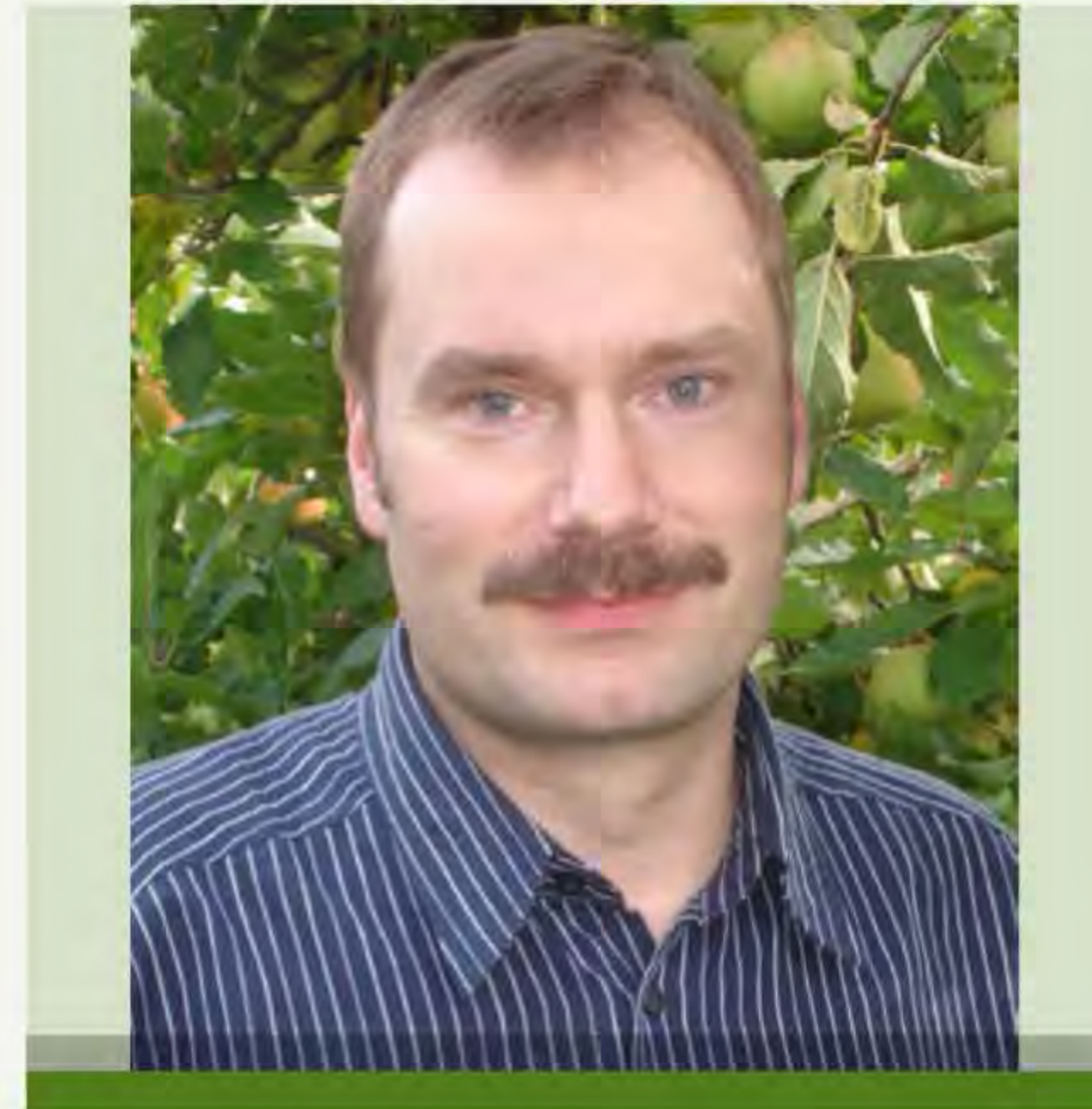
Autoren

Dr. Roland W. S. Weber,

Jahrgang 1968, studierte Biologie an der University of Exeter, England und promovierte dort 1996 bei Dr. Dennis Pitt zur Physiologie des Grauschimmelerregers *Botrytis cinerea*. Nach weiterführenden Studien zur Ökologie saprotropher Pilze bei Prof. John Webster forschte er ab 1999 an der Technischen Universität Kaiserslautern an ökophysiologischen Aspekten des pilzlichen Sekundärmetabolismus. Seit Dezember 2006 ist er an der Obstbauversuchsanstalt Jork im Alten Land tätig, wo er seit 2013 die Abteilung Pflanzenschutz und Diagnostik leitet und für den Warndienst im Obstbau an der Niederelbe verantwortlich ist. Seit September 2014 ist er Gastprofessor für Phytopathologie im Gartenbau an der Aarhus University (Dänemark). Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die Ausbreitung und Bedeutung von Fungizidresistenzen bei *Botrytis* sowie die Diagnose, Biologie und Bekämpfung von Schadpilzen im integrierten und ökologischen Obstbau.

Pilze Ein Reich fuer sich

16_{/18}



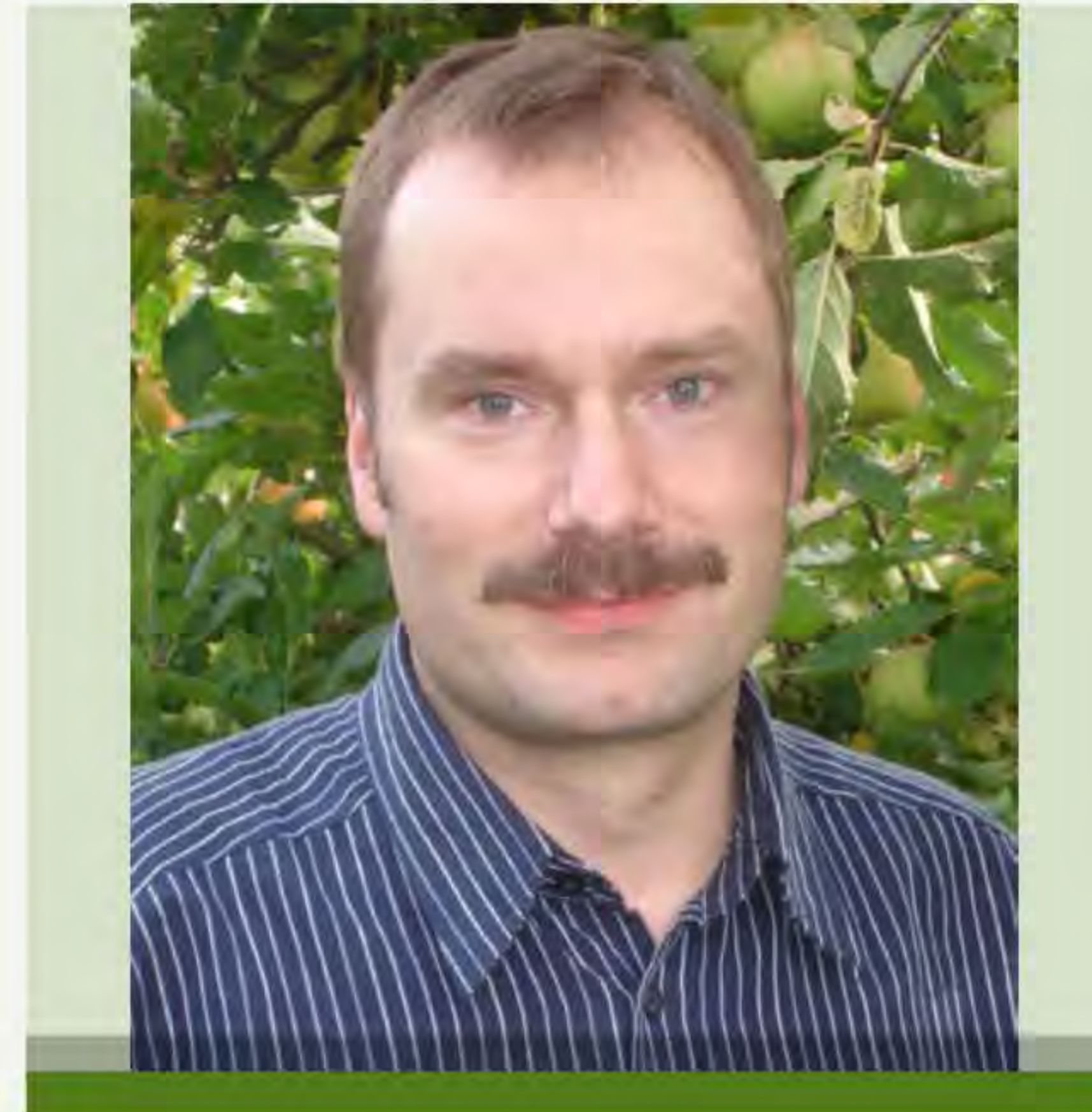
Autoren

Dr. Roland W. S. Weber,

Jahrgang 1968, studierte Biologie an der University of Exeter, England und promovierte dort 1996 bei Dr. Dennis Pitt zur Physiologie des Grauschimmelerregers *Botrytis cinerea*. Nach weiterführenden Studien zur Ökologie saprotropher Pilze bei Prof. John Webster forschte er ab 1999 an der Technischen Universität Kaiserslautern an ökophysiologischen Aspekten des pilzlichen Sekundärmetabolismus. Seit Dezember 2006 ist er an der Obstbauversuchsanstalt Jork im Alten Land tätig, wo er seit 2013 die Abteilung Pflanzenschutz und Diagnostik leitet und für den Warndienst im Obstbau an der Niederelbe verantwortlich ist. Seit September 2014 ist er Gastprofessor für Phytopathologie im Gartenbau an der Aarhus University (Dänemark). Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die Ausbreitung und Bedeutung von Fungizidresistenzen bei *Botrytis* sowie die Diagnose, Biologie und Bekämpfung von Schadpilzen im integrierten und ökologischen Obstbau.

Pilze Ein Reich fuer sich

16_{/18}



Autoren

Prof. Dr. Eckhard Thines,

studierte Biologie an der Technischen Universität Kaiserslautern. 1997 promovierte er dort am Fachbereich Biologie über „Nicht-fungitoxische Naturstoffe aus Kulturen höherer Pilze als potentielle, ökologisch verträgliche Fungizide“. Von 1998 bis 2000 arbeitete er als Postdoctoral Fellow an der School of Biological Sciences der University of Exeter, Großbritannien, anschließend als wissenschaftlicher Assistent an der TU Kaiserslautern. Nach seiner Habilitation im Fach Biotechnologie 2006 wurde er stellvertretender Institutsleiter am Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung e.V. (IBWF), Kaiserslautern, und übernahm dessen Leitung im Jahr 2009. 2012 wurde er zum Universitätsprofessor für Mikrobiologie an die Johannes-Gutenberg-Universität Mainz berufen. Seit 2015 ist er Wissenschaftlicher Direktor des Instituts für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung gGmbH (IBWF) in Kaiserslautern.

Pilze Ein Reich fuer sich

17 /18



Pilze – ein Reich für sich!

Weiterführende Literatur

Webster J, Weber RWS: Introduction to Fungi (2007), 3. Auflage, Cambridge University Press

Kendrick B: The Fifth Kingdom (2000), 3. Auflage, Focus Publishing.

Internetlinks

- Offizielle Nobelpreis-Internet-Seite mit den Original-Vorträgen der Nobelpreis-Gewinner (u.a. Fleming, Florey und Chain über die Entdeckung von Penicillin)
- Internet-Seite zu “The Fifth Kingdom” mit umfassenden, leicht zugänglichen Informationen zu Pilzen
- The Amazing Kingdom Of Fungi: Reich bebilderte und kurzweilige Internet-Ressource zur Faszination der Pilze.

www.pilzopilze.de

Umfassende Informationen mit Fotogalerie zum Sammeln und Bestimmen von Pilzen.



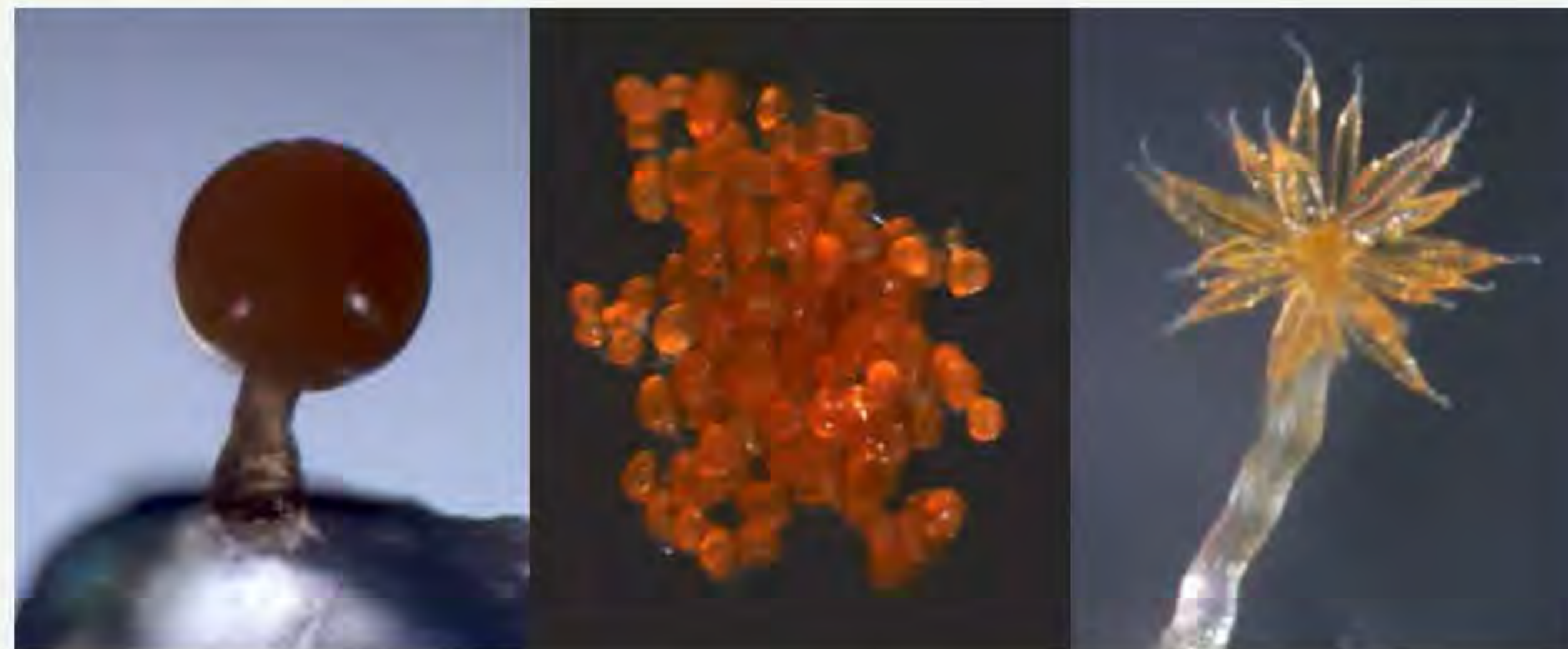
Beauveria bassiana ist ein Insekten-pathogener Pilz, der auch für die biologische Kontrolle verwendet wird.

MYXOBAKTERIEN ALS WIRKSTOFFPRODUZENTEN



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Myxobakterien sind im Boden lebende Mikroorganismen, die in den letzten 30 Jahren in die Spitzengruppe der bakteriellen Naturstoffproduzenten aufgerückt sind. Einige von Myxobakterien hergestellte Substanzen werden derzeit intensiv für eine Anwendung zur Therapie von Infektions- oder Krebserkrankungen weiterentwickelt. In den letzten Jahren ist es gelungen, diese Wirkstoffquelle umfassender zu erschließen; verschiedene Herangehensweisen und technologische Fortschritte insbesondere in der Analytik sowie die Integration moderner Ansätze aus dem Feld der Synthetischen Biologie haben dazu beigetragen.



Verschiedene myxobakterielle Fruchtkörper

Myxobakterien – Überlebenskünstler, Killerbanden und Wirkstoffproduzenten

Myxobakterien weichen in vielerlei Hinsicht von dem Bild ab, das wir von Bakterien haben: Sie können wie Schnecken Schleim ausscheiden, sich durch Gleiten oder Kriechen wie Amöben auf Oberflächen fortbewegen und multizelluläre, aus zig Tausenden

von Zellen bestehende Fruchtkörper bilden, wie man es von Pilzen kennt. Unter den **1 Prokaryoten** zeigen Myxobakterien ein einzigartiges Sozialverhalten. Es basiert auf einem ausgefeilten, noch nicht vollständig verstandenem Kommunikationssystem. Werden die Nährstoffe knapp, können die Bakterien in einen komplexen Entwicklungszyklus eintreten. Durch koordinierte Fortbewegung bilden sie Zellhaufen, aus denen Fruchtkörper hervorgehen. Diese zum Teil sehr kunstvollen Zell-Gebilde sind bis zu 2 mm groß und weisen für jede Bakterienfamilie charakteristische Strukturen auf. Sie enthalten eine Vielzahl sogenannter **2 Myxosporen**, die während des Entwicklungsprozesses gebildet wurden und dem

1 Prokaryoten

2 Sporen

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

2/20

X

Prokaryoten

Zelluläre Lebewesen, die keinen Zellkern besitzen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Sporen

Entwicklungsstadium von vor allem niederen Lebewesen (z.B. Pilze, Bakterien, Algen, Protozoen, Farne und Moose), das der Vermehrung, Ausbreitung und Überdauerung dient

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Bakterium das Überleben unter Hungerbedingungen ermöglichen. Myxobakterien werden auch als „Raubbakterien“ bezeichnet, denn sie können andere Mikroorganismen wie Bakterien oder Hefen abtöten und als Nährstoffquelle nutzen. Indem sie über bestimmte Signalwege miteinander kommunizieren und sich koordiniert fortbewegen, können sie so regelrecht als „Killerbanden“ agieren. Besonders interessant ist jedoch ihre Fähigkeit, eine Vielzahl an komplexen und im Verlauf der Evolution optimierten Wirkstoffen zu produzieren. Diese chemischen Substanzen können unter anderem antibakterielle, antifungale, antivirale oder auch **1 cytotoxische** Eigenschaften aufweisen und so als Vorbilder, sogenannte **2 Leitstrukturen**, zur Entwicklung von Medikamenten gegen Infektionskrankheiten oder Krebs dienen.

Das wohl prominenteste Beispiel einer Substanzfamilie aus Myxobakterien, die bereits bis zum Medikament entwickelt wurde und in der Therapie eingesetzt wird, sind die Epothilone. Sie wurden von einem Wissenschaftler-Team des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) in Braunschweig aus einem Stamm der Art *Sorangium cellulosum* entdeckt. Dieser Stamm wurde aus einer Bodenprobe

vom Ufer des Sambesi in Südafrika isoliert. Man erkannte, dass Epothilone **3 Mikrotubuli**, eine wichtige Zielstruktur in höheren Zellen, angreifen und somit deren Teilungsmechanismus hemmen. Das Epothilon-Grundgerüst wurde deshalb von der Pharmaindustrie als Leitstruktur aufgegriffen und darauf basierend das Krebsmedikament Ixempra® entwickelt. Der Wirkstoff Ixabepilon unterscheidet sich nur unwesentlich vom ursprünglichen Naturstoff Epothilon B: Das Laktone-Grundgerüst wurde über einige wenige chemische Reaktionsschritte in das entsprechende Laktam überführt. Es ist im Blut der Patienten länger stabil und weist damit verbesserte pharmazeutische Eigenschaften auf.

Strukturen und Wirkung von Epothilon/Ixabepilon auf Mikrotubuli

1 Cytotoxizität

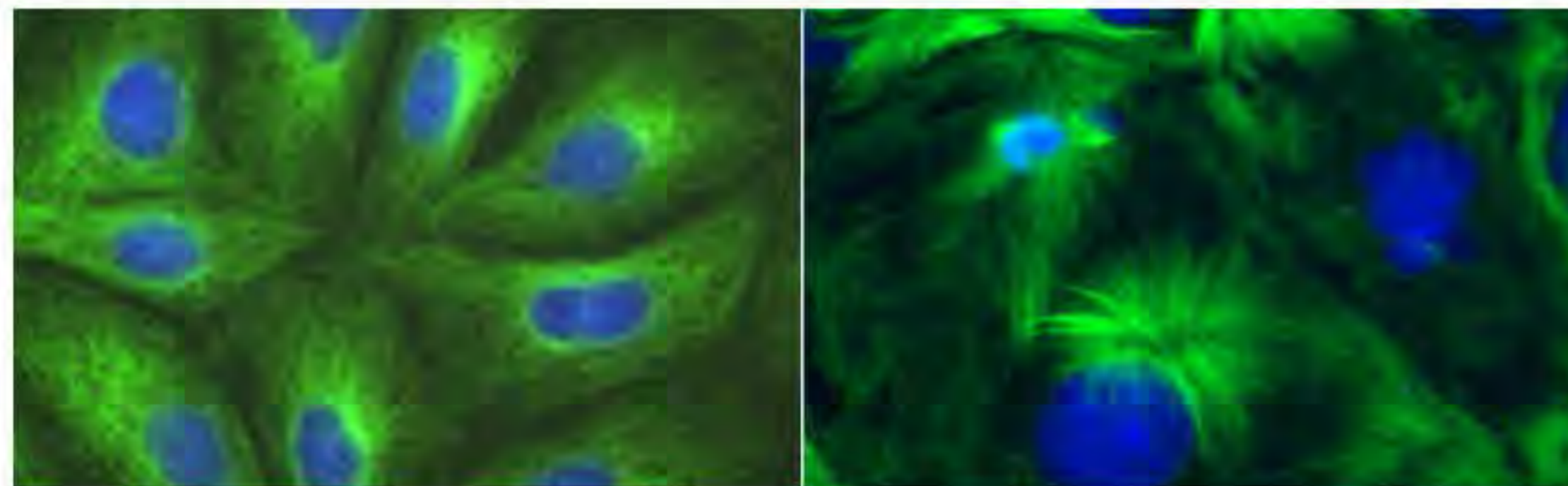
3 Mikrotubuli

2 Leitstruktur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

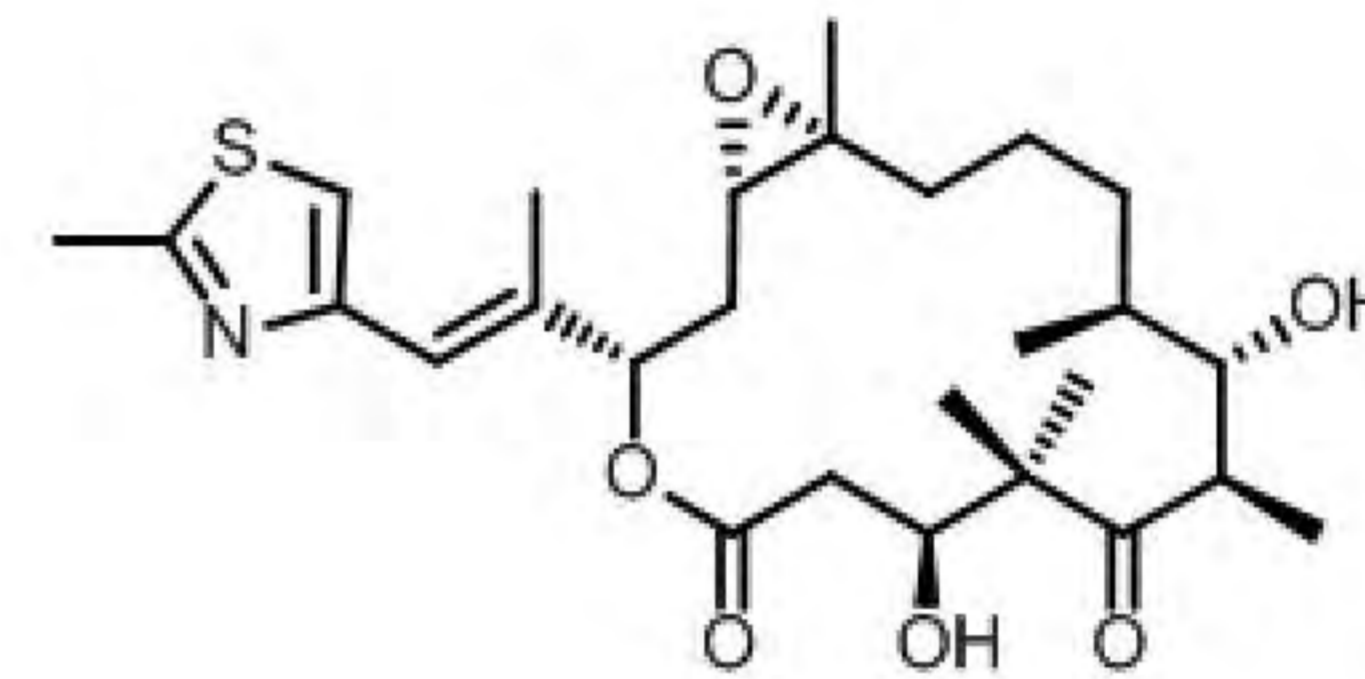
Strukturen und Wirkung von Epothilon/Ixabepilon auf Mikrotubuli

Mikrotubuli sind winzige Röhren mit einem Durchmesser von 25 nm, deren Wand von 13 Protofilamenten gebildet wird. Diese Protofilamente sind ihrerseits aus aneinander gereihten Tubulin-Einheiten aufgebaut. Während der Zellteilung bilden die Mikrotubuli den Spindelapparat, der für die richtige Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen sorgt. Epothilon stabilisiert die Mikrotubuli und hemmt dadurch die Zellteilung

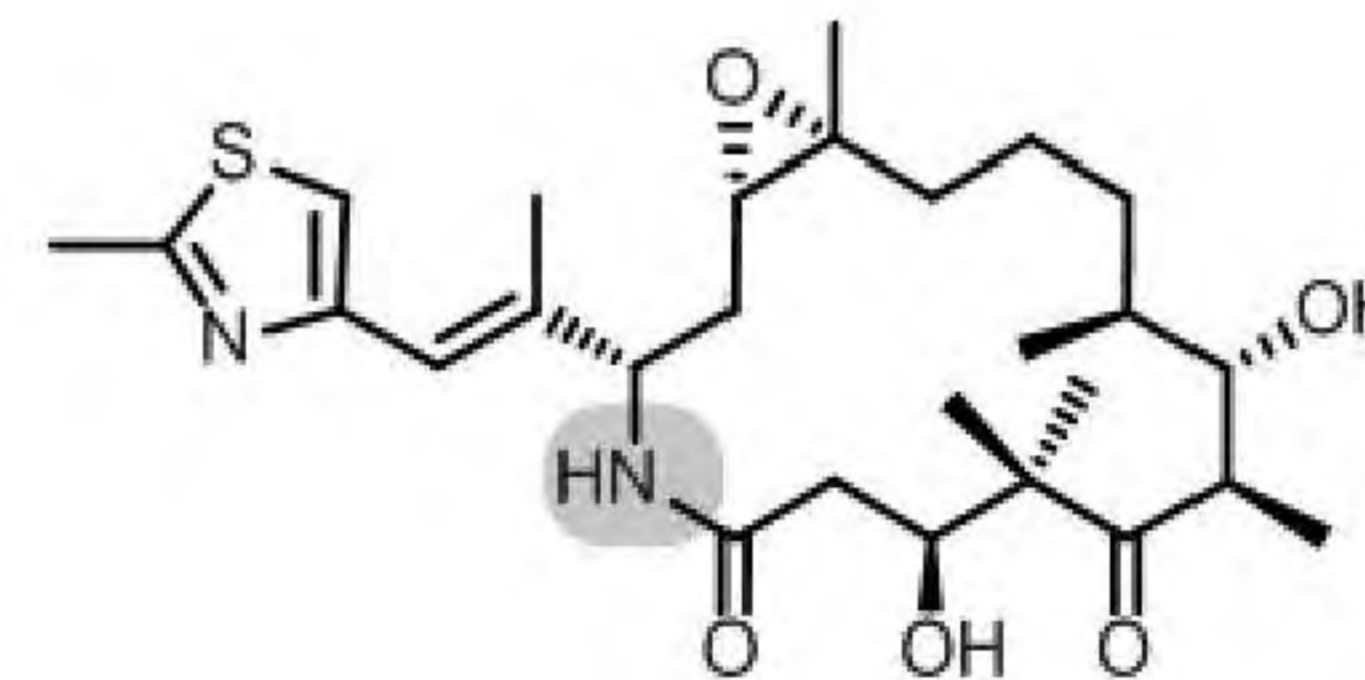


Normale Tubulinstruktur

Epothilon-induzierte Tubulinpolymerisation



Epothilon B



Ixabepilon



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

3/20

X

Cytotoxizität

Fähigkeit von Substanzen, Zellen zu schädigen bzw. zu töten

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Leitstruktur

Die Struktur z. B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen zu herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z. B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

3/20

X

Mikrotubuli

Röhrenförmige Proteinstrukturen, die u.a. eine wichtige Rolle für die Struktur und Teilung eukaryotischer Zellen spielen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Mittlerweile befinden sich einige weitere myxobakterielle Naturstoffe oder davon abgeleitete Substanzen in der Entwicklung; sie sollen im Bereich der Krebstherapeutika, aber auch zur Behandlung von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Insbesondere im Bereich der Antibiotika-Forschung müssen fortlaufend Anstrengungen unternommen werden, um neue Wirkstoffe aufzufinden und zu entwickeln: Das Auftreten resistenter Krankheitserreger ist leider keine Frage des „Ob“, sondern nur des „Wann“. Außerdem kehren altbekannte Infektionserkrankungen zu uns zurück (z. B. die Tuberkulose) und es treten auch häufig neue Krankheitserreger auf (z. B. die Vogelgrippe). Für ihre Behandlung werden dringend wirksame Medikamente benötigt. Mikroorganismen haben sich seit jeher als besonders vielversprechende Quellen für neue Wirkstoffe erwiesen. In Zukunft wird es aber darauf ankommen, diese Quellen besser auszuschöpfen.

Aufspüren neuer Wirkstoffe aus Myxobakterien

Myxobakterien wurden über die letzten Jahrzehnte mit großem Erfolg als neue Naturstoff-Quelle erschlossen und sind mittlerweile als solche gut etabliert. Kann man also noch weitere neue Substanzen aus dieser Bakterienart entdecken – und wenn ja, wie?

Für das **1 Screening** werden die Bakterienstämme zunächst unter geeigneten Bedingungen in einer Flüssigkultur im Labor zum Wachstum gebracht. Anschließend extrahiert man die gebildeten Naturstoffe aus der Kulturbrühe und den Zellen. Die Extrakte enthalten neben den gebildeten **2 Metaboliten** – Naturstoffe sowie viele andere Stoffwechselprodukte – auch Bestandteile aus dem Nährmedium. Um in diesem sehr komplexen Gemisch aus mehreren Tausend Substanzen neue Naturstoffe aufzuspüren, werden modernste analytische Techniken und Auswertungsverfahren eingesetzt. Die auch als **3 „Metabolome Mining“** bezeichnete Vorgehensweise wird dadurch erschwert, dass die Naturstoffe oft nur in sehr geringen Mengen produziert werden; in den komplexen Gemischen sind sie daher kaum auszumachen. In der Regel werden die Metabolite zunächst über **4 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) aufgetrennt und über verschiedene Verfahren

1 Screening

2 Metabolit

3 Metabolome Mining

4 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

4/20

Screening

Untersuchung einer großen Zahl von Substanzen auf chemische oder biologische Eigenschaften



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

4/20

X

Metabolit

Stoffwechselprodukt

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

4/20

Metabolome Mining

Gezielte Suche nach Substanzen im Metabolom
(= der Gesamtheit der Stoffwechselprodukte) eines
Organismus

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

Eine Weiterentwicklung der Säulen-Chromatographie. Sie arbeitet unter einem Druck von etwa 100–200 bar an besonders feinkörnigen Adsorbentien und weist eine hohe Trennleistung auf. Der Zeitpunkt, an dem eine Substanz die Säule verlassen hat, wird als Retentionszeit bezeichnet und kann zusammen mit spektroskopischen Informationen zur Identifizierung von Substanzen genutzt werden. Weiterentwicklungen der HPLC-Instrumentierungen und Chromatographiematerialien haben dazu geführt, dass die Auftrennung von Naturstoff-Extrakten heutzutage in wenigen Minuten möglich ist und die dafür notwendige Substanzmenge reduziert werden konnte. In Verbindung mit einem Probengeber (Autosampler) ist ein hoher Probendurchsatz bei einem geringen Verbrauch von Probenmaterial möglich. Der Probendurchsatz kann noch weiter

gesteigert werden, indem mehrere Chromatographiesäulen versorgt von einer Pumpe parallel geschaltet werden (parallele HPLC)



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

5/20



Analyse myxobakterieller Extrakte auf das Vorhandensein neuer Naturstoffe

wie zum Beispiel die **1 Massenspektrometrie** (MS) oder die **2 Ultraviolett-Spektroskopie** (UV) detektiert. Über einen möglichst automatisierten Abgleich mit vorliegenden Daten werden bereits bekannte myxobakterielle Substanzen ausgeschlossen. So können potentielle neue Naturstoffe in den Extrakten identifiziert werden. Diese auch als „chemisches Screening“ bezeichnete Vorgehensweise wird oft Bioaktivitäts-geleitet durchgeführt: Man fokussiert die Suche auf Substanzen mit bestimmten biologischen Aktivitäten (z.B. antibakteriell, antifungal oder zelltoxisch). Hierzu wird zunächst die Wirksamkeit der Kulturextrakte gegen eine Testbatterie verschiedener **3 pathogener** Keime und/oder humane (Krebs)zelllinien überprüft und identifizierte Aktivitäten werden verfolgt. Der Extrakt wird über HPLC aufgetrennt. Mit den gesammelten Fraktionen werden wiederum entsprechende Bioaktivitäts-Tests durchgeführt und so die aktiven Substanzen identifiziert.

1 Massenspektrometrie

3 pathogen

2 Ultraviolett-Spektroskopie

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Massenspektrometrie

Messverfahren zur Bestimmung der Massen von Atomen und Molekülen, bei dem die entsprechenden Ionen in elektrischen oder Magnetfeldern abgelenkt werden

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Ultraviolett-Spektroskopie

Verfahren der optischen Spektroskopie, das auf der spezifischen Absorption von Ultraviolett oder sichtbarer Strahlung (200-800 nm) durch sogenannte Chromophore in Molekülen beruht

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

5/20

pathogen

krankmachend



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Bei einer solchen systematischen Vorgehensweise zur Wirkstoff-Findung sind standardisierte Methoden für die Anzucht der Bakterien, die Herstellung von Rohextrakten und für nachfolgende Analysen von immenser Bedeutung. Um neue Naturstoffe effizient zu isolieren, ist darüber hinaus die schnelle und umfassende Charakterisierung der bereits bekannten Metabolite aus neuen Stämmen ausschlaggebend. Dabei kommen automatisierte Auswerteverfahren basierend auf einer in-house-Datenbank (Myxobase) zum Einsatz, in der sowohl analytische Daten als auch Aktivitätsdaten von über 300 Substanzen aus Myxobakterien hinterlegt sind. Die über die letzten fast 40 Jahre am HZI aufgebaute Myxobakterien-Sammlung umfasst etwa 10.000 Stämme, die aus weltweiten Bodenproben isoliert wurden. Derzeit wird ein großer Teil der Stammsammlung wie oben beschrieben neu analysiert, um so dank der enormen technologischen Fortschritte in der Analytik weitere Naturstoffe zu detektieren, die bei vorherigen Screening-Kampagnen unentdeckt blieben. Dazu kommt, dass Erbgutanalysen bakterieller Naturstoff-Produzenten, darunter mittlerweile auch diverse Myxobakterien, neue Wege eröffnet haben. So zeigte sich, dass die genetische Kapazität zur Naturstoff-Bildung bei den meisten Produzenten bei weitem noch nicht ausgeschöpft

ist. Über sogenanntes **1 „Genome Mining“** versucht man derzeit, ausgehend von der genetischen Information zu potentiellen Naturstoff-Biosynthesewegen die entsprechenden Produkte zu identifizieren.

Aus der Analyse der Produktionsspektren verschiedener Bakterienklassen ist schon seit langem bekannt, dass einzelne bakterielle Spezies mehr als jeweils nur eine Naturstoffklasse bilden können. Was produziert wird, hängt häufig von den Kultivierungsbedingungen ab. Man spricht hier von „Multiproduzenten“. Durch Erbgutanalysen sollte die genetische Basis für die Bildung dieser Stoffe erschlossen werden. Dabei stellte sich heraus, dass in Bakterien in der Regel eine Vielzahl von Genen, die für die Biosynthese einer bestimmten Substanz notwendig sind, in einer Region des Genoms vergesellschaftet vorliegen: Man nennt das **2 „Gencluster“**. Erstaunlicherweise wurden bei allen bislang

1 Genome Mining

2 Gencluster

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

6/20

X

Genome Mining

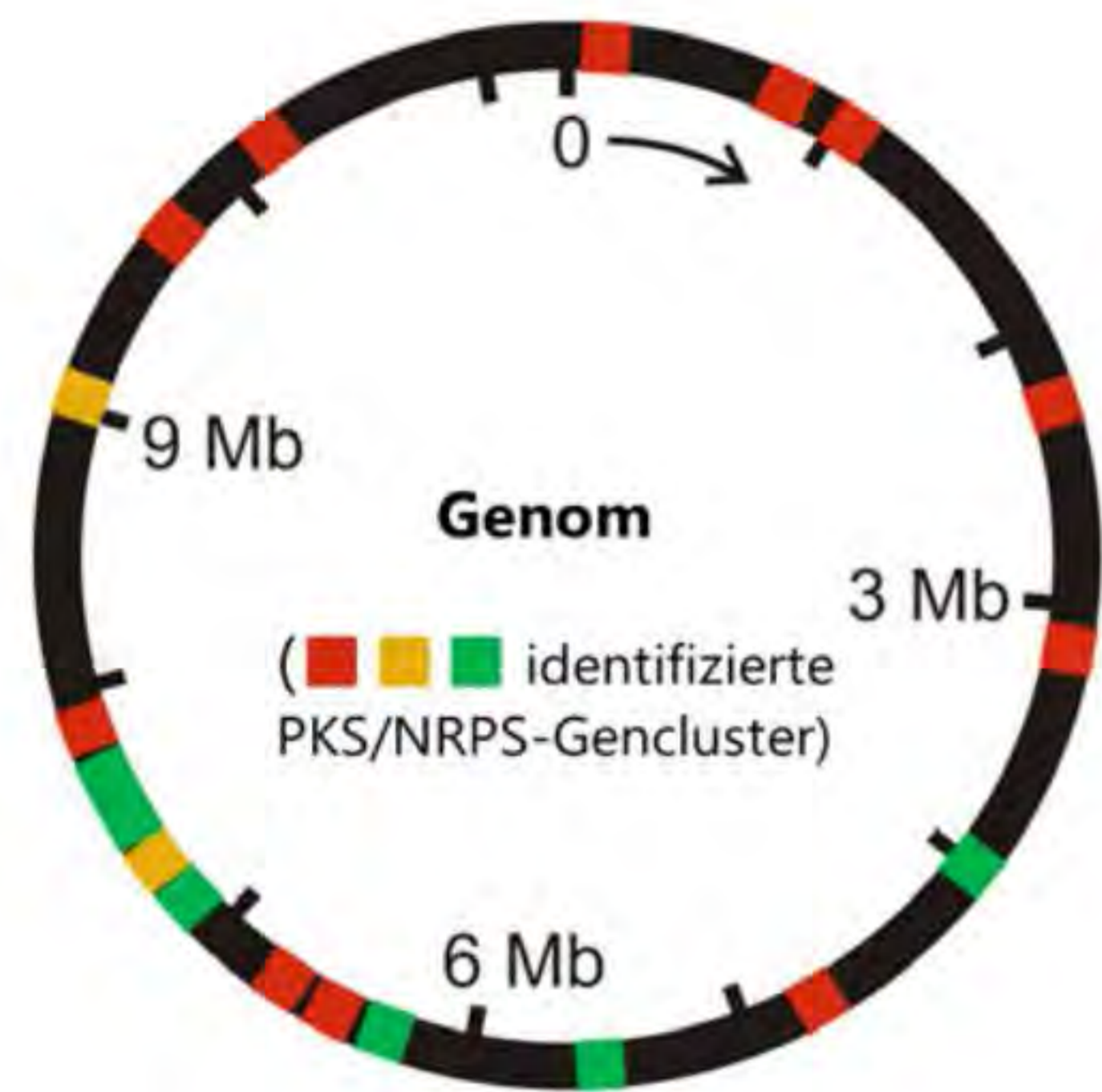
Gezielte Suche nach Biosynthesewegen in Genomdaten mittels
Computerprogrammen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Gencluster

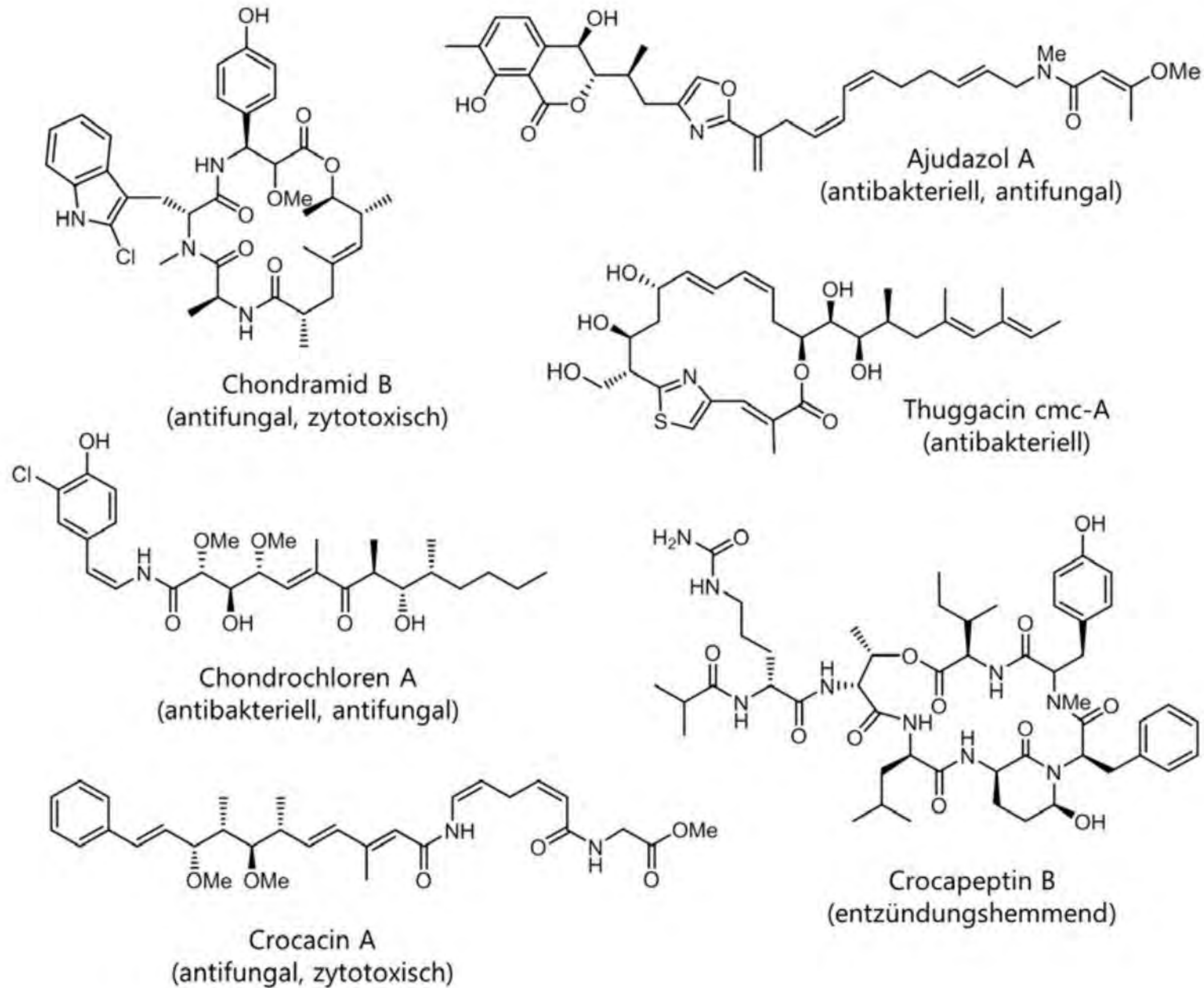
Gruppe von Genen, die im Genom dicht beieinander liegen und gemeinsam einen Prozess in der Zelle steuern und biochemisch katalysieren

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie



Biosyntheseprodukte zu

- noch unbekannt (11)
- kürzlich identifiziert (2)
- bereits aufgeklärt (6)



Biosynthesepotential eines myxobakteriellen Multiproduzenten und bereits aufgeklärte Substanzfamilien mit ihren Aktivitäten

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

durchgeführten Erbgutanalysen von Myxobakterien aber nicht nur Gencluster für bereits bekannte Naturstoffe eines Multiproduzenten identifiziert, sondern noch wesentlich mehr solcher Gencluster entdeckt. Das lässt auf ein enormes zusätzliches Biosynthesepotential schließen. Für *Chondromyces crocatus* Cm c5 konnten beispielsweise acht Substanzklassen und ihre korrespondierenden Genabschnitte identifiziert werden (sechs davon wurden bereits in ihrer Struktur aufgeklärt), während für weitere 11 Gencluster im Genom noch keine Produkte gefunden wurden. Der Stamm ist also vermutlich fähig, neben den acht bereits bekannten Substanzfamilien bis zu 11 weitere Naturstoffe herzustellen (wenn man die Betrachtung auf die Substanzklassen der **1 Polyketide** und **2 nicht-ribosomal synthetisierten Peptide** fokussiert). Der „Genome Mining“-Ansatz zielt darauf ab, das im Genom kodierte Potential zur Naturstoff-Produktion umfassender auszuschöpfen. Man versucht beispielsweise, Gencluster bislang unbekannter Funktion über verschiedene Strategien wie die Variation der Kultivierungsbedingungen oder genetische Manipulation von **3 Regulations-elementen** zu aktivieren, die korrespondierenden Produkte zu detektieren und so neue Naturstoffklassen zu gewinnen. Im Falle von *Chondromyces crocatus* gelang dies bereits für drei weitere Gen-

cluster. Sie kodieren tatsächlich – wie aus der genetischen Analyse erwartet – neuartige Grundstrukturen, die isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten. Geht man von durchschnittlich etwa 3 bekannten Substanzfamilien pro individuellem Bakterienstamm und etwa 20 Genclustern pro Genom aus, so erkennt man das enorme Potential, das die zukünftige Weiterentwicklung des „Genome Mining“ von Myxobakterien für die Naturstoff-Forschung birgt.

Neben besseren analytischen Methoden und „Genome Mining“ kann die Wahrscheinlichkeit, neue Substanzklassen zu finden, auch dadurch erhöht werden, dass bei der Suche nach neuen Vertretern der Myxobakterien besonderes Augenmerk auf die Erschließung von deren Biodiversität gelegt wird: Man geht heute davon aus, dass unter Laborbedingungen bislang bestenfalls 1% der Vertreter natürlich vorkommender bakterieller Spezies kultiviert werden konnten. Die Erfahrung im Umgang

1 Polyketide

2 nicht-ribosomal synthetisierte Peptide

3 Regulationselemente

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Polyketide

Gruppe von Naturstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Strukturen, die aus einzelnen Bausteinen an Enzymkomplexen aufgebaut werden, die wie „chemische Fertigungsstraßen“ funktionieren

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Nicht-ribosomal synthetisierte Peptide

Gruppe von Naturstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Strukturen, die außerhalb des Ribosoms zusammengebaut werden und mehr als 20 verschiedene Arten von Aminosäuren enthalten können

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Regulationselemente

Elemente im Genom, die steuern, ob und wieviel von einem Transkript, Protein bzw. Stoffwechselprodukt gebildet wird

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie



Lagerung der Myxobakterien-Stammsammlung bei -80°C

mit bakteriellen Naturstoffproduzenten wie den Myxobakterien zeigt, dass die Chance auf die Identifizierung neuer chemischer Strukturen dann am höchsten ist, wenn das untersuchte Bakterium im Verwandtschaftsverhältnis möglichst weit entfernt von bereits studierten Vertretern ist. Die Bemühungen zur Iso-

lierung neuer bakterieller Arten und Gattungen für die Wirkstoff-Forschung versprechen also dann am meisten Erfolg, wenn es gelingt, **1** neue **Isolate** im Labor zu untersuchen, die von bekannten Vertretern maximal unterschiedlich sind. In einem Biodiversitäts-geleiteten Ansatz versucht man deshalb, neue myxobakterielle Stämme aus weltweiten Bodenproben aus möglichst diversen Lebensräumen zu isolieren. Mit diesem Ansatz konnten in den letzten Jahren völlig neue Familien von Myxobakterien im Labor kultiviert und aus ihnen eine Reihe bislang unbekannter bioaktiver Metabolite isoliert werden.

Beispiele aus der Pipeline myxobakterieller Wirkstoff-Kandidaten

Die oben geschilderten Ansätze waren für Myxobakterien in den letzten Jahrzehnten sehr erfolgreich; sie führten zu einer Reihe von fortgeschrittenen Wirkstoffprojekten inklusive der Zulassung eines Krebsmedikamentes, das auf der Substanzklasse der Epothilone basiert (s.S.3.). Bemerkenswert ist, wie häufig neue chemische Grundstrukturen mit biologischer Aktivität aus Myxobakterien ge-

1 Isolate

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

9/20

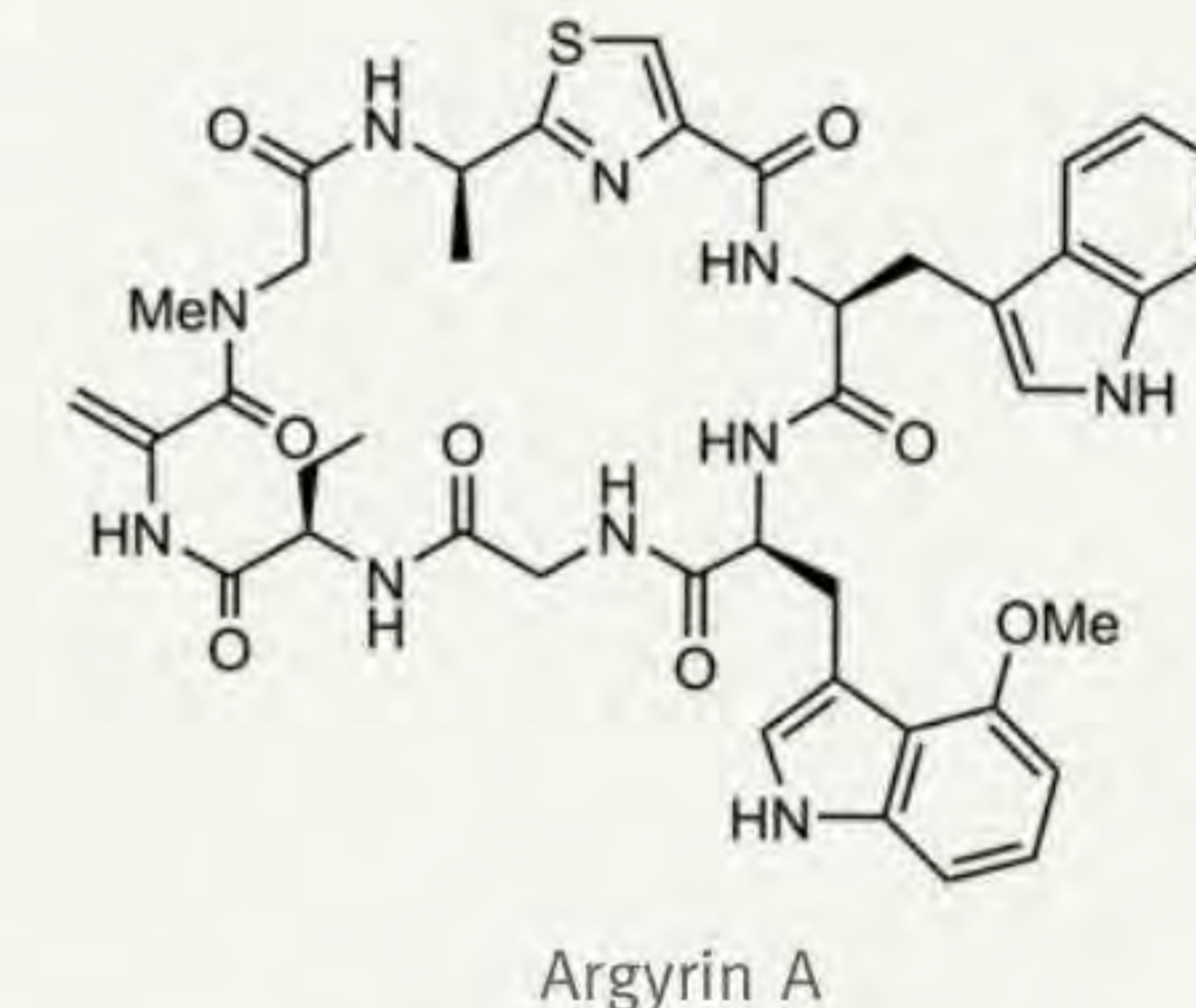
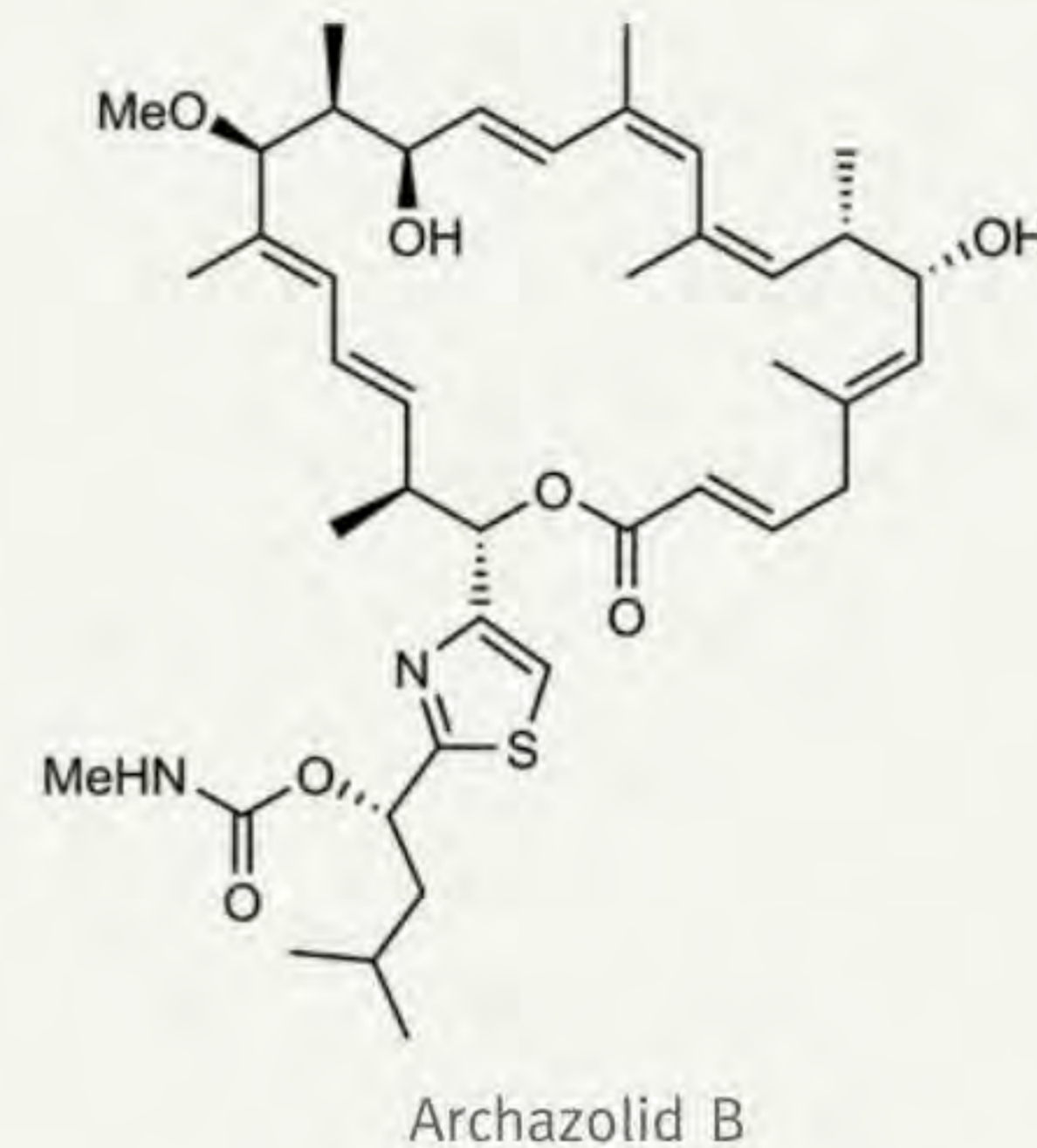
Isolat

Mikroorganismus in seiner „Reinform“ ohne andere
Mikroorganismen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

funden werden, die zudem oft neue Wirkmechanismen aufweisen. Einige vielversprechende Substanzen werden derzeit für den Einsatz in diversen Anwendungsfeldern weiterentwickelt:

Archazolide beispielsweise blockieren mit enormer Effizienz **1 Protonenpumpen** **2 eukaryotischer** Zellen; als Zellgifte schienen sie deshalb zunächst für eine therapeutische Anwendung ungeeignet. In detaillierten Studien konnte aber gezeigt werden, dass diese Substanzklasse im Mausmodell die Verbreitung von Krebsherden eindämmen kann - sogar bei solchen Krebsarten, die gegen gängige Medikamente unempfindlich sind. Diese Arbeiten wurden in einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützten Forschergruppe durchgeführt und werden derzeit weiterverfolgt. Auch die Argyrine zeigen hohes Potenzial für die Krebstherapie und konnten ebenfalls bereits in Tiermodellen erfolgreich eingesetzt werden. Die Substanzklasse weist einen dualen Wirkmechanismus auf: Zum einen werden spezifische Abbauprozesse in der Zelle durch Inhibition des **3 Proteasoms** gehemmt. Zum anderen blockieren Argyrine einen Faktor, der am Proteinaufbau beteiligt ist. Dadurch erreichen sie sogar eine antibakterielle Aktivität gegen die gefürchteten **4 Pseudomonaden**, die für verschie-



dene Infektionserkrankungen verantwortlich sind. Von besonderem Interesse ist hier herauszufinden, warum die Argyrine im Gegensatz zu den meisten anderen Wirkstoffen die Zellwand der Pseudomonaden passieren können und nicht wieder aus den Zellen herausgepumpt werden.

1 Protonenpumpe

3 Proteasom

2 eukaryotisch

4 Pseudomonaden

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

10/20

X

Protonenpumpen

Proteine, die Protonen durch einen Membran transportieren

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

10/20

eukaryotisch

Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern besitzen



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Proteasom

Proteinkomplex von 1.700 kDa, der im Cytoplasma und bei Eukaryoten auch im Zellkern Proteine zu Fragmenten abbaut und daher zu den Peptidasen (auch Proteasen) zählt

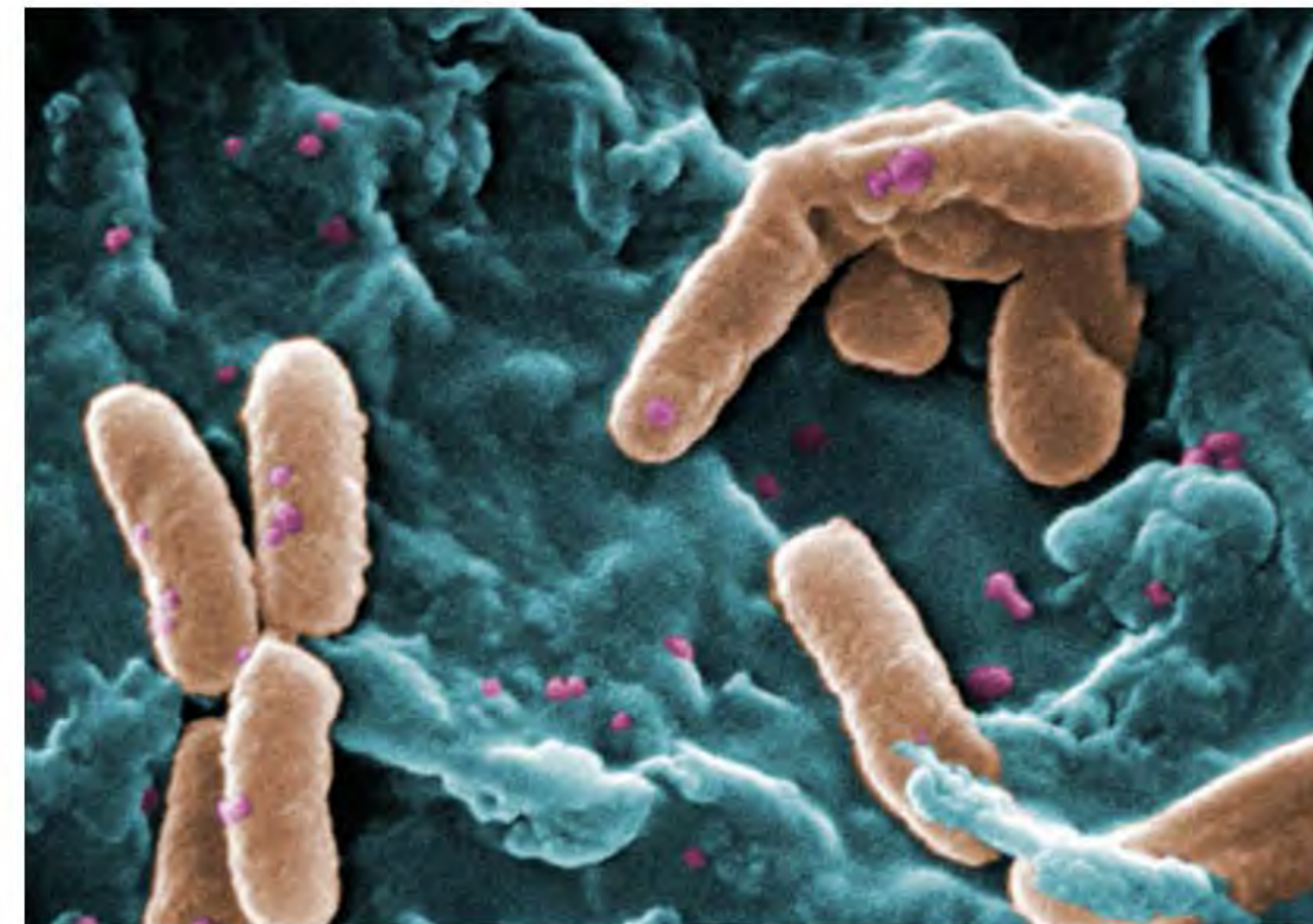
Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

10/20

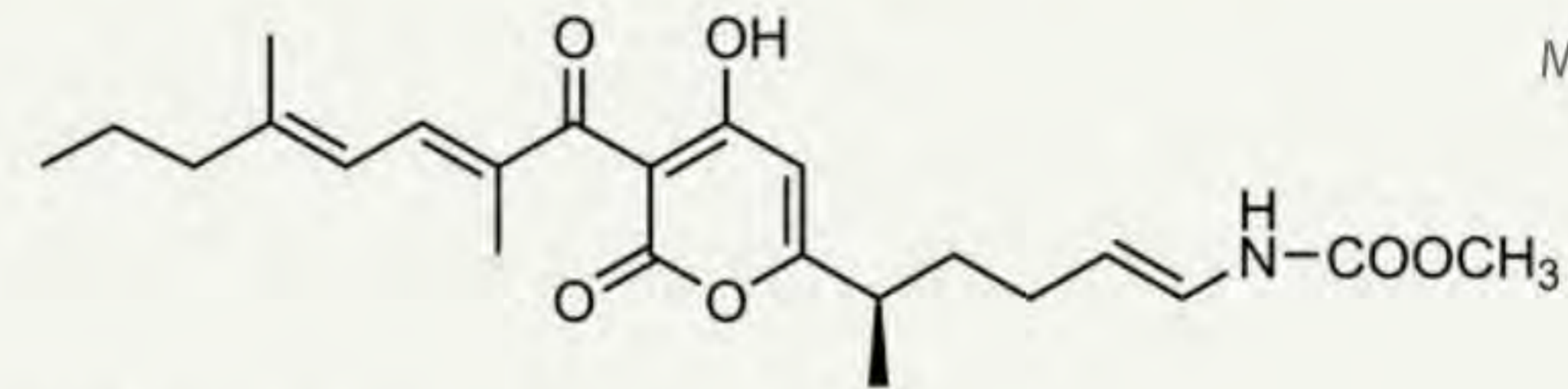
Pseudomonaden

Gram-negative Bakterien, die ubiquitär (also allgegenwärtig in der Umwelt) sind und eine große Zahl organischer Verbindungen verwerten können

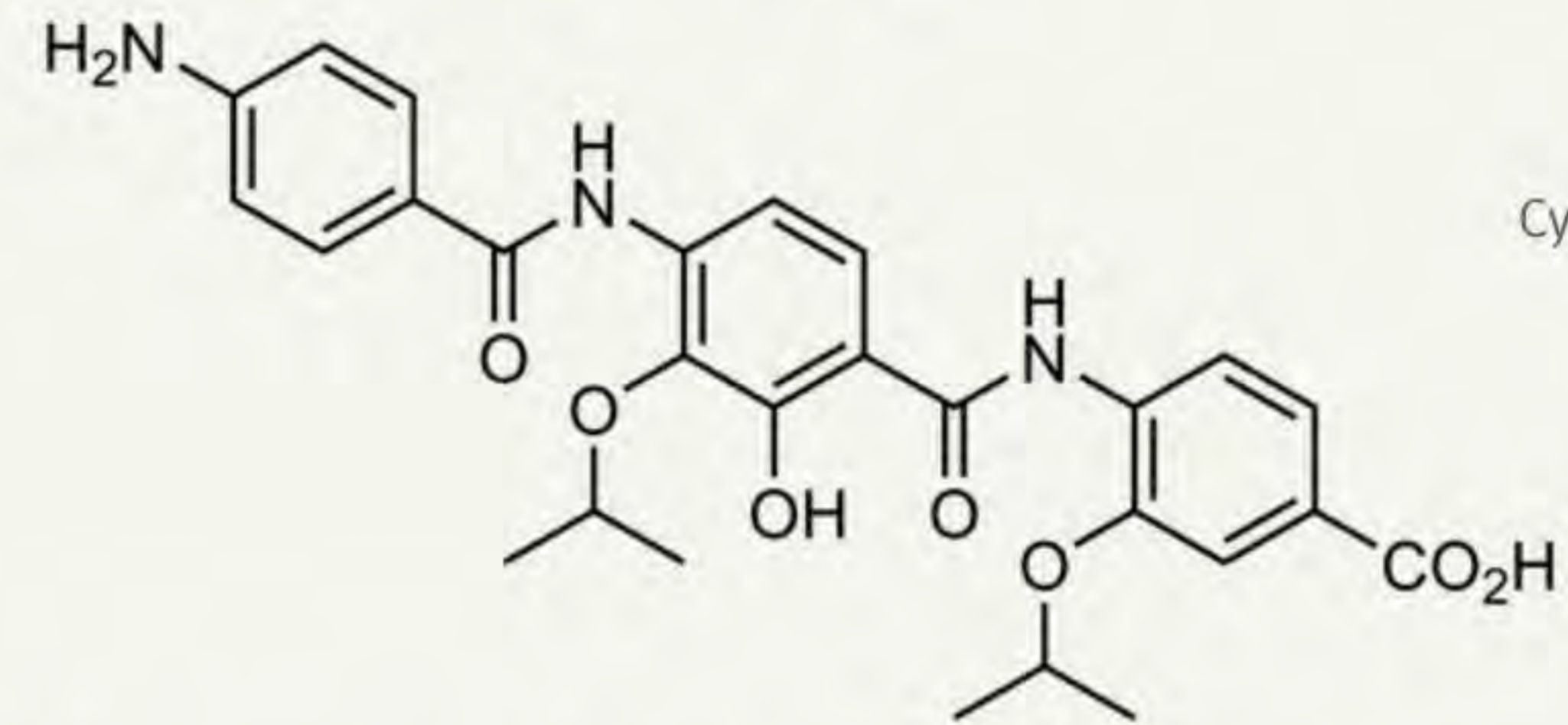


Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Neben den Argyrinen stellen Myxobakterien eine Reihe weiterer Substanzen her, die potentielle Antibiotika der Zukunft werden könnten: Myxopyronin hemmt spezifisch die bakterielle **1 RNA-Polymerase**; dieser Wirkmechanismus wird in der Therapie von Infektionserkrankungen schon lange verwendet. Das Besondere an der Substanzklasse ist ihre Bindestelle an der RNA-Polymerase, die sich von derjenigen klinisch eingesetzter Antibiotika unterscheidet. Das erklärt, warum es keine **2 Kreuzresistenzen** mit bekannten Antibiotika gibt. Man kann somit erwarten, dass der neue Wirkstoff auch von therapeutischer Bedeutung sein könnte. Kürzlich wurden zudem die Cystobactamide isoliert; sie zeichnen sich durch Aktivität gegen **3 Gram-negative Erreger** aus, die in den Krankenhäusern derzeit die größten Probleme bei der Antibiotikatherapie darstellen. Es stellte sich heraus, dass Cystobactamide sehr ähnlich wirken wie die Chinolone, die seit vielen Jahren als außerordentlich erfolgreiche Antibiotika Einsatz finden. Beide Typen von Wirkstoffen inhibieren den essentiellen Prozess der **4 Überspiralisierung** der Erbsubstanz, ohne den diese nicht kompaktiert und in der Zelle gelagert werden kann. Besonders wichtig: Einige Cystobactamide wirken auch gegen Erreger, die eine Resistenz gegen Chinolone entwickelt haben.



Myxopyronin A



Cystobactamid C

Ob und welche der hier genannten oder auch anderer myxobakterieller Naturstoffe tatsächlich den langen Weg bis hin zum Medikament gehen, muss die Zukunft weisen. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Myxobakterien eine mehr als beachtliche Quelle von Wirkstoff-Kandidaten darstellen.

- 1** RNA-Polymerase
- 2** Kreuzresistenz
- 3** Gram-negative Erreger
- 4** Überspiralisierung

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

RNA-Polymerase

Enzyme (Polymerasen), die die Synthese von Ribonukleinsäuren (RNA) bei der Transkription der DNA katalysieren



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Kreuzresistenzen

Unempfindlichkeit (Resistenz) einer Bakterienart gegenüber zwei oder mehreren Antibiotika, die chemisch ähnlich aufgebaut sind und/oder den gleichen Wirkmechanismus besitzen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Gram-negative Erreger

Gram-positive Bakterien werden beim Färbetest nach Gram angefärbt, Gram-negative Bakterien nicht. Dieses unterschiedliche Verhalten geht auf den unterschiedlichen Aufbau der Zellhülle zurück

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Überspiralisierung

Verdrillung / „Verknäulung“ der DNA

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie



Extrakt und Reinstoff

Biotechnologische Produktion myxobakterieller Wirkstoffe

Hat man einen vielversprechenden Wirkstoff-Kandidaten entdeckt, ist die nächste Herausforderung häufig, ausreichend Substanzmaterial und gegebenenfalls auch neue **1 Derivate** für weitere Studien und eine pharmazeutische Entwicklung zu gewinnen. Viele mikrobielle Wirkstoffe haben sehr komplexe Strukturen. Eine chemische Synthese im technischen Maßstab ist daher oft unrentabel oder auch gar nicht möglich. Daher werden die Substanzen meist biotechnologisch durch **2 Fermentation** ihrer natürlichen Produ-

zenten hergestellt. Allerdings sind die Ausbeuten mit den zunächst identifizierten Wirkstoffproduzenten (Wildstämmen) in der Regel sehr gering, weil Mikroorganismen strikte Regulationsmechanismen verwenden. Damit halten sie die energetischen Kosten für die Herstellung der jeweiligen Substanz möglichst niedrig und produzieren diese nur dann, wenn dem Organismus durch den gebildeten Metaboliten im natürlichen Umfeld auch ein Nutzen entsteht. Bei ersten Kultivierungsexperimenten myxobakterieller Isolate im Labor liegen die Ausbeuten oft deutlich unter 1 mg Substanz pro Liter Produktionskultur. Das erschwert die Isolierung von ausreichend Material aus den komplexen Kulturextrakten und stellt ohne Optimierung keine Option für eine spätere industrielle Produktion des Wirkstoffs dar.

So war es auch bei der Entwicklung des Epothilons zum Krebsmedikament (s.S.3.). Der aus einer afrikanischen Bodenprobe isolierte Wildstamm der Art *Sorangium cellulosum* produzierte ursprünglich

1 Derivate

2 Fermentation

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Derivat

Stoff, der sich von einer chemischen Substanz in der Struktur leicht unterscheidet (zum Beispiel zusätzliche funktionelle Gruppen aufweist)

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Fermentation

Enzymatische Umsetzung von Stoffen, entweder durch Mikroorganismen oder durch isolierte Enzyme

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie



Fermentation eines Myxobakteriums im kleinen Maßstab zum Austesten geeigneter Kultivierungsbedingungen

etwa 1 mg/L Epothilon. Über **1** **klassische Stammoptimierung** gelang es dann – durch Bestrahlung mit UV-Licht und Behandlung mit Erbgut-verändernden Chemikalien – eine Vielzahl von **2** **Mutanten** (über 37.000 Abkömmlinge des ursprünglichen Isolates) zu erzeugen. Diese wurden auf verbesserte Epothilon-Produktionsraten hin analysiert. Für die weitere Entwicklung wurde eine Mutante ausgewählt, die nach 10 Tagen Kultivierungsdauer industriell relevante Produktionsausbeuten im Bereich von etwa 200 mg/L Epothilon B lieferte. Zudem war der ausgewählte Stamm nicht mehr in der Lage, die Substanzklasse der Spirangiene zu produzieren; sie hatten zuvor als störende „Nebenprodukte“ die Aufreinigung von Epothilon aus dem Kulturextrakt erschwert. Neben der Stammoptimierung wurden verschiedene Fermentationsbedingungen ausgetestet, um sowohl ein gutes Wachstum des Bakteriums als auch gleichzeitig hohe Epothilon-Produktionsraten zu erzielen. Nach über 10 Jahren Forschung durch Wissenschaftler

1 klassische Stammoptimierung

2 Mutanten

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Klassische Stammoptimierung

In der klassischen Stammoptimierung werden Mutationen ungezielt - z.B. durch Einwirkung von Strahlung - hervorgerufen und dann die Mutanten mit den gewünschten Eigenschaften selektiert



Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Mutant(e)

Organismus mit einer Veränderung (Mutation) im Erbgut



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung wurden die gewonnenen Erkenntnisse an das Pharma-Unternehmen Bristol-Myers Squibb transferiert, welches auf dieser Basis ein Verfahren zur Herstellung des Krebsmedikamentes Ixempra® entwickelte.

Durch die Revolution der **1 Sequenziermethoden** und die Verfügbarkeit molekularbiologischer Ansätze können heute neben der klassischen Stammoptimierung zunehmend auch Verfahren zur Produktionssteigerung gezielt angewandt werden. Allerdings setzen sie ein grundlegendes Verständnis der Wirkstoff-Produktion und ihrer limitierenden Faktoren im **2 Produktionsorganismus** voraus. Eine wichtige Grundlage für diese Studien bildet die **3 Genomik**. Sie liefert nicht nur nützliche Sequenzinformationen zur Entdeckung neuer Wirkstoffe über den oben beschriebenen „Genome Mining“-Ansatz, sondern ermöglicht auch Einblicke in die genetischen Grundlagen der Wirkstoff-Produktion und des beteiligten regulatorischen und metabolischen Netzwerks. Darauf basierend und meist noch anhand weiterer molekularer Informationen (z.B. zur **4 Genexpression** und zu **5 metabolischen Flaschenhälsen**) können systematisch „Angriffspunkte“ zur Produktions-

optimierung vorgeschlagen werden. Durch anschließende gezielte genetische Manipulation des Wirkstoff-Produzenten lassen sich so nicht nur Produktionsausbeuten optimieren, sondern auch neue Strukturvarianten erzeugen, die die Mikrobe bisher nicht selbst produzieren konnte. Solche Ansätze fallen zum Teil schon in den Forschungsbereich der Synthetischen Biologie, der im weitesten Sinne das Design und die Konstruktion von biologischen Einheiten und Systemen für nützliche Anwendungen umfasst.

Zukunftsweisende Ansätze aus dem Bereich der Synthetischen Biologie

Trotz vieler Vorteile sind mit der Produktion von Wirkstoffen aus Myxobakterien häufig auch Probleme verbunden. Dazu gehören beispielsweise eine schwierige Handhabung vieler Stämme, langsames Wachstum oder auch ein sehr limitiertes Spektrum an Tech-

- 1 Sequenzieren
- 2 Produktionsorganismus
- 3 Genomik
- 4 Genexpression
- 5 metabolischer Flaschenhals

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Sequenzieren

Bestimmung der Abfolge der Bausteine eines Moleküls (im Fall von Proteinen Reihenfolge der Aminosäuren, im Fall von DNA Reihenfolge der Basen)

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Produktionsorganismus

Zelle oder Mikroorganismus, in die über einen Vektor genetische Informationen eingeschleust werden, die dann zum Beispiel zur Produktion einer Substanz führen

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

14/20

Genomik

Erforschung des Genoms



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Genexpression

Umsetzung der genetischen Information vom Gen zum Genprodukt. Bei Protein-kodierenden Genen umfasst die Genexpression sowohl die Transkription (Umschreiben der DNA in RNA) als auch die Translation (Proteinsynthese durch Übersetzung des RNA-Strangs in die entsprechende Aminosäuresequenz)

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

14/20

Metabolischer Flaschenhals

Stoffwechselfvorgang, dessen Geschwindigkeit andere Vorgänge limitiert



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

niken zur genetischen Manipulation. Daher wurden in den letzten Jahren diverse Technologien entwickelt, um komplexe Wirkstoff-Biosynthesewege aus Myxobakterien zu isolieren und in geeignete Wirtsstämme zu übertragen. Dazu werden große DNA-Bereiche (i.d.R. zwischen 20.000 bis 100.000 aneinandergereihte Nukleotide) aus dem Genom des Wirkstoff-Produzenten herausgeschnitten und unter Verwendung geeigneter Genfähren, sogenannter **1 Vektoren**, in einen anderen Mikroorganismus transferiert. Der Wirt muss in der Lage sein, die fremde DNA-Information zu verarbeiten und über Umschreiben in RNA und anschließende Übersetzung in Proteine letztlich die Biosynthesemaschinerie zur Wirkstoffproduktion auszubilden. Zudem muss der Stoffwechsel des Wirtsstammes alle erforderlichen Bausteine (Vorläufermoleküle) zur Verfügung stellen, die von der Biosynthesemaschinerie für den Zusammenbau des Wirkstoffs benötigt werden. Auf diese Weise ist es bereits gelungen, eine Reihe myxobakterieller Substanzen in fremden Bakterien zu produzieren, zum Beispiel in Pseudomonaden, **2 Streptomyceten**, anderen Myxobakterien oder auch in dem Modellorganismus *Escherichia coli*. Mit den etablierten Produktionssystemen wurden Plattformen geschaffen, mit denen Wirkstoff-

Biosynthesewege effizient modifiziert werden können. Sie bieten damit auch einen Zugang zu neuen Strukturvarianten (Naturstoff-Derivaten). Allerdings waren die in den fremden Wirtsstämmen erzielten Produktions-Ausbeuten bislang häufig gering. Die Ursachen dafür sind vielfältig: So können zum Beispiel Flaschenhälse auf den verschiedenen Ebenen der **3 Genprozessierung** oder bei der funktionalen Ausbildung der Biosynthesemaschinerie vorliegen, Biosynthesevorläufer sind nicht ausreichend verfügbar oder der Wirtsstamm ist gegenüber dem produzierten Wirkstoff nicht **4 selbstresistent**. Um solche Produktions-Engpässe zu identifizieren und gezielt zu umschiffen, sind tiefergehende Analysen der einzelnen Produktionssysteme erforderlich. Erfreulicherweise gibt es aber auch schon Beispiele, wo in fremden Wirtsstämmen Produktionsausbeuten von mehreren 100 mg pro Liter erreicht wurden.

Probleme bei der Genexpression können möglicherweise durch Anpassung der natürlichen DNA-Sequenzen an den fremden Wirtsorganismus gelöst bzw. umgangen werden. Dabei werden zu-

1 Vektoren

2 Streptomyceten

3 Genprozessierung

4 selbstresistent

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Vektor

Transportvehikel („Genfähre“) zur Übertragung einer Fremd-Nukleinsäure (oft DNA) in eine lebende Empfängerzelle

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Streptomyceten

Gram-positive Bakterien, die hauptsächlich im Boden vorkommen und über einen ausgeprägten Sekundärstoffwechsel verfügen

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Genprozessierung

„Verarbeitung“ der DNA - Die DNA muss zunächst entknäuel
werden, dann kann die Erbinformation abgelesen werden

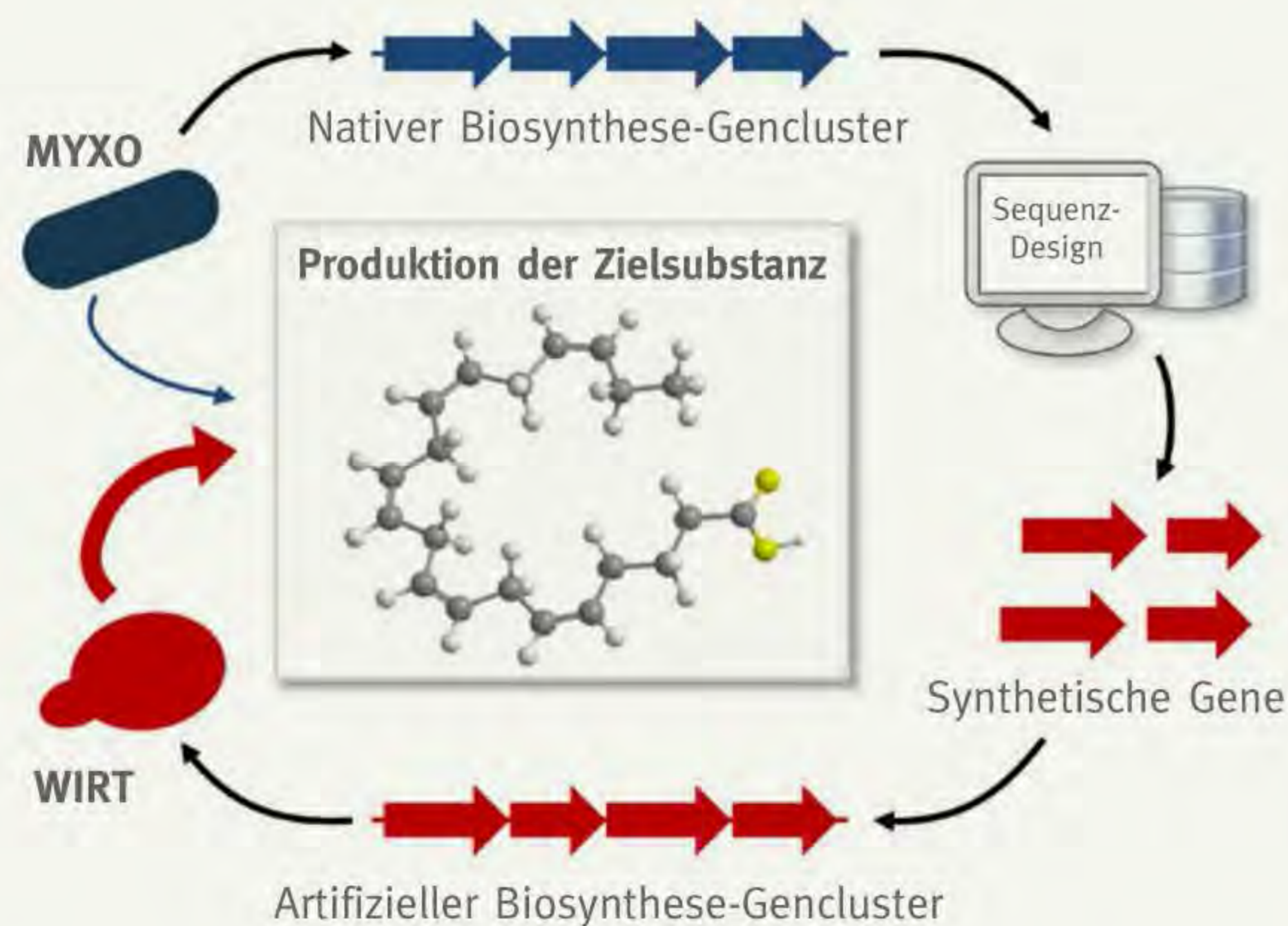
Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Selbstresistent

Unempfindlich gegenüber den eigenen Stoffwechselprodukten, auch und gerade wenn beispielsweise ein Bakterium ein Antibiotikum produziert

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

nächst neue, virtuelle DNA-Sequenzen mit Hilfe bestimmter Computerprogramme entworfen und anschließend chemisch-synthetisch hergestellt. Die von Gensynthese-Firmen gelieferten künstlichen DNA-Fragmente werden dann im Labor miteinander verknüpft. Auf diese Weise konstruiert man artifizielle Wirkstoff-Biosynthesewege.



Verbesserte Produktion myxobakterieller Wirkstoffe basierend auf künstlicher DNA

Unter Verwendung geeigneter Vektoren werden diese dann in den ausgewählten Wirtsstamm übertragen, um den Wirkstoff im fremden Mikroorganismus zu produzieren. Diese Vorgehensweise ist bereits für einige myxobakterielle Substanzklassen erfolgreich gezeigt worden: die Epothilone, Argyrine und **1 Polyungesättigte Fettsäuren (PUFAs)**. Im Fall der PUFAs beispielsweise, die nicht nur wichtige Nahrungsmittelergänzungstoffe, sondern auch pharmazeutische Wirkstoffe darstellen, wurde der myxobakterielle Biosyntheseweg für die Fettheife *Yarrowia lipolytica* angepasst. Die DNA-Sequenzen wurden gewissermaßen von der Prokaryoten-Sprache des Myxobakteriums in die Eukaryoten-Sprache der Hefe übersetzt. So konnte die myxobakterielle PUFA-Biosynthesemaschinerie funktional in der Hefe ausgebildet werden, was bereits in ersten Studien und ohne weitere Optimierungsansätze zur PUFA-Produktion mit sehr vielversprechenden Ausbeuten führte. Derzeit stellt das optimale Design künstlicher DNA-Sequenzen sowie die DNA-Synthese großer Fragmente und deren Zusammen-

1 Polyungesättigte Fettsäuren (PUFAs)

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Polyungesättigte Fettsäuren (PUFAs)

Fettsäuren mit mehr als einer Doppelbindung in der Kohlenstoffkette

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

17 /20

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

fügen zu komplexen artifiziellen Biosynthesewegen noch eine große Herausforderung dar. Die neue Technologie erschließt aber vielfältige neue Optionen für Zukunft der Wirkstoff-Forschung an mikrobiellen Naturstoffen, weshalb die geschilderte Herangehensweise äußerst vielversprechend erscheint. Durch die Verwendung künstlicher DNA eröffnet die Synthetische Biologie ganz neue Möglichkeiten, um Produktionsorganismen gezielt zu modifizieren und so Wirkstoffe in ihrer Struktur zu optimieren sowie Produktionsausbeuten zu optimieren.

Silke Wenzel und Rolf Müller

Autoren

Prof. Dr. Rolf Müller

studierte Pharmazie an der Universität Bonn, erhielt 1991 seine Approbation als Apotheker und promovierte anschließend zu einem pharmazeutisch-molekularbiologischen Thema. Als Forschungsstipendiat der DFG verbrachte er zwei Jahre an der University of Washington (Seattle, USA) und kehrte 1998 als Nachwuchsgruppenleiter an die damalige Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF, Braunschweig) nach Deutschland zurück. In dieser Zeit habilitierte er sich an der Technischen Universität Braunschweig zum Thema „Molekularbiologie in der Antibiotika-Biosynthese in Actinomyceten und Myxobakterien“. 2003 ging Rolf Müller als Institutsleiter an den Stiftungslehrstuhl für Pharmazeutische Biotechnologie an der Universität des Saarlandes (UdS). Seit 2009 leitet er zudem das neu gegründete Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), welches eine Aussenstelle des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig ist. Der Forschungsschwerpunkt seiner Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“ liegt auf der Entdeckung, Charakterisierung und Weiterentwicklung neuer Wirkstoffe aus Mikroorganismen, insbesondere aus Myxobakterien.

Myxobakterien – vom Außenseiter zum Geheimfavoriten

18_{/20}



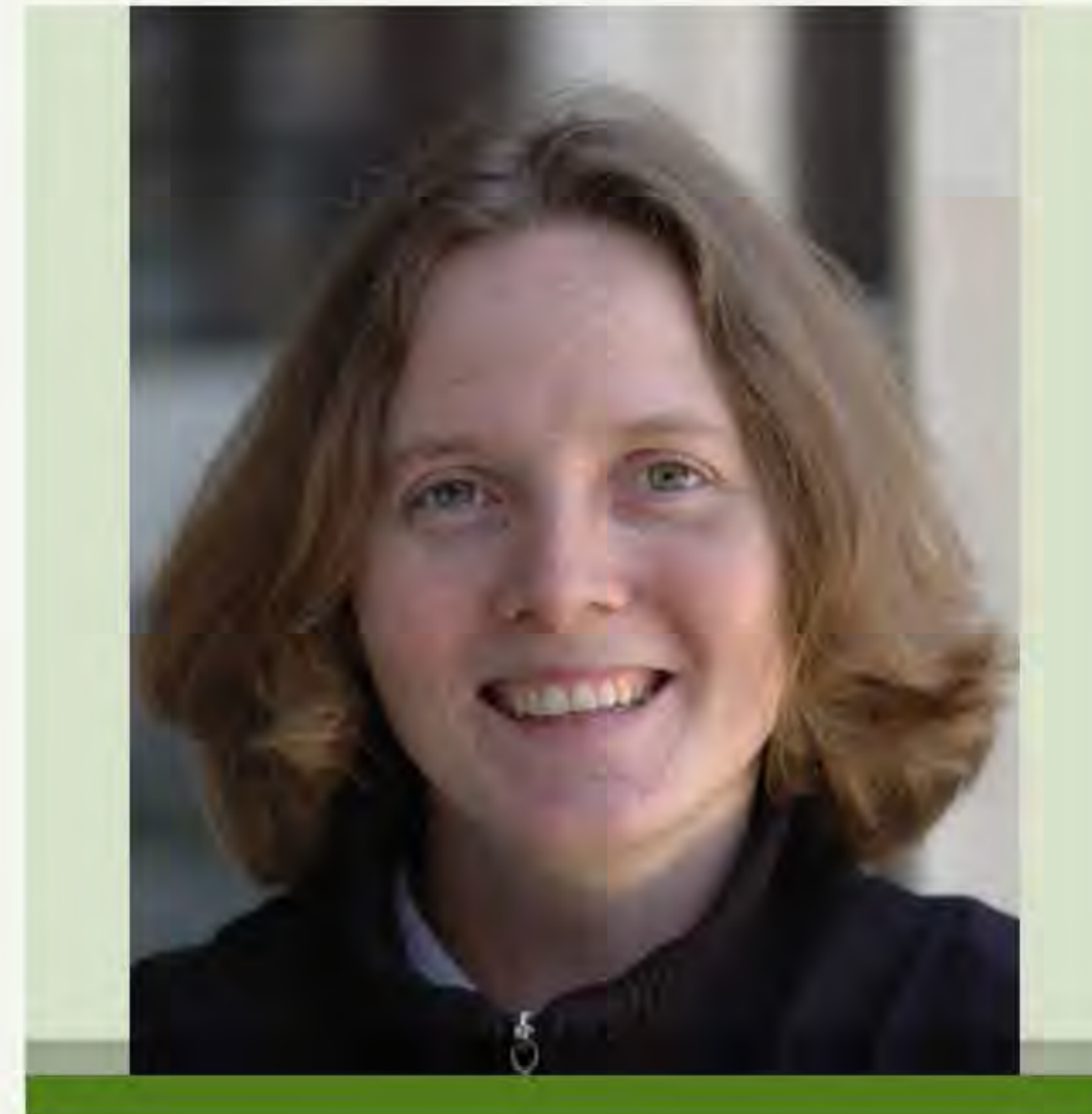
Autoren

Dr. Silke Wenzel

studierte Chemie an der Universität Göttingen und promovierte 2005 als Kekulé-Stipendiatin bei Prof. Rolf Müller über Biosynthesen myxobakterieller Naturstoffe. Ihre Doktorarbeit fertigte sie an der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF, Braunschweig), der Oregon State University (Corvallis, USA) und der Universität des Saarlandes (Saarbrücken) an. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Julian Davies an der University of British Columbia (Vancouver, Kanada) im Rahmen eines Alexander-von-Humboldt-Stipendiums kehrte sie 2008 zur Universität des Saarlandes zurück. Dort ist sie am Lehrstuhl für Pharmazeutische Biotechnologie und am 2009 gegründeten Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland als Projektleiterin tätig. Forschungsschwerpunkt ist die Ausnutzung von Myxobakterien als Wirkstoff-Produzenten mittels Methoden der Synthetischen Biologie.

Myxobakterien – vom Außenseiter zum Geheimfavoriten

19/20



Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten: Von der klassischen Mikrobiologie hin zur Synthetischen Biologie

Weiterführende Literatur

Weissman KJ, Müller R: Myxobacterial secondary metabolites: bio-activities and modes-of-action (2010), Nat Prod Rep. 27:1276-95

Schäberle TF, Lohr F, Schmitz A, König GM: Antibiotics from myxobacteria (2014), Nat Prod Rep. 31:953-72

Wenzel SC, Müller R: The impact of genomics on the exploitation of the myxobacterial secondary metabolome (2009), Nat Prod Rep. 26:1385-407

Krug D, Müller R: Secondary metabolomics: the impact of mass spectrometry-based approaches on the discovery and characterization of microbial natural products (2014), Nat Prod Rep. 31:768-83

Hüttel S, Herrmann J, Müller, R: Schätze aus dem Boden: innovative Prozesse zur Wirkstofffindung (2013), Biospektrum 19:520-522

Wenzel SC, Müller R: Naturstoffbiotechnologie des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus* (2011), Biospektrum 17:580-582

INFEKTIONS- ERKRANKUNGEN- GEWINNEN MULTIRESISTENTE ERREGER DEN ZWEIKAMPF GEGEN ANTIBIOTIKA?

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

Schauen Sie gerne Actionfilme? Auch wenn Ihr Filmkonsum von den Ausmaßen Tarantinos weit entfernt sein mag: Die Szene, in der am Ende eines lebensbedrohlichen Zweikampfs der vermeintlich Unterlegene sich aufrichtet und dem lässig-siegessicher wegspezierenden Gegner den entscheidenden Stoß versetzt, haben wir unzählige Male gesehen. Und doch nicht geschafft, wesentliche Lerninhalte auf das wirkliche Leben zu übertragen!

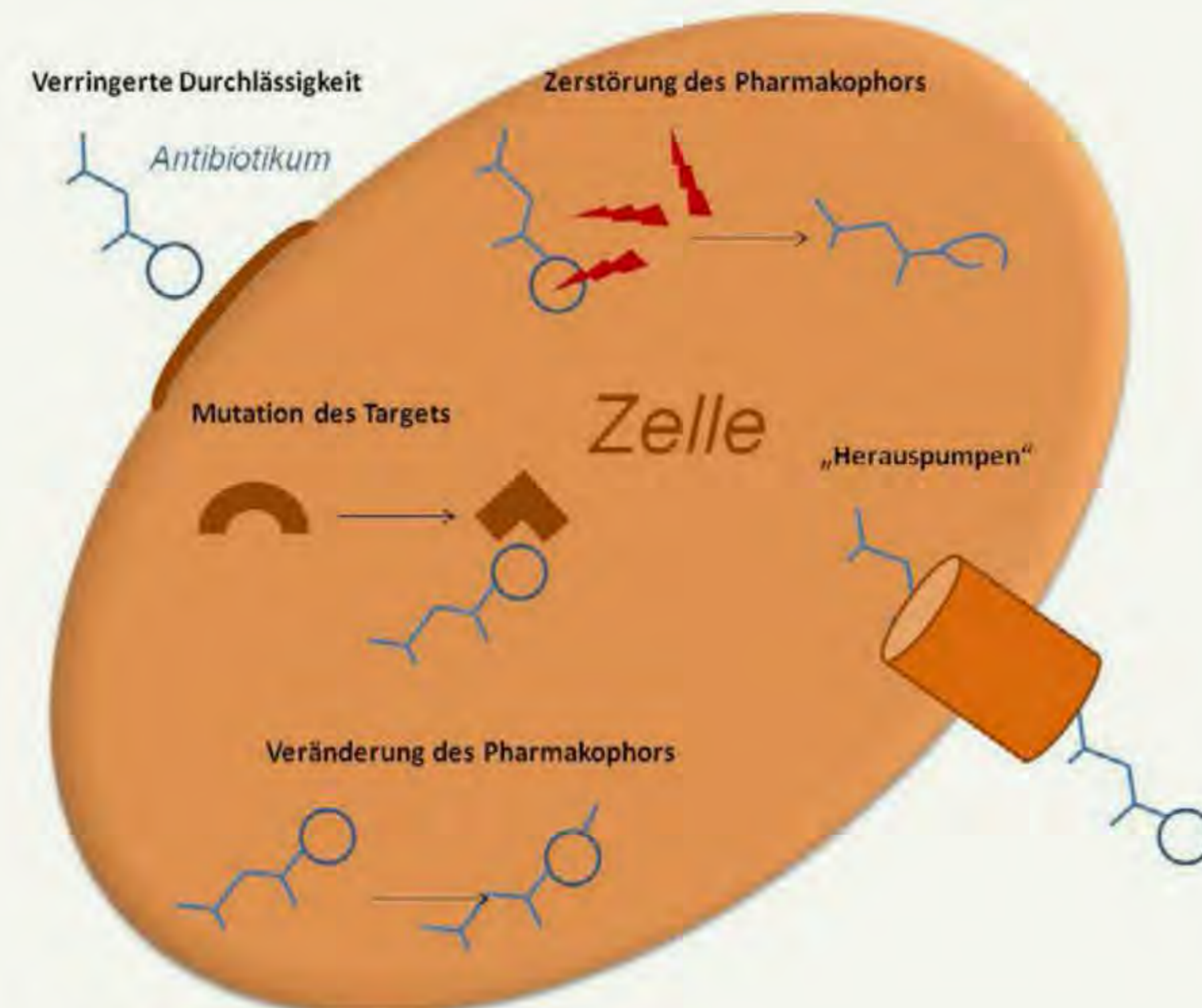


In der Frühzeit der Industrialisierung war die Sterblichkeit durch Infektionskrankheiten besonders hoch. Aufklärungskampagnen wie diese zielten auf Prävention – hier wird das Händewaschen mit drastischen Bildern und Zahlen („1 von 8 Kindern stirbt im 1. Lebensjahr“) propagiert.

Die Schurken unseres Alltags kommen oftmals in anderer Gestalt daher: Es sind pathogene Viren, Bakterien oder Pilze, die in Form von Infektionserkrankungen nach unserer Gesundheit trachten und über Jahrhunderte entscheidend zur Mortalität beitragen. Die Entdeckung der Antibiotika in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zur Bekämpfung bakterieller Infektionen gehört daher ohne Zweifel zu den Meilensteinen der Medizingeschichte. Von Mikroorganismen und Pilzen gebildete Naturstoffe wurden in den 1940er bis 1960er Jahren in rascher Folge entdeckt und begründeten das ‚goldene Zeitalter‘ der Antibiotika. Mit den bis heute gebräuchlichen diversen Stoffklassen wie den beta-Lactamen, Aminoglycosiden, Tetracyclinen oder Macroliden stand bald ein wirkungsvolles Arsenal an Medikamenten zu Verfügung. Dieser Erfolg führte zum oben beschriebenen ‚lässigen Wegspazieren‘, manifestiert im Urteil des US Surgeon General William H. Steward „...that we essentially defeated infectious diseases and could close the book on them...“.

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

Ein Trugschluss, der die Überlebens- und Wandlungsfähigkeit von Krankheitserregern massiv unterschätzte. Denn Bakterien haben sich durch spontane Mutationen und den Austausch genetischen Materials mit ihren Nachbarn dem Antibiotikadruck angepasst. Dadurch sind sie langsam unempfindlicher oder gar völlig resistent geworden. Die Abwehrstrategien der Bakterien sind vielseitig und wirkungsvoll zugleich: Eine Möglichkeit ist, das Antibiotikum direkt anzugreifen und sein **1 Pharmakophor**, also den wirksamen Teil des Moleküls, zu zerstören: So öffnen beta-Lactamase-Enzyme den beta-Lactamring von Penicillinen, Cephalosporinen oder Carbapenemen irreversibel. Besonders resistent sind **2 Enterobakterien**, die die New Delhi metallo-lactamase (NDM-1) produzieren, weil gängige Lactamase-Inhibitoren gegen sie wirkungslos sind. Bei einer zweiten Methode hängen Bakterien eine harmlos erscheinende Methylgruppe an Aminoglycoside an, die die Bindung dieser Wirkstoffe an ihr bakterielles Target aufheben. Anstatt das Antibiotikum zu verändern, kann die Bindung auch durch eine Mutation des bakteriellen Targets verhindert werden. Das geschieht zum Beispiel bei der vanA-Resistenz gegenüber Glycopeptiden wie Vancomycin oder der MLSB-Resistenz gegenüber Macroliden, Lincosamiden und Streptogramin. Oder das Antibiotikum wird



Mechanismen von Antibiotikaresistenzen

1 Pharmakophor

2 Enterobakterien

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

3/16

X

Pharmakophor

Der Teil eines Moleküls bzw. die strukturellen Elemente, die für die pharmakologische Wirkung des Moleküls verantwortlich sind

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

3/16

X

Enterobakterien

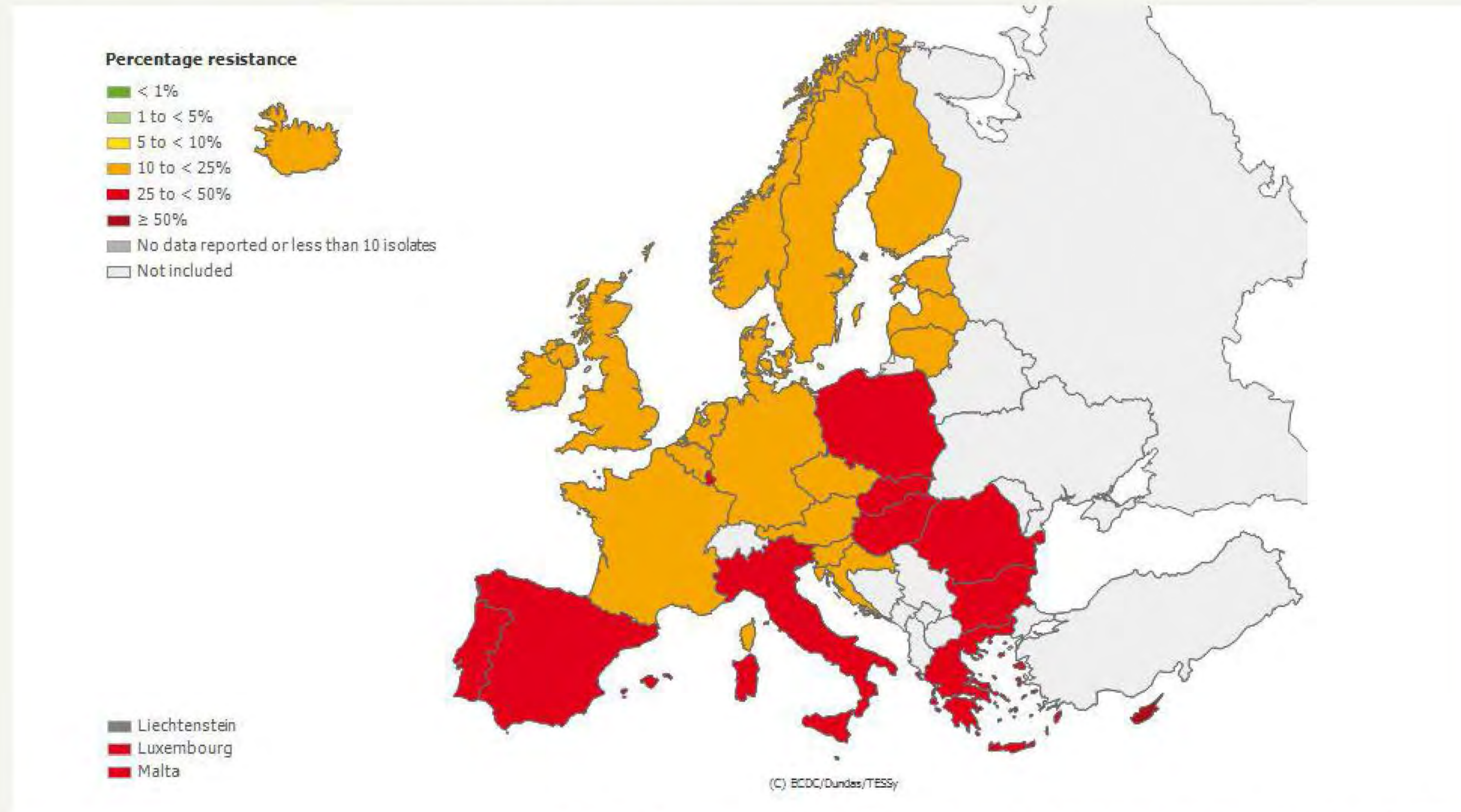
Gruppe stäbchenförmiger Bakterien, von denen viele Darmbewohner sind

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

4/16

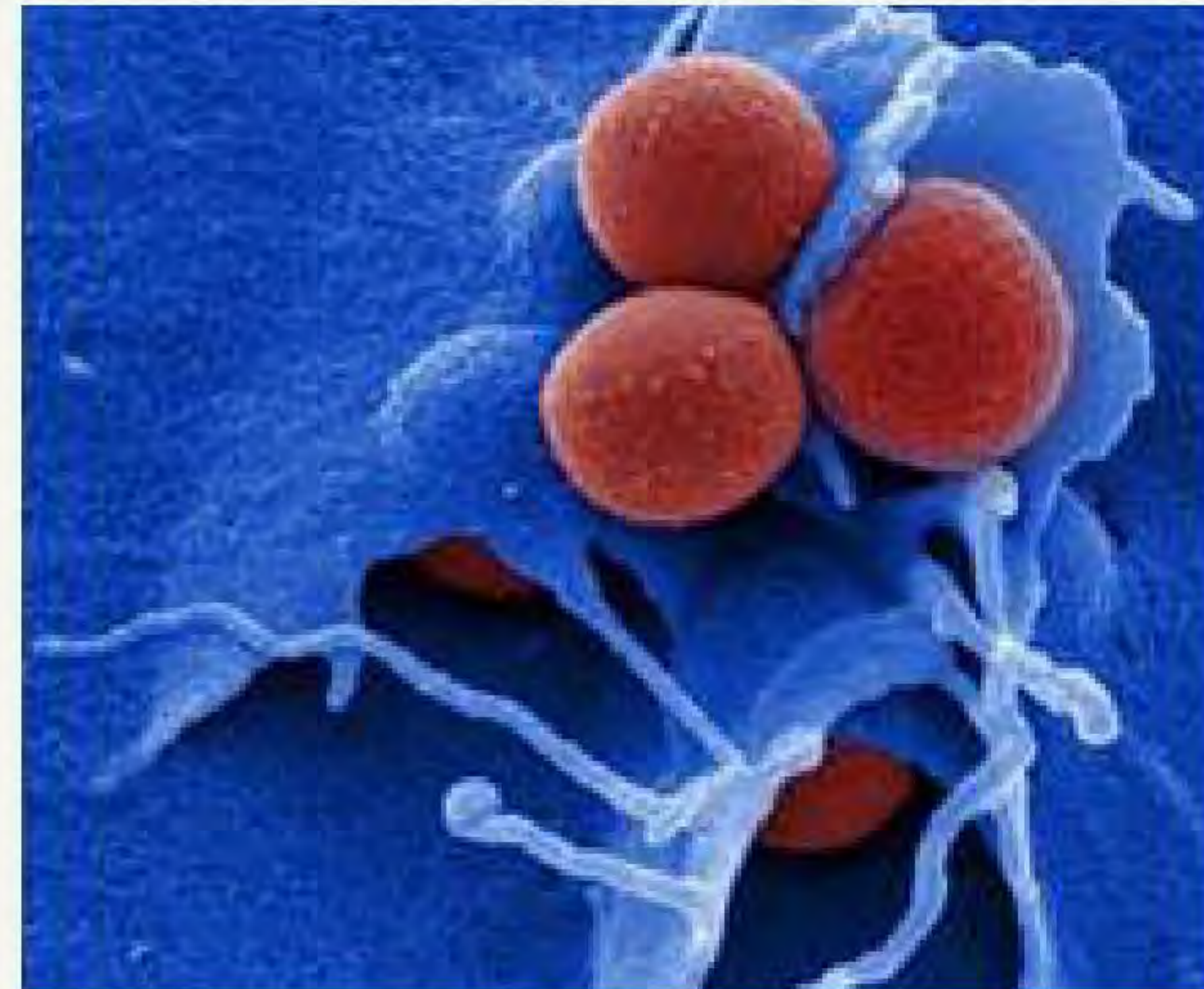


Anteil der Fluorochinon-resistenten *E.coli*-Isolate in den teilnehmenden Ländern (2013), Karte des ECDC

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

schlichtweg wieder aus der Bakterienzelle ‚herausgepumpt‘, wie es bei Tetracyclinen durch tetA-Genprodukte der Fall ist.

Die klinischen Konsequenzen dieses spannenden molekularen Abwehrkampfes sind besorgniserregend. Die Weltgesundheitsorganisation WHO warnte in ihrem 2014 erschienen Bericht ‚Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance‘, dass weltweit durch *E. coli* verursachte Harnwegsinfektionen oder **1 Bakteriämien** in mehr als 50% der Fälle nicht mehr durch Standardmedikamente wie Cephalosporine oder Fluorchinolone bekämpft werden können. Die jährlich durch resistente Bakterien verursachten Todesfälle werden allein für die EU auf über 25.000 beziffert, während die ökonomischen Schäden auf ca. 1.5 Mrd € geschätzt werden. Die Palette der Keime, die Probleme bei der Therapie machen, erweitert sich ständig. Die Infectious Diseases Society of America fasst wichtige multiresistente Erreger im sogenannten ESKAPE-Panel zusammen; es besteht aus *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter*-Spezies. In einem im Auftrag der US-Regierung 2014 publizierten Antibiotika-Strategiepapier wurden drei urgent-threat-level-Pathogene benannt: Neben den bereits angeführten Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) wurden



Staphylococcus aureus-Bakterien unter dem Elektronenmikroskop

1 Bakteriämie



Bakteriämie

Eine Bakteriämie ist ein zeitweises Vorhandensein von Bakterien im Blut; dabei handelt es sich um einen rein mikrobiologischen Befund, nicht um die Diagnose einer Krankheit

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

das lebensbedrohliche Durchfallerkrankungen auslösende Darmbakterium *Clostridium difficile* und der schon fast in Vergessenheit geratene, nun aber gegen die Cephalosporin-Standardtherapie resistent gewordene Tripper-Erreger *Neisseria gonorrhoeae* als gefährlich eingestuft. Auffallend ist, dass sich in den Prioritätenlisten viele **1 Gram-negative** Erreger befinden, weil das Arsenal an Antibiotika, die die äußere Membran der Gram-negativen Zellwand durchdringen können, viel kleiner ist als das gegen Gram-positive Erreger. Große Aufmerksamkeit gilt den Krankenhaus- (oder nosokomialen) Infektionen, weil dort resistente Keime auf oftmals immungeschwächte Patienten treffen. Zusätzlich werden dort invasive, die natürlichen Schutzbarrieren des Körpers durchbrechende Behandlungsmethoden angewandt, angefangen von Spritzen und Infusionen bis hin zu Operationen. Daher sind resistente Keime in Kliniken potentiell besonders gefährlich.

Mehrere Faktoren schürten die Krise: Zu dem unterschätzten medizinischen Bedarf an neuen, resistenzbrechenden Antibiotika kamen handfeste wirtschaftliche Argumente, die zum Rückzug der pharmazeutischen Industrie aus dem Indikationsgebiet führten. Neue, innovative Antibiotika versprachen geringe oder gar keine

Gewinne, weil sie nur für kurze Zeit verschrieben wurden – dann war der Patient schließlich geheilt. Zudem wurden neue, wirksame Präparate als Notfallmedikation zurückgehalten und nicht als Primärtherapie verschrieben; das limitierte die Verschreibungszahlen abermals, vor allem im Vergleich zu Medikamenten gegen chronische Erkrankungen. Dazu gesellten sich scheinbare und reale Produktivitätsprobleme in der Forschung und Entwicklung. Das scheinbare Problem entstand durch die hohe Qualität der Translation, das heißt beim Übergang von der Forschung in die klinischen Studien: Die präklinischen Infektionsmodelle sagten relativ zuverlässig Wirksamkeit und Unwirksamkeit neuer Substanzen vorher. Das führte zu einer hohen Ausschussrate in der Forschung und entsprechend mageren Entwicklungspipelines – verhängnisvoll für zahlengetriebene Produktivitätsbewertungen durch Analysten, die die geringen Ausfallraten der späten klinischen Phasen nicht honorierten. Das reale Produktivitätsproblem wurde durch die

1 Gram-negativ



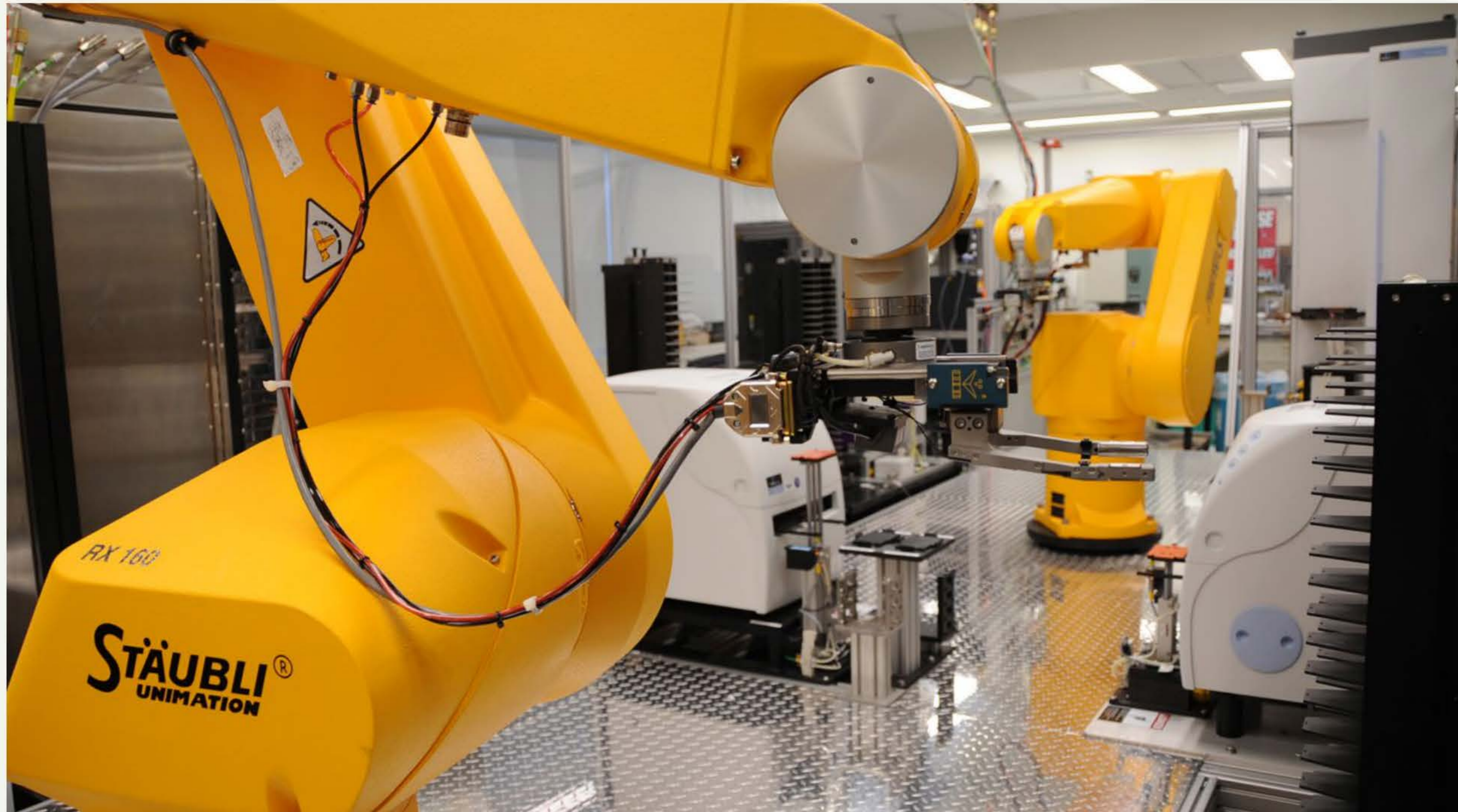
Gram-negativ

Gram-positive Bakterien werden beim Färbetest nach Gram angefärbt, Gram-negative Bakterien nicht. Dieses unterschiedliche Verhalten geht auf den unterschiedlichen Aufbau der Zellhülle zurück

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

7 /16



High-Throughput-Screening-Roboter

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

Auswahl falscher **1 Assays** und falscher **2 Substanzbibliotheken** verursacht. **3 Targetbasierte Hochdurchsatz-Screenings** mit großen synthetischen Bibliotheken führten regelmäßig zu Molekülen, die zwar das Zielprotein inhibierten, aber die bakterielle Zellwand nicht durchdringen konnten und damit als Leitstrukturen ungeeignet waren. Noch folgenschwerer war die Abkehr der Industrie und auch der akademischen Forschung von der mit Abstand wichtigsten Quelle neuer Antibiotika, den mikrobiell produzierten Naturstoffen. Weil die chemische Synthese neuer Moleküle technisch einfacher und besser variierbar war, geriet die Gewinnung neuer Naturstoffe durch Kultivierung von Mikroorganismen und Isolation in den 1990er und 2000er Jahren ins Hintertreffen. Dadurch wurde der Nachschub an neuen, antibiotisch wirksamen **4 Leitstrukturen** verkleinert – eine Entwicklung, die sich wegen des Verlusts an Know-How bis heute nicht einfach umkehren lässt.

Das von Ärzten und Wissenschaftlern gezeichnete Schreckgespenst eines Rückfalls in eine prä-antibiotische Ära, in der wieder mehr Menschen an Infektionen sterben, hat Wirkung hinterlassen; Gegenmaßnahmen wurden gestartet. Um die Entwicklung neuer Antibiotika ökonomisch attraktiver zu machen, wurden von der

amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für wichtige Entwicklungsprodukte vereinfachte Zulassungsanforderungen, schnelle Zulassungsverfahren („fast track“) und verlängerte Patentlaufzeiten im GAIN (Generating Antibiotics Incentives Now) Act verankert. Diese Maßnahmen verringern Entwicklungskosten und verbessern Gewinnmöglichkeiten; sie scheinen zu fruchten, wie der Wiedereinstieg großer Pharmafirmen wie Sanofi, Roche oder jüngst Merck nahelegt.

Die Forschung an neuen Antibiotika wird zunehmend gebündelt in Konsortien wie dem im Rahmen der Innovative Medicine Initiative (IMI) der EU entstandenen New Drugs for Bad Bugs (ND4BB). In Deutschland ist neben der Definition einer Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DARTS) vor allem die Gründung des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) 2012 zu nennen. Das DZIF umfasst 32 Einrichtungen, darunter Universitäten, Universitätskli-

1

Assay

3

Targetbasierte
Hochdurchsatz-Screenings

2

Substanzbibliotheken

4

Leitstruktur

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

8/16

X

Assaysystem

Test zum Nachweis bestimmter Substanzen

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

8/16



Substanzbibliothek

Substanzbibliotheken sind „Sammlungen“ einer Vielzahl unterschiedlicher Moleküle

Targetbasierte Hochdurchsatz-Screenings

Verfahren, bei dem eine Vielzahl von Molekülen darauf getestet wird, ob sie mit einer bestimmten Zielstruktur wechselwirken und damit biologisch aktiv sind



Leitstruktur

Die Struktur z. B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen zu herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z. B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

niken, Leibniz- und Max-Planck-Institute, Helmholtz-Zentren und Bundesforschungseinrichtungen, um über eine Zusammenführung von Experten auf den Gebieten der Grundlagenforschung, Epidemiologie und Klinik wichtige Herausforderungen der translationalen Infektionsforschung zu meistern. Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen im DZIF setzt man (klugerweise) vor allem auf Naturstoffe, die über eine eigene Infrastruktur generiert und den Infektionsforschern zur Verfügung gestellt werden.

Gegenwärtig sind, wie schon in der Vergangenheit, die meisten neuen Antibiotika von Naturstoffen abgeleitet. Weil die Suche nach neuen Grundstrukturen vernachlässigt wurde, sind dies vor allem Derivate bekannter Grundgerüste, aber auch vor langer Zeit entdeckte Substanzen, die erst in jüngster Zeit zur Marktreife gebracht wurden. Ein Beispiel für den ersteren Fall ist Telavancin, das durch Derivatisierung von Vancomycin mit u.a. einer hydrophoben Seitenkette generiert wurde. Hierdurch wird eine Membranverankerung erreicht, die zur **1 Depolarisation** der Membran und schliesslich zur **2 Zell-Lyse** führt. Durch diesen zusätzlichen Wirkmechanismus neben der Inhibition der Zellwandsynthese wirkt die Substanz **3 bakterizid**, im Gegensatz zum bakteriostatisch wirkenden Vancomycin. Obgleich



Penicillin, ein Naturstoff, der von Schimmelpilzen produziert wird, eröffnete den Siegeszug der Antibiotika.

1 Depolarisation

3 bakterizid

2 Zell-Lyse



Depolarisation

Die Depolarisation ist die Aufhebung bzw. Umkehrung des elektrischen Potentials, das normalerweise an einer Zellmembran besteht. Das Potenzial basiert auf unterschiedlichen Ionenkonzentrationen inner- und außerhalb der Zelle. Wird die Zellmembran durch ein Medikament für Ionen durchlässig und damit depolarisiert, stört dies die Funktion der Zelle

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

9/16

X

Zell-Lyse

Auflösung einer Zelle durch Beschädigung der Zellmembran

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

9/16

X

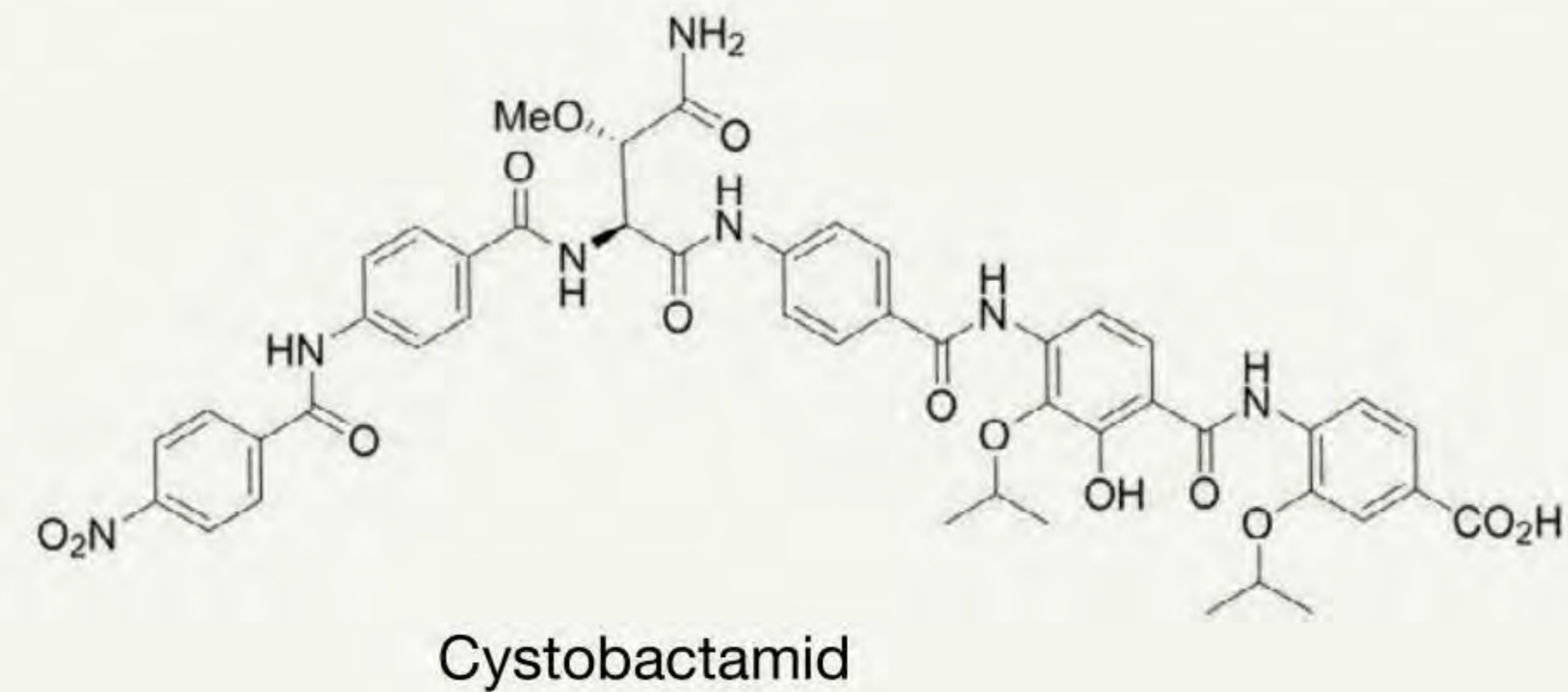
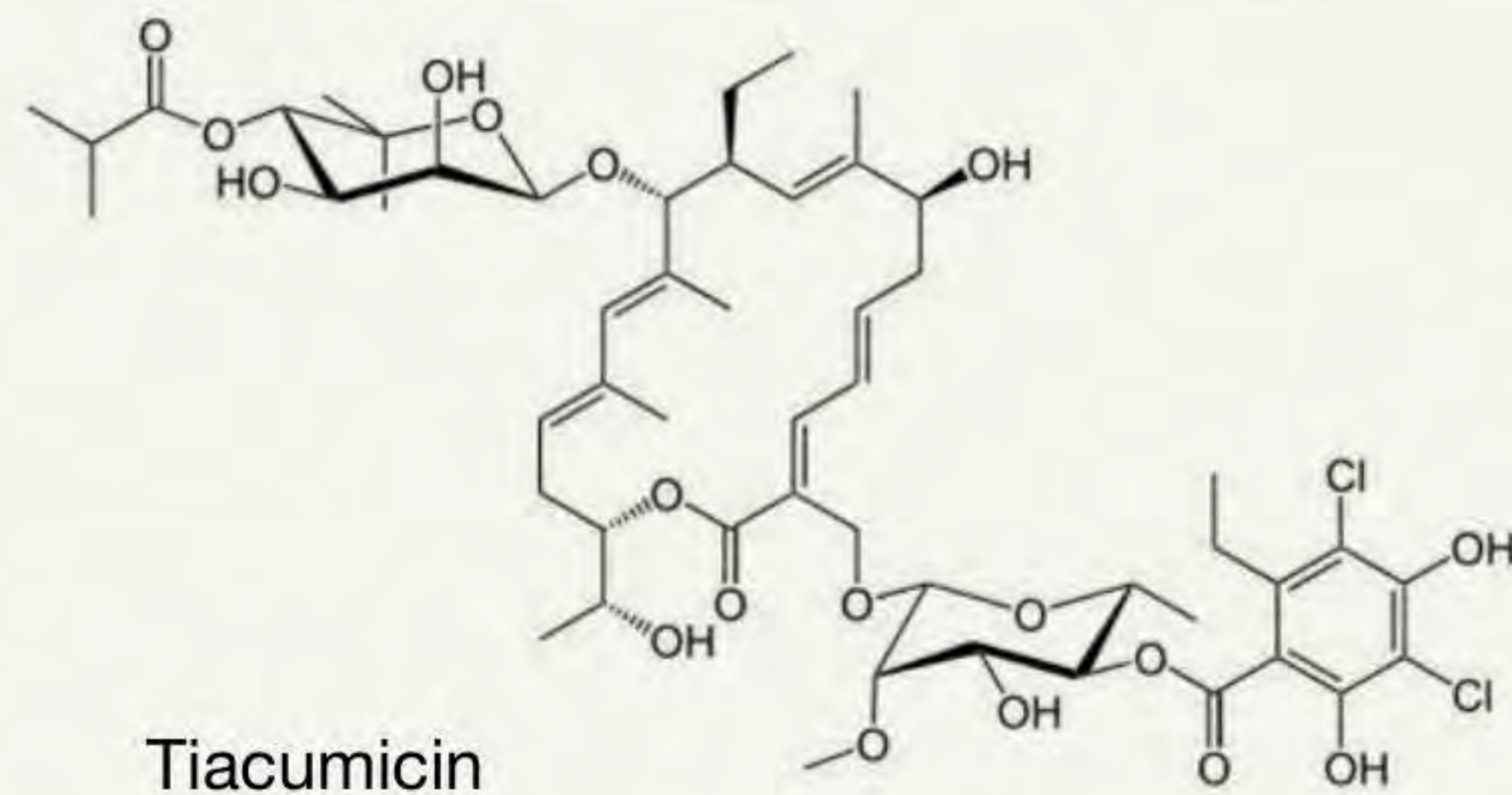
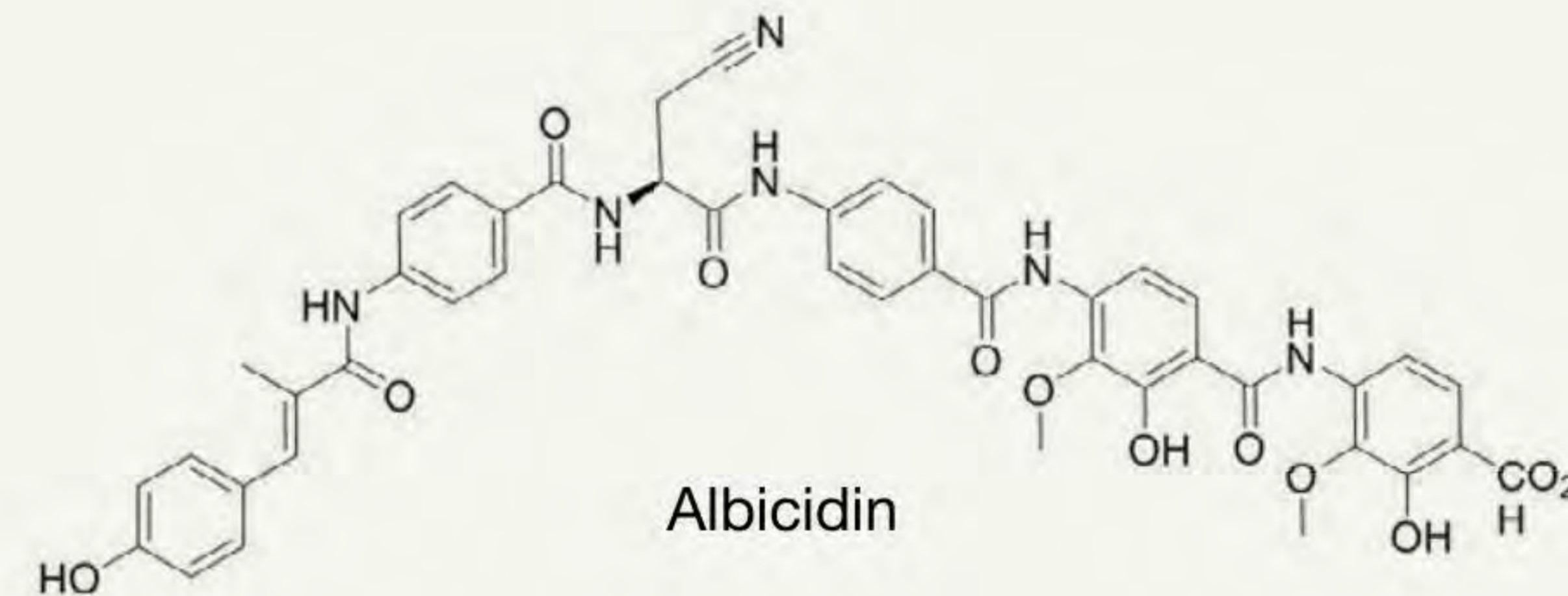
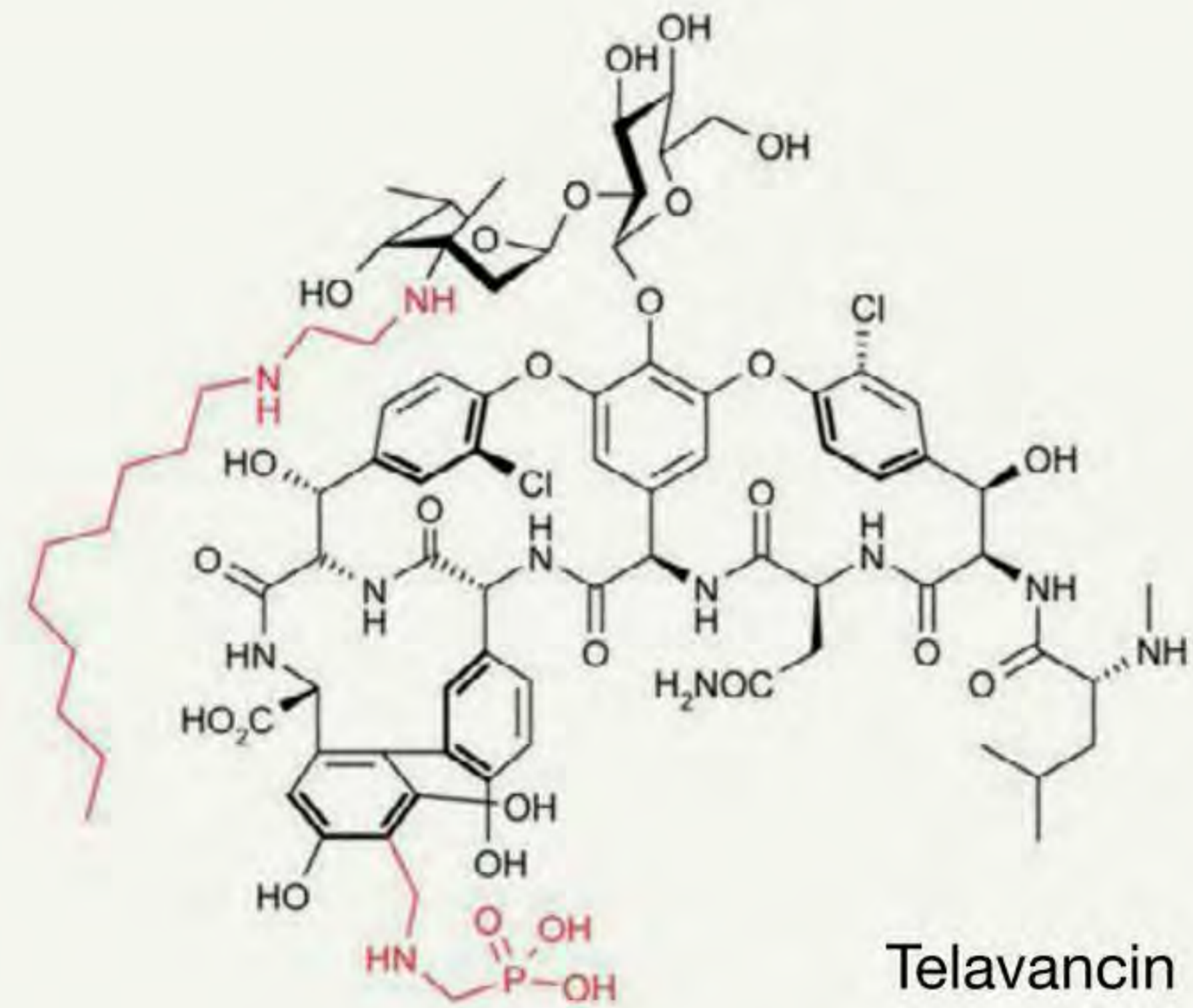
Bakterizid

Bakterizide Substanzen sind in der Lage, Bakterien abzutöten

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

10/16

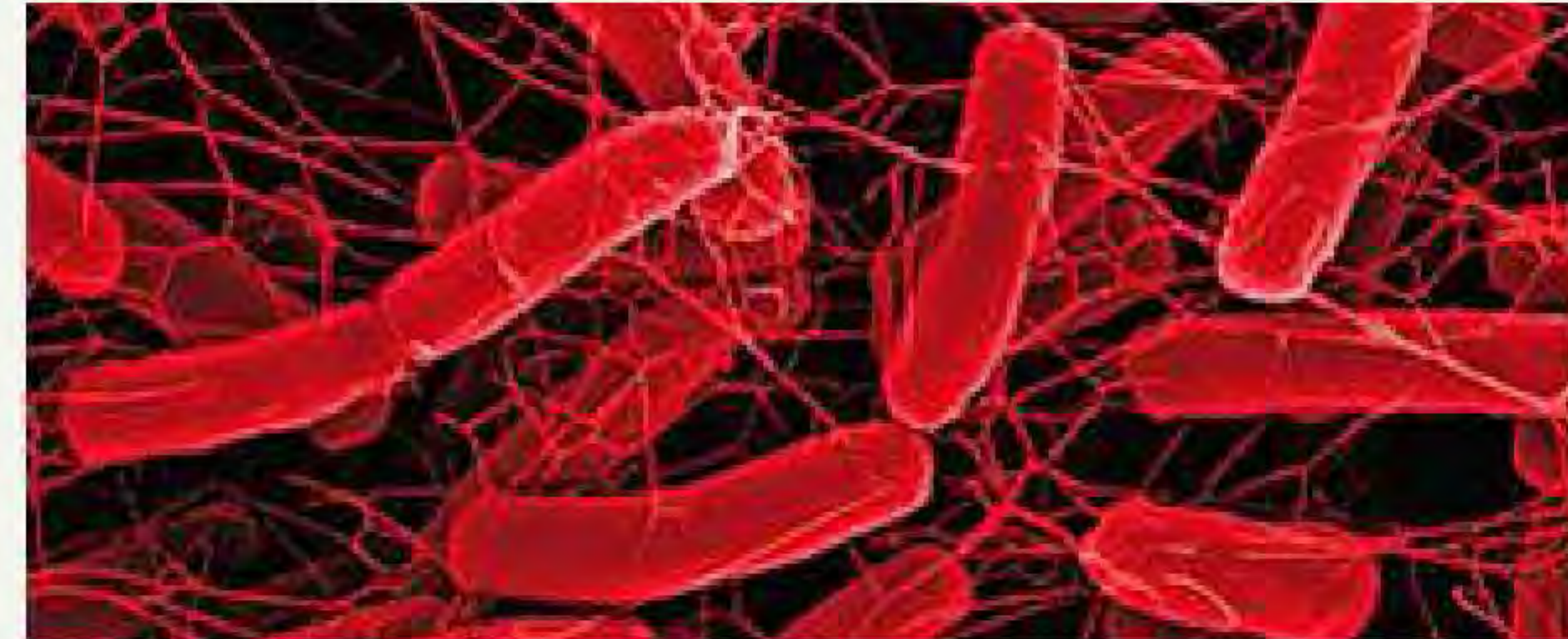


Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

die strukturellen Änderungen im Telavancin nicht direkt auf den Kern der Vancomycin-Resistenz (die Bindungsschwächung durch D-Alanin-D-Lactat-Austausch) zielen, vermag das Molekül dennoch die Vancomycin-Resistenz in Staphylokokken und Enterokokken zu durchbrechen. Das Beispiel zeigt, wie sich semisynthetische Modifikationen von Naturstoffen in klinische Vorteile übersetzen und daher eine echte Innovation darstellen.

Eine für die Humantherapie neue Substanzklasse repräsentiert das Tiacumicin B, das als Inhibitor der RNA-Polymerase seit 2011 unter dem Handelsnamen Fidaxomicin für die Bekämpfung von Darminfektionen eingesetzt wird, die durch das Bakterium *C. difficile* verursacht werden. Die Tatsache, dass die ersten Vertreter der Klasse bereits 1975 beschrieben wurden, lässt den langen und verschlungenen klinischen Entwicklungspfad erahnen. Das die Verbindung schlecht **1 resorbiert** wird, ist für die *C. difficile*-Indikation ein Vorteil, denn nach oraler Verabreichung kann sie im Darm auf den Erreger wirken, ohne systemische Nebenwirkungen zu verursachen. Ebenso vorteilhaft gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard (Vancomycin) ist das schmale Wirkspektrum von Fidaxomicin, weil dadurch die natürliche Darmflora nicht zerstört wird.

Neben der Verbesserung bekannter Strukturen müssen für



Elektronenmikroskopische Aufnahme des Bakteriums *Clostridium difficile*

eine nachhaltige Antibiotika-Forschung auch neue Gerüste entdeckt werden. Die enormen Fortschritte in der Bioanalytik erleichtern dies: Durch Untersuchungen des Erbmaterials mit Hilfe von **2 Genomsequenzierungen** kann das Biosynthesepotential von Naturstoffproduzenten sichtbar gemacht werden – man kann also feststellen, welche Stoffe dieser Organismus herstellen kann. In-

1 resorbieren

2 Genomsequenzierungen



Resorbieren

Stoffe über den Verdauungstrakt, die Haut oder Schleimhäute
in den Körper aufnehmen



Genomsequenzierung

Bei einer Genomsequenzierung wird die Nucleotidabfolge der DNA eines Organismus entschlüsselt

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

dem man das Genom von resistenten **1 Mutanten** sequenziert, kann man außerdem auch entziffern, an welchem molekularen Target ein Antibiotikum angreift. Ebenso wird die Zuordnung von Einzelkomponenten **2 (Dereplikation)** in Naturstoffgemischen deutlich erleichtert durch den Einzug der hochauflösenden Chromatographie und Massenspektrometrie und deren Kopplung mit Substanzdatenbanken. Dass durch den Einsatz dieser Techniken nun Antibiotika zugänglich werden, die bislang verborgen blieben, wird durch die Entdeckung der Albicidine und Cystobactamide illustriert. Während seit den 1980er Jahren beschrieben war, dass Albicidine vom Pflanzenschädling *Xanthomonas albilineans* gebildet werden und auch die potente Wirkung gegen Gram-negative Bakterien wie *E. coli* über die Hemmung der bakteriellen Gyrase erkannt wurde, blieb die Struktur der Verbindungen unbekannt, weil der natürliche Produzent nur äußerst geringe Mengen an Wirkstoff herstellte. Erst durch die Analyse des Genclusters, die Übertragung des Gens in einen anderen Produktionsorganismus („heterologes Expressionssystem“) und den Einsatz sensitiver analytischer Methoden gelangen 2014 Süßmuth et al. die Strukturaufklärung und darauf basierend die Totalsynthese. Zeitgleich wurden die strukturell eng verwandten Cystobactamide beschrieben,

die ebenfalls nur in Spuren aus *Cystobacter* sp. isoliert wurden. Die aus para-Aminobenzoesäure-Einheiten aufgebauten Strukturen stellen ein neues Grundgerüst dar, das zeigt, dass auch die Natur (nicht nur die synthetischen Fluorchinolone) Gyrase A-Bindung als antibakterielles Prinzip verfolgt.



Cystobacter aus der Gruppe der Myxobakterien sind die Produzenten der Cystobactamide

1 Mutant(e)

2 Dereplikation



Mutante

Organismus mit einer Veränderung (Mutation) im Erbgut



Dereplikation

Bei einer Dereplikation werden die bekannten Bestandteile in einem biologisch aktiven Substanzgemisch identifiziert

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

Neben der Suche nach neuen antibakteriellen Targets anhand von Naturstoffen kommen neue Impulse für Antibiotika aus der infektionsbiologischen Grundlagenforschung: Die Entdeckung, dass Bakterien untereinander mit Hilfe von kleinen Signalmolekülen kommunizieren, ihre Zelldichten ermitteln („Wie viele sind wir derzeit?“) und auf diese Weise Metabolismus, Biofilmbildung, aber auch **1 Virulenz** abstimmen, führte zum Konzept, Infektionen durch die Störung dieser Prozesse, die als Quorum Sensing bezeichnet werden, zu bekämpfen. Erste Leitstrukturen, die Analoga des natürlichen *Pseudomonas*-Pqs-Signalmoleküls sind, haben ihre Wirksamkeit in **2 in vivo-Modellsystemen** belegt.

Quorum-Sensing-Inhibitoren gehören zur größeren Gruppe der Pathoblocker-Ansätze. Hierbei sollen Keime nicht, wie bei klassischen Antibiotika, umgebracht werden, sondern lediglich ihrer Virulenz beraubt werden. Die Vorteile dieses Ansatzes bestehen in der deutlich geringeren Resistenzbildung (weil der Selektionsdruck fehlt) sowie in der Schonung der natürlichen (und nützlichen) **3 Mikrobiota**. Andere Pathoblocker-Prinzipien setzen auf die Neutralisation bakterieller Toxine durch Antikörper oder kleine Mo-



Pseudomonas aeruginosa - ein sehr widerstandsfähiges Bakterium

1 Virulenz

3 Mikrobiota

2 in vivo-Modellsystem



Virulenz

Die Virulenz beschreibt die Fähigkeit eines Krankheitserregers, eine Erkrankung hervorzurufen

in vivo-Modellsysteme

Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe die Wirkung von Substanzen - also z. B. von Naturstoffen - auf Stoffwechselfvorgänge oder auf die Lebensfähigkeit von Zellen an lebenden Organismen getestet werden kann; die Bandbreite der Modelle reicht von Hefen bis zu Säugetieren

Den Geheimnissen der Natur auf der Spur

Infektionserkrankungen –

Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

13_{/16}

X

Mikrobiota

Gesamtheit der Mikroorganismen („mikrobielles Ökosystem“)
in einem bestimmten Lebensraum

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

leküle, oder sie hemmen die komplexen **1** Sekretionssysteme, mit denen Pathogene ihre Virulenzfaktoren freisetzen oder in Form einer „molekularen Spritze“ in die Wirtszelle injizieren. Für viele dieser Ansätze sind nur wenige oder gar keine guten Leitstrukturen beschrieben worden – es gibt also noch viel zu tun und zu entdecken für Naturstoffforscher.

Das Antibiotikaresistenzproblem ist weltweit vorhanden, aber ein Rückfall in eine prä-antibiotische Ära ist vermeidbar, wenn Gesundheitspolitik, Landwirtschaftspolitik, Medizin und Grundlagenforschung zielorientiert zusammenarbeiten. Eine essenzielle Rolle einer nachhaltigen Resistenzstrategie spielt dabei die Entdeckung neuer Antibiotika. Die Naturstoff-Forschung ist bis heute der erfolgreichste und vielversprechendste Ansatz dazu.

Mark Brönstrup

1 Sekretionssysteme

Sekretionssystem

Transportsystem, über das bestimmte Produkte aus einer Zelle
in das umgebende Medium ausgeschieden werden

Weiterführende Literatur

Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO Press, World Health Organization, ISBN 978 92 4 156474 8.



Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. David J. Payne, Michael N. Gwynn, David J. Holmes, David L. Pompliano, Nature Reviews Drug Discovery 2006, 6, 29-40 doi:10.1038/nrd2201

From natural product to marketed drug: the tiacumicin odyssey, W. Erb, J. Zhu, Nat. Prod. Rep. 2013, 30, 161.

The gyrase inhibitor albicidin consists of p-aminobenzoic acids and cyanoalanine. S. Cociancich, A. Pesic, D. Petras, S. Uhlmann, J. Kretz, V. Schubert, L. Vieweg, S. Duplan, M. Marguerettaz, J. Noell, I. Pieretti, M. Hügelland, S. Kemper, A. Mainz, P. Rott, M. Royer, R. D. Süßmuth, Nat. Chem. Biol. 2015 Mar; 11(3): 195-7; doi: 10.1038/nchembio.1734.

Baumann, S., Herrmann, J., Raju, R., Steinmetz, H., Mohr, K. I., Hüttel, S., Harmrolfs, K., Stadler, M. and Müller, R. (2014),

Cystobactamids: Myxobacterial Topoisomerase Inhibitors Exhibiting Potent Antibacterial Activity. Angew. Chem. Int. Ed., 53: 14605–14609.

Lu, C., Maurer, C. K., Kirsch, B., Steinbach, A. and Hartmann, R. W. (2014), Overcoming the Unexpected Functional Inversion of a PqsR Antagonist in Pseudomonas aeruginosa: An In Vivo Potent Antivirulence Agent Targeting pqs Quorum Sensing. Angew. Chem. Int. Ed., 53: 1109–1112.

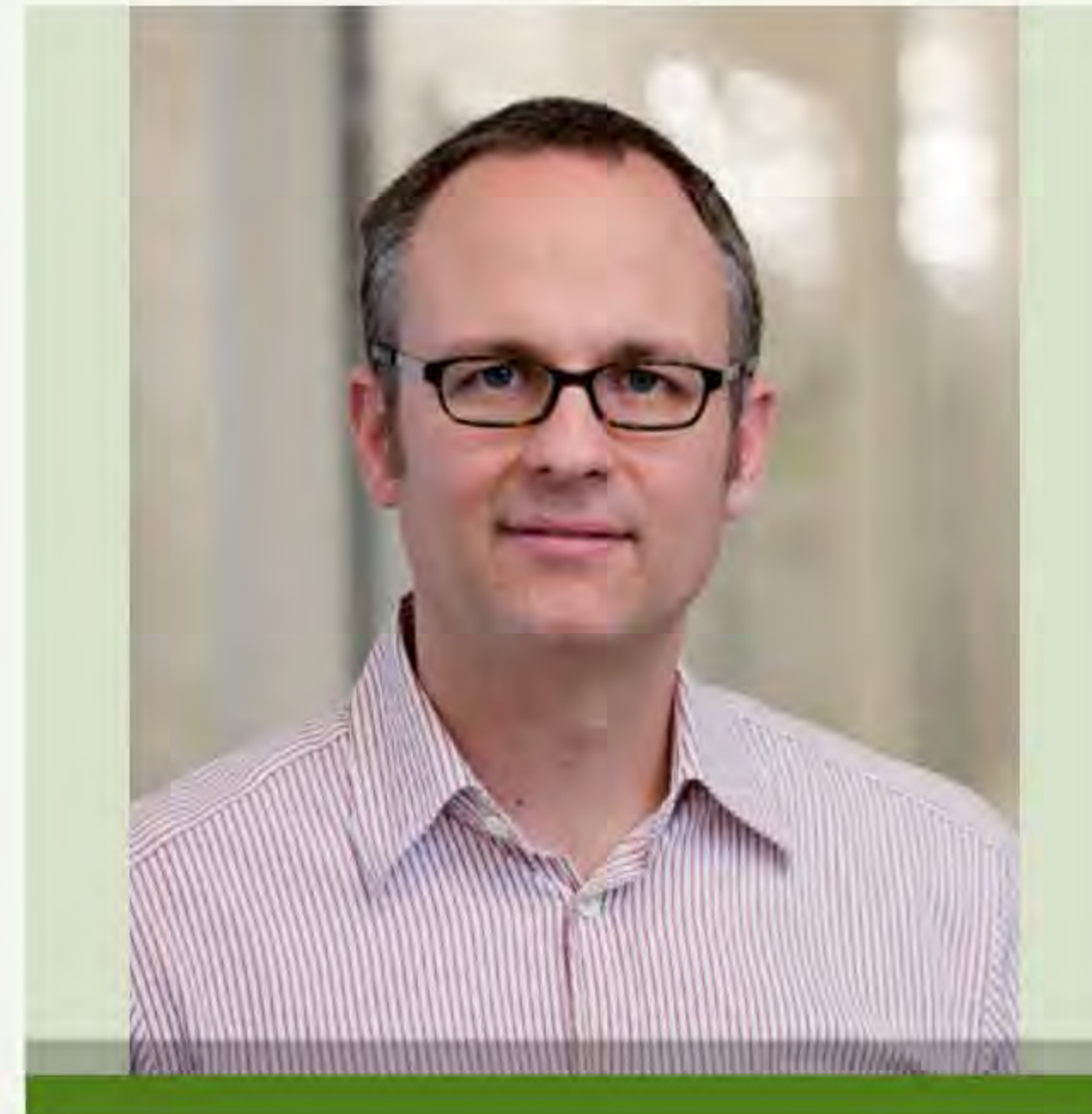
Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease, D.A. Rasko, V. Sperandio, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 117-128.

Autoren

Infektionserkrankungen

Prof. Dr. Mark Brönstrup

studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg und promovierte 1999 an der TU Berlin. Er arbeitete von 2000 bis 2013 beim Pharmakonzern Sanofi in Frankfurt, zunächst als Leiter eines Labors für Massenspektrometrie, dann als Leiter von Sektionen für Naturstoff-Forschung, für Biomarker & Diagnostics in Diabetes sowie der Domäne für Biomarker, Bioimaging und Biologische Assays. Seit Dezember 2013 leitet er die Abteilung für Chemische Biologie am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; zudem hat er eine Professur (W3) an der Leibniz-Universität Hannover inne. Sein Forschungsinteresse gilt der Findung, Charakterisierung und Optimierung neuer Leitstrukturen gegen virale und bakterielle Krankheitserreger.



NACH DEM VORBILD DER NATUR



Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Mit den Begriffen „Naturstoff-Forschung“ und „Naturstoff-Chemie“ wird in erster Linie die Suche nach neuen Arzneimitteln in Zusammenhang gebracht. Durch Extraktion von Pflanzen, Pilzen, **1 Mikroorganismen-Kulturen** oder tierischem Gewebe lassen sich sehr effizient neue Wirkstoffe für die pharmazeutische Industrie gewinnen. Doch das erschließt bei weitem nicht das ganze Potenzial, das die Natur an Problemlösungen für uns bereithält. Durch genaue Beobachtung der Organismen in ihrer Umgebung können auch bislang unbekannte Wirkmechanismen von Naturstoffen entdeckt werden. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelt sich derzeit viel beachtet und mit wachsendem Erfolg das junge Arbeitsgebiet der „Chemischen Ökologie“.

Sie untersucht nicht nur die Naturstoffe selbst, sondern auch die Prozesse, die dem Produzenten im Wechselspiel mit seinem ökologischen Umfeld zu Vorteilen verhelfen. So ebnet die chemische Ökologie den Weg zu völlig neuen Erkenntnissen über Wirkmechanismen, die die Natur im Verlaufe der Evolution entwickelt und optimiert hat.

Aus der Beobachtung von Pflanzen in ihrem natürlichen Lebensraum können wir zum Beispiel lernen, dass sie nicht permanent alle Wirkstoffe bevorraten, die sie für ihre Verteidigung benötigen. Erst bei Feindkontakt „rüsten sie auf“. Es hat sich nun gezeigt, dass sich der Feind in manchen Fällen auch imitieren lässt: Chemische Substanzen oder Substanzgemische, so genannte **2 Elicitoren**, wirken wie Hormone in kleinsten Mengen und bringen Pflanzen dazu, sich gegen Schädlinge oder Pflanzenfresser zu schützen. Dieses Prinzip findet schon heute vereinzelt praktische Anwendung im Pflanzenschutz: Mit einem Elicitor-aktiven Extrakt aus bestimmten **3 Braunalgen**, der als Naturprodukt grundsätzlich alle Voraussetzungen für eine Nutzung im ökologischen Landbau erfüllt, kann die **4 Resistenz** von Nutzpflanzen erhöht und so der Einsatz an chemisch-synthetischen Pestiziden und Herbiziden reduziert werden.

1 Mikroorganismen-Kulturen

2 Elicitoren

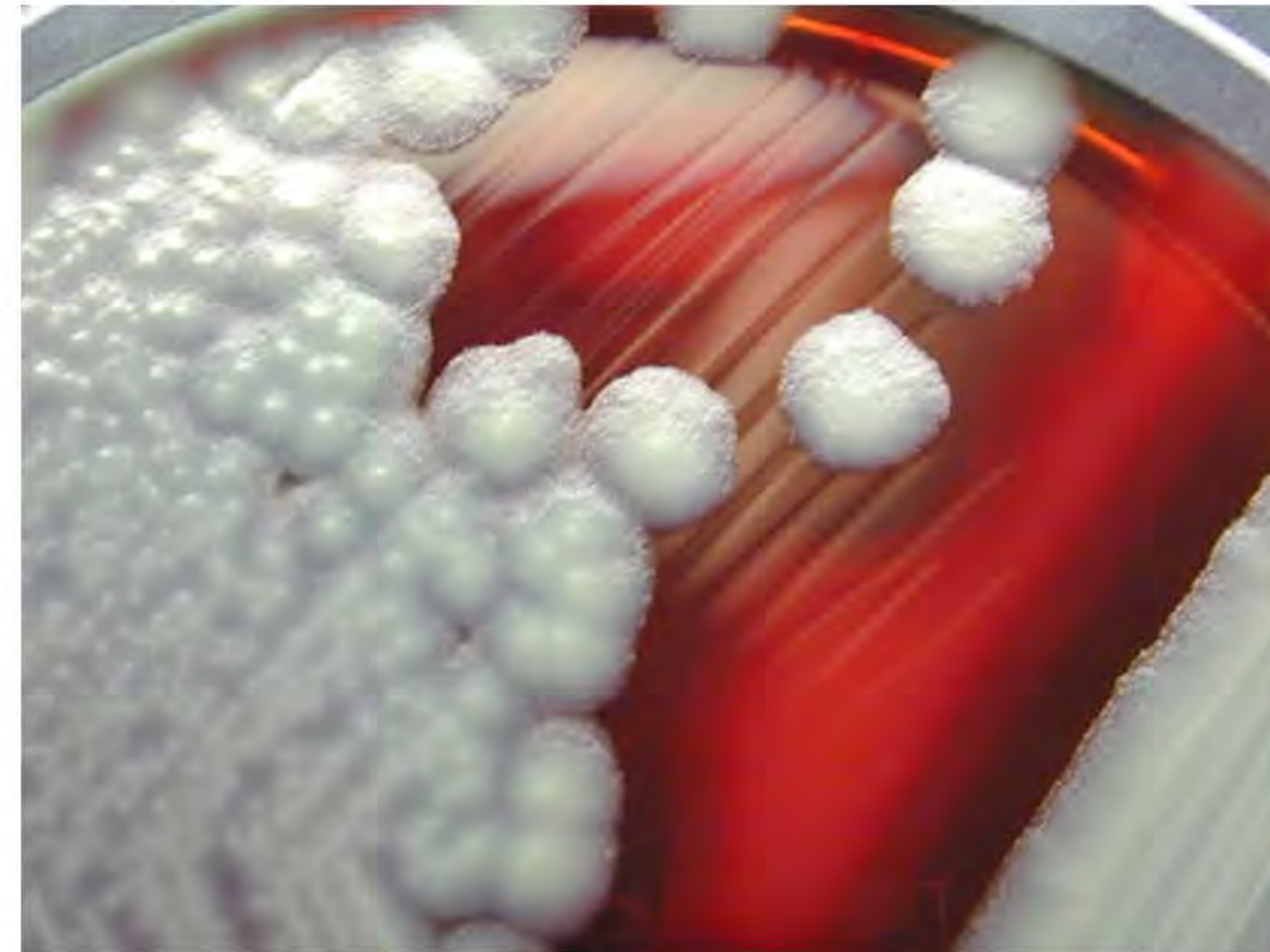
3 Braunalgen

4 Resistenz

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Mikroorganismen-Kulturen

Einzeller wie Bakterien oder Mikroalgen können oft aus ihrem natürlichen Lebensraum isoliert werden und im Labor in Kulturen gehalten werden. Dazu müssen sie in künstliche Nährlösungen oder auf Nährböden überführt werden



Bacillus cereus auf Schafsblut-Agar. Das Bakterium verursacht Hämolyse, d.h. eine Auflösung der roten Blutkörperchen.

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Elicitoren

Substanzen, die Abwehrmechanismen gegen Fraßfeinde und Krankheitserreger auslösen

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Braunalgen

So genannte Makroalgen, die bis zu mehrere Meter lange Strukturen ausbilden können. Braunalgen sind an den Küsten der Weltmeere weit verbreitet



Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Resistenz

Verlust der Wirksamkeit eines Antibiotikums gegen einen Krankheitserreger

Der lange Weg zum Wirkstoff

3/9

Nach dem Vorbild der Natur — Viel mehr als Arzneimittel



Die Braunalge *Laminaria hyperborea* wird zur Gewinnung eines Extrakts genutzt, der die Immunreaktion landwirtschaftlicher Nutzpflanzen anregt.

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel



Ein Meister der Wundheilung: Die Alge *Caulerpa taxifolia*

Das Prinzip, nicht auf Vorrat zu produzieren, trotzdem aber für den Ernstfall - oder besser Angriffsfall - gut gerüstet zu sein, ist in der Natur weit verbreitet. Dabei spielt die Speicherung inaktiver Vor-

stufen eine besondere Rolle. Sie können in einer Stresssituation in kürzester Zeit zu überlebenswichtigen Wirkstoffen umgesetzt werden. Dies bezieht sich nicht nur auf Gifte, die zur Verteidigung gegen Fraßfeinde von Nutzen sind, sondern zum Beispiel auch auf Wirkstoffe und Mechanismen, die zum schnellen Verschluss von Wundverletzungen führen: Bei einigen Algen hat man gefunden, dass unmittelbar nach einer Verwundung aus inaktiven Vorläufern reaktive Moleküle mit zwei benachbarten **1 Aldehyd-Gruppen** freigesetzt werden. Diese reagieren schnell mit Proteinen der Alge, und so bildet sich innerhalb kürzester Zeit eine polymere Matrix aus, die eine Abdichtung des Gewebes ermöglicht. Ein analoger Mechanismus findet sich in den Wehrsekreten von Termiten, die die Fraßwerkzeuge von Angreifern durch rasche Polymerbildung verkleben.

1 Aldehyd-Gruppen

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Aldehyd-Gruppen

H-C=O Gruppen. Typische Endgruppe in organischen Verbindungen, an der weitere Substanzen anknüpfen können

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

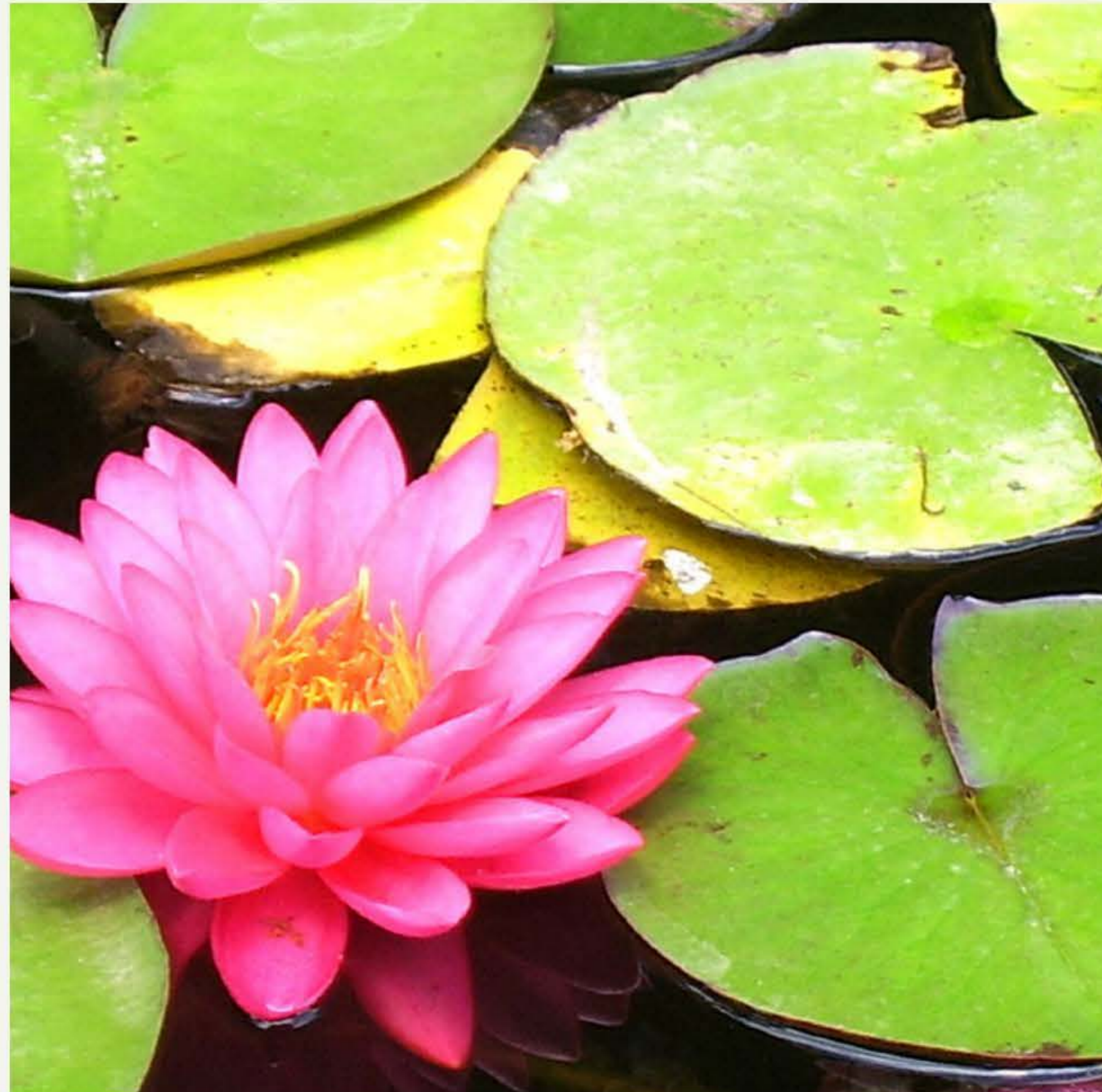


Termiten verteidigen sich „mit Chemie“

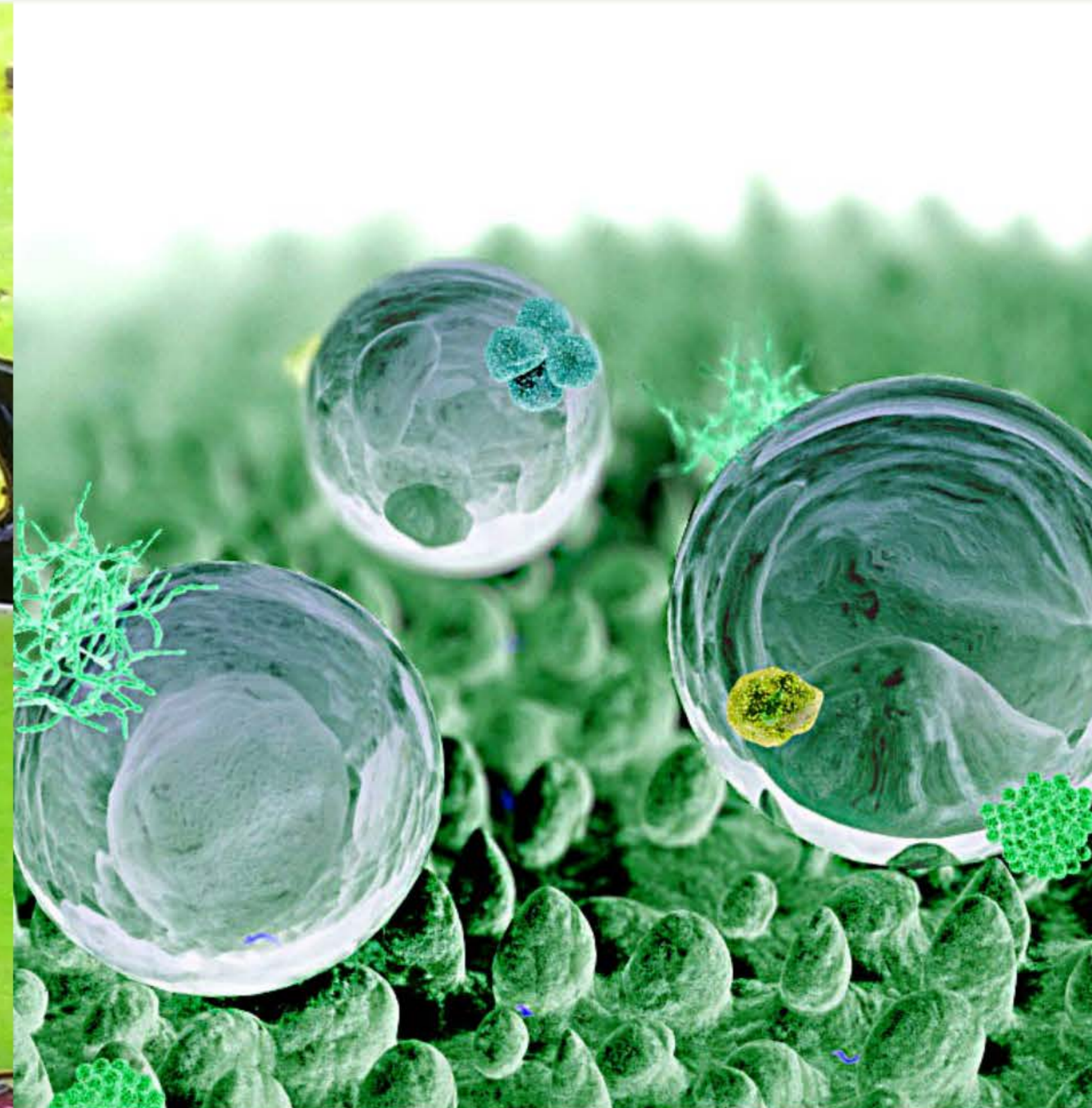
Unabhängig von den hier skizzierten Entdeckungen wird bereits heute nach einigen chirurgischen Eingriffen Glutaraldehyd eingesetzt. Glutaraldehyd ist eine kleine, hochreaktive Substanz, die ebenfalls über benachbarte Aldehyd-Gruppen verfügt und so körpereigene Proteine quervernetzen, das Gewebe verschließen und die Wundheilung beschleunigen kann. Von der Natur können wir nun die Kontrollmechanismen anschauen, die verhindern, dass die Substanzen bereits im unverletzten Organismus abreagieren. So könnten die eingesetzten Stoffe in Zukunft möglicherweise optimiert werden, um ein breiteres Einsatzgebiet in der Chirurgie zu eröffnen.

Die Lotus-Pflanze, die im Wasser lebt und Schmutzpartikel selbst in schlammigen Gewässern einfach von ihrer Oberfläche abperlen lässt, dient ebenfalls als Vorbild für die Entwicklung von neuen Materialien. Die Selbstreinigung beruht nicht etwa auf einer besonders glatten Oberfläche, sondern ganz im Gegenteil: Winzige Erhebungen machen die Oberfläche rau und sorgen dafür, dass die Kontaktflächen minimiert sind und so Schmutzpartikel leicht abgespült werden können. Nach diesem Vorbild wurde ein Antihafsystem entwickelt, das unter dem Namen „Lotus-Effekt“ bekannt

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel



Selbst in schlammigen Gewässern finden sich auf Lotuspflanzen keine Verunreinigungen, da die Schmutzpartikel einfach abperlen. Das Prinzip dieser selbstreinigenden Oberfläche konnten Wissenschaftler imitieren und so Oberflächen schaffen, die weniger stark verschmutzen.



Computer-Grafik der Oberfläche eines Lotus-Blattes



Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

geworden ist. Es hat mit großem Erfolg Einzug in unseren Alltag gehalten und dazu geführt, dass es Brillengläser gibt, die nicht mehr beschlagen, Fenster, die nicht mehr geputzt werden müssen, Fassaden, die Schmutz abweisen oder Teppiche, von denen auch Rotwein mühelos entfernt werden kann.

Es gibt noch zahlreiche weitere Anregungen für die Materialforschung, wenn sie auch nicht ganz so spektakulär sind. Schon seit der Einführung der Lichtmikroskopie faszinieren die ungewöhnlich ornamentierten Zellwände von **1 Kieselalgen** (Diatomeen) die Naturforscher. Diese Einzeller lagern gezielt mineralisches Silikat ab und bilden so hoch geordnete Gerüststrukturen aus. Zwar wird Silikat als wohl definiertes Biomaterial bereits seit Langem als **2 Chromatographie**hilfsmittel verwendet, aber erst in den letzten Jahren sind die Vorgänge, die zur so genannten **3 Biomineralisation** führen, genauer untersucht worden. Dabei stellte sich heraus, dass Diatomeen ihre Silikat-Zellwand durch Anlagerung von löslicher Kieselsäure an **4 Protein-Matrizen** aufbauen, die so die Strukturen für die Kieselsäure-Polymerisation vorgeben. Dadurch entsteht ein einzigartiges **5 Kompositmaterial** mit mineralischen und organischen Bestandteilen. Schon wenige Monate, nachdem dieser Mechanismus bekannt war, wurden erste Verfahren zur technischen Silikat-Abscheidung an synthetischen

Peptiden beschrieben. Damit kann im Labor nach dem Vorbild der Kieselalgen eine gerichtete Mineralisierung auch unter milden Bedingungen verwirklicht werden. Dies wurde bereits dazu genutzt, um Oberflächen von Hologrammen so zu modifizieren, dass sie eine erhöhte Lichtbrechung aufweisen.

Georg Pohnert

- 1 Kieselalgen (Diatomeen)
- 2 Chromatographie
- 3 Biomineralisation
- 4 Matrize
- 5 Kompositmaterialien

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Kieselalgen (Diatomeen)

Einzellige Algen, die den Hauptbestandteil des Planktons bilden

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Chromatographie

Verfahren zur Auftrennung eines Stoffgemisches durch unterschiedliche Verteilung seiner Einzelbestandteile zwischen einer stationären und einer mobilen Phase

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Biomineralisation

Bildung von anorganischen Festkörpern innerhalb oder an der Oberfläche von biologischen Systemen. Die z.B. Calcium- oder Silikat-reichen Verbindungen werden formal als von Lebewesen hergestellte Mineralien bezeichnet

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Matrize

Form, an die sich das Material legt

Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Kompositmaterialien

Materialien, die aus zwei oder mehr unterschiedlichen Stoffen zusammengesetzt sind

Autoren

Prof. Dr. Georg Pohnert

Jahrgang 1968, studierte Chemie an der Universität Karlsruhe. Zur Promotion wechselte er an die Universität Bonn, wo er in der Gruppe von Prof. Wilhelm Boland eine Dissertation über Braunalgenpheromonchemie anfertigte. Nach einem Forschungsaufenthalt an der University of Washington ging er zum Postdoktorat an die Cornell University in New York. Von dort wechselte er an das Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena, wo er über dynamische Verteidigungsreaktionen von Algen habilitierte. 2005 wurde er an der Eidgenössisch Technischen Hochschule in Lausanne zum Professor für Chemische Ökologie berufen und ist seit 2007 Lehrstuhlinhaber für Bioorganische Analytik an der Friedrich-Schiller Universität-Jena.

Er wurde u.a. mit einer Lichtenbergprofessur, dem Lehrpreis der Friedrich-Schiller-Universität, dem Nachwuchswissenschaftlerpreis Naturstoffforschung der DECHEMA und mit dem Akademiepreis der Göttinger Akademie für Wissenschaften ausgezeichnet.

Nach dem Vorbild der Natur –
Viel mehr als Arzneimittel

8/9



Nach dem Vorbild der Natur – Viel mehr als Arzneimittel

Weiterführende Literatur

Pohnert G: Wundverschluss durch Biopolymerisation (2005),
Nachrichten aus der Chemie 53(6), 638-640

Baeuerlein E: Biomineralization. From biology to biotechnology
and medical application (2000), (Gebundene Ausgabe),
Wiley-VCH, Aufl. 1

Sumper M, Brunner E: Learning from diatoms: Nature's tools
for the production of nanostructured silica (2006), Advanced
Functional Materials 16(1), 17-26

Internetlinks

→ AlgaeBASE: Informationen über Algen und ihren Lebensraum
sowie deren technische Anwendungen

→ Forschungsgemeinschaft Knochen und Biomineralisation e.V.

→ Lotus-Effekt: Projektgruppe Bionik am Nees-Institut der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

SORBICILLACTON A - EINE CHEMISCHE SCHNITZELJAGD

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Eine besonders ergiebige Quelle von Naturstoffen sind Meereschwämme: Reich an Nährstoffen, wären sie eigentlich ein „gefundenenes Fressen“ für Fische, denn sie können - obwohl sie Tiere sind! - nicht weglaufen. Sie haben auch keine Stachel oder Panzer, aber sie haben chemische Waffen:



Ein oranger Schwamm, umgeben von Seescheiden

Wirkstoffe, zum Beispiel starke Gifte, die sie gegen ihre natürlichen Feinde einsetzen. Und wenn ein solches Gift dazu noch selektiv, zum Beispiel nur gegen menschliche Tumorzellen wirkt, aber nicht gegen normale Körperzellen, dann wäre dies ein aussichtsreicher Kandidat für ein neues Antikrebs-Medikament. Aber wie kann man solche Moleküle aufspüren, wie diesen Schatz an Wirkstoffen heben, diese „Apotheke am Meeresgrund“ nutzbar machen? Schließlich sind die häufigeren Schwammarten meist schon längst untersucht, und die anderen sind selten oder gar gefährdet, und meistens kann man sie nicht durch Anzucht vermehren. Da ist es wichtig zu wissen, dass es oft gar nicht die Schwämme selbst sind, die die Wirkstoffe „produzieren“, sondern die in ihnen lebenden Mikroorganismen – Bakterien, einzellige Algen und Schimmelpilze. Wenn man diese „Bewohner“ vereinzelt, auf Nährmedien vermehrt und dann auf ihre Inhaltsstoffe hin untersucht, hat man gute Chancen, an ganz neue Wirkstoff-Produzenten zu gelangen. Doch auch dann noch stellt sich das Problem: Wie komme ich an die neuen Wirkstoffe heran? Folgen Sie uns bei einer „Schnitzeljagd“, bei der Entdeckung eines neuen Wirkstoffs, Sorbicillacton A, kurz „Sorbi“.

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd



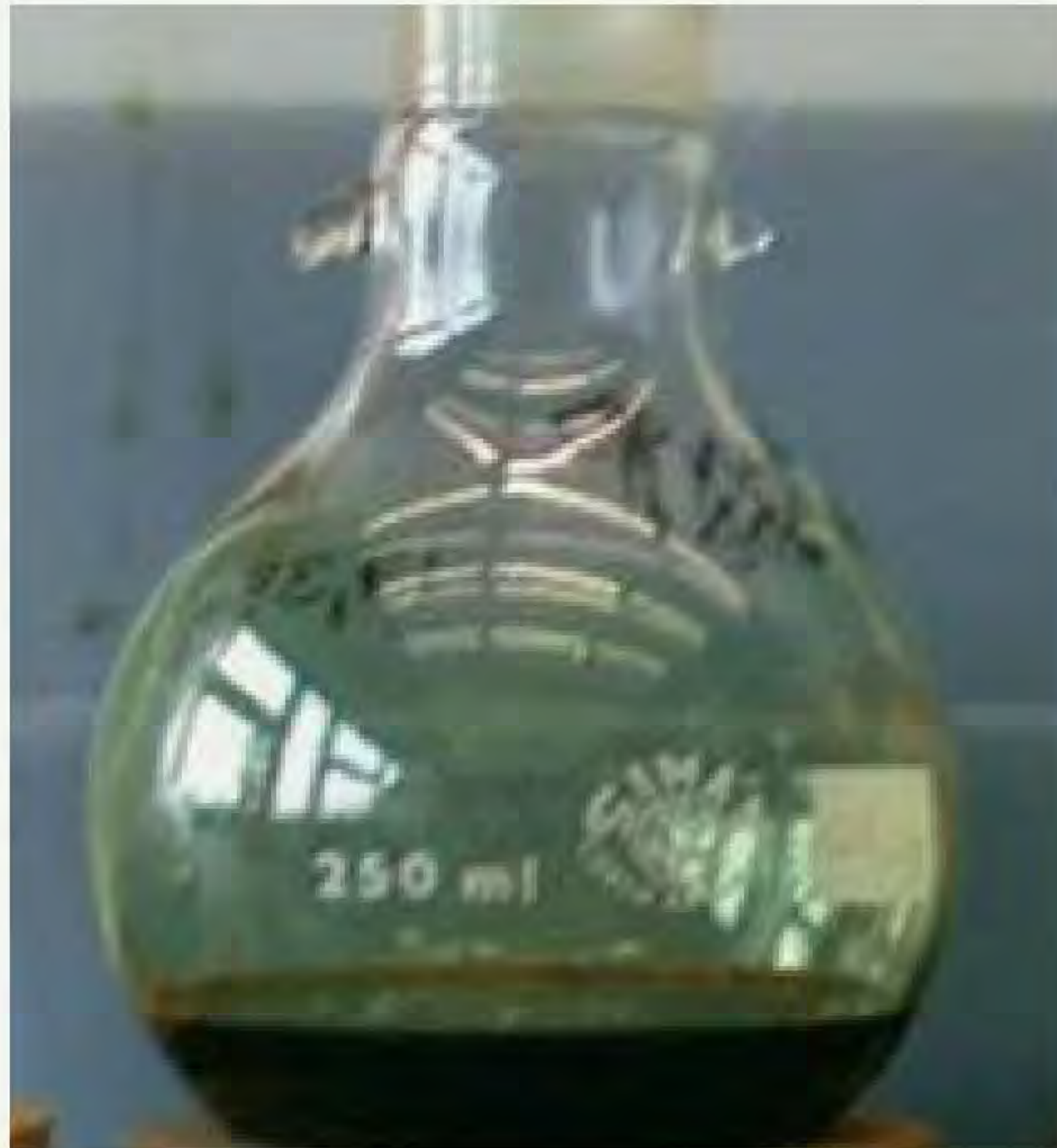
P. chrysogenum. Anzucht in der Kultur.

Ein Schimmelpilz-Geflecht, wie auf einem vergammelten Butterbrot, aber blaugrün, fast golden und in einer Petrischale. Nicht ein gewöhnlicher Schimmelpilz, wie man ihn überall findet, sondern zuvor isoliert aus einem Mittelmeerschwamm gesammelt vor Elba und daraus von vielen anderen Mikroorganismen abgetrennt, vereinzelt und dann vermehrt. Ist dieser Schimmelpilz mit dem Namen *Penicillium chrysogenum* möglicherweise Produzent ganz neuer Wirkstoffe?

Am Anfang steht der Extrakt

Dazu muss man zunächst einmal einen Extrakt anfertigen. Zuerst wird der Schimmelpilz von der Nährlösung abgesiebt, schonend getrocknet, mit einer Mühle zerkleinert und dann extrahiert, so ähnlich wie wir das jeden Morgen tun, wenn wir uns einen Kaffee oder einen Tee aufbrühen. Auch da lösen wir Wirk- und Aromastoffe aus dem fein gemahlene biologischen Material heraus. Im Fall des Schimmelpilzes extrahieren wir jedoch nicht nur mit Wasser, sondern mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln. Anders als beim Tee oder Kaffee will man aber nicht das ganze Substanzgemisch des Extraktes haben, sondern die einzelnen, reinen Wirkstoffe, vor allem

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd



Extrakt aus *P. chrysogenum*

diejenigen, die besondere biologische Aktivität zeigen oder strukturell besonders neuartig sind. Aber wie bekommt man die heraus?

Hierzu muss man sich zunächst einen Überblick über das Bouquet der Substanzen im Extrakt verschaffen, zum Beispiel mit Hilfe der sog. Hochleistungsflüssigchromatographie **1** (HPLC). Dazu wird das Substanzgemisch (hier der getrocknete Extrakt) in wenig Lösungsmittel gelöst und dann durch eine chromatographische Säule gepresst. Das ist ein zylinderförmiges Metallrohr, gefüllt mit einem speziellen Material. Nach dem Auftragen der Substanz auf den Kopf dieser Säule schiebt man mit Hilfe einer Pumpe immer neues Lösungsmittel nach und drückt somit die Substanzen durch die Säule hindurch. Aber nicht alle Substanzen laufen dabei gleich schnell. Entsprechend ihrer Struktur und damit aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften haften sie unterschiedlich fest und lange an dem Füllmaterial und gelangen dadurch zu unterschiedlichen Zeiten zum Ausgang der Säule.

1 HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

HPLC (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie)

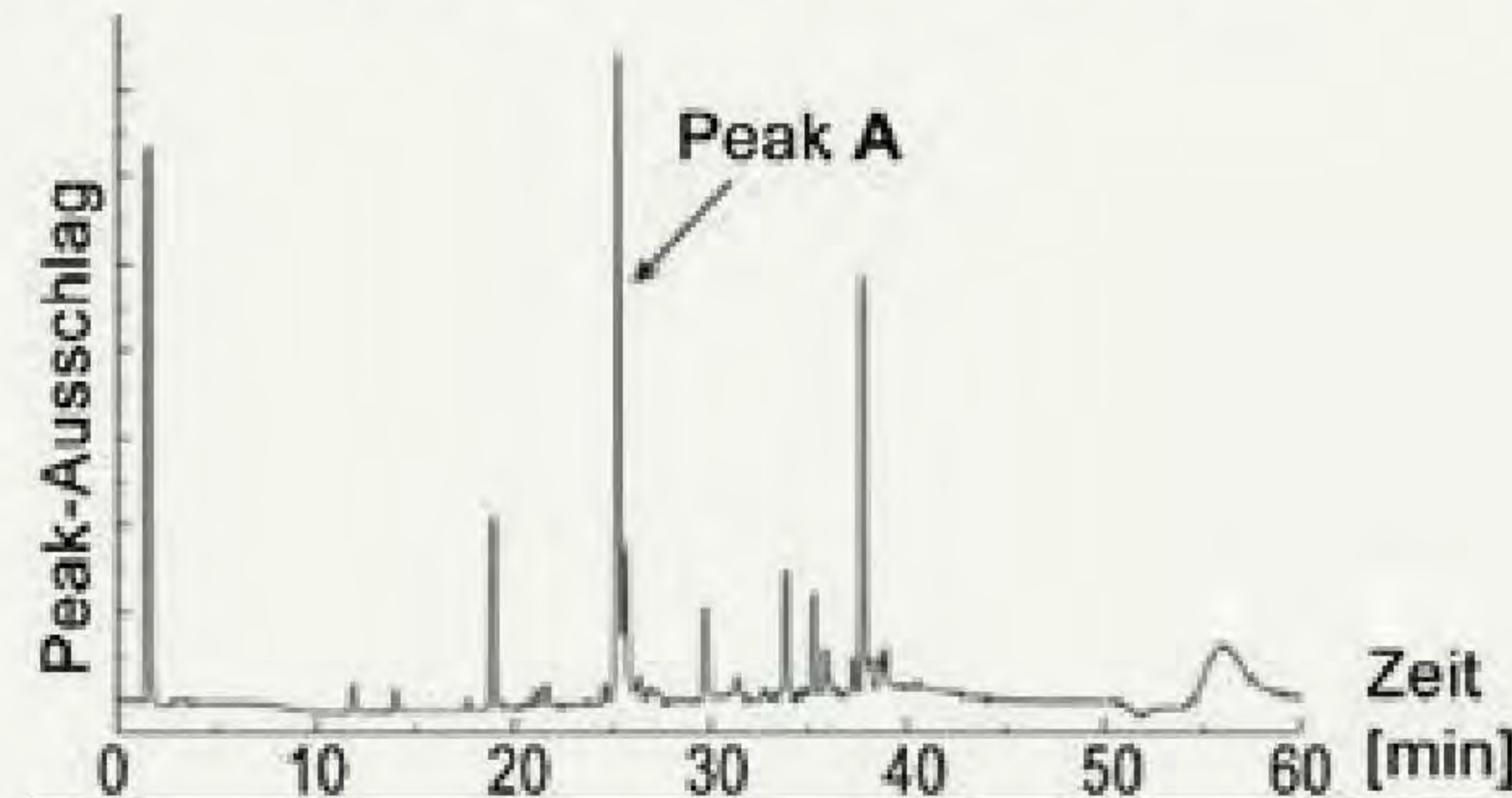
Eine Weiterentwicklung der Säulen-Chromatographie. Sie arbeitet unter einem Druck von etwa 100–200 bar an besonders feinkörnigen Adsorbentien und weist eine hohe Trennleistung auf. Der Zeitpunkt, an dem eine Substanz die Säule verlassen hat, wird als Retentionszeit bezeichnet und kann zusammen mit spektroskopischen Informationen zur Identifizierung von Substanzen genutzt werden. Weiterentwicklungen der HPLC-Instrumentierungen und Chromatographiematerialien haben dazu geführt, dass die Auftrennung von Naturstoff-Extrakten heutzutage in wenigen Minuten möglich ist und die dafür notwendige Substanzmenge reduziert werden konnte. In Verbindung mit einem Probengeber (Autosampler) ist ein hoher Probendurchsatz bei einem geringen Verbrauch von Probenmaterial möglich. Der Probendurchsatz kann noch weiter

gesteigert werden, indem mehrere Chromatographiesäulen versorgt von einer Pumpe parallel geschaltet werden (parallele HPLC)



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Dort werden sie mit Hilfe eines Detektors als Ausschlag (Peak) registriert. Je mehr Peaks, desto mehr Komponenten sind in dem Gemisch, und je größer der Peak, desto mehr ist von der betreffenden Komponente im Substanzgemisch enthalten.



Chromatogramm mit Peak A

Aber welche Peaks sind nun interessant und welche sind einfach nur Substanzen, die man schon längst kennt?

Klassisch beantwortet man diese Frage, indem man die gleiche HPLC-Methodik nun auch „präparativ“ anwendet, also mit größe-

ren Mengen durchführt, und dann jeden Peak einzeln auffängt, das Lösungsmittel verdampft und so reine Substanzen in größeren Mengen erhält, deren Strukturen man aufklärt. Das ist jedoch viel zu zeitaufwändig, wenn man bedenkt, dass möglicherweise viele der Substanzen bereits vorher in anderen Organismen (z.B. in anderen Schimmelpilzen) gefunden worden sind und somit diese Mühe gar nicht rechtfertigen. Wichtig wäre es, schon frühzeitig zu wissen, ob die jeweilige Substanz bereits bekannt ist, und welche Struktur sie hat - möglichst schon, ehe man sie in reiner Form gewonnen hat.



Anzucht des Produzentenpilzes in Schüttelkulturen

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Könnte man dies schon direkt an Hand der Peaks im Chromatogramm erkennen?

Ja, man kann! Am einfachsten ist es natürlich, wenn man schon Vergleichssubstanzen hat, die unter gleichen Standardbedingungen die gleiche Zeit benötigen, um die HPLC-Säule zu durchlaufen (Retentionszeit). Viel effizienter ist es, die HPLC direkt mit spektroskopischen Methoden zu koppeln, d.h. den Peak, wenn er aus der Säule herauskommt, direkt zu analysieren. Das kann man bereits mit winzig kleinen Mengen tun, wie auch im Fall unserer neuen Substanz geschehen.

Ein leistungsfähiges Verfahren dafür ist die HPLC-MS-Kopplung, eine direkte Analyse von HPLC-Peaks mit Hilfe der sog.

1 Massenspektrometrie (MS). Hier kann man von allen Molekülen, die die Säule verlassen, das Gewicht (Molekülmasse) messen. Dieses ist zwar unvorstellbar klein, aber doch sehr genau messbar. Und da die verschiedenen Atomsorten im Molekül – z.B. Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff – unterschiedlich viel wiegen, kann man über das Gesamtgewicht eines Moleküls schon eine erste Aussage über die atomare Zusammensetzung machen. Diese und viele andere Informationen sind für über 200.000 be-

kannte Naturstoffe in Datenbanken hinterlegt. Im Fall des Sorbicillactons A lieferte diese Methodik sehr schnell die Information, dass hinter drei der sechs größten Peaks unseres Pilzextrakts bereits bekannte Substanzen steckten, darunter zum Beispiel das Roquefortin C, das man schon aus dem Pilz des Roquefort-Käses kennt. Interessanter war dagegen eine Substanz bei einer Durchlaufzeit von ca. 25 Minuten, der sehr schnell die Summenformel $C_{21}H_{23}O_8N$ zugeordnet werden konnte (d.h. pro Molekül: 21 Atome Kohlenstoff, 23 Atome Wasserstoff, 8 Atome Sauerstoff und 1 Atom Stickstoff).

Diese Substanz hatte offensichtlich noch niemand jemals in der Natur entdeckt, es lagen keine entsprechenden Datenbank-Einträge vor – also eine ganz neue Substanz!

Aber auch neuartig? Oder am Ende doch nur wieder eine geringfügig veränderte, in ihren Grundzügen aber bereits bekannte Struktur?

1 Massenspektrometrie

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Massenspektrometrie

Messverfahren zur Bestimmung der Massen von Atomen und Molekülen, bei dem die entsprechenden Ionen in elektrischen oder Magnetfeldern abgelenkt werden

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

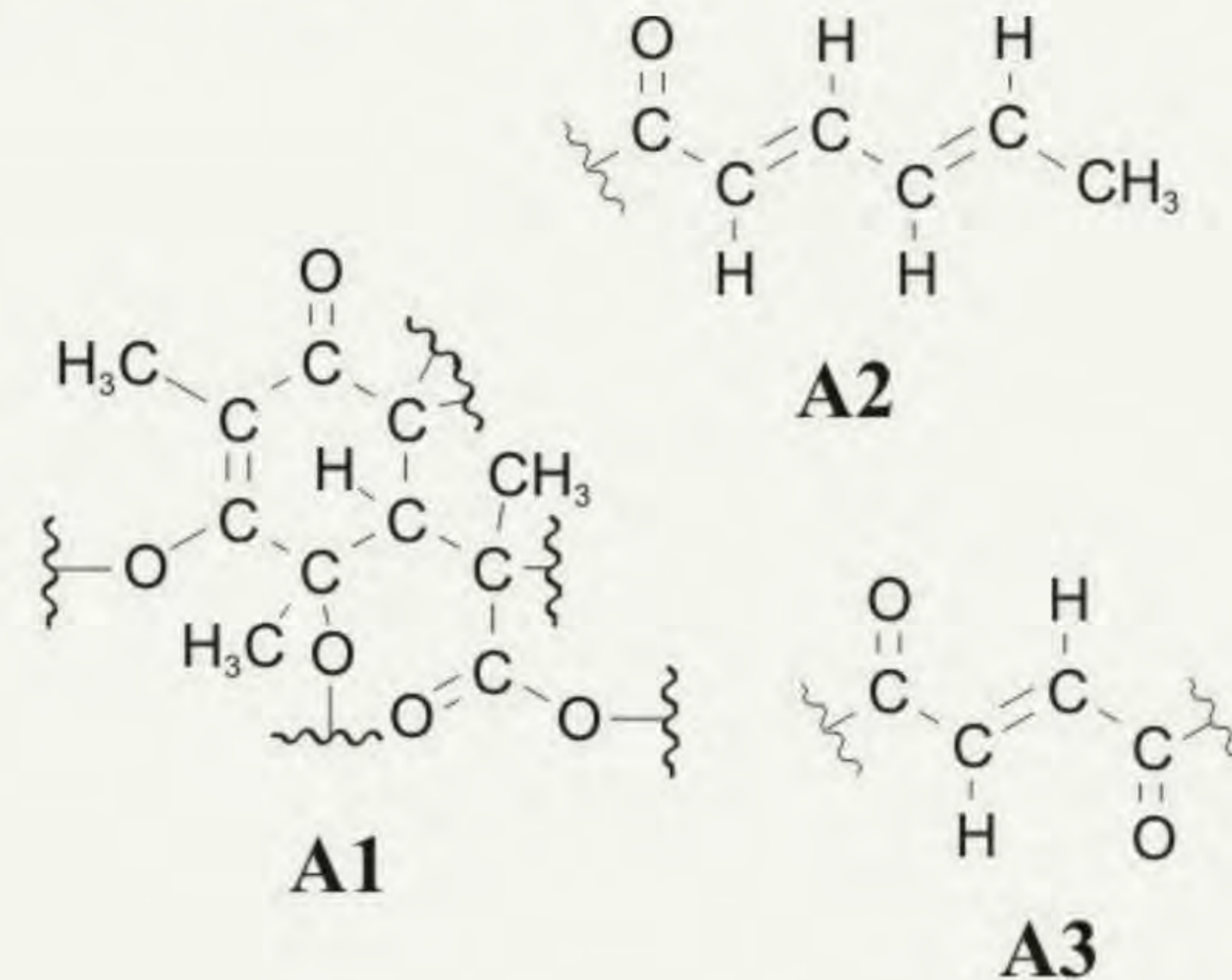
Mit welcher Methode könnte man das frühzeitig herausbekommen, ohne von vorneherein die Substanz aufwändig in reiner Form und in ausreichenden Mengen isolieren zu müssen?

Das Puzzle beginnt: erste Hinweise auf die chemische Struktur



Besonders geeignet hierfür ist die **1 NMR-Spektroskopie**, die die kernmagnetische Resonanz (NMR) untersucht. Hier „sieht“ man die einzelnen Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, und vor allem kann man deren chemische Umgebung ausleuchten, sieht also, welches Atom welchem Atom benachbart ist. Daraus lässt sich

im Idealfall das ganze Molekül stückweise wie bei einem Puzzle zusammensetzen. Im vorliegenden Fall zum Beispiel konnte man sehr klar erkennen, dass die fragliche Substanz hinter Peak A aus drei Teilstrukturen bestand:



1 NMR-Spektroskopie

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

NMR

engl.= Nuclear Magnetic Resonance

NMR-Spektroskopie

Wichtigste Methode zur Strukturaufklärung von organischen Molekülen. Sie nutzt die magnetischen Eigenschaften von bestimmten Atomkernen



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

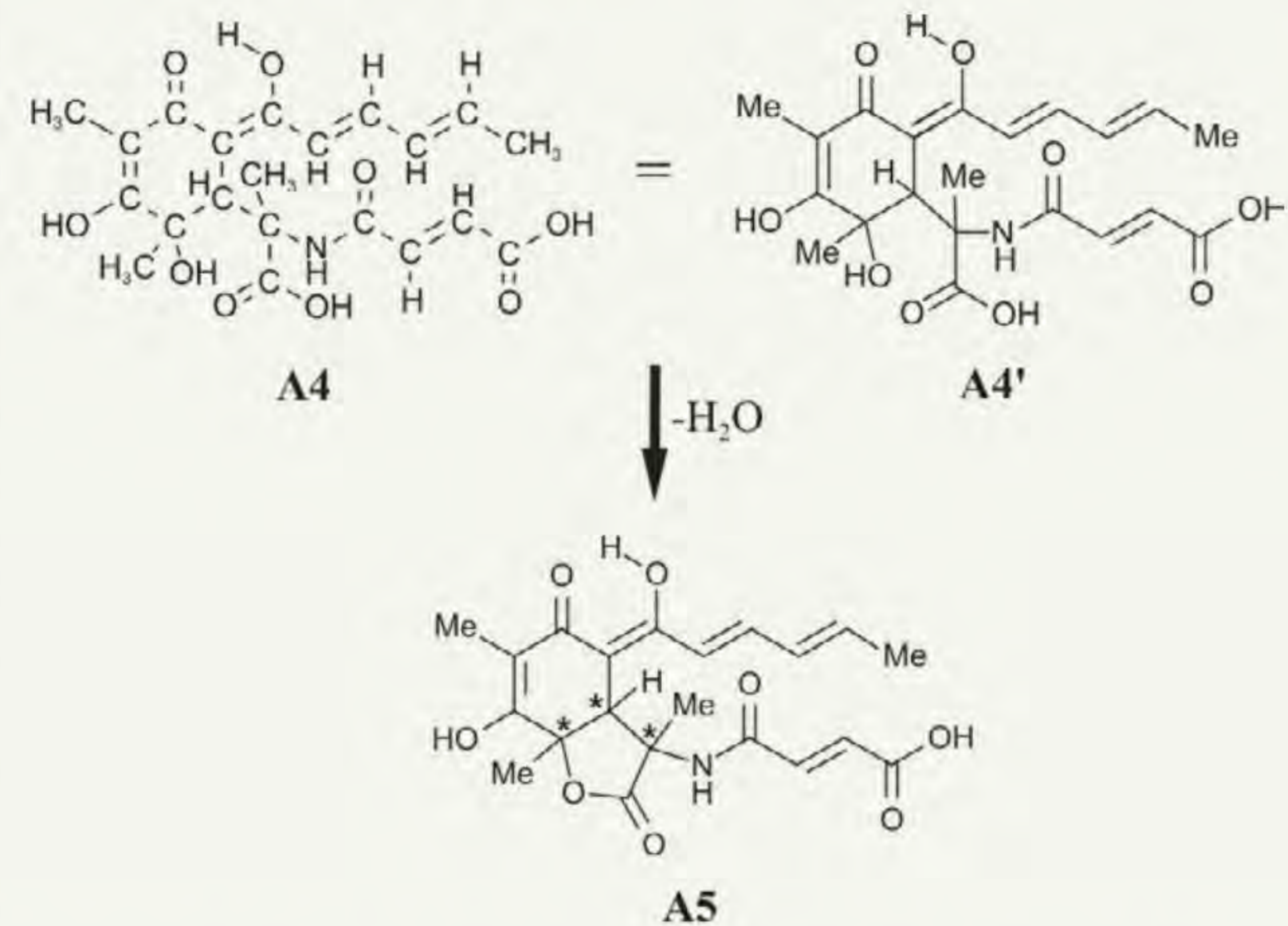
A1 bestand aus einem sechsgliedrigen Ring (genauer einem Sechseck) aus Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung im Ring, drei Sauerstoff-Gruppen, zwei Methyl-Gruppen und einer verzweigten Kette;

A2 bestand aus einer Kette mit sechs Kohlenstoffatomen, Doppelbindungen und einer sogenannten Ketogruppe (sog. Sorbyl-Rest);

A3 bestand aus einem Fragment mit vier Kohlenstoff-Atomen, ganz ähnlich der bekannten Fumarsäure, die häufiger von Schimmelpilzen produziert wird und auch als Fruchtsäure in Obst vorkommt.

Wie aber hängen diese Fragmente zusammen?

Weitergehende NMR-Untersuchungen, darunter die so genannte HMBC-Methode, die in der Lage ist, auch etwas weiter entfernte Nachbarschaften der Atome zu erkunden, gaben Auskunft darüber, an welchen Stellen der 6-Ring-Struktur (A1) die beiden Seitenstrukturen (A2 und A3) verbunden waren, und führten so zu der Gesamtstruktur A4 bzw. in einer etwas übersichtlicheren Schreibweise zu A4', wobei nun jede Ecke des Sechsecks, jede Zacke in der Zickzack-Kette, ein C-Atom bedeutet.



Darstellung der berechneten noch flachen Struktur des neuen Wirkstoffs Sorbicillacton A

Aber war dies nun die Struktur des Naturstoffs?

Wohl noch nicht ganz, denn nun kam nochmal die Massenspektrometrie zum Zuge. Sie besagte, dass die tatsächliche Struktur des neuen Naturstoffs um 18 Masseneinheiten leichter sein musste als

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

die postulierte Struktur A₄. 18 ist genau die Masse eines Moleküls Wasser. Also musste der tatsächliche Naturstoff um ein H₂O-Molekül ärmer sein, indem dort stattdessen ein zusätzlicher 5-Ring mit einem eingebauten Sauerstoff (O), ein sogenannter Lacton-Ring, vorlag .



links: der Rohextrakt aus dem Pilz. rechts: verschiedene Reinheitsstufen, die während des Reinigungsprozesses aus dem Rohextrakt entstehen.

Eine offensichtlich ganz neue Struktur, die damit auch einen neuen Namen verdiente. Aufgrund des Vorliegens einer Sorbyl-Seitenkette, der Ähnlichkeit mit dem Naturstoff Sorbicillin (ebenfalls aus Pilzen gewonnen) und des Vorhandenseins eines Lacton-Rings nannte man die Substanz hinter Peak A nun Sorbicillacton A.

Aber ist die Struktur A₅ nun wirklich bereits vollständig?

Wohl kaum, denn das Molekül kann gar nicht so flach sein wie in der Abbildung dargestellt. Insbesondere die drei mit einem * gekennzeichneten Kohlenstoffatome haben ihre vier Bindungspartner in vier Raumrichtungen angeordnet, die denen eines Tetraeders entsprechen. Daraus ergibt sich die Frage: in welche Richtungen zeigen die beiden jeweils am 6-5-Ringsystem hängenden Methylgruppen (Me) und der Wasserstoff (H)? Nach oben oder nach unten? Oder in der Sprache des Chemikers formuliert:

Welches ist nun die Stereostruktur von Sorbicillacton A?

Auch hierauf gibt die NMR-Spektroskopie eine erste Antwort: man kann nämlich gleich im Anschluss, also immer noch ohne die Substanz in Reinform isoliert zu haben, erkennen, dass die drei bezeichneten Atome bzw. Atom-Gruppen eine räumliche Wechselwirkung zeigen, d.h. miteinander kommunizieren (durch zweiseitige Pfeile dargestellt), was sich nur dadurch erklären lässt, dass diese auf derselben Seite des Ringsystems stehen. Aber stehen sie nun alle drei jeweils oberhalb (A₆) oder unterhalb (SpiegelA₆) der Papierebene?

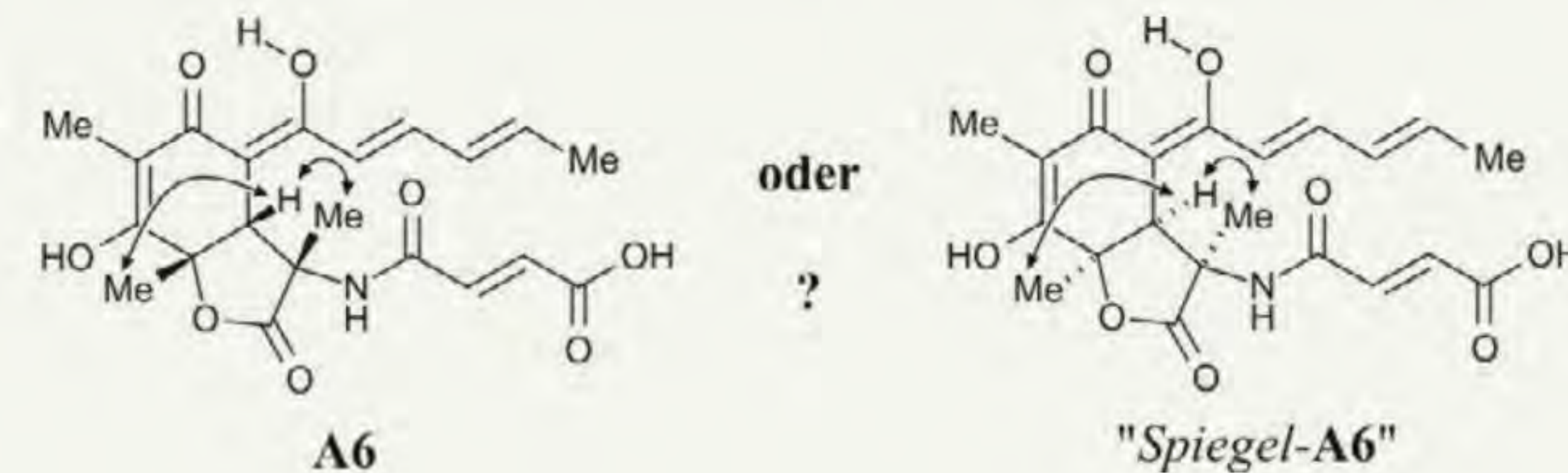
Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Bild oder Spiegelbild - wie ist die Struktur genau?

Ist das denn wichtig? Beide Realisierungsmöglichkeiten, „alle drei oben“ oder „alle drei unten“, würden sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten, beide hätten völlig gleiche Abmessungen, völlig gleiche Winkel und Abstände zwischen den Atomen. Also ein akademischer „Streit um des Kaisers Bart“? Keineswegs, denn „Bild oder Spiegelbild“ macht bei Wirkstoffen oft einen riesengroßen Unterschied. Man denke nur an das schreckliche Beispiel des Contergans (nur eine Form zeigt die fruchtschädigenden Eigenschaften) oder an viel harmlosere Beispiele von Wirkstoffen wie Carvon, bei denen die eine Variante nach Kümmel riecht, das Spiegelbild (Enantiomer) hingegen nach Minze. Aber woher weiß man bei unserem Pilz-Produkt, ob „Bild oder Spiegelbild“? Hierbei hilft die sogenannte Circular dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie). Sie misst die Wechselwirkung einer **1 chiralen Substanz** mit polarisiertem Licht. Diesem gegenüber verhalten sich nämlich Bild und Spiegelbild völlig verschieden (so wie sich die linke Hand völlig verschieden gegenüber einem linken und einem rechten Handschuh verhält). Bild und Spiegelbild bei Molekülen liefern spiegelbildliche CD-Spektren. Wie kann ich nun diese Spektren interpretieren, oder besser:

„Who is who“?

Dabei helfen Methoden der theoretischen Chemie. Man kann nämlich mit Hilfe komplizierter Rechenverfahren genau vorhersagen, wie bei einer gegebenen Struktur (oder dem entsprechenden Spiegelbild) das CD-Spektrum aussehen müsste, und vergleicht dann



Darstellung der chiralen Formen von Sorbicillacton A

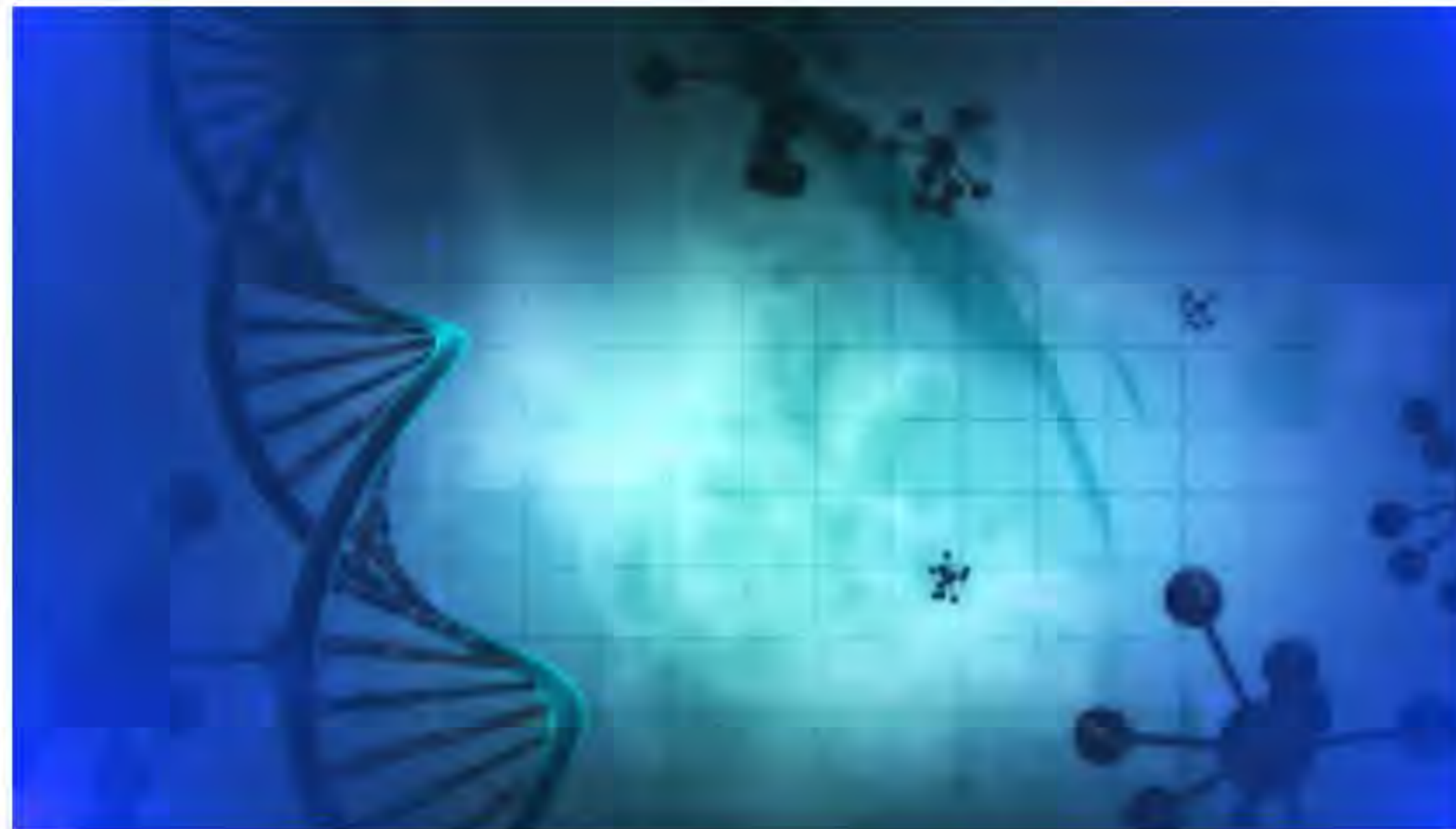
diese gerechneten Spektren mit dem experimentell Gemessenen. So lässt sich die 3D-Struktur genau zuordnen. Im vorliegenden Fall fand man auf diese Weise heraus, ohne bisher die Substanz iso-

Perspektiven oder:
Geht's ein bisschen
schneller?

1 chirale Substanz

Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Perspektiven oder: Geht's ein bisschen schneller?



Gäbe es eine Zeitmaschine, so dass einem Naturstoff-Chemiker der sechziger Jahre und einem Naturstoff-Chemiker der heutigen Zeit im Rahmen eines Wettbewerbs dieselbe Substanz zur Strukturaufklärung vorgelegt werden könnte, so wäre dies ein unfairer Vergleich. Der Chemiker der sechziger Jahre hätte nicht den Hauch einer Chance, dieses Problem schneller zu lösen als sein Kollege aus der Gegenwart. Dies liegt ganz und

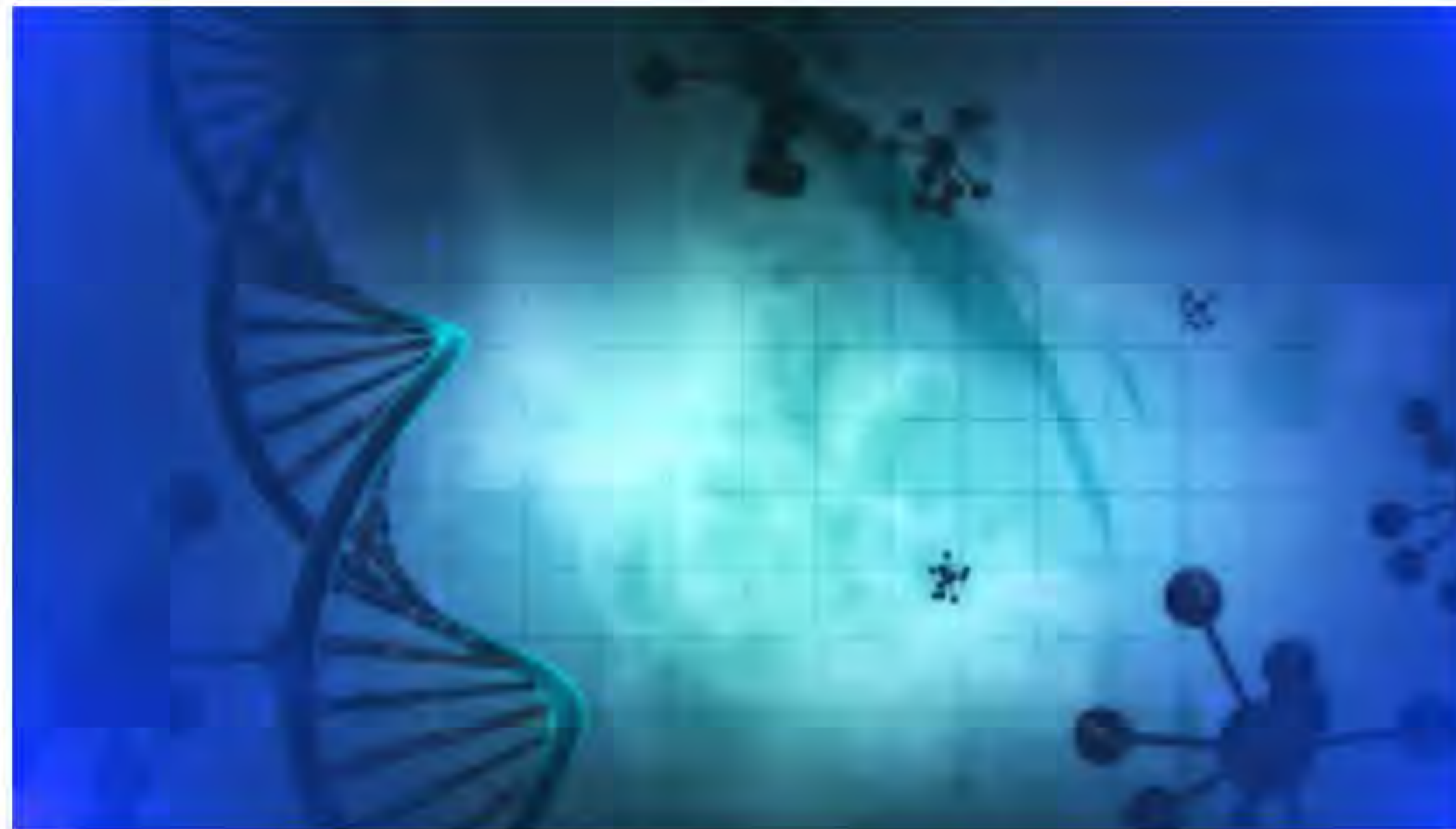
gar nicht daran, dass er ein schlechterer Wissenschaftler gewesen wäre, sondern daran, dass die oben erwähnten modernen analytischen und spektroskopischen Methoden noch gar nicht existierten oder erst in den Kinderschuhen steckten. Die Strukturaufklärung nahm damals das Vielfache der heute dafür notwendigen Zeit in Anspruch. Daraus lässt sich die Frage ableiten, wie lange die Strukturaufklärung eines Naturstoffes in vierzig Jahren dauern wird. Wird dies in Sekunden, vielleicht voll automatisiert von einem Computer durchführbar sein? Ist der Naturstoff-Analytiker der Zukunft womöglich nur noch ein Datenverwalter?

Dies ist ganz sicher nur eine Fiktion. Gewiss wird die Güte und Menge der spektroskopischen Daten zunehmen. Die analytischen Geräte werden zukünftig immer schneller und sensibler sein und qualitativ hochwertigere Daten liefern. Sollte es gelingen, umfangreiche spektroskopische Datenbanken zu



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Perspektiven oder: Geht's ein bisschen schneller?



Gäbe es eine Zeitmaschine, so dass einem Naturstoff-Chemiker der sechziger Jahre und einem Naturstoff-Chemiker der heutigen Zeit im Rahmen eines Wettbewerbs dieselbe Substanz zur Strukturaufklärung vorgelegt werden könnte, so wäre dies ein unfairer Vergleich. Der Chemiker der sechziger Jahre hätte nicht den Hauch einer Chance, dieses Problem schneller zu lösen als sein Kollege aus der Gegenwart. Dies liegt ganz und



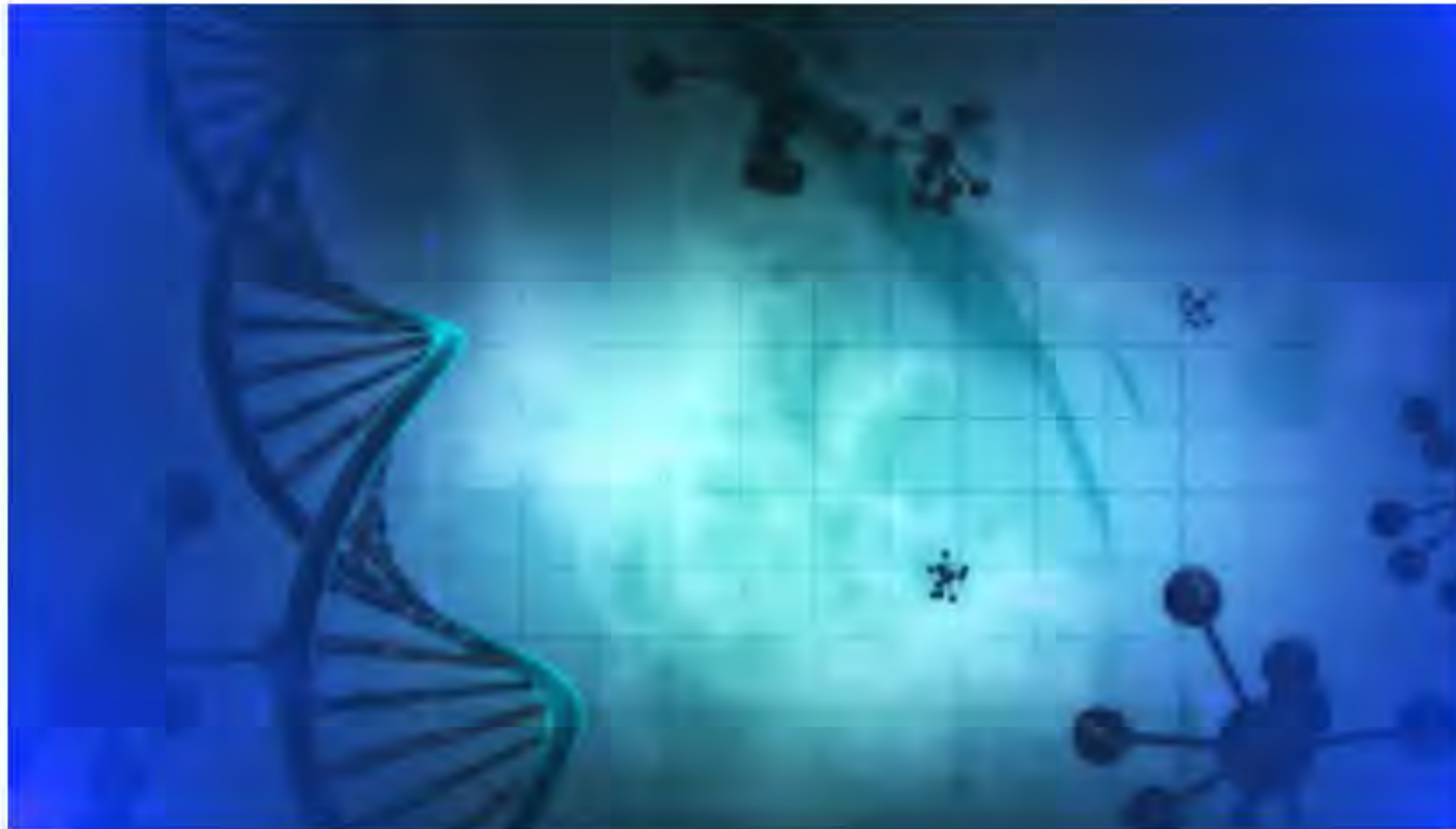
generieren und diese den Naturstoff-Forschern aus Industrie und Forschung zur Verfügung zu stellen, so werden Datenbanksuchen einen immer höheren Stellenwert einnehmen. Per Mausklick werden Substanzen in Sekundenschnelle identifiziert sein. Dies bedeutet also, dass die Schnellerkennung von bereits bekannten Substanzen und die Ermittlung ihrer Strukturen eine Routine darstellen wird.

Aber wie verhält es sich mit neuen, bislang unbekanntem Substanzen, von denen keine Referenzdaten existieren? Wird auch deren Strukturaufklärung ein Routinefall? Die Weiterentwicklung von Software zur Auswertung spektroskopischer Daten könnte dies doch ermöglichen? Sicherlich werden zukünftig auch derartige wichtige Werkzeuge zur Datenverarbeitung entwickelt, die dem Chemiker viel Arbeit abnehmen können. Der Chemiker wird aber niemals ersetzt werden können, da die Strukturaufklärung komplexer Substanzen immer wieder Über-



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Perspektiven oder: Geht's ein bisschen schneller?



Gäbe es eine Zeitmaschine, so dass einem Naturstoff-Chemiker der sechziger Jahre und einem Naturstoff-Chemiker der heutigen Zeit im Rahmen eines Wettbewerbs dieselbe Substanz zur Strukturaufklärung vorgelegt werden könnte, so wäre dies ein unfairer Vergleich. Der Chemiker der sechziger Jahre hätte nicht den Hauch einer Chance, dieses Problem schneller zu lösen als sein Kollege aus der Gegenwart. Dies liegt ganz und

Strukturaufklärung komplexer Substanzen immer wieder Überraschungen parat hält, auf die eine Software nicht vorbereitet werden kann. Ferner wird für die Strukturaufklärung viel naturstoffchemisches Verständnis benötigt, denn es lassen sich *in silico* (= per Computer) viele theoretische Strukturen erstellen, die aber aus chemisch-biologischer Sicht keinen Sinn machen.

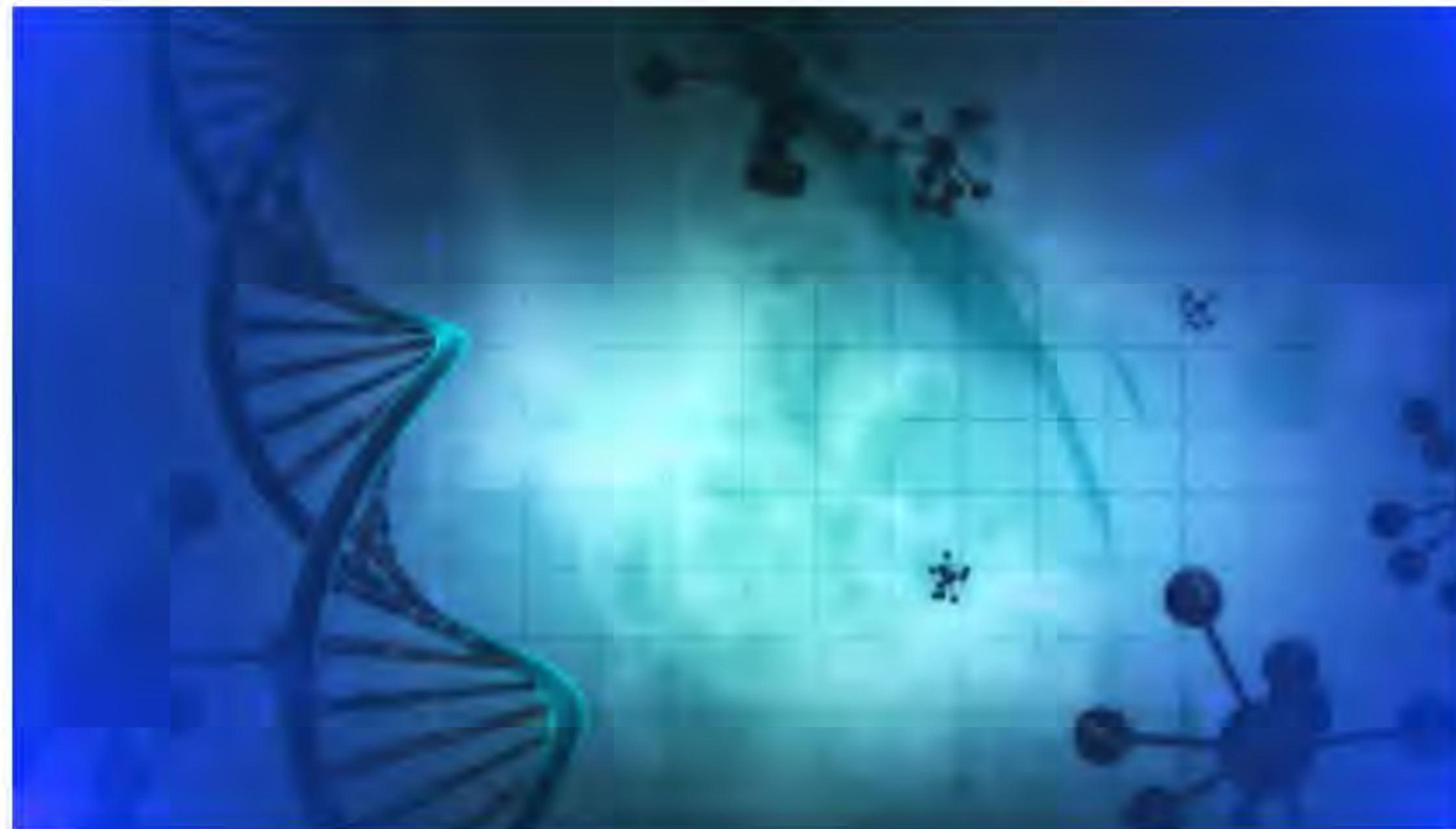
Zur Effizienzsteigerung bei der Strukturaufklärung wird die Weiterentwicklung von gekoppelten Techniken maßgeblich beitragen. Der Erhalt aller notwendigen spektroskopischen Informationen, also eines kompletten Datensatzes, mit einer einzigen HPLC-Trennung ist eine nicht allzu fern liegende Vision – ein „Total Organic Analysis Device“.

Zunehmend wird man sich auch des Methodenarsenals der anderen Fachgebiete, so zum Beispiel der Proteomics bedienen. Speziell dafür entwickelte Analyseverfahren lassen sich auf niedermolekulare Naturstoffe übertragen, um auch kleinstmengen von Substanzen untersuchen zu können.



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Perspektiven oder: Geht's ein bisschen schneller?



Gäbe es eine Zeitmaschine, so dass einem Naturstoff-Chemiker der sechziger Jahre und einem Naturstoff-Chemiker der heutigen Zeit im Rahmen eines Wettbewerbs dieselbe Substanz zur Strukturaufklärung vorgelegt werden könnte, so wäre dies ein unfaire Vergleich. Der Chemiker der sechziger Jahre hätte nicht den Hauch einer Chance, dieses Problem schneller zu lösen als sein Kollege aus der Gegenwart. Dies liegt ganz und

die aber aus chemisch-biologischer Sicht keinen Sinn machen.

Zur Effizienzsteigerung bei der Strukturaufklärung wird die Weiterentwicklung von gekoppelten Techniken maßgeblich beitragen. Der Erhalt aller notwendigen spektroskopischen Informationen, also eines kompletten Datensatzes, mit einer einzigen HPLC-Trennung ist eine nicht allzu fern liegende Vision – ein „Total Organic Analysis Device“.

Zunehmend wird man sich auch des Methodenarsenals der anderen Fachgebiete, so zum Beispiel der Proteomics bedienen. Speziell dafür entwickelte Analyseverfahren lassen sich auf niedermolekulare Naturstoffe übertragen, um auch kleinstmengen von Substanzen untersuchen zu können.

Ein interessanter Aspekt ist die Weiterentwicklung mikroskopischer Methoden, wie etwa der Atomic Force Microscopy. Beim Erreichen atomarer Auflösung ließen sich Moleküle aufgetragen auf einer Oberfläche direkt abbilden, man erhielte praktisch das Foto einer Substanz.



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Chirale Substanz

Substanz, bei der es zwei in ihrer räumlichen Struktur unterschiedliche Varianten (Bild und Spiegelbild) gibt, welche nicht identisch sind



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

liert zu haben, dass die drei genannten Gruppen (Me, H, Me) alle auf der Oberseite des Moleküls sitzen. Somit zeigt A6 die genaue Struktur des Naturstoff Sorbicillacton A.

Und wie kann es weitergehen? Ist damit die Geschichte zu Ende?

Keineswegs! Denn spätestens jetzt ist klar: das „Sorbi“ ist eine aufregende neue Substanz, sogar der erste Vertreter einer neuen Substanz-Klasse, und den möchte man dann natürlich wirklich gerne auch in Reinform isolieren.

Eine neuartige Struktur – aber hat sie auch das Zeug für ein neues Medikament oder ein Pflanzenschutzmittel?

Um das herauszufinden brauchte man die Substanz schon „konkret auf der Hand“, und so wurde sie zunächst in kleinem Maßstab (ca. 5 mg) isoliert und getestet.

Dabei ergab sich eine sehr gute Aktivität sowohl gegen Leukämiezellen als auch gegen den AIDS-Erreger HIV, während sie zugleich fast nicht giftig gegen gesunde Körperzellen war. Also ein wirklich viel versprechender neuer Wirkstoff mit einer ganz beispiellosen Struktur und aussichtsreichen Antitumor-Aktivitäten.

Wie aber kommt man an richtig viel Substanz heran?

Wie es die Natur macht, wie also die Zellen des Pilzes das „Sorbi“ synthetisieren, weiß man auch schon in groben Zügen. Jedenfalls kennt man die Grundchemikalien, die der Pilz verwendet: 6 Moleküle des Naturstoffs Essigsäure, 2 Moleküle der Aminosäure Methionin, 1 Molekül der Aminosäure Alanin und 1 Molekül Fumarsäure. In dem Pilz werden diese „simplen“ Bausteine durch mehrere Enzyme zu der viel komplexeren Struktur des Sorbicillactons A verknüpft.

Für die Produktion im Labor wurden nun zunächst die Wachstumsbedingungen des Schwammpilzes optimiert. Dazu untersuchte man, bei welcher Nährlösung, bei welcher Kultivierungsdauer etc. der Pilz möglichst viel Sorbicillacton A produziert. Und unter den so optimierten Bedingungen begann man nun, den Pilz in großem Maßstab zu kultivieren, kontinuierlich zu ernten, das Pilzgeflecht (Mycel) zu trocknen, zu pulverisieren, zu extrahieren und danach wieder an einer chromatographischen Säule, jetzt aber in großem Maßstab (sechs Meter lang) aufzutrennen, um so für weitergehende präklinische Untersuchungen schon einmal 50 g bis 100 g bereit zu stellen. Erste Studien haben mittlerweile stattgefunden.

Gerhard Bringmann

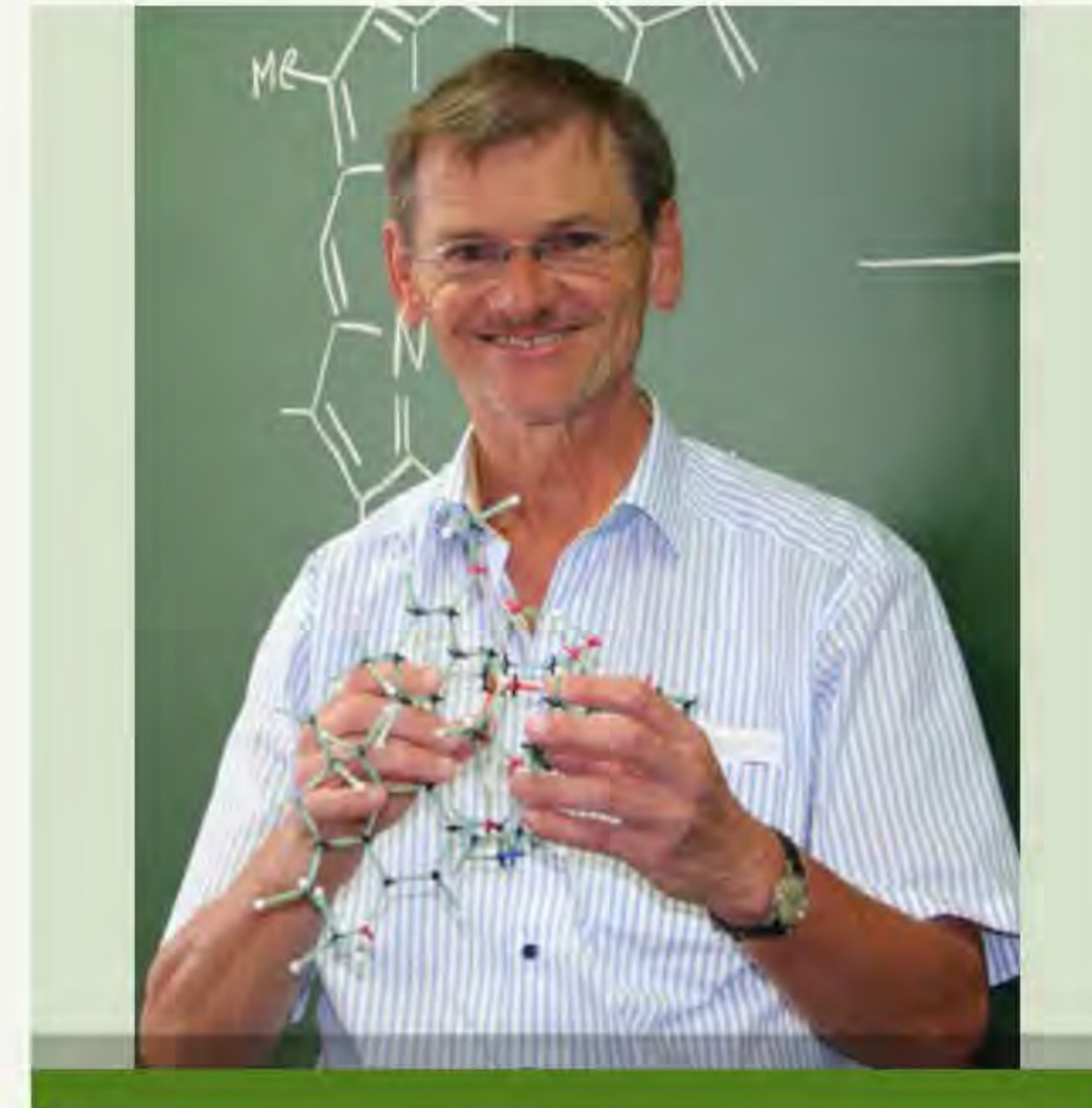
Autoren

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerhard Bringmann

studierte Chemie und Biologie in Gießen und Münster. Nach Promotion und Postdoc-Aufenthalt habilitierte er sich 1984 für das Fach Organische Chemie. Von den Rufen auf Lehrstühle für Organische Chemie an den Unis Wien und Würzburg nahm er 1987 den letzteren an. Einen Ruf an das Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle/Saale lehnte er 1999 ab. Seit 2003 ist er Gründungssprecher des DFG-Sonderforschungsbereichs 630 „Neue Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten“. Von den neueren Ehrungen sind insbesondere der Preis für Gute Lehre des Freistaats Bayern (1999), die Adolf-Windaus-Gedächtnismedaille (2006) und die Verleihung der Ehrendoktorwürde der Universität Kinshasa, Demokratische Republik Kongo (2006) zu nennen. Gerhard Bringmann gehört dem DECHEMA-Arbeitsausschuss „Niedermolekulare Naturstoffe“ an und leitet seit 2002 den Programmausschuss der Irseer Naturstofftage. Er ist Verfasser von über 680 Publikationen und Patenten.

Sorbicillacton A Eine chemische Schnitzeljagd

12_{/13}



Sorbicillacton A - Eine chemische Schnitzeljagd

Weiterführende Literatur

G. Bringmann, T.A.M. Gulder, G. Lang, S. Schmitt, R. Stöhr, J. Wiese, K. Nagel, J.F. Imhoff; Large-Scale Biotechnological Production of the Antileukemic Marine Natural Product Sorbicillactone A; *Marine Drugs* 2007, 5, 23-30.

Bringmann G, Lang G, Gulder T, Tsuruta H, Mühlbacher J, Maksimenka K, Steffens S, Schaumann K, Stohr R, Wiese J, Imhoff J, Perovic-Ottstadt S, Boreiko O, Müller WEG: The first sorbicillinoid alkaloids, the antileukemic sorbicillactones A and B, from a sponge-derived *Penicillium chrysogenum* strain (2005), *Tetrahedron* 61(30), 7252-7265

Bringmann G, Lang G, Mühlbacher J, Schaumann K, Steffens S, Rytik PG, Hentschel U, Morschhäuser J, Müller WEG: Sorbicillactone A: a structurally unprecedented bioactive noveltype alkaloid from a sponge-derived fungus. In: *Sponges (Porifers)* (2003), Müller WEG (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 231-253

Bringmann G, Lang G: Novel marine natural products. Part 3. Full

absolute stereostructures of natural products directly from crude

extracts: the HPLC-MS/MS-NMR-CD „triad”. In: *Sponges (Porifers)* (2003), Müller WEG (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 89-116

Internetlinks

- [Homepage des Arbeitskreises von Prof. G. Bringmann](#)
- [Kompetenz-Zentrum BIOTECmarin](#)
- [BMBF-Initiative Marine Ressourcen](#)

ARTEMISININ: MODIFIZIERTE HEFE & PHOTOCHEMIE KOPIEREN DIE NATUR



Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

Semi-synthetisches Artemisinin ist nicht nur eine nachhaltige Quelle im Kampf gegen Malaria – es ist auch ein herausragendes Beispiel dafür, wie biotechnologische und chemische Verfahren so kombiniert werden können, dass eine effiziente und wirtschaftliche Synthese von Naturstoffen möglich wird.



Anopheles-Mücke bei der Mahlzeit

Malaria war noch vor dem zweiten Weltkrieg in weiten Teilen Südeuropas **1** **endemisch**. Die Infektionskrankheit wird über Stiche der weiblichen Anopheles-Stechmücke auf den Menschen übertragen. Die Trockenlegung von Feuchtgebieten, aber auch der intensive Einsatz von Insektiziden wie z.B. DDT bis in die 70er Jahre haben bewirkt, dass sie in den Industrieländern fast schon eine vergessene Krankheit ist. Dennoch ist der globale Kampf gegen die Malaria alles andere als gewonnen – nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation infizieren sich jährlich etwa 200 Millionen Menschen in fast 100 Ländern der Erde, vorwiegend in subtropischen und tropischen Regionen. Im Jahre 2013 starben 584.000 Menschen, hauptsächlich Kinder, an die-

1 Endemisch

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

2/14

X

Endemisch:

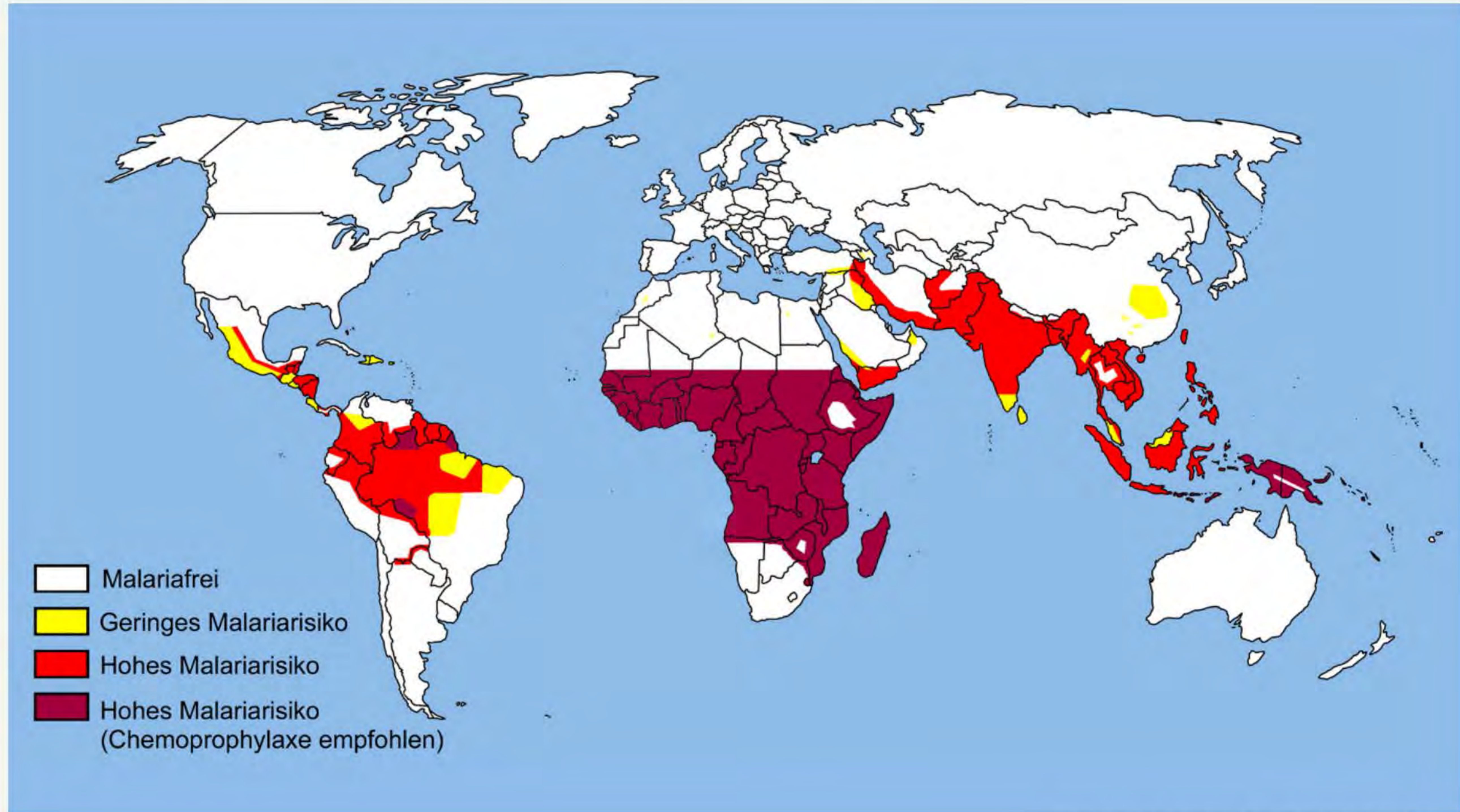
Andauerndes Auftreten einer Krankheit in einer Region

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

3/14



Weltweite Verteilung des Malariarisikos (2005)

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

ser Krankheit. Das menschliche Elend ist gewaltig, zusätzlich zu den ökonomischen Schäden.

Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (ACT) – „Der aktuelle Goldstandard“

Seit dem 17. Jahrhundert erfolgte die Behandlung der Malaria mit Chinarinde. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts konnte endlich der aktive Wirkstoff Chinin in reiner Form isoliert, produziert und verabreicht werden. Diese Behandlung wurde im 20. Jahrhundert wegen der Nebenwirkungen durch neue **1 synthetische** Malariawirkstoffe wie Chloroquin und 3-Methylchloroquin abgelöst. Allerdings traten um 1950 nach gut 20 Jahren Anwendung bereits erste **2 Resistenzen** auf. Diese machten weitere Neuentwicklungen notwendig.

In der traditionellen chinesischen Volksmedizin nutzt man seit mehr als 2000 Jahren einen Extrakt des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) zur Behandlung der Malaria. Im Jahre 1972 gelang Y. Tu in der Volksrepublik China die Isolierung des Wirkstoffes, der unter den Namen (+)-Artemisinin oder Qinghaosu bekannt wurde. Dafür erhielt Y. Tu 2015 den Nobelpreis für Medizin. Die Struktur mit einem dicht funktionalisierten Tetrazyklus und vor allem einer Peroxid-Brücke ist ein weiteres Beispiel für die synthetische Kreativität der Natur. Aus-



Anbau von *Artemisia annua* (Einjähriger Beifuß) zur Gewinnung von Artemisinin

1 synthetische

2 Resistenzen

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

4/14

X

synthetisch

chemisch hergestellt

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

4/14

X

Resistenz

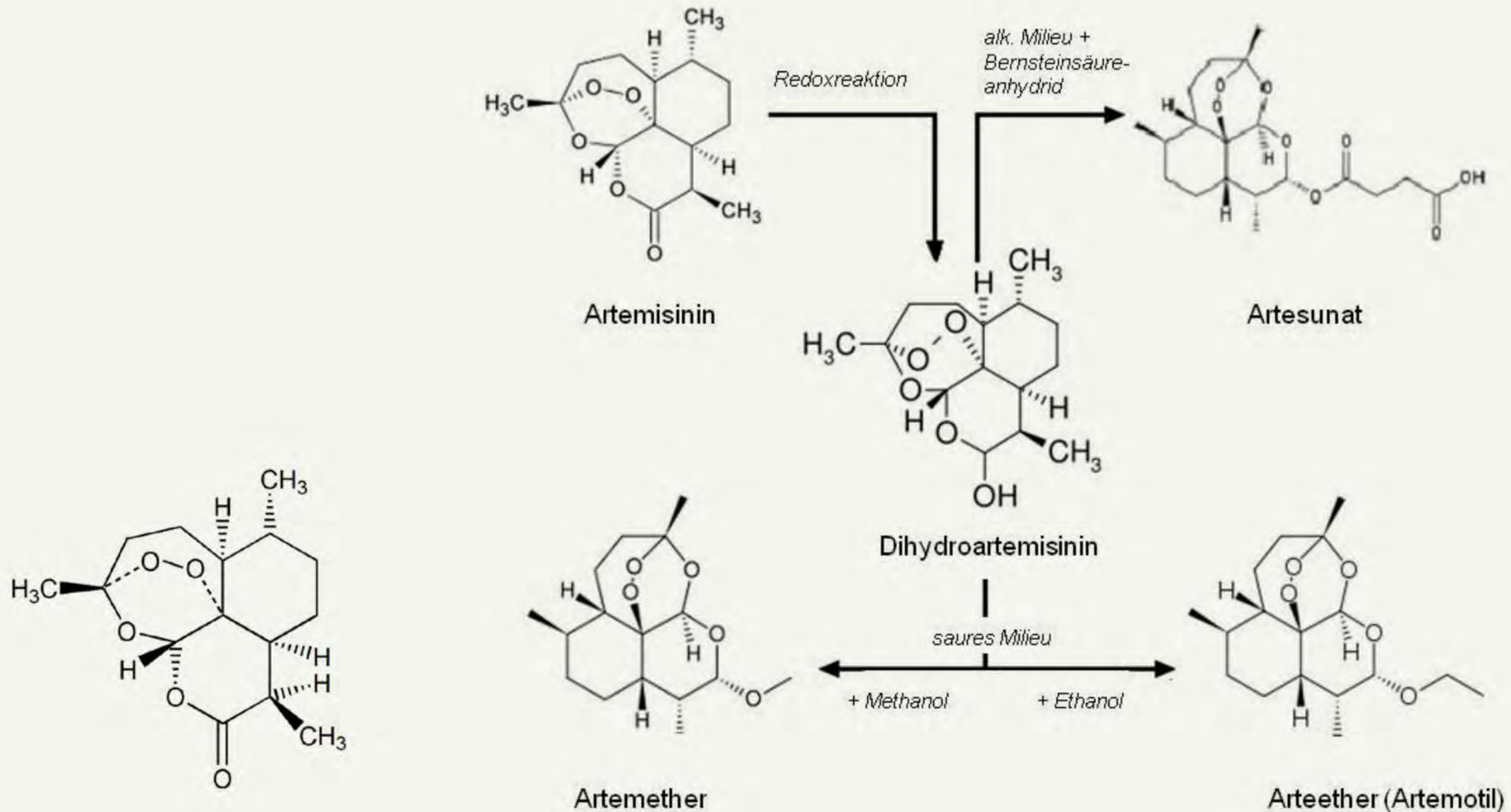
Verlust der Wirksamkeit eines Antibiotikums gegen einen Krankheitserreger

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

5/14



Chemische Struktur von Artemisinin

Artemisinin und seine Derivate

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

gehend von Artemisinin lassen sich nun eine Vielzahl an aktiveren **1** **Derivaten** wie z. B. Artesunat, Artemether oder Dihydroartemisinin synthetisieren. Kombiniert mit einem Wirkstoff aus einer anderen Wirkstoffgruppe bilden diese Derivate die Grundlage der Artemisinin-basierten Kombinationstherapie (Artemisinin-based combination therapy = ACT), die heute von der Weltgesundheitsorganisation als Standardtherapie empfohlen wird.

Projektziel – „Die Vision“

Die Gewinnung von Artemisinin erfolgt historisch durch Anbau von *Artemisia annua* und Extraktion des Wirkstoffes aus der Pflanze. Nach diesem Verfahren benötigt man ca. 18 Monate vom Ausbringen der Saat bis zur Ernte der Pflanze und der anschließenden Isolierung des Wirkstoffes. Die jährlich hergestellte Produktionsmenge und der Preis waren zum einen durch Umwelteinflüsse wie das Wetter, zum anderen aber auch durch Spekulationen auf dem Weltmarkt starken Schwankungen ausgesetzt. In Zeiten mit Überkapazitäten verfielen die Preise, so dass die Bauern schließlich die Bestellung der Felder mit dem Einjährigen Beifuß einstellten. Als Folge kam es zu einer dramatischen Verknappung an Artemisinin mit einem deutlichen Preisanstieg. Aus diesem Grund lancierte die Bill und



Chinarinde ist ein traditionelles Mittel gegen Malaria (Abbildung aus Hermann Adolf Köhler: „Köhlers Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte“ von 1887)

1 Derivat

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

6^{/14}

X

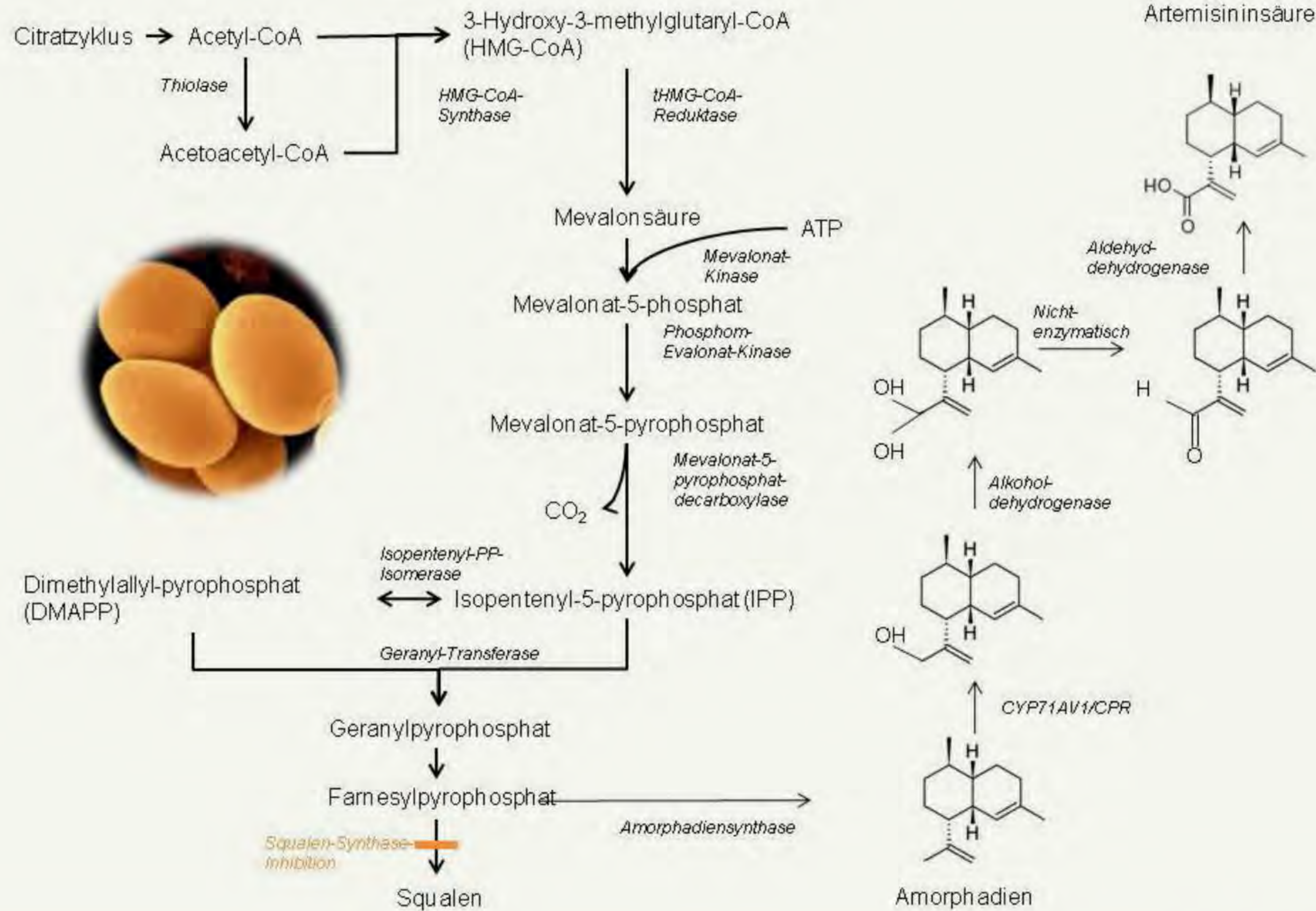
Derivat

Stoff, der sich von einer chemischen Substanz in der Struktur leicht unterscheidet (zum Beispiel zusätzliche funktionelle Gruppen aufweist)

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur



Biosynthese von Artemisininsäure

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

Melinda Gates Stiftung gemeinsam mit dem Institute for One World Health (iOWH) im Jahr 2004 ein Projekt, welches die synthetische Herstellung von Artemisinin im Fokus hatte. Ziel dieses Projektes sollte es sein, eine zusätzliche Menge an synthetischem Artemisinin zu produzieren und somit den Markt und die Preise zu stabilisieren. Die Produktionskosten des synthetischen Artemisinins sollten in der gleichen Höhe wie die Herstellkosten für den pflanzlichen Wirkstoff liegen. Die Produktionsmenge des semi-synthetischen Artemisinins sollte lediglich einen Teil des jährlichen Bedarfs abdecken und eine Ergänzung für den Weltbedarf darstellen, um den Bauern nicht die Existenzgrundlage zu entziehen. Fairer Preis, kein Gewinn und kein Verlust waren die entsprechenden Projektziele.

Start des Projektes – „Forschung an der Universität“

Das Projekt nahm seinen Anfang im Jahre 2004 an der Universität von California in Berkeley in der Arbeitsgruppe von Professor Jay D. Keasling. Ihm gelang die genetische Veränderung von **1 Hefezellen**, so dass die „Mikro-Bioreaktoren“ in der Lage waren, aus Glukose die komplexe Artemisininsäure zu produzieren. Artemisininsäure enthält das komplette Kohlenstoffgerüst des Artemisinins, lediglich drei Sauerstoffatome sind zu ergänzen und die Oxidations-

stufen entsprechen noch nicht denen im Endprodukt. Um von der Artemisininsäure zum Artemisinin zu gelangen, bedarf es weiterer chemischer Reaktionen: Zunächst eine diastereoselektive Reduktion einer exocyclischen Doppelbindung zur Dihydroartemisininsäure, gefolgt von einer Kette von Oxidations- und Umlagerungsreaktionen, die nach Bildung der Ringsysteme mit Peroxidbrücke schließlich das semi-synthetische Artemisinin ergeben. In Keaslings Gruppe wurde die Reduktion zunächst mit einem Wilkinson-Katalysator und die Oxidationen mit einem Molybdän-katalysierten System durchgeführt. Die Synthese der ersten kleinen Mengen an Artemisinin im Labormaßstab zeigte, dass dieser Zugang im Prinzip machbar sein sollte.

Industrialisierung – „Auf dem Weg zum Ziel“

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung im Labor wurde ein Partner für die Industrialisierung und die kommerzielle Produktion gesucht. Im Jahre 2008 bekam Sanofi den Zuschlag, da das Unter-

1 Hefe

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

8_{/14}

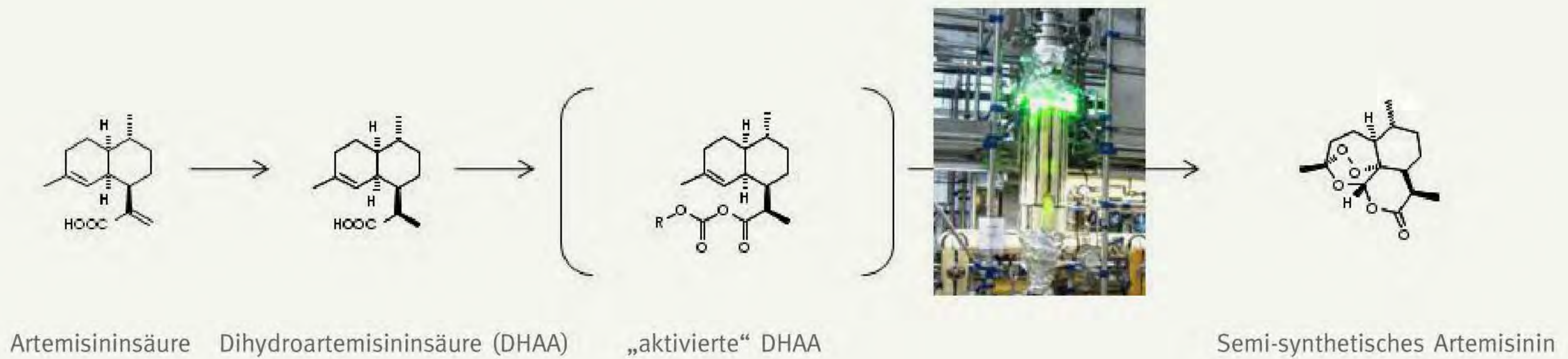
X

Hefe

Einzellige Wachstumsform der Pilze, die sich durch Sprossung oder Spaltung vermehrt

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur



Chemische Umwandlung von Artemisininsäure und Photooxidation zu Artemisinin

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

nehmen sowohl über biotechnologische als auch chemische Expertise und Produktionskapazitäten verfügt. Darüber hinaus hat Sanofi durch die Abteilung „Access to Medicine“, die sich um Bereitstellung von Arzneimitteln in Entwicklungsländern kümmert, auch direkten Zugang zu den Malaria-Patienten.

Der biotechnologische Prozess zur Herstellung von Artemisininsäure wurde in den Sanofi-Laboren weiter optimiert und schließlich zur Produktion an den externen Partner Huve-Pharma in Bulgarien transferiert.

Auch die chemischen Reaktionsschritte, die sich an die **1 Fermentation** anschließen, wurden vor dem Transfer in die Produktion weiter optimiert. Gemeinsam mit Takasago (Japan) wurde für die Reduktion zur Dihydroartemisininsäure von den Sanofi-Chemikern am Standort Neuville in Frankreich (nahe Lyon) ein chiraler Ruthenium-Katalysator entwickelt. Bezüglich der Oxidationsreaktion entschied man sich letztlich für eine photochemische Variante, die im Prinzip die Biosynthese des Artemisinins durch Sonnenlicht in der Pflanze kopiert. Die Entwicklung des photochemischen Prozesses wurde hinsichtlich der Photoreaktoren gemeinsam mit den Firmen UV-Consulting und QVF aus Mainz durchgeführt. Im Jahre 2012 war die entsprechende Produktionsanlage im italienischen Garessio

gebaut und der Prozess konnte erfolgreich validiert werden. Es kann jetzt ein Artemisinin hergestellt werden, das dem aus der Pflanze gewonnenen in nichts nachsteht. Die Anlage erlaubt die Herstellung von 370 kg Artemisinin je Charge und hat eine jährliche Kapazität von 60 Tonnen Artemisinin (ca. ein Drittel des jährlichen Artemisinin-Weltbedarfs).

Partnerschaften – „Der Schlüssel zum Erfolg“

Von der Idee des Projektes bis zur erfolgreichen Implementierung in die Produktion waren eine ganze Reihe von Partnerschaften notwendig, begonnen mit einem Sponsor (Bill and Melinda Gates Foundation, BMGF) über die Kooperation eines gemeinnützigen Unternehmens iOWH mit einer Universität (California – Berkeley), gefolgt von der Zusammenarbeit zwischen Universität und Industrie. Innerhalb der Industrialisierungsphase ist dann noch einmal die Zusammenarbeit zwischen den Unternehmen Sanofi und Huve Pharma, Takasago

1 Fermentation

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

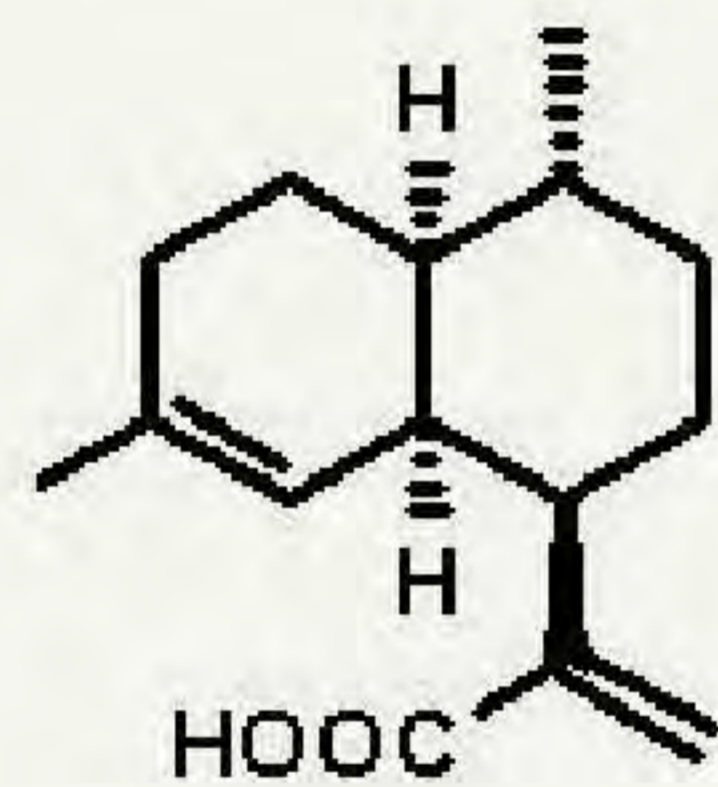
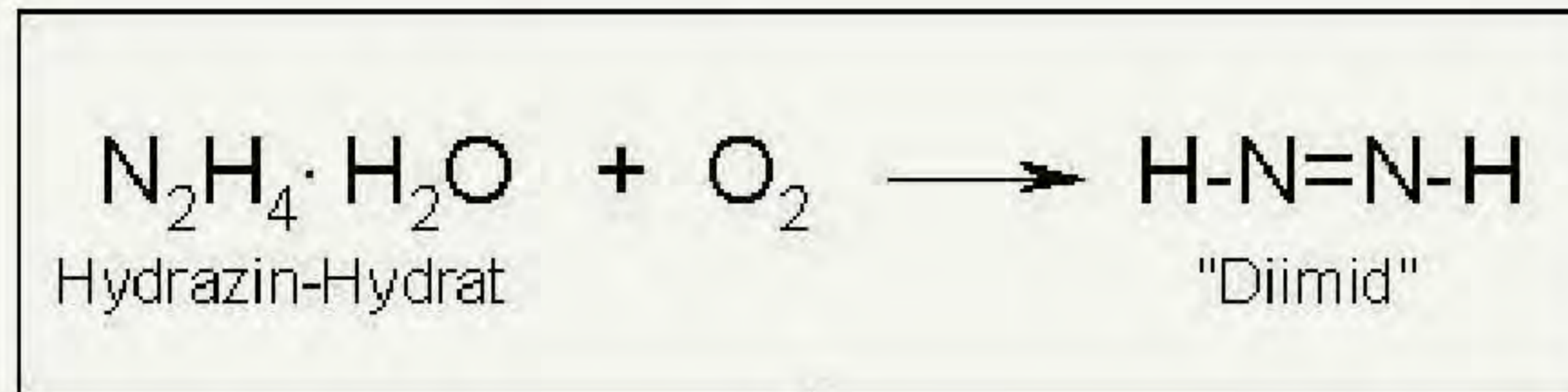
10_{/14}

Fermentation

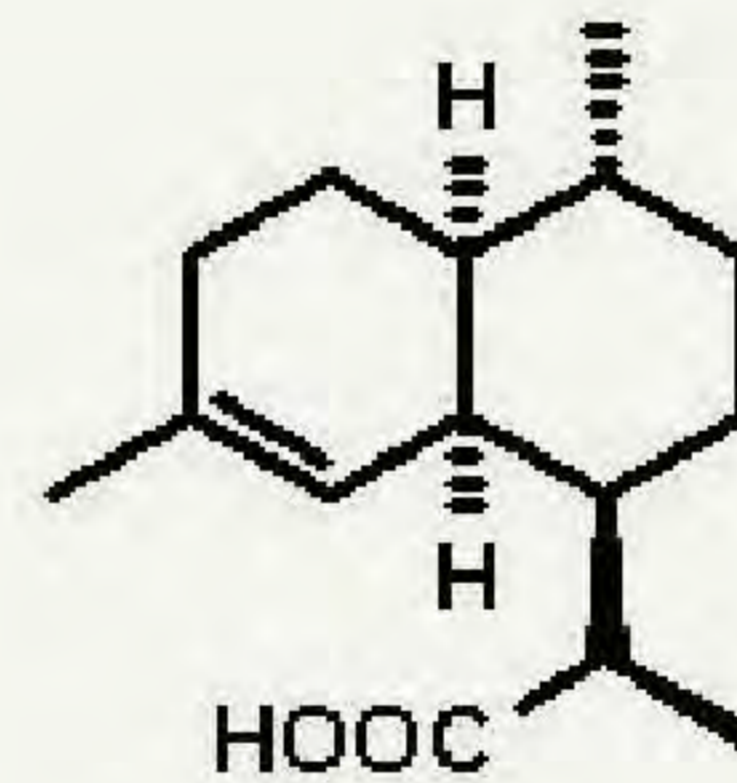
enzymatische Umsetzung von Stoffen, entweder durch Mikroorganismen oder durch isolierte Enzyme

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

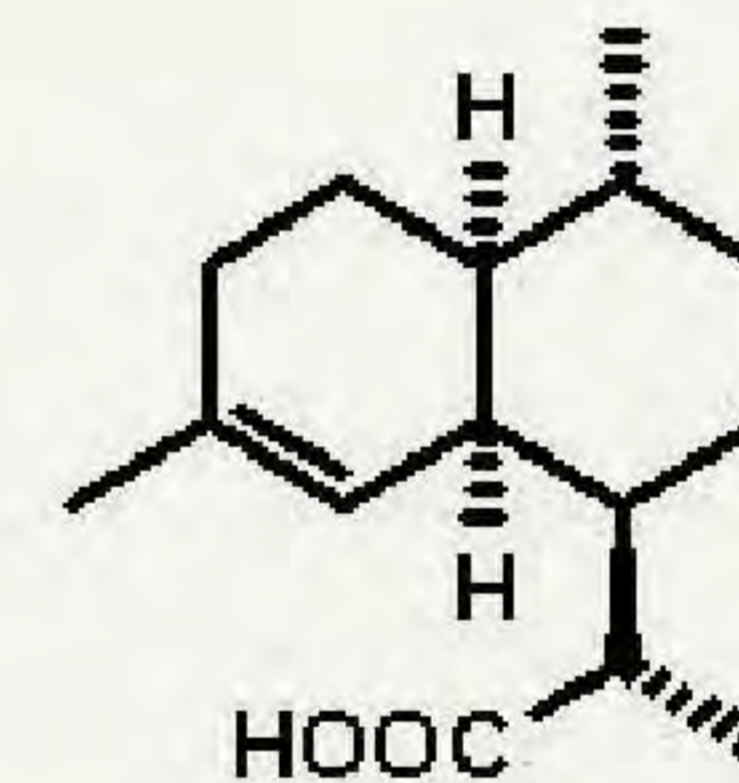


Artemisininsäure



Dihydroartemisininsäure (DHAA) (1)

+



Dihydroartemisininsäure (DHAA) (2)

Diastereoselektive Reduktion von Artemisininsäure mit Diimid

Artemisinin: Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

sowie UV-Consulting zu erwähnen.

Um das ambitionierte Projektziel zu erreichen und letztendlich die Natur zu kopieren, war auch das Zusammenspiel von moderner Biotechnologie und Chemie gefragt, denn sowohl die fermentative Gewinnung der Artemisininsäure als auch die folgenden chemischen Schritte zum semi-synthetischen Artemisinin sind essentiell.

Kontinuierliche Prozessverbesserung – „Der Kreis schließt sich mit Forschung“

Auch wenn das 2004 ausgerufene Ziel einer wettbewerbsfähigen Alternative zur Extraktion dieses wichtigen Hilfsmittels im Kampf gegen Malaria von der Entdeckung des Verfahrens bis zur industriellen Realisierung in der erstaunlich kurzen Zeit von weniger als 10 Jahren von einem Traum zur Realität wurde, so zeigt die industrielle Realität, dass es immer weitere Verbesserungsmöglichkeiten gibt. Einer dieser interessanten Ansätze kommt wieder aus der akademischen Welt, wo die Gruppe um Professor Peter H. Seeberger (Potsdam/Berlin) die Vorteile eines Flussreaktors auf die photochemische Oxygenierung und Umlagerung mit sehr vielversprechenden Ergebnissen anwendet.

Wir bei Sanofi haben einen bemerkenswerten Ersatz für die diastereoselektive Hydrierung der Artemisininsäure mit dem komplexen Ruthenium-Katalysator gefunden – nämlich eine Hydrierung ohne Wasserstoff und ohne Katalysator. Der Ersatz ist Hydrazinhydrat und Sauerstoff, welcher über das intermediär gebildete Diimid die Doppelbindung der Artemisininsäure mit fast perfekter Diastereoselektivität zur Dihydroartemisininsäure hydriert.

Verstehen konnten wir diese bemerkenswerte Selektivität nur dank einer Kollaboration mit Professor Odile Eisenstein von der Universität Montpellier.

Am Ende bleibt festzuhalten, dass Erfolg nur durch Zusammenarbeit und Kooperation möglich ist und dies wird auch weiterhin für jede erfolgreiche Verbesserung dieses oder jedes anderen Verfahrens gelten.

Kai Rossen

Autoren

Artemisinin

Dr. Kai Rossen

studierte Chemie an der Universität Düsseldorf und promovierte an der Cornell-Universität im Bereich der organischen Synthese-Chemie. Nach beruflichen Stationen bei Bayer, Merck und Degussa wechselte er 2005 zu Sanofi. Dort leitet er mehrere Forschungsgruppen und vertritt das Unternehmen außerdem in globalen Netzwerken zur „Green Chemistry“. Zusätzlich betreut er Promotionsarbeiten, die durch Sanofi gefördert werden. Kai Rossen hält 46 Patente und hat zahlreiche Publikationen in führenden Zeitschriften der American Chemical Society veröffentlicht, darunter im Journal of the American Chemical Society, den Organic Letters, Organic Process Research & Development und Journal of Organic Chemistry.

Der lange Weg zum Wirkstoff

Artemisinin:

Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

14/14

Literaturverzeichnis

WHO, Malaria Report, 2014

J.D. Keasling, Nature, 2006, 440, 940-943

A. Burgard, J. Turconi, Org. Process Res. Dev., 2014, 18 (3), 417-422

F. Lévesque, P.H. Seeberger, Angewandte Chemie, 2012, 124 (7), 1738-1741

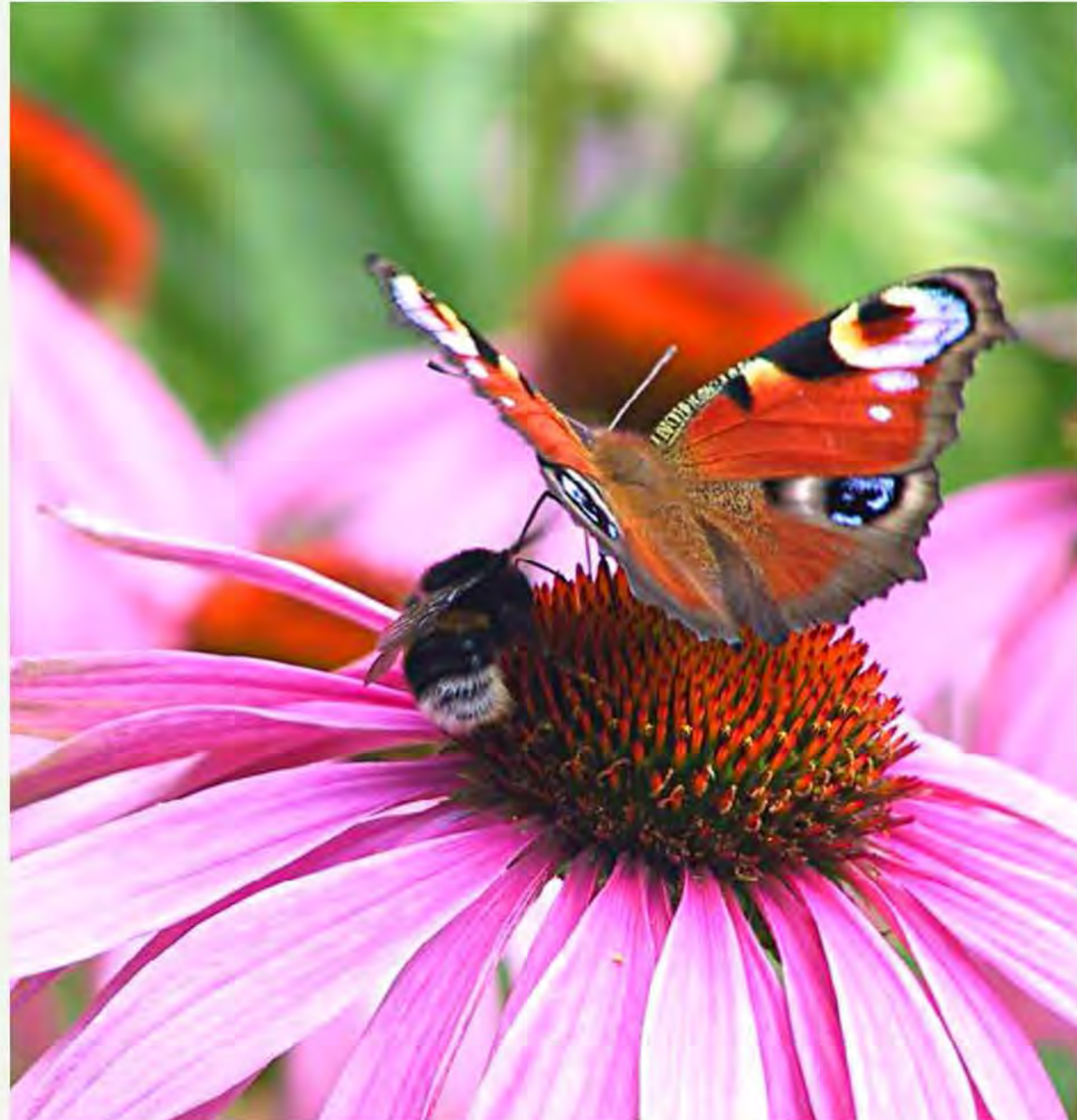
M. P. Feth, K. Rossen, A. Burgard, Org. Process Res. Dev., 2013, 17 (2), 282- 293

B. Castro, R. Chaudret, O. Eisenstein, J. Org. Chem., 2014, 79 (13), 5939-5947

A close-up photograph of two butterflies perched on a purple flower. The butterfly on the left has light blue wings with black spots and orange markings. The butterfly on the right has orange wings with black spots and orange markings. The background is a soft, out-of-focus green.

VON LORELEY UND VENUSFALLEN- CHEMISCHE SIGNALE

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Friedliches(?) Nebeneinander eines Pfauenauges und einer Hummel auf einer Blüte – in Wirklichkeit streiten sie um Nahrung.

Die chemische Ökologie ist ein noch junges Arbeitsgebiet der Naturstoff-Forschung mit großem Entwicklungspotenzial. Sie vereint chemische und biologische Forschungsansätze und beschreibt die komplexen, durch chemische Botenstoffe beeinflussten Mechanismen, die vielfältige Interaktionen zwischen Lebewesen steuern. Im Mittelpunkt stehen dabei nicht nur die Identifizierung und Synthese von Signalstoffen sowie Fragen nach ihrer **1 Biosynthese**; es geht auch darum, die Strukturen der beteiligten **2 Chemorezeptoren** und deren Vernetzung zu untersuchen, die bei der Weiterleitung und Verarbeitung von Signalen im Nervensystem des Empfängers eine Rolle spielen. Zu den Forschungsfeldern der chemischen Ökologie gehören schließlich auch Themen der Entwicklungsbiologie, der Verhaltensforschung und der Ökologie sowie deren molekularbiologische Hintergründe. Kurz gesagt: Es geht um die Strukturaufklärung und Synthese niedermolekularer Naturstoffe und deren Wirkung in ihrer natürlichen Umgebung. Hierzu gibt es fachspezifische wissenschaftliche Zeitschriften wie

1 Biosynthese

2 Chemorezeptor

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Biosynthese

Bildung von Stoffwechselprodukten aus einfachen Vorstufen unter Einwirkung von Enzymen, z.B. die Entstehung von Fettsäuren aus Essigsäureuntereinheiten

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Chemorezeptor

Meist an der Zelloberfläche befindliche Proteine oder Glycoproteine, die mit kleineren Molekülen (Signalstoffen) in Wechselwirkung treten können und dabei ihre Gestalt verändern. Die an der Zelloberfläche erfolgte Veränderung wird im Zellinneren erkannt, durch eine Kaskade weiterer Reaktionen verstärkt und in Nervenimpulse bzw. Stoffwechselaktivität umgesetzt

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

das Journal of Chemical Ecology und Chemoecology sowie internationale wissenschaftliche Gesellschaften (ISCE, APACE, ALAEQ). Die Max-Planck-Gesellschaft hielt das Arbeitsgebiet für wichtig genug, um in Jena mit erheblichem Aufwand ein Institut für Chemische Ökologie zu gründen.

Signalstoffe übermitteln Informationen

Neben optischen, akustischen und **1 taktilen** Reizen setzen Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen – unabhängig davon, ob sie im Wasser, auf dem Land oder in der Luft leben – eine Fülle von Botenstoffen zur Übermittlung von Informationen ein. Grundlage dieser spezifischen Signale sind Substanzen, die als Komponenten chemischer Kommunikationssysteme funktionieren. Sie sind damit Werkzeuge für das zweifellos älteste Prinzip der Reizübermittlung: Molekulare Erkennung, d.h. die Wechselwirkung chemischer Substanzen mit anderen Molekülen aus der Umgebung sowie damit verbundene, reproduzierbare Konsequenzen, stand am Beginn des Lebens.

Die chemischen Strukturen von Signalstoffen bei Lebewesen aus gänzlich unterschiedlichen Bereichen weisen erstaunliche Übereinstimmungen auf. Dies weist darauf hin, dass sie Produkte funda-

mentaler, weit verbreiteter Stoffwechselströme sind und dass auch Mikroorganismen an ihrer Biosynthese und an entsprechenden evolutionären Vorgängen beteiligt sein können.

Insekten müssen als kleine Lebewesen in weiträumiger Umgebung – häufig auch in der Dunkelheit – Futterquellen, Geschlechtspartner und Brutplätze finden, aber Fressfeinden ausweichen. Sie haben einen überaus empfindlichen Geruchssinn entwickelt. Empfangsorgane sind ihre „Antennen“ oder „Fühler“, die den Nasen der Säugetiere entsprechen und schon auf wenige Moleküle bestimmter **2 Signalstoffe** reagieren. So kann der Sender der Botschaft oft schon aus großer Entfernung erkannt werden.

Die chemischen Strukturen solcher Verbindungen sind bei Insekten besonders gut untersucht. Die Verständigung innerhalb einer Insektenart basiert in der Regel auf Gemischen aus mehreren Substanzen, die in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung einem jeweils unverwechselbaren, artspezifischen Code

1 Taktile

2 Signalstoffe (Botenstoffe)

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Taktil

Dem Tastsinn zugehörig



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Signalstoffe (Botenstoffe)

Meist flüchtige organisch chemische Substanzen mit bestimmtem, für den Empfänger wichtigen Informationsgehalt (engl. Semiochemicals)

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

4/19

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Aufmerksam spreizt ein Maikäfer seine Fühler (Antennen), um Duftstoffe (Signale) von Artgenossen oder von Futterpflanzen wahrnehmen zu können.



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

entsprechen, der durchaus Elemente einer „chemischen Sprache“ zeigt. Diese Signale werden meist aus speziellen Drüsen abgegeben, und die entscheidenden biologisch wirksamen Verbindungen sind wie bei der kosmetischen Formulierung eines Parfums eingebettet in eine Matrix aus Begleitstoffen (Lösungsmittel, Fixativa, Stabilisatoren). Jüngere Untersuchungen haben gezeigt, dass die auf der Körperoberfläche von Insekten befindlichen komplexen Gemische von Kohlenwasserstoffen insbesondere bei sozialen Arten ebenfalls Signalfunktionen haben können.

Intraspezifisch – also innerhalb einer Art - wirksame Signale werden **1 Pheromone** genannt und in **2 „Releaser“** (verhaltensmodifizierend) und **3 „Primer“** (physiologisch wirksam) unterteilt. Interspezifisch – also zwischen verschiedenen Arten - wirksame Signale werden unter dem Begriff **4 Allelochemikalien** zusammengefasst und abhängig von ihrer jeweiligen biologischen Funktion als **5 Allomone**, **6 Kairomone** oder **7 Synomone** bezeichnet.

Pheromone und andere Signalstoffe – nicht nur für umweltfreundlichen Pflanzenschutz

Pheromone können erfolgreich im Pflanzenschutz eingesetzt wer-



Einem naiven Blauhäher, der einen farblich auffällig gekennzeichneten Monarch-Falter verspeist, wird schlecht, weil dieser erhebliche Mengen an Wehrstoffen (Allelochemikalien) enthält. Beim nächsten Monarch-Falter wird der Vogel sich erinnern.

Bedeutung der Chemischen Verständigung

- | | |
|---------------------|-------------|
| 1 Pheromone | 5 Allomone |
| 2 Releaser | 6 Kairomone |
| 3 Primer | 7 Synomone |
| 4 Allelochemikalien | |

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Bedeutung der Chemischen Verständigung

Die Kenntnis der „chemischen Sprache der Insekten“ ist wichtig, weil:

- Insektenpheromone durch gezielte Störung der entsprechenden Kommunikationskanäle eine selektive Schädlingsbekämpfung unter Reduktion von Insektizid-Einsatz ermöglichen;
- Insektenpheromone ideale Modellsubstanzen zum Studium des Riechvorganges sind;
- Insektenpheromone als Komponenten übergreifender Kommunikationssysteme zum Verständnis ökologischer Zusammenhänge beitragen



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Pheromone

Chemische Signale, die der Kommunikation zwischen Lebewesen gleicher Art dienen und beim Empfänger eine Reaktion auslösen. Gemäß ihrer Wirkung werden sie in Releaser und Primer unterteilt

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Releaser

Innerartlich wirkende Signalstoffe, die beim Empfänger eine Verhaltensänderung (Anlockung, Flucht, Spurfolge) auslösen

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Primer

Innerartlich wirkende Signalstoffe, die beim Empfänger eine physiologische Veränderung hervorrufen. Die Bienenkönigin unterdrückt mit einem chemischen Botenstoff die Ausbildung von Ovarien bei den Arbeiterinnen, so dass diese nicht Königin werden können

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Allelochemikalien

Substanzen, die chemische Botschaften zwischen unterschiedlichen Arten von Lebewesen übertragen

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Allomone

Allelochemikalien, die nur den produzierenden Organismen selbst dienen. In diese Kategorie fallen chemische Abwehrstoffe wie das Tetrodotoxin, das Gift des japanischen Kugelfisches, das schon vielen Feinschmeckern zum Verhängnis wurde. Substanzen, die zur Täuschung eingesetzt werden, wie die von Bolaspinnen produzierten Kopien von Schmetterlingspheromonen, sind ebenfalls Allomone

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Kairomone

Allelochemikalien, die ausschließlich dem Empfänger nützen. Zum Beispiel werden Borkenkäfer durch Komponenten des Baumharzes zu Nahrungsquellen und Brutplätzen geführt. Räuber von Borkenkäfern orten ihre Beute durch deren Signalstoffe. Parasitoide, die ihre Eier in Blattläuse legen, werden von Duftstoffen angelockt, die Pflanzen nach Beginn des Blattlausbefalls an die Umgebung abgeben

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Synomone

Allelochemikalien, von denen beide Kommunikationspartner profitieren. Dazu zählen die Duftstoffe, mit denen Blüten ihre Bestäuber anlocken

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

den. So lassen sich zum Beispiel verschiedene Schmetterlingsarten, die als Schädlinge in der Landwirtschaft großen wirtschaftlichen Schaden anrichten können, mit synthetischen Sexuallockstoffen bekämpfen. Bei großflächigem Ausbringen von so genannten Dispensern, die den Sexuallockstoff der Weibchen kontinuierlich in kleinen Mengen abgeben, werden die männlichen Falter auf der Suche nach ihren Weibchen durch Überdosierung der Substanzen verwirrt. Da dadurch die Partnerfindung gestört ist, werden erheblich weniger Nachkommen erzeugt. Diese Methode hat sich vor allem zum Schutz von Baumwollfeldern und im Weinbau bewährt. So ist man in der Region Burgunds, in der der teuerste Rotwein der Welt erzeugt wird, stolz darauf, dass man es geschafft hat, das gesamte Anbaugebiet vor dem Traubenwickler durch diese „Verwirrtechnik“ (disruption technique, confusion sexuelle) zu schützen und dabei auf den Einsatz von **1 Insektiziden** gänzlich verzichten konnte.

Anders geht man bei so genannten Monitorsystemen vor: hier werden in dem zu überwachenden Areal planmäßig Pheromonfallen ausgebracht und die Anzahl und Vermehrungsrate der Ziel-Insekten verfolgt, um den zeitlich optimalen Einsatz von Insektiziden zu bestimmen und schließlich auch die Effizienz des Verfahrens zu überprüfen.



Mit dem Sexualpheromon weiblicher Traubenwickler beladener Dispenser zur Verwirrung der Männchen im Weinberg.

1 Insektizide

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Insektizide

Insektentötende Wirkstoffe



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

7 /19

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Borkenkäfer bei der „Arbeit“, Trichterfalle und gefangene Käfer.



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Klebefalle mit Lockstoff-haltigem Dispenser (Mitte) zum Monitoring des Apfelwicklers. Einige festgeklebte Männchen sind bereits sichtbar.

Schließlich kann man Pheromone erfolgreich zur Anlockung von Schadinsekten (insbesondere von Borkenkäfern und Blatthornkäfern) verwenden. Dabei gibt es zwei prinzipiell unterschiedliche Vorgehensweisen: man setzt trichter-, kasten- oder eimerartige Fallen ein, in denen die Tiere in großen Mengen gefangen werden (mass-trapping), oder man lockt sie zu Landeplätzen, die **1** **Kontaktgifte** enthalten (attract-and-kill).

Im Übrigen ist die Verwendung von Pheromonen zum Insektenfang keineswegs eine originäre Erfindung des menschlichen Intellekts: Bestimmte Spinnenarten bauen keine Netze zum Fangen der Beute, sondern produzieren unter Nachtfaltern besonders weit verbreitete Komponenten weiblicher Sexuallockstoffe und somit Substanzen, die Männchen vieler Falterarten anziehen. Diese sogenannten Bolaspinnen locken ihre Opfer gleichsam unter Vorspiegelung falscher Tatsachen (wie die berühmte Loreley auf ihrem Felsen) in ihre Nähe, um sie dann mit einer geschleuderten, an einem

1 Kontaktgifte

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Kontaktgifte

Gifte, die bereits wirken, wenn der Zielorganismus mit ihnen in Berührung (Kontakt) kommt

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Zum Fangen männlicher Nachtfalter schwingt eine Bolaspinne eine klebrige Kugel, die mit dem von ihr selbst produzierten Sexuallockstoff der Weibchen ihrer Beute beladen ist.

Faden hängenden klebrigen Kugel (Bola) zur Strecke zu bringen. Viele Orchideenarten (Täuschblumen) imitieren die Sexuallockstoffe von Insekten, um die Männchen dieser Arten zur Bestäubung anzulocken, ohne sie wie üblich mit Nektar zu belohnen. Aus dem gleichen Grund oder auch um Insekten zu fangen, ahmen einige



Kopulationsversuche eines Wespenmännchens mit einer Orchideenblüte, die ihn durch Nachahmung des Dufts seines Weibchens zur Bestäubung angelockt hat. Die auf dem Rücken des Tieres angeklebten Pollenmassen (Pollinien) stammen vom vorherigen Besuch einer anderen Blüte.

Pflanzen (Kannenpflanzen, Venusfliegenfalle) den Geruch des Futters ihrer Bestäuber nach.

Auch Säugetiere bedienen sich chemischer Signale zur Übermittlung von Informationen, doch sind die Strukturen der relevanten Ver-

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

bindungen noch weitgehend unbekannt. Ein Hinweis auf den ¹ **archaischen** Charakter chemischer Signale ist die Tatsache, dass die Struktur des Pheromons, mit dem die Weibchen asiatischer Elefanten die Bullen zur Paarung anlocken, identisch ist mit der Hauptkomponente des Sexualpheromons zahlreicher Nachtschmetterlinge. Damit nicht genug: ein „typisches“ Borkenkäferpheromon



Das sogenannte „Flehmen“ dient dazu, Geruchsstoffe – besonders Pheromone – mit dem im Gaumenbereich befindlichen ² **Vomeronasalorgan** aufzunehmen.

kommt ebenfalls in Elefanten vor und spielt bei der Übermittlung von Paarungsbereitschaft eine wichtige Rolle. Auch in anderen Fällen haben sich erstaunliche Verwandtschaften der chemischen Strukturen von Pheromonen bei Wirbeltieren und Insekten gezeigt.

Bei Säugetieren, insbesondere bei Mäusen, ist der Einfluss verschiedener Primer nachgewiesen worden. Allerdings wurden die chemischen Strukturen der relevanten Verbindungen noch nicht identifiziert. Die Effekte, die durch diese Pheromone hervorgerufen werden, betreffen vorwiegend Dominanz und den sexuellen Bereich. Bei Mäusen beschleunigt die Anwesenheit dominanter Männchen die Fortpflanzungsfähigkeit noch nicht geschlechtsreifer Weibchen (Vandenbergh-Effekt) und beeinflusst deren Menstruationszyklus (Whitten-Effekt). In Abwesenheit von Männchen können Weibchen durch Pheromone den Menstruationszyklus einer Gruppe von Artgenossinnen synchronisieren (Lee-Boot-Effekt). In Gegenwart eines

1 Archaisch

2 Vomeronasalorgan

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Archaisch

Hier: in der Entwicklungsgeschichte des Lebens früh entstanden

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Vomeronasalorgan

auch: Jacobson-Organ; paarig angelegtes, in eine Knorpelkapsel eingebettetes Organ im vorderen Bereich der Mundhöhle vieler Wirbeltiere. Dient als Teil des Geruchsapparats dem Empfang von Duftsignalen, insbesondere von Sexuallockstoffen; bei Menschen weitgehend verkümmert. Schlangen führen die mit Duftstoffen aus der Umgebung beladene Zunge zum V. (Züngeln)

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

neuen dominanten Männchens in einer Pavianherde kommt es bei schwangeren Weibchen zu Fehlgeburten (Bruce-Effekt).

Spielen Pheromone bei Menschen eine Rolle?

Die Redewendung „ich kann diese Person nicht riechen“ mag sich wohl eher auf hygienische Verhältnisse und Standesunterschiede in vergangenen Zeiten beziehen; es gibt keine gesicherten Hinweise auf die Existenz von Signalstoffen, die das menschliche Verhalten so unmittelbar beeinflussen wie Releaser dies bei Insekten tun. Die Parfümindustrie hat das sehr genau untersucht. Bemerkenswert ist allerdings, dass das Sexualpheromon des Ebers, eine mit der Struktur menschlicher Sexualhormone eng verwandte Substanz, auch im Achselschweiß von Männern vorkommt. Allerdings konnte eine Funktion der Verbindung bei Menschen nicht bewiesen werden. Die gleiche Substanz ist übrigens auch in den als Aphrodisiaka bekannten Sellerie und Trüffeln enthalten – und der Grund, weshalb man „Trüffel-Schweine“ erfolgreich bei der Suche nach den kostbaren Pilzen einsetzt.

Neugeborene können den Duft ihrer Mutter von dem anderer Frauen offenbar am Sekret der Montgomery-Drüsen unterscheiden,



Auf Trüffelsuche im Perigord

die auf dem Brusthof kreisförmig um die Brustwarze angeordnet sind. Ob und in welchem Umfang Menschen dem Einfluss von Signalstoffen anderer Menschen bzw. Gruppen (Familie) unterliegen, ist wenig bekannt. Diskutiert wird der McClinton-Effekt, der dem Lee-Boot-Effekt (s.o.) entspricht und in Mädchenpensionaten und

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Frauengefängnissen aufgefallen ist. Bei der Partnerwahl sollen Komponenten des Immunsystems (MCH = major histocompatibility complex) bzw. dessen Abbauprodukte eine Rolle spielen, doch auch hier fehlen bisher eindeutige Beweise.

Bei den Menschen fällt auf, dass sie bemüht sind, ihren zweifelsohne vorhandenen, hauptsächlich durch Mikroorganismen auf der Hautoberfläche hervorgerufenen Eigengeruch zu entfernen. Anschließend versehen sie den so anonymisierten, „geruchsneutralen“ Körper durch Aufsprühen oder Einreiben einer Mischung von Fremdstoffen (Parfüm) mit einer neuen „geruchlichen Individualität“. Dieser Drang, seinen Geruch zu verändern und selbst zu bestimmen, war schon im Altertum bekannt. Heute nutzt die Werbung mit allen nur möglichen Feinheiten diese Eigenheit und belebt damit den Umsatz verschiedenster Wirtschaftszweige.

Chemische Kommunikation bei Pflanzen

Auch Pflanzen können sich durch die Abgabe von Signalstoffen bemerkbar machen. Dass Blüten duften, um Bestäuber anzulocken, ist allgemein bekannt. Doch können sie auch nach dem Befall durch Insekten ihr Duftbouquet ändern und dadurch Parasiten



Säuglinge erkennen ihre Mutter am individuellen Duft der Brust.

anlocken **1** (**induzierte Resistenz**). Diese legen ihre Eier in ihre Beute, die von der sich entwickelnden Brut gefressen wird. Auch können Pflanzen offenbar untereinander kommunizieren (z.B. bei Pilzbefall), doch sind die entsprechenden Empfangsorgane noch unbekannt.

1 induzierte Resistenz

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Induzierte Resistenz

Abwehrmechanismus von Pflanzen, der erst nach Befall durch Schaderreger in Kraft tritt. Die Biosynthese entsprechender Substanzen wird also vom Schaderreger induziert

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

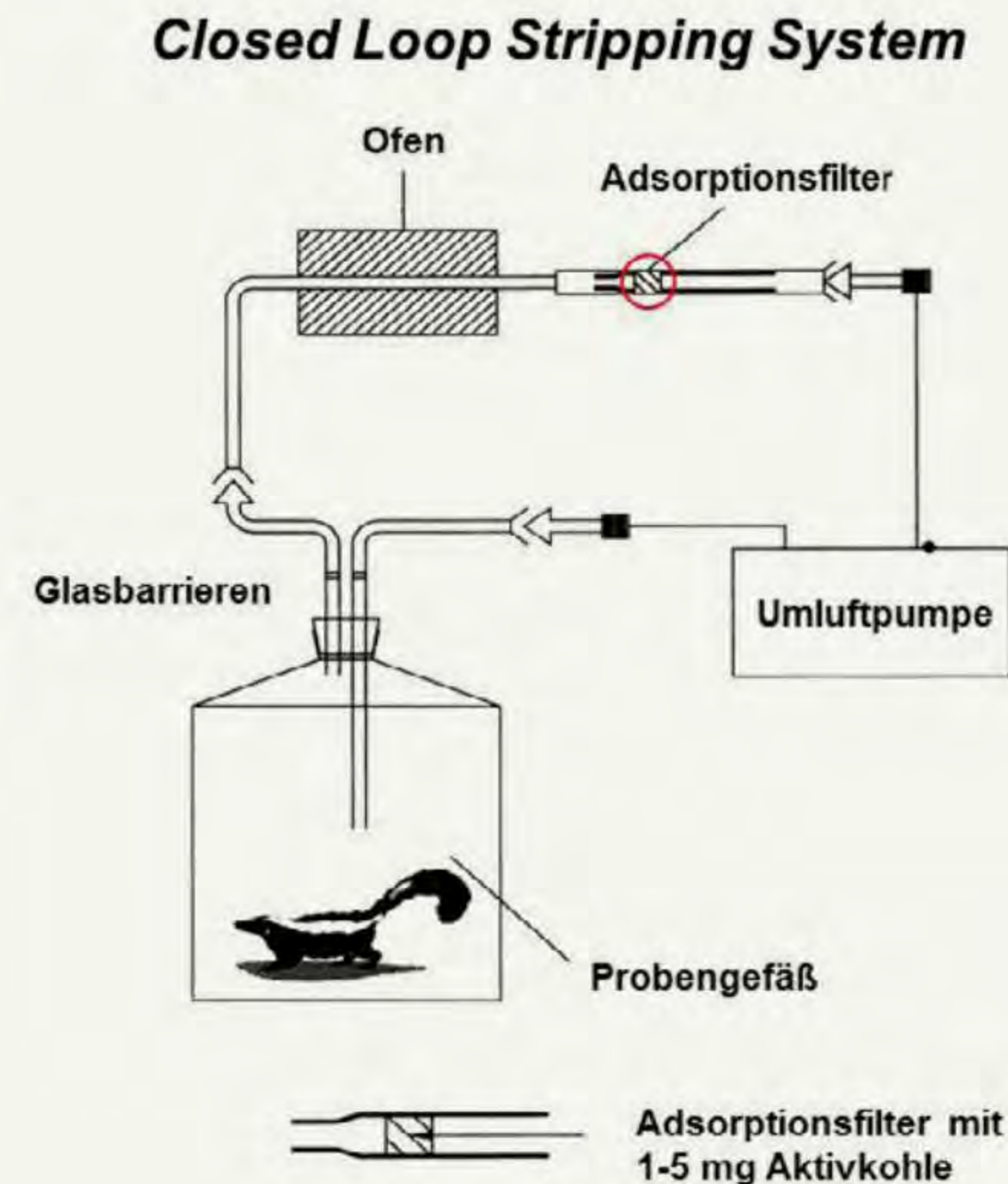


Closed Loop Stripping System, in dem gerade die Duftstoffe eines kleinen Pelztieres mit einem Aktivkohlefilter aufgefangen werden. Der Ofen dient zur Erwärmung der Luft, um die Kondensation von Wasser auf dem Aktivkohlefilter zu verhindern.

Die Identifizierung von Signalstoffen – eine besondere Herausforderung

Naturgemäß werden die meisten chemischen Signale nur in äußerst geringen Mengen verströmt. Wie entschlüsselt man also die chemische Natur eines Signal-Codes?

Die Substanzen, die lebende Tiere an die Umgebung abgeben, lassen sich zum Beispiel an einem Adsorbens (Aktivkohle) auffangen und von diesem mit einem Lösungsmittel extrahieren. Alternativ



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale



Ein Schmetterlingsweibchen lockt mit erhobenem Hinterleib und ausgestülpter Pheromondrüse die Männchen durch Abgabe von Sexuallockstoffen an.



Ein Schmetterlingsmännchen spreizt seine Fühler, um Duftsignale, z.B. Sexuallockstoffe des Weibchens, wahrnehmen zu können.

können auch Extrakte relevanter Drüsen aus frisch getöteten Tieren hergestellt werden. Als besonders effiziente, nichtinvasive Methode erwies sich die **1 Solid-Phase-Micro-Extraction (SPME)**.

In einem anschließenden Versuch wird am Verhalten der Tiere geprüft, ob die gewonnene Probe das zu untersuchende biologische Phänomen auch wirklich auslöst, also zum Beispiel die Tiere anlockt. Dies ist dann der entscheidende Hinweis darauf, dass die gesuchten Signalstoffe auch tatsächlich im Extrakt enthalten sind. Zur Untersuchung flüchtiger Verbindungen sind Kombinationen aus **2 Gaschromatographie** und (hochauflösender) **3 Massenspektrometrie** [GC/HR-MS] bzw. Fourier-Transform- **4 Infrarot-Spektroskopie** [GC/FT-IR] Handwerkszeuge der Wahl. Sie verbinden hohe Trennleistungen mit hoher Nachweisempfindlichkeit und dem Gewinn wichtiger Informationen über die chemischen Struk-

1 Solid-Phase-Micro-Extraction (SPME)

2 Gaschromatographie

3 Massenspektrometrie

4 Infrarot-Spektroskopie

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Solid Phase Micro Extraction (SPME)

Ein Stahldraht mit den Abmessungen einer Injektionsnadel ist mit einem Kunststofffilm überzogen, in dem sich die vom Untersuchungsobjekt in die Umgebung abgebenen flüchtigen Substanzen anreichern. Es genügt, die Vorrichtung einige Zeit in der Nähe der Duftstoffquelle (z.B. Insekt oder Blüte) zu belassen oder das Objekt kurz zu berühren (z.B. um Substanzen untersuchen zu können, die sich auf dessen Oberfläche befinden). Anschließend kann die Vorrichtung direkt in den Einspritzblock eines Gaschromatographen eingeführt werden. Auf diese Weise lassen sich vom selben Objekt mehrere Untersuchungen, z.B. in Abhängigkeit von dessen physiologischem Zustand (Alter, Kopulation), von der Tageszeit oder einer Situation (Anlockung, Abschreckung etc.) durchführen

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Gaschromatographie

Standardmethode zur Trennung von Gemischen (unzersetzt) verdampfbarer Substanzen. Die zu trennenden Gemische werden zwischen einer stationären (meist ein organisches Polymer) und einer mobilen Phase (meist Helium) verteilt. Letztere transportiert die Komponenten des Gemischs unterschiedlich schnell durch das Trennsystem (meist ein Kapillarrohr, das auf der Innenseite mit der stationären Phase beschichtet ist). Die Methode wird routinemäßig auch zur Qualitätskontrolle in der Industrie und in der Umweltanalytik eingesetzt. Die Verwendung von optisch aktiven stationären Phasen ermöglicht die Trennung von Enantiomeren

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Massenspektrometrie

Messverfahren zur Bestimmung der Massen von Atomen und der atomaren Zusammensetzung von Molekülen (Hochauflösende Massenspektrometrie) sowie der Untersuchung von Molekülfragmenten. Die Bruchstücke eines im Hochvakuum unter Elektronenbeschuss zerfallenden Moleküls werden in einem elektrischen Feld bzw. einem Magnetfeld abgelenkt und registriert. Die erfassten Fragmente mit unterschiedlichen Massen erzeugen das sogen. Massenspektrum, das Rückschlüsse auf die chemische Struktur der untersuchten Substanz ermöglicht. Die Kopplung mit der Gaschromatographie [GC/MS] ist die weitest verbreitete und empfindlichste Methode zur analytischen Untersuchung von Gemischen flüchtiger Substanzen

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

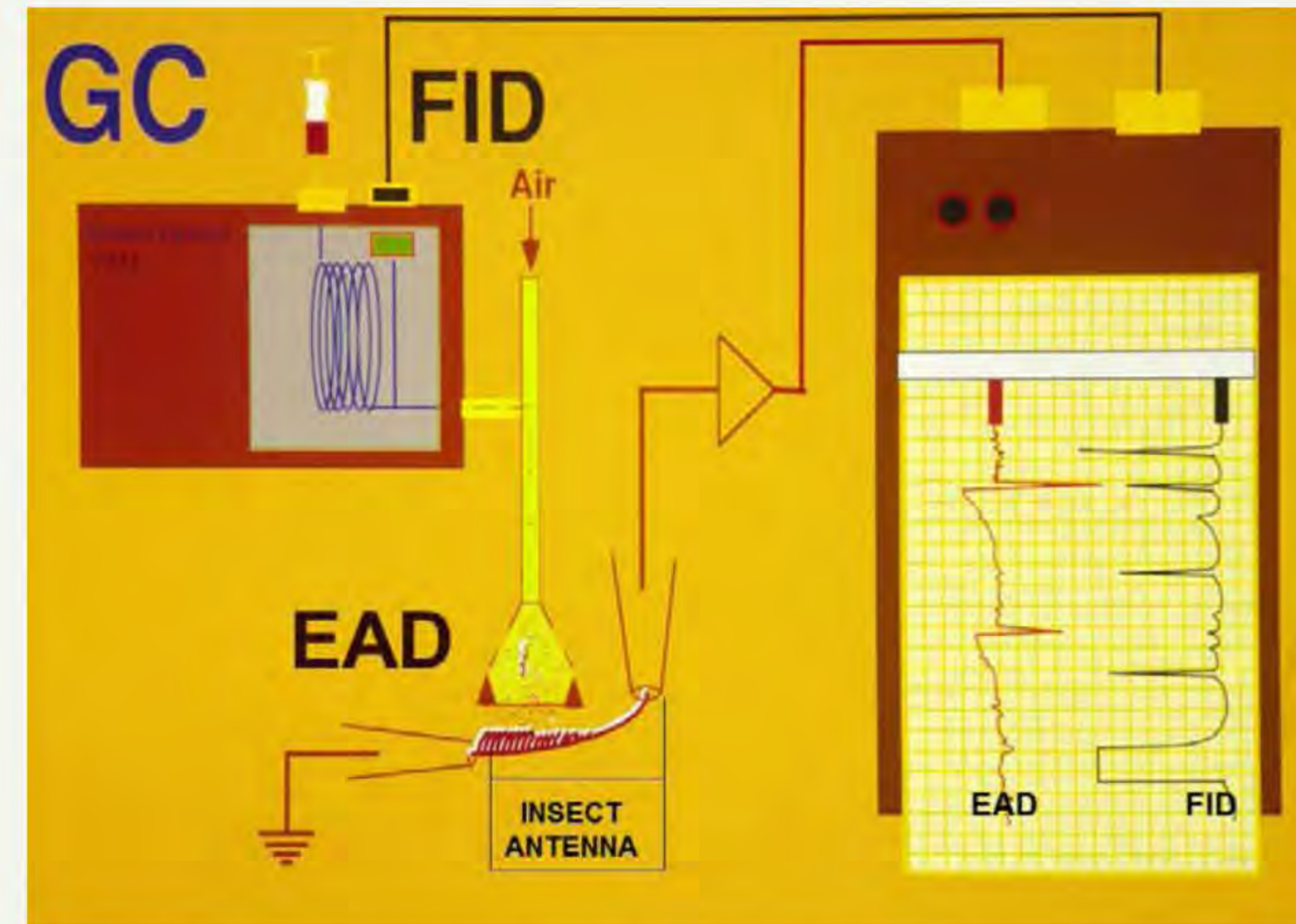
Infrarot-Spektroskopie (IR-Spektroskopie)

Analytisches Verfahren zur Konstitutionsermittlung chemischer Substanzen und ggf. zu deren quantitativen Bestimmung in Gemischen. Bei Energiezufuhr können die Atome innerhalb eines Moleküls in Schwingungen geraten. Wird diese sog. Anregungsenergie (z.B. IR-Strahlung) kontinuierlich verändert, entsteht durch Absorption der Energie der entsprechenden Wellenlängen das sog. IR-Spektrum, das bestimmte, im Molekül vorhandene Atomgruppen durch charakteristische Signale anzeigt. Kopplung der IR-Spektroskopie mit der Gaschromatographie [GC/FT-IR] ermöglicht die Untersuchung komplexer Gemische

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

turen der Zielsubstanzen. Die geringen isolierbaren Mengen an reinen Einzelkomponenten reichen jedoch meist nicht für den Einsatz anderer spektroskopischer Methoden aus.

Welche der vielen im Gaschromatogramm nachgewiesenen Verbindungen sind nun aber von biologischer Bedeutung und welche gehören zur Matrix? Hier hilft die Kombination von Gaschromatographie und **1 Elektrophysiologie** [GC/EAG]. Der aus dem Gaschromatographen austretende Gasstrom, der die getrennten Einzelkomponenten des Gemischs mitführt, wird geteilt: Der eine Teil wird zu einem „unspezifischen“ Detektor geleitet, der sämtliche das Trennsystem verlassenden Substanzen anhand ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften erkennt: z.B. durch Ionisierung in einer Knallgasflamme **2 (Flammenionisations-Detektor, FID)** oder in einem Massenspektrometer. Der andere Teil wird mit Hilfe eines biologischen Systems analysiert. Sollen Insektenpheromone untersucht werden, wird z.B. eine Antenne vom Kopf des betreffenden Insekts abgetrennt und zwischen zwei Elektroden fixiert. Bei diesem hoch spezifischen „elektroantennographischen Detektor“ (EAD) lösen nur jene Verbindungen Signale aus, für die die Antenne auch tatsächlich Rezeptoren besitzt. Ein solches Präparat kann



GC/EAG-Anlage: der rechte Kurvenzug zeigt alle flüchtigen Substanzen der Probe an. Der linke registriert nur die von der Insektenantenne wahrgenommenen Verbindungen - hier eine in höherer, die andere in geringerer Menge.

1 Elektrophysiologie

2 Flammenionisations-Detektor

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Elektrophysiologie

Untersuchung der Mechanismen von Nervenreiz-Leitungen auf makroskopischer und molekularer Ebene (Neurophysiologie) und Verfolgung der entsprechenden elektrischen Impulse

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Flammenionisationsdetektor (FID)

Gebräuchlichster Detektor in der Gaschromatographie (s. diese). Die aus dem Trennsystem austretenden Substanzen werden in einer Knallgasflamme verbrannt. Bei der kontrollierten gemeinsamen Verbrennung von Sauerstoff und Wasserstoff in der Knallgasflamme können unter Bildung von Wasser Temperaturen bis 3.000°C erreicht werden. Da diese in einem elektrischen Feld brennt, erzeugen die bei der Verbrennung gebildeten Ionen einen Strom, der registriert wird

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

20 bis 200 Minuten lang funktionsfähig sein, und der durch die Nervenleitung des Reizes ausgelöste **1 Potentialsprung** kann bis zu mehrere Millivolt betragen.

Die chemischen Strukturen der Signalstoffe, die vom Tier (von der Antenne) wahrgenommen werden und damit als „biologisch relevant“ verdächtig sind, müssen aufgeklärt werden. Dies wird häufig dadurch erschwert, dass wegen der besonders geringen zur Verfügung stehenden Mengen keine **2 NMR-spektroskopischen** Untersuchungen möglich sind. Damit entfällt eine besonders aussagekräftige Methode. Der unter diesen Umständen zielführende Weg gehört zum Standard moderner organisch-chemischer Mikroanalytik: Das Massenspektrum der Zielsubstanz, das man durch die Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC/MS) erhält, wird mit gespeicherten Daten verglichen. Der Signalstoff lässt sich möglicherweise sofort an Hand seines Fragmentierungsmusters identifizieren. Dabei hilft, dass selbst von Pikogramm-Mengen sowohl die molekulare Masse als auch die exakte atomare Zusammensetzung eines Moleküls bestimmt werden können. Wenn dessen Struktur nicht in einer Datenbank erfasst oder neu ist (was den Analytiker freut), können durch chemische

Mikroreaktionen bestimmte Teilstrukturen sowie deren Position und exakte räumliche Anordnung im Molekül bestimmt werden. Zwei ansonsten gleiche Moleküle können sich geometrisch wie die linke und rechte Hand verhalten. Diese sogenannte absolute Konfiguration eines Moleküls ist für dessen biologische Wirksamkeit wegen der erforderlichen Wechselwirkungen mit dem Rezeptor besonders wichtig: So wie die rechte Hand nur in den rechten Fingerhandschuh und die linke nur in den linken wirklich genau passt, passt auch nur eines der Moleküle in den Rezeptor.

Anhand der zur Verfügung stehenden analytischen Daten wird ein Strukturvorschlag für die unbekannte Verbindung erarbeitet, der durch Vergleich mit den entsprechenden Daten einer synthetischen Verbindung überprüft wird. In einer „falsch – richtig – Sequenz“ kann es dabei durchaus zu einem iterativen Prozess kommen. Stimmen schließlich die analytischen Daten des Syntheseprodukts,

1 Potentialsprung

2 NMR-spektroskopisch

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Potentialsprung

Abnahme der elektrischen Spannung zwischen zwei Polen
unter gleichzeitigem Anstieg des Stromflusses

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

NMR-Spektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

Wichtigste analytische Methode zur Konstitutionsermittlung chemischer Substanzen. Dabei werden die elektronische Umgebung einzelner Atome in einem Molekül sowie deren Wechselwirkungen mit ihren Nachbaratomen untersucht und gleichzeitig die Anzahl gleichartiger Atome bestimmt

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

dessen Struktur durch NMR-Spektren abgesichert wurde (indirekter Strukturbeweis), mit denen des Naturstoffs überein, gilt dieser als identifiziert. Nun muss zum Beweis seiner Funktion als Signalstoff das *experimentum crucis* durchgeführt werden: Es wird geprüft, ob das synthetische Material im biologischen Versuch das gleiche Phänomen auslöst wie der ursprüngliche Extrakt bzw. das lebende Tier – ob also, um beim gewählten Beispiel zu bleiben, eine bestimmte Insektenart angelockt wird. Wenn dies der Fall ist, darf gefeiert werden.

Wittko Francke

Autoren

Infektionserkrankungen

Prof. Dr. Wittko Francke

(geb. 1940) ist Professor für Organische Chemie an der Universität Hamburg. Er studierte in Hamburg und promovierte dort (1973) bei Kurt Heyns mit einem selbst gewählten Thema über die Identifizierung von Pheromonen bei Borkenkäfern. Während der Habilitation (1979) gründete er, ebenfalls in Hamburg, eine selbständige Arbeitsgruppe zur Untersuchung von Signalstoffen bei Insekten. Rufe an die Universitäten Gießen (1985) und Heidelberg (1990) lehnte er ab. Für seine in enger Kooperation mit Biologen durchgeführten Untersuchungen (ca. 440 Publikationen) erhielt er Auszeichnungen von chemisch und biologisch orientierten Institutionen: Ehrenmedaille der International Society of Chemical Ecology (1995), Ehrendoktorwürden der Universitäten Göteborg (1997) und Lund (2005), Otto-Wallach-Plakette der Gesellschaft Deutscher Chemiker (1996) und Karl-Escherich-Medaille der Deutschen Gesellschaft für allgemeine und angewandte Entomologie (2005). Sein Hauptarbeitsgebiet ist die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese verhaltensmodifizierender Wirkstoffe aus terrestrischen und aquatischen Organismen.



Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

Weiterführende Literatur

The chemistry of pheromones and other semiochemicals I. In: Topics in Current Chemistry, Vol. 239 (2004), Schulz S (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg

The chemistry of pheromones and other semiochemicals II. In: Topics in Current Chemistry, Vol. 240 (2005), Schulz S (Hrsg.), Springer-Verlag, Heidelberg

Francke W, Schulz S: Pheromones. In: Comprehensive Natural Products Chemistry, Vol. 8 (1999), Barton Sir D, Nakanishi K (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam, pp. 197-261

Francke W, Schulz S: Pheromones of terrestrial invertebrates. In: Comprehensive Natural Products Chemistry II Vol.4, (2010), Mander L, Ben Liu HW (Hrsg), Elsevier, Oxford, pp. 153-224

Insect Hydrocarbons: Biology, Biochemistry, and Chemical Ecology (2010), Blomquist G, Bagnères A-G (Hrsg.) Cambridge University Press

Ohloff G: Düfte, Signale der Gefühlswelt (2004), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich

Morgan ED: Biosynthesis in insects, Advanced Edition (2010), The Royal Society of Chemistry

Wyatt TD: Pheromones and animal behavior, Second Edition (2014), Cambridge University Press

Insect pheromone biochemistry and molecular biology (2003), Blomquist GJ, Vogt RG (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam

Advances in Insect Chemical Ecology (2004), Cardé RG, Millar JG (Hrsg.), University Press, Cambridge

DIE SPRACHE DER BAKTERIEN: EIN INTERVIEW

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Der Austausch von Informationen ist nicht nur bei höheren Lebewesen wie uns Menschen von grundlegender biologischer Bedeutung. Forschungsarbeiten haben enthüllt, dass sich sogar Bakterien untereinander verständigen. Eine genaue Entschlüsselung der mikrobiellen Botschaften ist eine wichtige Aufgabe, denn sie könnte zur Entwicklung einer neuen Generation von Arzneimitteln führen. Wir haben mit Prof. Dr. Leo Eberl von der Universität Zürich gesprochen, einem der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der bakteriellen Kommunikation.



Prof. Dr. Leo Eberl

Für den Laien sind Bakterien sehr einfach aufgebaute Organismen mit nur kurzer Lebensdauer. Herr Professor Eberl, warum ist Kommunikation für diese Lebewesen wichtig?

Für lange Zeit wurden Bakterien als isolierte, einzellige Organismen betrachtet, die kaum miteinander interagieren. In den letzten Jahren setzte sich jedoch zunehmend die Erkenntnis durch, dass die meisten Bakterien in ihrer natürlichen Umgebung überwiegend als Oberflächen-assoziierte vielzellige Gemeinschaften, so genannte Biofilme, vorkommen. Dies ist von außerordentlicher Bedeutung, da sich die Physiologie **1** sessiler Bakterien

1 Sessil

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Sessil

Organismen werden als sessil bezeichnet, wenn sie sich innerhalb ihres Lebensraumes nicht fortbewegen können, sondern fest an ihrem Standort verwurzelt sind. Dazu gehören z.B. alle Pflanzen oder auch Korallen.

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

grundlegend von der frei schwimmender Zellen unterscheidet. Im medizinischen Bereich besonders wichtig ist die drastisch erhöhte

1 Resistenz von Biofilmen gegen Antibiotika und Biozide sowie deren stärkere Widerstandskraft gegen die Immunantwort des Wirtes. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 65% aller Infektionen in den entwickelten Ländern im Zusammenhang mit der Ausbildung von Biofilmen stehen. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben eindrucksvoll gezeigt, dass bei den meisten Bakterienarten die Zellen miteinander kommunizieren; ein Prozess, der heute als **2 „Quorum sensing“**, kurz QS, bekannt ist. Es wird dabei angenommen, dass bestimmte Verhaltensweisen nur dann zutage treten, wenn eine entsprechend große Anzahl von Bakterien vorliegt. Die kleinste Einheit, die zu koordinierten Aktionen befähigt ist, wird Quorum genannt. Aufgrund der extrem hohen Zelldichten, die in Biofilmen vorliegen, spielt Zell-Zell-Kommunikation hier eine Schlüsselrolle. Für einige Bakterien konnte nachgewiesen werden, dass QS-Systeme für die Entwicklung normaler Biofilme essenziell sind.

Wie kann man sich eine solche bakterielle Sprache vorstellen?

Die Sprache der Bakterien ist eine chemische, d.h. sie basiert praktisch immer auf der Produktion und Wahrnehmung von kleinen Signalmolekülen. Die chemische Struktur dieser Moleküle ist jedoch sehr variabel und reicht von kurzen Peptiden bis hin zu Fettsäuren. Die am weitesten verbreitete Gruppe an Signalen stellen die N-Acyl-L-homoserinlactone (kurz AHL) dar, deren Produktion bei mehr als 50 Bakterienarten nachgewiesen werden konnte. QS-Systeme sind an der Regulation einer Vielzahl sehr verschiedener Funktionen beteiligt, oft im Zusammenhang mit der Bildung von Biofilmen oder der Produktion von extrazellulären hydrolytischen Enzymen und **3 Virulenzfaktoren**. Neueste Arbeiten haben zudem gezeigt, dass AHL-Signalmoleküle auch für die Interaktionen von Bakterien mit ihren **4 eukaryotischen** Wirten von maßgeblicher Bedeutung sind. Dies gilt sowohl in

1 Resistenz

2 Quorum sensing

3 Virulenzfaktor

4 Eukaryotisch

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Resistenz, resistent

Verlust der Wirksamkeit eines Antibiotikums gegen einen Krankheitserreger



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Quorum sensing

Als Quorum sensing wird die Fähigkeit von Einzellern bezeichnet, über chemische Kommunikation die Zelldichte der Population messen zu können. Sie erlaubt es den Zellen einer Suspension, bestimmte Gene nur dann zu aktivieren, wenn eine bestimmte Zelldichte über- oder unterschritten wird

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Virulenzfaktor

Eigenschaft eines Mikroorganismus, der seine krankmachende Wirkung bestimmt



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

3/11

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Eukaryotisch

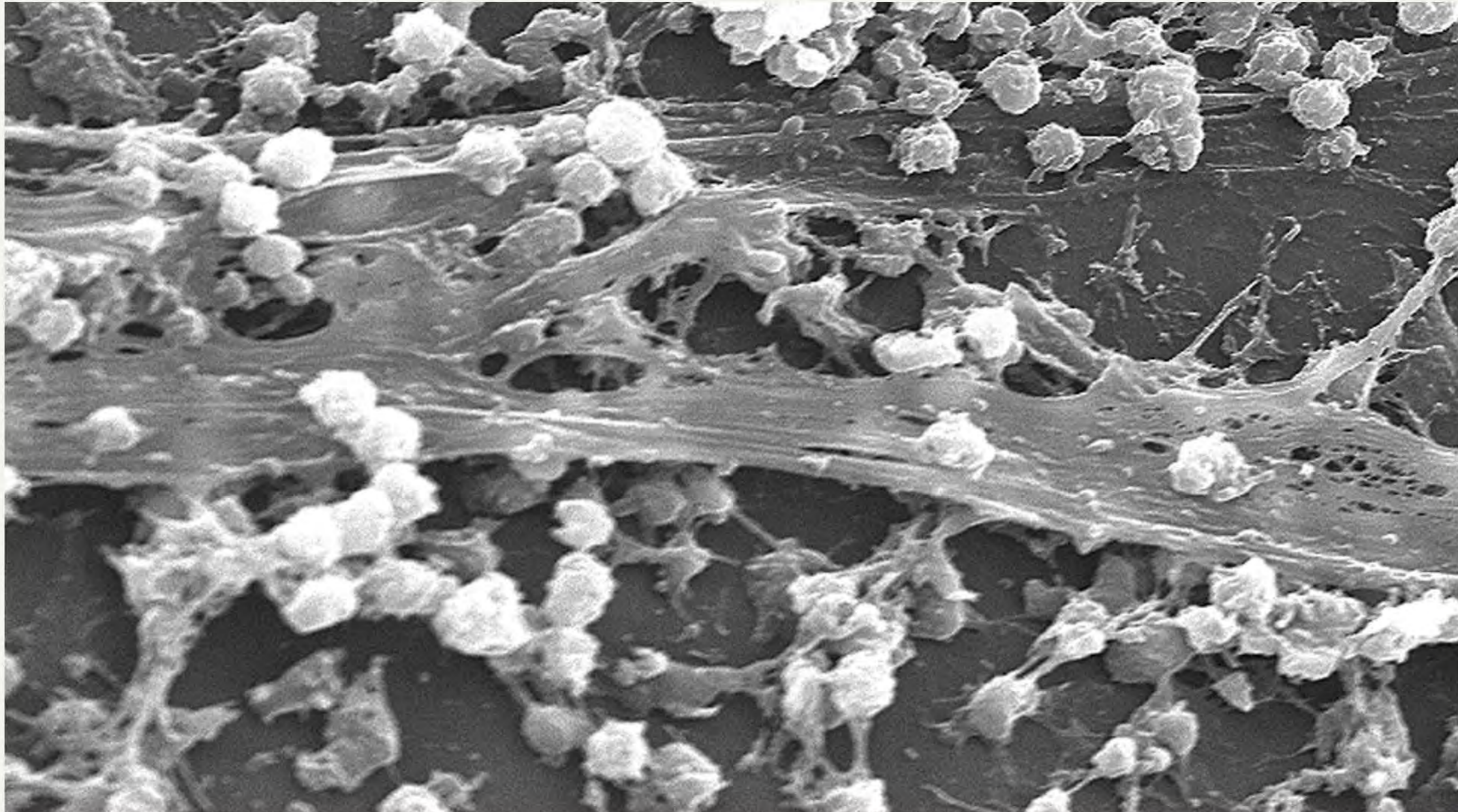
Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern besitzen



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

4/11

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview



Staphylococcus aureus auf einem Katheter

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview



Pseudomonas aeruginosa (gelb) im Raster-Scanning-Mikroskop (nachgefärbt)

1 **sympiotischen** als auch in 2 **pathogenen** Beziehungen. Meine Gruppe beschäftigt sich ausschließlich mit AHL-vermittelter Kommunikation.

Kennen Sie besonders interessante Beispiele für die Kommunikation zwischen Bakterien?

Je mehr Daten generiert werden, umso mehr erhärtet sich der Eindruck, dass bakterielle Kommunikation alle Bereiche des bakteriellen Lebens betreffen kann. In vielen Fällen werden jedoch Eigenschaften kontrolliert, die für die pathogenen oder symbiotischen Eigenschaften eines Organismus verantwortlich sind, also Eigenschaften, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der Wechselwirkung mit dem höheren Wirtsorganismus stehen.

Wie entschlüsselt man im Labor diese chemischen Botschaften?

Um Kommunikation zwischen Bakterien in ihrer natürlichen Umgebung nachzuweisen, haben wir spezielle bakterielle 3 **Biosensoren** entwickelt. Es handelt sich hierbei um 4 **Genfusionen** verschiedener AHL-regulierter Steuerele-

- 1 Symbiose, symbiotisch
- 2 Pathogen
- 3 Biosensor
- 4 Genfusion

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Symbiose, symbiotisch

Zusammenleben verschiedener Organismen; meistens ist damit die mutualistische Symbiose gemeint, aus der beide Partner einen Nutzen ziehen

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Pathogen

krankmachend



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Biosensor

Messfühler mit biologischen Komponenten



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Genfusion

„Verschmelzen“ zweier Gene zu einem neuen Gen

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

mente mit dem Reporter gen *gfp*, das für das so genannte grün fluoreszierende Protein (kurz GFP) kodiert. Diese Biosensoren werden nur dann aktiviert, d.h. sie werden grün fluoreszierend, wenn AHLs anwesend sind. Durch den Einsatz dieser Biosensoren gelang es erstmalig, AHL-vermittelte Kommunikation auf Einzelzellebene in komplexen **1 Habitaten** zu detektieren. So konnten wir zeigen, dass *Pseudomonas aeruginosa* im Lungengewebe infizierter Mäuse AHL-Moleküle produziert und dass Pflanzen-assoziierte Bakterien AHL-Moleküle zur artübergreifenden Kommunikation an Pflanzenwurzeln einsetzen. Diese Biosensoren bildeten auch die Grundlage zur Entwicklung eines **2 Hochdurchsatz-Screeningverfahrens** zur Identifizierung potentieller AHL-Blocker in kombinatorischen **3 Substanz-Bibliotheken** und in Extrakten aus natürlichen Quellen.

Die meisten Lebensräume beherbergen eine große Anzahl verschiedener Mikroorganismen auf engstem Raum. Wie werden da Verständigungsprobleme vermieden?

Es gibt bislang nur ansatzweise Untersuchungen in dieser Richtung. In der Tat sind einige Bakterien in der Lage, über die Artgrenzen

hinaus miteinander zu interagieren. Interessanterweise sind manche Bakterien sogar in der Lage, spezifisch AHL-Moleküle abzubauen und damit die Kommunikation potentieller Konkurrenten zu stören.

Bietet sich bei einer genauen Kenntnis bakterieller Signale nicht auch für uns die Möglichkeit, gezielt sprachliche Verwirrung zu stiften und dadurch beispielsweise Infektionen einzudämmen oder zu verhindern?

Die Erkenntnis, dass bakterielle Kommunikationssysteme eine zentrale Rolle bei der Regulation der **4 Expression** von Virulenzfaktoren spielen, macht sie zu attraktiven **5 Targets** für die Entwicklung neuer Arzneimittel. So könnte sich die Unterbre-

1 Habitat

2 Hochdurchsatz-Screening

3 Substanz-Bibliotheken

4 Expression, exprimieren

5 Target

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Habitat

Räumlich abgrenzbarer Teilbereich eines Biotops, Lebensraum einer Art



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Hochdurchsatz-Screening

Automatisierte Untersuchung einer großen Zahl von Molekülen auf biochemische, genetische oder pharmakologische Eigenschaften



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Substanz-Bibliotheken

Substanz-Bibliotheken setzen sich aus einer Vielzahl von Molekülen mit gleicher Grundstruktur, aber unterschiedlichen funktionellen Gruppen zusammen



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Expression, exprimieren

Biosynthese von Proteinen anhand der Information eines bestimmten Gens; im weiteren Sinn jede Form, in der ein Gen zum Ausdruck kommt (also zum Beispiel auch im Aussehen eines Organismus)



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

6/11

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Target

Zielort eines Wirkstoffes (z.B. Enzym, Rezeptor, DNA)



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

7 / 11

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview



Einige Makroalgen bilden Stoffe, die die Kommunikation von Bakterien stören



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

chung der Zell-Zell- **1 Signaltransduktions**kaskade als besonders aussichtsreiche Strategie bei der Behandlung von Patienten mit **2 Cystischer Fibrose** erweisen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Blockade des AHL-Rezeptorproteins die wohl aussichtsreichste Strategie zur **3 Inhibierung** von QS-Systemen dar. Tatsächlich weiß man, dass einige Organismen Substanzen produzieren, die spezifisch mit bakteriellen QS-Systemen interferieren. Am besten untersucht wurden halogenierte Furanone, die von der marinen Makroalge *Delisea pulchra* gebildet werden und in AHL-regulierte Prozesse eingreifen. Die bisher untersuchten Furanone sind jedoch sehr instabil und weisen eine hohe **4 Cytotoxizität** auf, was ihren praktischen Nutzen stark einschränkt. Einen wesentlichen Schwerpunkt unserer aktuellen Forschung stellt deshalb die Identifizierung neuartiger Quorum-sensing-Blocker dar, die spezifisch eine Bindung des AHL-Moleküls an das entsprechende **5 Rezeptorprotein** unterbinden. In Zusammenarbeit mit einem Biotechnologie-Unternehmen in München entwerfen wir auf der Grundlage bereits bekannter Protein- und Wirkstoffstrukturen mittels Computer-gestütztem Hochdurchsatz-Screening potentielle QS-Inhibitoren. Die Wirksamkeit und Spezifität aussichtsreicher Substanzen werden anschließend mittels

verschiedenster biologischer Testsysteme untersucht. Der entscheidende Vorteil derartiger Wirkstoffe ist, dass sie nicht das Wachstum der Bakterien inhibieren, sondern vielmehr die Ausprägung der pathogenen Eigenschaften unterdrücken. Da die Hemmung der pathogenen Eigenschaften keinen **6 Selektionsdruck** auf die Bakterien ausübt, gehen wir davon aus, dass es nicht zur Entstehung resistenter **7 Mutanten** kommt, wie wir sie aus dem Einsatz herkömmlicher Antibiotika kennen.

Welche anderen wichtigen Gründe sehen Sie dafür, die bakterielle Sprache aufzuklären?

Es existieren eine Reihe unterschiedlicher Gründe: So sind einige der über die Kommunikation regulierten Funktionen von großem

- 1** Signaltransduktion
- 2** Cystische Fibrose
- 3** Inhibierung
- 4** Cytotoxizität
- 5** Rezeptorprotein
- 6** Selektionsdruck
- 7** Mutante

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Signaltransduktion

Kettenartig verlaufende biochemische Prozesse, die der Zelle erlauben, auf äußere Reize zu reagieren. Dabei sind oft eine Vielzahl von Enzymen und sekundären Botenstoffen beteiligt, die für eine Weiterleitung des Reizes bis in den Zellkern sorgen

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Cystische Fibrose

(Mukoviszidose)

Gehört zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen (ca. 1 : 2000 Neugeborene in Europa), hervorgerufen durch Mangel an CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), einem Regulatorprotein des Chlorid-Transports durch die Zellmembran

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Inhibierung

Hemmung oder Verzögerung einer (bio)chemischen Reaktion



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Cytotoxizität

Fähigkeit von Substanzen, Zellen zu schädigen bzw. zu töten



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Rezeptorprotein

Protein, das Signalmoleküle binden kann, die dadurch Prozesse im Zellinneren auslösen



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Selektionsdruck

Einwirkung von Umweltfaktoren, durch die die Ausbildung bestimmter Merkmale bei Lebewesen begünstigt wird



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Mutant

Organismus mit einer Veränderung (Mutation) im Erbgut

Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

wirtschaftlichem Interesse, wie etwa die Synthese einiger wichtiger antibakteriell und antifungisch wirkender Substanzen oder die Produktion technisch interessanter hydrolytischer Enzyme. Aber auch im Bereich der Grundlagenforschung gibt es faszinierende Ansätze. So wird heute vermutet, dass die Kommunikation zwischen Bakterien in Biofilmen ähnlich abläuft wie die Hormon-abhängigen Interaktionen zwischen einzelnen Zellen in multizellulären Organismen. Die Tatsache, dass viele höhere Organismen in der Lage sind, bakterielle Kommunikation wahrzunehmen und zu beeinflussen, lässt vermuten, dass es sich um eine archaische Sprache des Lebens handelt.

Wie schätzen Sie den derzeitigen Forschungsstand auf dem Gebiet der bakteriellen Kommunikation ein und wo sehen Sie Nachholbedarf?

Die bakterielle Kommunikation ist eines der sich am schnellsten entwickelnden Forschungsgebiete in der Mikrobiologie mit exponentiell ansteigenden Literaturzitatzen. Dieser Trend wird sicherlich noch einige Zeit anhalten, denn bei immer mehr Mikroorganismen werden neue Kommunikationssysteme entdeckt. Leider wird dieses

Gebiet in Deutschland kaum bearbeitet und steckt dort noch in den Kinderschuhen.

Herr Prof. Eberl, vielen Dank für dieses Gespräch.

Jörn Piel

Autoren

Die Sprache der Bakterien

Prof. Dr. Jörn Piel

promovierte 1998 an der Universität Bonn in Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Boland. Nach einem Post-Doc-Aufenthalt an der Universität of Washington, Seattle, wurde er 1999 Nachwuchsgruppenleiter am MPI für Chemische Ökologie in Jena. 2004 habilitierte er sich an der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Fach Organische Chemie und übernahm im gleichen Jahr eine Professur für Biologische und Organische Chemie an der Universität Bonn. Seit 2012 ist er Professor für Mikrobiologie an der ETH Zürich. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehören biologisch aktive Naturstoffe sowie die chemische Ökologie nichtkultivierter Bakterien und mariner Organismen, die auf genetischer, enzymatischer und chemischer Ebene studiert werden.



Die Sprache der Bakterien: Ein Interview

Weiterführende Literatur

Waters M, Bassler BL: Quorum sensing: Cell-to-cell communication in bacteria (2005), Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 21, 319-346

Eberl L: N-Acyl homoserinelactone-mediated gene regulation in gram-negative bacteria (1999), Syst. Appl. Microbiol. 22, 493-506

Internetlinks

→ Artikel zu Quorum Sensing

→ Quorum-sensing-Seite der Universität Nottingham
(englischsprachig)

SMALL TALK

WIE UND WARUM
BAKTERIEN MITEINANDER SPRECHEN



Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen



„Duftsprache“ funktioniert auch bei Menschen und zwischen verschiedenen Lebewesen.

Kommunikation ist eine wichtige Eigenschaft aller Lebewesen. Neben der verbalen Kommunikation, die vor allem von höheren Lebewesen genutzt wird, kommt der „nonverbalen Kommunikation“ dabei eine herausragende Rolle zu. Gemeint ist hier nicht eine Kommunikation mittels Gesten oder Zeichen, die auch im Tierreich

genutzt wird, sondern die von allen Lebewesen genutzte Aussendung und Detektion chemischer Moleküle. Auch der Mensch nutzt diese Art der Kommunikation, um mit anderen Menschen oder der Umwelt zu interagieren, wie Ausdrücke „Ich kann das oder dich gut oder gar nicht riechen...“ zeigen. Oft wird die „Duftsprache“ hier zwar unbewusst genutzt, trägt aber signifikant zu unserem Gesamteindruck und damit auch unserem Befinden bei bestimmten Situationen bei.

Man kann die Kommunikation über chemische Moleküle wohl mit Recht als universelles Sprachkonzept in der Natur bezeichnen. Die verschiedenen Lebewesen nutzen dabei aber unterschiedliche „Sprachen“ und damit Moleküle, die oft sehr spezifisch sind und so zum Teil eine hoch-spezifische Interaktion zwischen den verschiedenen Gesprächspartnern sicherstellen, die auch nicht von anderen gestört werden kann. Bekannte Beispiele sind Insektenpheromone, mit denen Sexualpartner über große Entfernungen zueinander finden. Entwickelt haben sich diese spezifischen Interaktionen im Laufe der Evolution, bei der sowohl die Signale als auch die Rezeptoren für die Detektion der Signale aufeinander abgestimmt und optimiert wurden. Dabei funktionieren die Rezeptoren im Prinzip wie Schlösser, in die nur bestimmte Signalmoleküle wie Schlüssel

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

passen und bei Passgenauigkeit eine vorgegebene Reaktion in der Rezeptor-tragenden Zelle verursachen.

Natürlich nutzen auch Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilze die Erkennung bestimmter Substanzen bzw. Nährstoffe, um z.B. eine gute Wachstumsumgebung zu finden. Sie besitzen aber auch die Fähigkeit, spezifische Signalmoleküle selbst zu produzieren und/oder wahrzunehmen. Sie tun dies beispielsweise, um ihre Gruppengröße (Quorum) zu messen. Entsprechend nennt man dieses Prinzip „Quorum sensing“: Wie groß ist die Zelldichte, d.h. wie viele meiner Artgenossen sind außer mir noch in der näheren Umgebung?

Warum ist die Gruppengröße so wichtig, dass sich dafür eine eigene Sprache mit Signal und Detektor entwickelt hat? Nun, Bakterien sind sehr klein und haben z.B. in einem Infektionsprozess gegen das menschliche Immunsystem als einzelne Zelle oft keine Chance. Falls aber Millionen oder Milliarden von Zellen den Wirtsorganismus bzw. dessen Immunsystem gleichzeitig angreifen, ist dieses schnell überfordert und kann überwunden bzw. überlistet werden. So wird aus der ursprünglich feindlichen Umgebung für das Bakterium eine nun angenehme, in der es sich munter vermehren kann (und der Wirt so möglicherweise krank wird). Die Gruppengröße ist



Der Zwergtintenfisch *Euprymna scolopes* lebt in Symbiose mit dem Bakterium *Aliivibrio fischeri*. Der „Mitbewohner“ ist biolumineszent. Allerdings leuchtet das Bakterium nur, wenn die Zelldichte hoch genug ist, dass das Leuchten auch gut sichtbar ist.

auch wichtig für die Bildung von Biofilmen: In diesen liegen die Bakterien eingebettet in eine Art Gel, das sie selbst gebildet haben und in dem sie gegen die verschiedensten schädlichen Umweltbedingungen (z.B. Antibiotika, Desinfektionsmittel, Hitze, Immunsystem) geschützt sind.

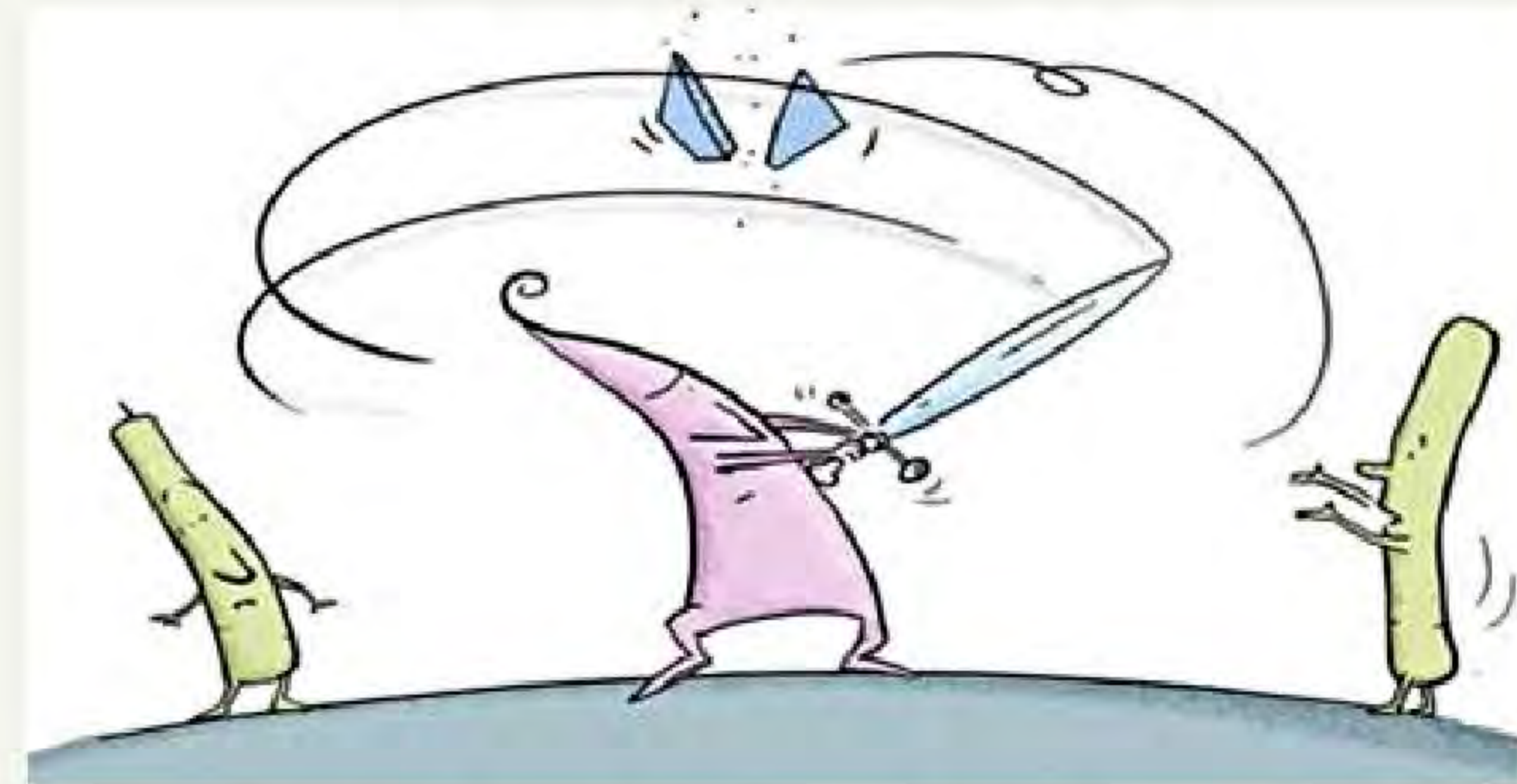
Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Der Trick vieler Mikroorganismen ist es nun, zunächst zu hohen Zahlen heranzuwachsen, die einen „erfolgreichen Angriff“ sicherstellen. Sie tun dies, ohne ihre eigenen Waffen (z.B.

1 Virulenzfaktoren und **2 Toxine**) zu zeigen, die dem Wirt eine entsprechende Infektion anzeigen. Ihre Waffen bzw. die notwendigen Proteine und Enzyme werden erst dann gebildet, wenn das Quorum hoch genug ist. Hat die Konzentration des Signalmoleküls entsprechend der hohen Zelldichte einen bestimmten Schwellenwert überschritten, startet die Bildung der Virulenzfaktoren in einer konzertierten Aktion in allen Bakterien gleichzeitig. Die dann einsetzende Flut an Virulenzfaktoren „überrumpelt“ die Wirtsabwehr und macht eine Bekämpfung der Bakterien ungleich schwerer.

Damit ist die Untersuchung der Quorum-sensing-Systeme in Bakterien auch wichtig, um die **3 Pathogenität** dieser Bakterien zu verstehen und vielleicht sogar abzustellen. Der heute typische Einsatz von Antibiotika soll die pathogenen Bakterien komplett ausrotten und stellt dadurch einen massiven **4 Selektionsdruck** für diese dar. So können sich resistente Bakterien anreichern, die zufällig entstanden sind und sich trotz Antibiotikum vermehren können. Bekämpft man aber nicht die Bakterien, sondern sorgt durch das Abschalten des Quorum sensing nur dafür, dass ihre Waffen

stumpf bleiben, hat das Immunsystem vielleicht genug Zeit, die Bakterien auch ohne Antibiotika in Schach zu halten. Man könnte sich z.B. vorstellen, die Signalmoleküle zu zerstören, so dass die



Quorum-sensing-Signale können von (anderen) Bakterien abgefangen oder sogar zerstört werden.

1 Virulenzfaktor

3 Pathogen

2 Toxin, toxisch

4 Selektionsdruck

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Virulenzfaktor

Eigenschaft eines Mikroorganismus, der seine krankmachende Wirkung bestimmt



Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Toxin, toxisch

Gift, giftig



Mit allen Sinnen - chemische Kommunikation

4/7

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Pathogen

krankmachend

x

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Selektionsdruck

Einwirkung von Umweltfaktoren, durch die die Ausbildung bestimmter Merkmale bei Lebewesen begünstigt wird

.



Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Konzentration nie den gefährlichen Schwellenwert erreicht, oder man könnte die Rezeptoren blockieren bzw. die Biosynthese der Signalmoleküle hemmen.

Dass diese Verfahren funktionieren, zeigt die Natur selbst. Alle denkbaren Varianten der Manipulation des Quorum sensing gibt es nämlich auch zwischen verschiedenen Mikroorganismen: Es werden Enzyme sekretiert, die die Signale anderer Bakterien abbauen oder eigentlich fremde Signale werden nach dem Prinzip eines Schwamms in die Zellen aufgenommen, um sie der Umgebung zu entziehen. Das Resultat ist, dass ein Bakterium die Umgebung nicht richtig interpretiert, da ihm die nötige „Ansprache“ oder Information fehlt. Das kann dann von einem zweiten Bakterium zum eigenen (Wachstums)-Vorteil ausgenutzt werden.

Um vor solchem Missbrauch zu schützen, können die Signale aber auch mit Giften für diese betrügerischen Bakterien gekoppelt werden: Versucht ein Bakterium, ein fremdes Signal zu interpretieren, verfügt aber nicht über den notwendigen Entgiftungsmechanismus, so wird es vergiftet und stirbt.

Vor einigen Jahren galten die ursprünglich zuerst identifizierten Quorum-sensing-Systeme auch als die am weitesten verbreiteten.

Dies ändert sich gerade aufgrund unseres massivem Zuwachses an Wissen über Bakterien, ihrer **1 Genome** und Physiologie. Hier zeigt sich, dass auch strukturell sehr ähnliche Rezeptoren spezifisch und selektiv für chemisch sehr unterschiedliche Signale sein können, im Prinzip also wie verschiedene Sprachen oder besser noch Dialekte fungieren.

Wenn man bedenkt, dass alleine bis zu 2000 Bakterienarten in und auf uns Menschen leben, die ständig mit ihren eigenen Artgenossen, anderen Bakterien und den menschlichen Zellen kommunizieren, wird es in Zukunft für die „Sprachkundler“ unter den Mikrobiologen wohl sicherlich noch einige neue Sprachen und Dialekte zu entdecken geben.

Helge Bode

1 Genom

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Genom

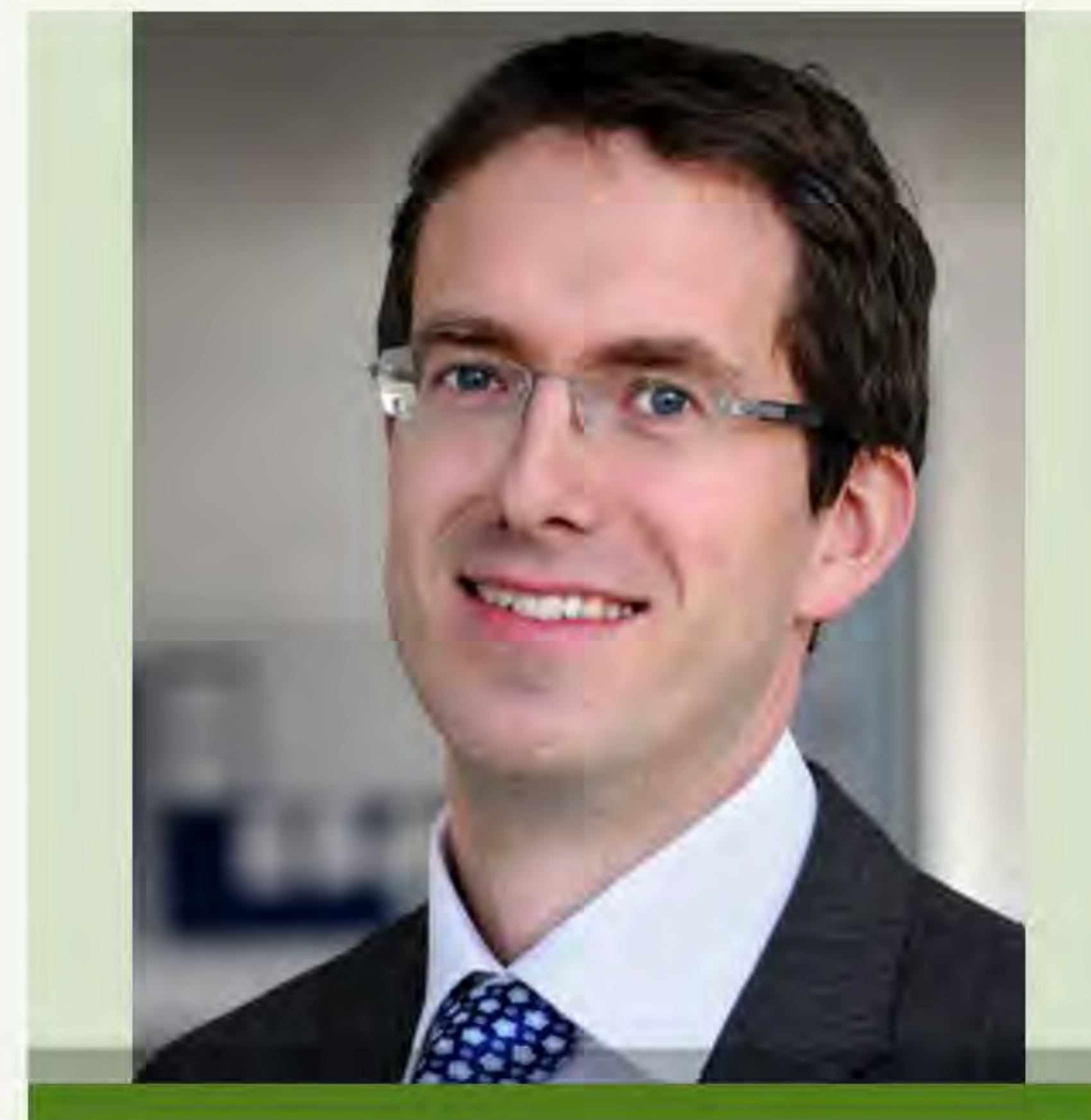
Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien (Prokaryonten) meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzliche Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen im Zellkern vorliegt

Autoren

Prof. Dr. Helge Bode

(Jg. 1973) studierte von 1992 – 1997 Chemie (Diplom) und von 1994 – 2001 Biologie (Diplom) an der Georg-August-Universität Göttingen und promovierte dort 2000 im Fach Organische Chemie bei Prof. Dr. Axel Zeeck über die Strukturaufklärung und Biosynthese von Polyketiden. Als Postdoc bei Dr. Rolf Müller (2001 – 2002; damals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, heute Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig) und Prof. Dr. Dale Kaiser in den Departments of Biochemistry and Developmental Biology an der Stanford University, USA (2002 – 2003) forschte Helge Bode an den biochemischen Grundlagen der Fruchtkörperbildung in Myxobakterien, bevor er 2004 Juniorprofessor für Naturstoff-Biotechnologie an der Universität des Saarlandes wurde. Ab 2006 leitete er eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie bei Prof. Dr. Rolf Müller. Seit Dezember 2008 ist Helge Bode Merck-Stiftungsprofessor für Molekulare Biotechnologie an der Goethe Universität Frankfurt. Helge Bode wurde 2007 mit dem Nachwuchswissenschaftler-Preis für Naturstoff-Forschung der DECHEMA ausgezeichnet und 2013 mit einer Starting Grant des European Research Councils (ERC). Im Mittelpunkt seiner Arbeiten steht die Aufklärung der natürli-

Small talk



chen Funktion mikrobieller Naturstoffe und die Entwicklung neuer Methoden zur Modifizierung dieser Naturstoffe.

Small Talk - Wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Weiterführende Literatur:

Languages and dialects: bacterial communication beyond homoserine lactones.

Brameyer S, **Bode HB**, Heermann R.

Trends Microbiol. 2015 521-3. doi: 10.1016/j.tim.2015.07.002.

Dialkylresorcinols as bacterial signaling molecules.

Brameyer S, Kresovic D, **Bode HB**, Heermann R.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 112(2):572-7. doi: 10.1073/pnas.1417685112.

Pyrones as bacterial signaling molecules.

Brachmann AO, Brameyer S, Kresovic D, Hitkova I, Kopp Y,

Manske C, Schubert K, **Bode HB**, Heermann R.

Nat Chem Biol. 2013 573-8. doi: 10.1038/nchembio.1295.

Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria.

Waters CM, **Bassler BL**.

Annu Rev Cell Dev Biol. 2005 21:319-46.

NATÜRLICH SCHMECKT'S!



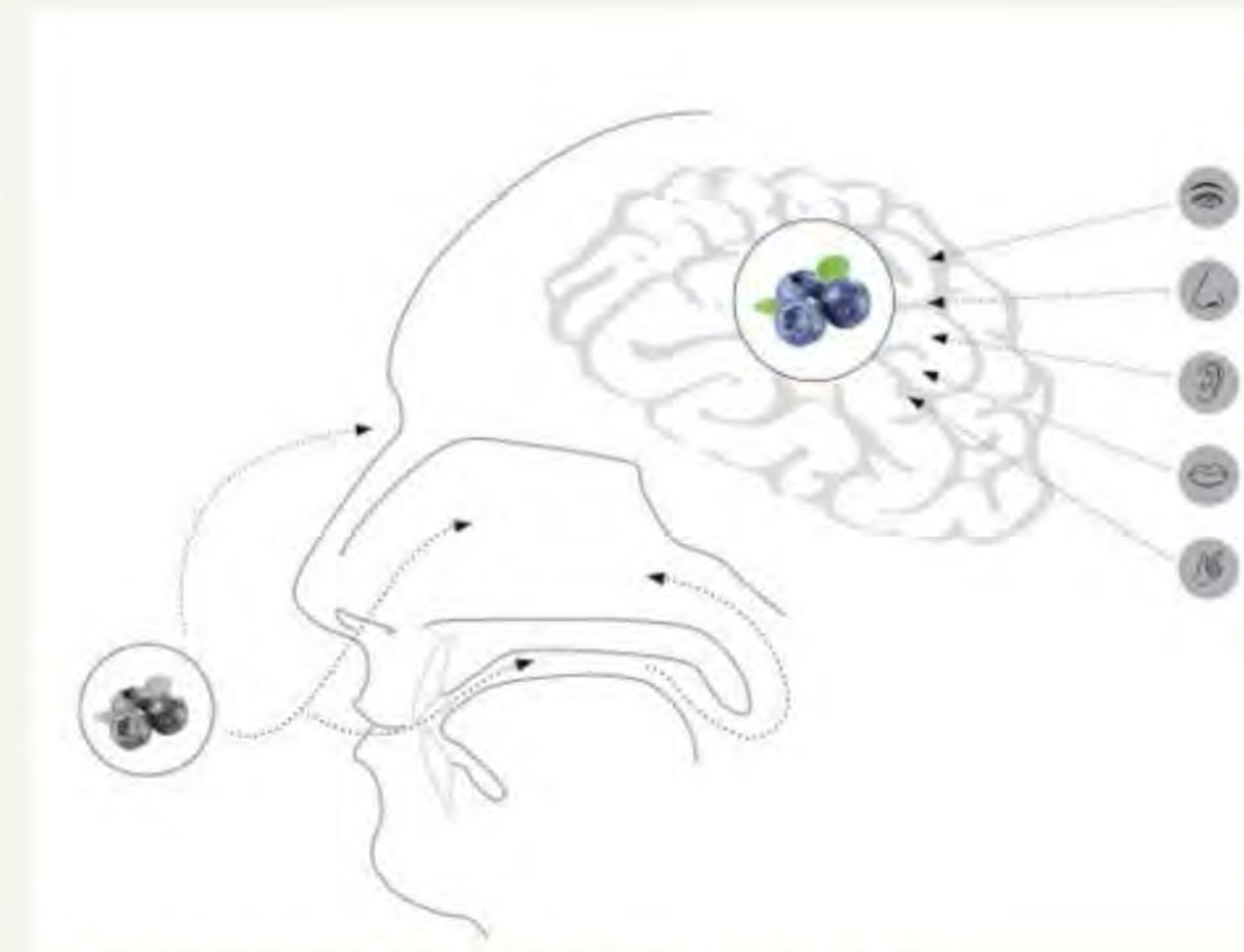
Natürlich schmeckt's!

Naturstoffe als Informationsträger

Alle Lebewesen nehmen ihre Umgebung durch ihre Sinne wahr. Sie können physikalische oder chemische Reize auslesen und dadurch Informationen sammeln, die Überleben und Fortpflanzung ermöglichen. Die Bandbreite der Informationen reicht von den grundlegenden physikalischen Umgebungsparametern wie Temperatur oder Aggregatzustand bis zu komplexesten Wahrnehmungen, für die verschiedene Reiztypen simultan verarbeitet werden müssen. Diese können bei höheren Lebewesen mit erlernten Informationen abgeglichen und zu Transferleistungen umgesetzt werden.

Die mit Hilfe der Sinneswahrnehmungen zugänglichen Informationen können hoch spezifisch an die Bedürfnisse einer Spezies angepasst sein. Sie lassen sich aber artübergreifend grob einem oder mehreren der folgenden Themenfelder zuordnen:

- Physikalischer Zustand der Umgebung
- Nahrung, Deckung des Energiebedarfs
- Konkurrenten/Frassfeinde
- Artgenossen/Sexualpartner



Für die Wahrnehmung eines Geschmacks spielen verschiedene Wahrnehmungen zusammen.

Natürlich schmeckt's!

Alle diese Informationen dienen zur Erhaltung des Individuums und seiner Gene und, in der Folge, seiner Art.

Nicht nur der Typ der Informationen, sondern auch die Art und Weise, wie diese durch Organismen gewonnen werden, ist sehr breit gefächert: Sie reicht von einfachsten (bio)chemischen Vorgängen, wie reflexartiger Speichelfluss, bis zum Einsatz von komplexen und hoch spezialisierten Sinnesorganen, deren Wahrnehmungen in einem Zentralnervensystem im Sinne eines Lernprozesses verarbeitet werden müssen.

Dem Menschen stehen gegenüber seiner Umgebung verschiedene Sinne zur Verfügung: die vier physikalisch arbeitenden Sinne Hören, Sehen, Fühlen, Gleichgewicht sowie zwei Sinne, die auf der direkten Wechselwirkung mit chemischen Verbindungen beruhen: Riechen und Schmecken. Das System für diese „chemischen Sinne“ ist evolutionär stark durch natürlich vorkommende Stoffe geprägt. Bis zum Aufkommen der chemischen Synthese waren sie die einzig mögliche Gruppe an Liganden für die entsprechenden Rezeptoren. Darunter sind sowohl die „klassischen“ Sekundärstoffe als auch Naturstoffe des Primärstoffwechsels, wie beispielsweise

Kohlenhydrate. Viele natürliche Substanzen haben daher neben anderen Funktionen auch die des chemischen Informationsträgers. Sowohl aus physiologisch-gesundheitlicher als auch aus ökonomischer Sicht spielen Substanzen, die dem Menschen Informationen zu Nahrungsmitteln liefern, eine besondere Rolle.

Natürlich schmeckt's!

Chemische Signaturen von Nahrungsmitteln

In Nahrungsmitteln enthaltene natürliche Stoffe bilden eine mehr oder weniger spezifische Signatur, welche der Mensch mittels Geruchs- und Geschmackssinn wahrnehmen kann. Zusammen mit Optik, Haptik und Akustik werden sie im Gehirn verarbeitet und gespeichert und begleiten uns ein Leben lang bei der Nahrungsauswahl. Nahrungsaufnahme dient in industriellen und post-industriellen Gesellschaften nicht mehr ausschließlich der Deckung des Energiebedarfs, sondern spielt auch eine wichtige Rolle im persönlichen Belohnungssystem sowie eine soziale Rolle. Wir erlernen die „chemische Signatur“ von genießbaren Lebensmitteln und können neben Informationen zum Energiegehalt auch solche zu Frischegrad und Zubereitungsart und sogar zur psychischen Befriedigung auslesen, die durch den Genuss eines Nahrungsmittels zu erwarten ist.

Signaturen werden mit Vorlieben und Abneigungen verknüpft. Besonders wohlschmeckende Stoffe, wie Zucker, Fett und Glutamat, signalisieren energiereiche Nahrung, die einen hohen Gehalt an **1 Makronährstoffen** aufweist, und versprechen Wohlgefühl. Viele Früchte fallen beispielsweise in diese Gruppe von Nahrungsmitteln. Eine Prise Salz wird als wichti-

ger **2 Mikronährstoff** ebenfalls als wohlschmeckend wahrgenommen. Bitterkeit und Säure warnen vor in größeren Mengen **3 toxischen** oder verdorbenen Speisen und führt bei unbekanntem Lebensmitteln zu Zurückhaltung. Beispielsweise ist der Geschmack saurer Milch ein Zeichen für bakterielle Aktivität und ein verändertes Inhaltsstoffspektrum. Ein Gemisch von Aminen, das von faulendem Fleisch ausgeht, ruft bei den meisten Menschen Übelkeit hervor - ein eindeutiger Hinweis auf die Un genießbarkeit des Fleisches. Allerdings sind solche unmittelbaren Zuordnungen stark vereinfachend und die Gesamtwahrnehmung von Lebensmitteln äußerst komplex. Sensorischer Kontext und Gewöhnung spielen ebenso eine Rolle wie Unterschiede zwischen verschiedenen Individuen.

1 Makronährstoff

2 Mikronährstoff

3 Toxisch

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

4/24

Makronährstoff

Hauptbestandteile der Nahrung und wesentliches „Baumaterial“ für den Körper - Fette, Proteine und Kohlenhydrate

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

4/24

Natürlich schmeckt's!

Mikronährstoff

essentielle Nahrungsbestandteile wie Vitamine, die keine Energielieferanten sind, aber für andere Körperfunktionen notwendig sind

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

4/24

Toxisch

Giftig



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

5/24

Natürlich schmeckt's!



Aussehen und Geruch warnen vor verdorbenem Essen



Natürlich schmeckt's!



Die "feine Nase" des Hundes hat etwa doppelt so viele Geruchsrezeptoren wie die des Menschen.

Der menschliche Geruchssinn

Aktuellen Berechnungen zufolge können Menschen mehr als 1000 Milliarden Düfte unterscheiden. Damit erfasst der Geruchssinn die größte Reizvielfalt aller menschlichen Sinne. Für diese Sinnesleistung sind hochspezialisierte Nervenzellen (OSN = Olfaktorische Sensorische Neuronen) verantwortlich, die im **1 Riechepithel** der Nase liegen und über Geruchsrezeptoren (OR = Olfaktorische Rezeptoren) **2 volatile** Stoffe detektieren. Dabei bilden die ORs mit ca. 400 funktionellen Vertretern die größte Gruppe innerhalb der Familie der **3 G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** (GPCR). Damit besitzt der Mensch nur halb so viele funktionelle Geruchsrezeptoren wie ein Hund oder eine Maus (~800 bzw. ~1000), aber in etwa gleich viele wie die nahe verwandten Menschenaffen. Nach aktuellem Wissensstand wird in jedem OSN jeweils nur eine Rezeptorvariante gebildet, die durch einen oder mehrere Duftstoffe in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen aktiviert werden kann.

1 Riechepithel

2 Volatil

3 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

6/24

X

Riechepithel

Riechschleimhaut, befindet sich im Bereich des Nasendachs

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

6/24

X

Volatil

Flüchtig

Natürlich schmeckt's!

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

biologische Rezeptoren in der Zellmembran und der Membran von Endosomen, die Signale über GTP-bindende Proteine (kurz G-Proteine) in das Zellinnere weiterleiten. Die Bindung eines Liganden führt zur Aktivierung von verschiedenen Proteinen. Diese Form der Signalweiterleitung unterscheidet sich von der Signalweiterleitung durch Ionenkanäle



Natürlich schmeckt's!

D.h. der wahrgenommene Duft eines Aromastoffes oder Stoffgemisches ist in der Regel Resultat der neuronalen Verschaltung eines

1 distinkten Aktivierungsmusters unterschiedlicher OSNs/ORs. Es unterscheidet sich zwischen verschiedenen Individuen, da nur ungefähr 90 Geruchsrezeptoren eine gemeinsame Basis bei verschiedenen Individuen bilden und das restliche Rezeptorportfolio variiert. Menschen nehmen identische Gerüche also unterschiedlich wahr.

Die Entschlüsselung von Rezeptor-Duftstoff-Wechselwirkungen

2 (Deorphanisierung) ist kompliziert, da funktionelle olfaktorische Rezeptoren mittels Zellmodell sehr schlecht darstellbar sind und deshalb bisher nur 47 der 400 Geruchsrezeptoren deorphanisiert wurden. Auch die riesige Anzahl an Duftstoffen (allein ~10.000 volatile Stoffe in Lebensmitteln) erschwert die klare Zuweisung von Rezeptor-Liganden-Paarungen. Ein Lösungsansatz könnte hier die Fokussierung auf sogenannte Schlüsselaromastoffe sein. Dies sind ca. 230 flüchtige Naturstoffe, die in Konzentrationen größer der Geruchsschwelle in Nahrungsmitteln enthalten sind und die in Kombinationen von drei bis vierzig den typischen, wahrnehmbaren Geruch von Nahrung bestimmen. Dabei unterscheiden sich Lebensmittel zum Teil beträchtlich. Beispielsweise ist das Aromaprofil von

Butter nur durch 3, von Cognac dagegen von 36 Schlüsselaromen bestimmt. Die Aufklärung der molekularen Wirkung von Schlüsselaromen am Rezeptor würde das Verständnis der aromatischen Wahrnehmung von Lebensmitteln maßgeblich verbessern.

1 Distinkt

2 Deorphanisierung

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

7 / 24

X

Distinkt

abgegrenzt, klar unterschieden

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

7 / 24

X

Deorphanisierung

Zuordnung, welche Substanzen einen bestimmten Rezeptor anregen

Natürlich schmeckt's!



Der menschliche Geschmackssinn

Auf der Zunge befinden sich spezialisierte Geschmackssinneszellen, die in zwiebelartige Strukturen – den Geschmacksknospen – angeordnet sind. Anders als Geruchssinneszellen in der Nasenschleimhaut sind Geschmackssinneszellen keine Nervenzellen, sondern spezialisierte **1 Epithelzellen**. Man spricht vom „gustatorischen Epithel“ der Mundhöhle, das sehr regenerativ ist und ca. alle 10-14 Tage erneuert wird. In jeder der Geschmacksknospen, die sich über die gesamte Zunge verteilen, befinden sich je ca. 100 spezialisierte Zellen. Darunter befinden sich Sinneszellen, die in der Lage sind, jeweils eine der fünf Grundgeschmacksrichtungen wahrzunehmen. Man unterscheidet verschiedene Sinneszellen anhand ihrer Funktion. Zellen mit Bitterrezeptoren reagieren auf Bitterstoffe, andere mit Umami- oder Süß-Rezeptoren reagieren auf Glutamat oder Zucker, und wiederum andere auf Säure oder Salz. Umstritten ist die Existenz einer sechsten humanen Geschmackswahrnehmung, dem Fettgeschmack.

1 Epithelzellen

Natürlich schmeckt's!

Epithelzellen

Epithel: Deck- und Drüsengewebe. Epithelzellen sind polar, das heißt, die nach außen bzw. innen gewandten Seiten unterscheiden sich voneinander



Natürlich schmeckt's!

Die Geschmacksrezeptorforschung ist ca. 20 Jahre alt. Das heutige Wissen basiert zu wesentlichen Teilen auf Arbeiten mit Nagern und Fruchtfliegen, aber auch auf Humanstudien. Nach aktuellem Wissensstand sind vor allem **1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (GPCRs) und Ionenkanäle für die molekulare Sensorik verantwortlich. So werden alle süßen Moleküle durch die heterodimer **2 exprimierten** GPCRs T1R2/T1R3 erkannt, die durch eine strukturell ungewöhnlich diverse Gruppe an **3 Liganden** aktiviert werden. Einen Überblick über diese Vielfalt bietet die Online-Datenbank: → Für die Wahrnehmung von Bitterstoffen sind nach heutigem Kenntnisstand 25 verschiedene Bitterrezeptoren der GPCR-Familie T2R verantwortlich. Die bisher hierzu identifizierten Liganden sind in der Datenbank → gesammelt. Salzgeschmack und Säure werden im Gegensatz zu „süß“ und „bitter“ durch Ionenkanäle vermittelt. Im Falle von Kochsalz wurden die **4 epithelialen** Natrium-spezifischen Ionenkanäle (ENaCs) identifiziert. **5 Protonensensible** Ionenkanäle, deren Identität aber immer noch diskutiert wird, vermitteln den sauren Geschmack.

Die Stimulation von Geschmacksrezeptoren führt zur Aktivierung von komplexen **6 Signalkaskaden** innerhalb der Geschmackszellen. Dabei spielen die Konzentrationen von Kalziumionen und/oder

des Botenstoffes cAMP im Zellinneren sowie das Membranpotenzial der Zelle die wichtigste Rolle. Geschmackszellen sind zwar keine **7 neuronalen** Zellen, sind aber dennoch elektrochemisch aktiv und kommunizieren außerdem im Zellverband u.a. über chemische Botenstoffe wie Glutamat, ATP oder Serotonin. Geschmacksknospen sind stark **8 innerviert** und die genannten Neurotransmitter aktivieren über die **9 kranialen Nerven** VII, IX und X letztlich **10 gustatorische** Zentren im menschlichen Gehirn.

- | | |
|--|--------------------------|
| 1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren | 6 Signalkaskaden |
| 2 Exprimieren, Expression | 7 Neuronal |
| 3 Liganden | 8 innerviert |
| 4 epithelialen | 9 kraniale Nerven |
| 5 Protonensensibel | 10 gustatorisch |

Natürlich schmeckt's!

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Biologische Rezeptoren in der Zellmembran und der Membran von Endosomen, die Signale über GTP-bindende Proteine (kurz G-Proteine) in das Zellinnere weiterleiten. Die Bindung eines Liganden führt zur Aktivierung von verschiedenen Proteinen. Diese Form der Signalweiterleitung unterscheidet sich von der Signalweiterleitung durch Ionenkanäle

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

9/24

Natürlich schmeckt's!

Exprimieren, Expression

Biosynthese von Proteinen anhand der Information eines bestimmten Gens; im weiteren Sinn jede Form, in der ein Gen zum Ausdruck kommt (also zum Beispiel auch im Aussehen eines Organismus)



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24

X

Liganden

Moleküle, die mit einem Rezeptor wechselwirken und diesen in seiner Aktivität steuern

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24

X

epithelialen

dem Epithel, das heißt Deck- und Drüsengewebe zugehörig

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24

X

Protonensensibel

Reagiert auf Protonen (und demnach auf Säure)

Natürlich schmeckt's!

Signalkaskaden

Kettenartig verlaufende biochemische Prozesse, die der Zelle erlauben, auf äußere Reize zu reagieren. Dabei sind oft eine Vielzahl von Enzymen und sekundären Botenstoffen beteiligt, die für eine Weiterleitung des Reizes bis in den Zellkern sorgen

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24



Neuronal

Nerven-



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24

X

Innerviert

Mit Nerven durchzogen

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24



Kraniale Nerven

Nerven zum Gehirn



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

9/24

X

gustatorisch

Den Geschmackssinn betreffend

Natürlich schmeckt's!

Durch eindrucksvolle **1 Knock-in-Rezeptorstudien** in Geschmackszellen der Maus konnte u. a. an der Universität von Kalifornien gezeigt werden, dass die Geschmacksrezeptoren zwar Geschmacksmoleküle wahrnehmen. Ob der Reiz aber als süß, bitter, umami, salzig oder sauer wahrgenommen wird, bestimmt alleine die jeweilige Geschmackszelle, auf deren Oberfläche die Rezeptoren lokalisiert sind.

Zucker (Saccharose, Glukose, Fruktose)

Heute in Verruf geraten, galt der aus Zuckerrohr gewonnene kristalline Süßstoff noch im 16. Jahrhundert als „weißes Gold“. Zucker bilden die **2 Makronährstoff**-Gruppe der Kohlenhydrate. Der Überbegriff „Zucker“ bezeichnet verschiedene süße Saccharide/Kohlenhydrate. Meistens ist aber Saccharose, auch bekannt als Haushalts- oder Kristallzucker, gemeint. Saccharose weist per Definition eine Süßkraft von 1 auf. Die dimensionslose Größe „Süßkraft“ dient zum Vergleich verschiedener Süßstoffe und spielt insbesondere bei der Suche nach Zuckeraustauschstoffen eine wichtige Rolle. Saccharose besteht aus den zwei Zuckereinheiten Glukose und Fruktose, die über eine alpha-1,2-glykosidische Bindung miteinander verknüpft sind. Glukose und Fruktose kommen in der



Im Uhrzeigersinn von oben links: Raffinade-Zucker, brauner Zucker, nicht-raffinierter-Zucker, gemahlenes Zuckerrohr

1 Knock-in-Rezeptorstudien

2 Makronährstoff

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

10/24

Natürlich schmeckt's!

Knock-in-Rezeptorstudien

Studien mit Mäusen, bei denen durch die Einfügung eines Gens ein zusätzlicher Rezeptor aktiviert wird

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

10/24

Natürlich schmeckt's!

Makronährstoff

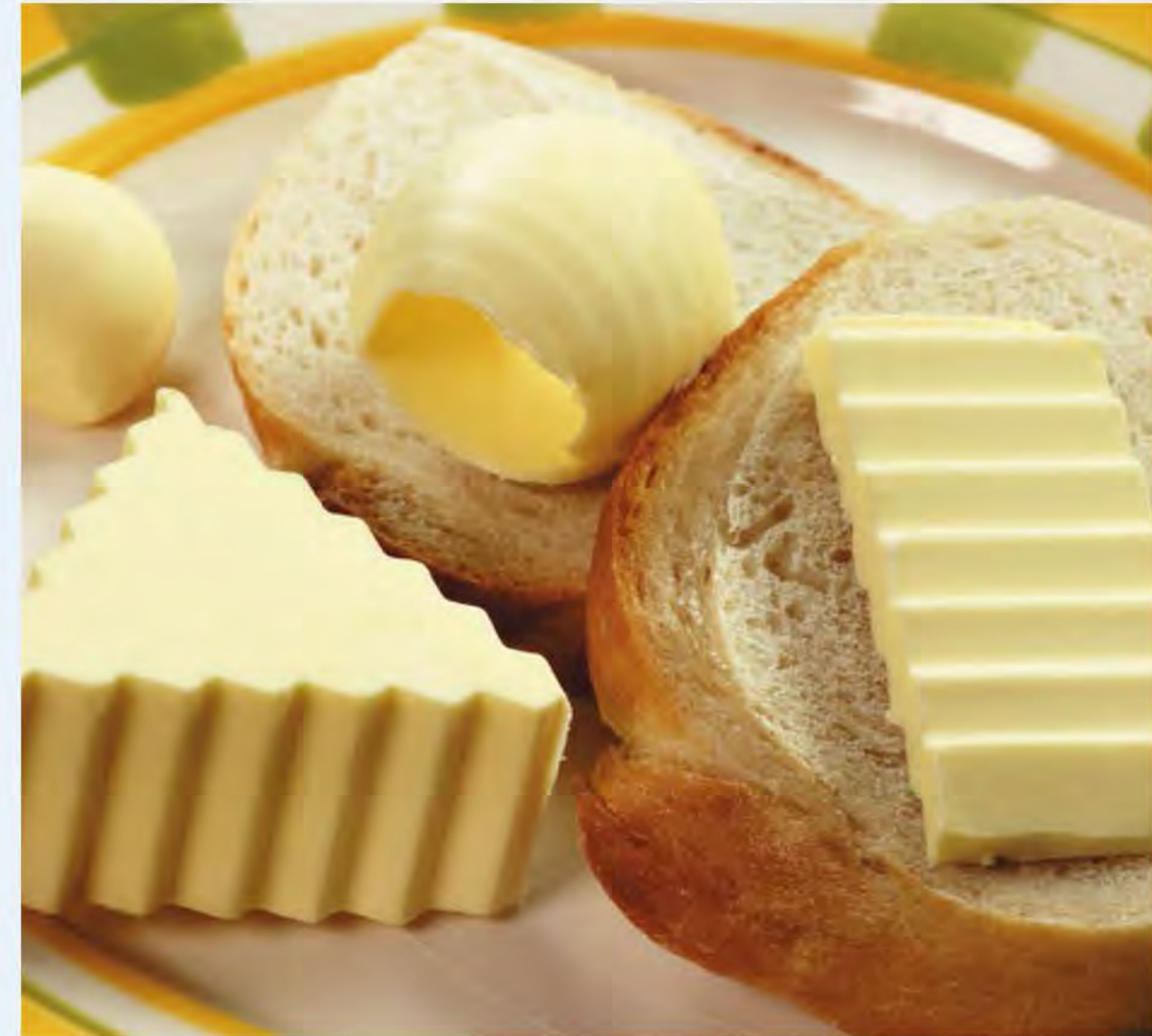
Hauptbestandteile der Nahrung und wesentliches „Baumaterial“ für den Körper - Fette, Proteine und Kohlenhydrate

Natürlich schmeckt's!

Natur auch einzeln, beispielsweise in Früchten, vor und schmecken ebenfalls süß, allerdings mit geringerer Süßkraft als das Disaccharid. Süßgeschmack ist ein Indikator für schnell verfügbare Energie. Als essentieller Energielieferant spielt Zucker heute jedoch eine untergeordnete Rolle. In Lebensmitteln verbessert er unter anderem den Geschmack von Essiggurken oder Ketchup, sorgt für die richtige Konsistenz von allerlei Backwaren oder verlängert die Haltbarkeit von Marmelade.

Fett

Geschmacksvorlieben sind evolutionär nicht nur für Kohlenhydrate („Süßgeschmack“) und Eiweiße („umami-wohlschmeckend“) entstanden, sondern laut aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand auch für den weiteren wichtigen **1 Makronährstoff** Fett. Fettsplattende Enzyme im Speichel (Lipasen) sind in der Lage, Fettsäuren aus Fetten (Triglyceriden) freizusetzen, welche von Sensoren in Sinneszellen unserer Zunge wahrgenommen werden können. Es ist somit das Zusammenspiel von Geschmackssinn, Geruchssinn und **2 Haptik**, das fetthaltige Speisen so begehrenswert macht.



1 Makronährstoff

2 Haptik

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

11/24

Natürlich schmeckt's!

Makronährstoff

Hauptbestandteile der Nahrung und wesentliches „Baumaterial“ für den Körper - Fette, Proteine und Kohlenhydrate

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

11/24

Natürlich schmeckt's!

Haptik

Lehre vom Tastsinn, „wie fühlt sich etwas an“

Natürlich schmeckt's!

Glutamat - so natürlich wie nur möglich

Glutamat/Glutaminsäure ist ein essentieller Baustein von Eiweißen pflanzlichen und tierischen Ursprungs und ist daher nicht nur natürlicher Bestandteil vieler Lebensmittel, sondern wird sogar vom menschlichen Körper selbst produziert. Dieser Naturstoff vermittelt u. a. den Geschmackseindruck „umami“ und ist für den Wohlgeschmack von Käse, Fleisch und Tomaten mitverantwortlich.

Schweineschnitzel, Parmesan und Sojabrot gehören mit 5-7 g pro 100 g zu den Spitzenreitern unter den Glutamat-haltigen Lebensmitteln. Wissenschaft und Gesundheitsorganisationen sind sich einig: Glutamat ist in den Dosen, die man üblicherweise durch Lebensmittel aufnimmt, nicht gesundheitsschädlich. Das gilt auch für industriell gewonnenes reines Glutamat, Hefeextrakt und Tomatenpulver. Sie werden aufgrund ihrer würzenden Eigenschaften gerne in verarbeiteten Lebensmitteln eingesetzt, bei deren Herstellung ein Teil des ursprünglichen Geschmacks- und Aromaprofils durch Koch- und andere Prozesse verloren gegangen sind. In der modernen Lebensmittelindustrie wird Glutamat u. a. genutzt, um den Salzgehalt von Produkten bei gleichbleibendem Geschmack zu verringern.



Natürlich schmeckt's!



Essgeräte und Nahrung aus der Jungsteinzeit

An **1** **olfaktorischen** Rezeptoren und Geschmacksrezeptoren in Nase und Mund finden zunächst nur die ersten und die am stärksten mit dem Bewusstsein verknüpften chemischen Interaktionen mit dem menschlichen Organismus statt. Sie lösen aber bereits **2** **metabolische Prozesse** aus, die für die spätere Verdauung der Nahrung notwendig sind. Im weiteren Verlauf der Zerlegung und Verwertung der Inhaltsstoffe bei der Magen-Darm-Passage kommt es auch außerhalb von Mund und Nase zu Wechselwirkungen mit Rezeptoren. Beispielsweise befinden sich Rezeptoren desselben Typs, der zur Wahrnehmung von Bitterstoffen oder Zuckern geeignet ist, auch in den Atemwegen, im Magen, Darm und auf Immunzellen, wo sie andere metabolische Funktionen erfüllen. Die Naturstoffe der Nahrungsmittel-Signaturen übermitteln also auch andernorts Informationen. Dabei ist in vielen Fällen unbekannt, welche Abläufe dadurch ausgelöst werden und diese Prozesse laufen unbewusst ab.

1 Olfaktorisch

2 Metabolische Prozesse

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

13/24



Olfaktorisch

Geruchs-



Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

13/24

×

Metabolische Prozesse

Vorgänge des Stoffwechsels

Natürlich schmeckt's!

„Gesunde Ernährung“

Der Mensch, ein Allesfresser, ist evolutionär darauf abgestimmt, lebensnotwendige Nährstoffe wie Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße zu erkennen und als angenehm zu empfinden. Der Genuss der wohlschmeckenden Stoffe sicherte das Überleben in einer von Mangel geprägten Umwelt, in der viel Energie zur Beschaffung der Nahrung durch Jagd, Sammeln oder Ackerbau aufgewendet werden musste.

Im Laufe des 19. und 20. Jahrhunderts hat sich die Lebenssituation in vielen Regionen der Welt wesentlich geändert. Industrialisierung, Transport, Pflanzenschutz, Konservierung und Energie zum Kühlen ermöglichten vielen Gesellschaften, Nahrungsmittel mit hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards im Überfluss bereitzustellen. Diese Entwicklung hat zur Folge, dass in Industrienationen hochkalorische Nahrungsmittel jederzeit und überall in nahezu unbegrenzter Menge verfügbar sind, während für ihre Gewinnung kaum körperliche Energie aufgewendet werden muss. Die allermeisten Menschen der „westlichen Welt“ führen ein Leben, das nur indirekt mit den von ihnen konsumierten Nahrungsmitteln zusammenhängt. Das für ihre Beschaffung notwendige Kapital kann durch andere Arbeit erwirtschaftet werden. Da die meisten Sektoren der Arbeitswelt nicht



Fettleibigkeit ist eine Begleiterscheinung des Überangebots an Kalorien

Natürlich schmeckt's!

mehr von körperlicher Arbeit geprägt sind, wird sehr wenig Energie auf diesem Wege umgesetzt. Diese Entwicklung setzt sich im 21. Jahrhundert fort - hier vor dem Hintergrund wichtiger Megatrends wie der Urbanisierung, der Globalisierung und dem Wandel von Industrie- zu Wissensgesellschaften.

Seit Ende des 20. Jahrhunderts werden neben ökologischen zunehmend auch direkte gesundheitliche Gefahren mit dem Wandel der Ernährungssituation in Zusammenhang gebracht. Parallel zur steigenden Verfügbarkeit energiereicher Nahrungsmittel und der Abnahme körperlicher Aktivität nimmt die Häufigkeit von Zivilisationskrankheiten wie Fettleibigkeit, Diabetes oder Bluthochdruck zu. Als Reaktion bemühen sich Menschen immer mehr um Gesundheit und körperlich-seelische Lebensqualität, den Aufbau einer ökologisch und sozial verträglichen Wirtschaft und eine starke Individualisierung. Auch diese Abläufe sind global in den wohlhabenden Schichten ein Megatrend. Sie steigern die Nachfrage an nachhaltig produzierten und „gesunden“ Lebensmitteln. Die Frage, was das eigentlich genau ist, lässt sich aufgrund der komplexen Datenlage nur schwer beantworten. Seitens der Verbraucher setzen sich an vielen Stellen stark vereinfachte oder emotional geprägte Ansichten durch. Es entstehen verschiedene gesellschaftliche,



Verschiedene Lebensmittel tierischer Abstammung werden durch Sojaprodukte nachgeahmt

Natürlich schmeckt's!

Nahrungsmittel-bezogene Strömungen mit bestimmten Vorlieben und Erwartungen: Bio, ‚all natural‘, vegan, gesundheitsfördernd etc. Sie beeinflussen die Produktentwicklungen und Marketingkampagnen der Nahrungsmittelhersteller. Hier kann Wissenschaft dazu beitragen, die gesundheitsbezogenen Aspekte auf eine solide Basis zu stellen. Zu den Risikofaktoren für ernährungsmitbedingte Erkrankungen, für die bereits eine gute Datengrundlage existiert, zählt der übermäßige Konsum von Zucker, Fett und Salz. Generell scheint die Aufnahme von großen Kalorienmengen mit negativen Auswirkungen verknüpft zu sein. Das führt dazu, dass unter gesundheitlichen Aspekten ausgerechnet eine Reduktion jener natürlichen Stoffe wünschenswert ist, die unsere modernen Lebensmittel haltbar machen oder ihnen einen attraktiven Geschmack verleihen. Daher wird mit beträchtlichem Engagement daran gearbeitet, neue Substanzen zu identifizieren. Sie sollen einerseits ein natürliches und gewohntes Geschmacksprofil hervorbringen, andererseits aber nicht mit den negativen Eigenschaften der ursprünglichen Geschmacksgeber behaftet sein. Ein Großteil der Nahrungsmittel, die in Industrieländern konsumiert werden, sind industriell **● verarbeitet**. Dabei kann die Rezeptur so verändert werden, dass unerwünschte durch erwünschte Substanzen ersetzt werden. Die Herausforderung für die forschende Industrie liegt also darin,

geeignete Substanzen zu finden, die beispielsweise mit der menschlichen Geschmackswahrnehmung in der richtigen Weise interagieren. Um z.B. Zucker in Produkten zu ersetzen bzw. dessen Menge auf ein gesundes Maß zu reduzieren, müssen diese Stoffe noch eine Vielzahl anderer Kriterien erfüllen: hohe Aktivität, niedrige Energiefreisetzung, geringste Toxizität, gute Löslichkeit, Farblosigkeit, gute Stabilität in den unterschiedlichsten Lebensmitteln und bei verschiedenen Prozessen (Backen, Kochen etc.) und nicht zuletzt gute Produzierbarkeit zu einem akzeptablen Preis. Die **● Steviolglykoside** sind ein Beispiel für derartige Substanzen. Sie behaupten sich bereits erfolgreich am Markt, auch wenn sie, insbesondere bezüglich des Geschmacksprofils, nicht alle Kriterien erfüllen. Es besteht daher weiterhin ein großer Bedarf an Zuckerersatzstoffen, aber auch an Salzersatz und anderen **1 Geschmacksmodulatoren**. Industriell erwünscht sind vor allem Substanzen aus natürlichen Quellen, da Naturstoffe bei

Verarbeitete Lebensmittel / „Processed Food“

1 Geschmacksmodulatoren

Natürlich schmeckt's!

Verarbeitete Lebensmittel / „Processed Food“

Essiggurke, Marmelade, blanchierter Salat - alle drei Produkte fallen unter den Begriff „verarbeitete Lebensmittel“. Lebensmittelverarbeitung bedeutet, rohe pflanzliche oder tierische Lebensmittel so zu behandeln, dass sie für den Verzehr und die Lagerung geeignet sind. Dazu zählen Prozesse wie Garen, Trocknen, Salzen, Pökeln, Einfrieren, Einkochen, Backen, Pasteurisieren oder Fermentieren.

Die moderne Lebensmitteltechnologie schafft mittels gezielt eingesetzter Verfahren eine komfortable Versorgung mit sicheren, nahrhaften und diversen Nahrungsmitteln. Beispielsweise werden durch Schockgefrieren wichtige Nährstoffe in Gemüse konserviert und durch Verpackung mit sterilisiertem Material unter Schutzgasatmosphäre werden Lebensmittel für längere Zeit haltbar.



Natürlich schmeckt's!

Geschmacksmodulator

Substanz, die einen Eigengeschmack aufweist und/oder die Geschmackswahrnehmung anderer Moleküle beeinflusst

Natürlich schmeckt's!



Auf der Suche nach neuen Nutraceuticals: Screening mit immortalisierten, menschlichen Geschmackszellen.

vielen Verbrauchern mit der Vorstellung von Unbedenklichkeit und Nachhaltigkeit verknüpft sind. Bei der Suche nach geeigneten Substanzen kommen modernste biotechnologische Zellsysteme und speziell zugeschnittene (Natur)-Stoffbibliotheken zum Einsatz.

Die Zunge in der Petrischale

Obwohl die menschliche Zunge das am besten geeignete Detektionssystem für Geschmacksmodulatoren darstellt, können die ersten Schritte auf der Suche nach Alternativen nicht durch menschliche Tester durchgeführt werden. Zum einen verbietet sich das aus toxikologischen Gründen. Zum anderen ist die Probenzahl, die durchmustert werden muss, um einen Entwicklungskandidaten zu identifizieren, sehr groß. Die menschliche Zunge als idealer Detektor, mit dem sich gleichzeitig alle wichtigen geschmacklichen Parameter auslesen lassen, kommt daher erst im späteren Verlauf einer Forschungs- und Entwicklungskampagne zum Einsatz.

Im ersten Schritt wird stattdessen mit verschiedenen **1 hochdurchsatzfähigen** Systemen auf Basis von humanen Zellen gearbei-

Stevia

1

Hochdurchsatzfähige Systeme

Natürlich schmeckt's!

Stevia

„Stevia“ wird in der Nahrungsmittelbranche meist als Überbegriff für Naturstoffe benutzt, welche in der südamerikanischen Pflanze *Stevia rebaudiana* vorkommen. Einige dieser Steviolglykoside haben einen zuckerähnlichen, süßen Geschmack. Die Blätter der Pflanze werden daher schon seit ihrer Entdeckung zum Süßen von Speisen und Getränken eingesetzt. Seit 2011 ist der Einsatz von Steviolglykosiden (Lebensmittelzusatzstoff E960) auch in Europa erlaubt. Inzwischen sind diverse Produkte wie Stevia-Cola und Stevia-Joghurt auf dem Markt. Geschmacklich nachteilig wirkt sich eine charakteristische, bisweilen bittere Lakritz-Note aus. Sie bedingt, dass Steviolglykoside nicht für alle Lebensmittelprodukte geeignet sind. Daher entwickelt die Lebensmittelindustrie verschiedenste Formulierungen von Steviolglykosiden, in denen die

unerwünschte Note verringert ist, und ist auf der Suche nach ganz neuen süßen Naturstoffen.



Natürlich schmeckt's!

Hochdurchsatzfähige Systemen

Systeme, die die Untersuchung einer großen Zahl von Molekülen in kurzen Zeiträumen erlauben

Natürlich schmeckt's!

tet. Bei ihrer Entwicklung wird versucht, die natürlichen Gegebenheiten auf der Zunge möglichst gut nachzustellen. Ein Ansatz dafür ist, Geschmacksrezeptoren an der Oberfläche von menschlichen Nierenzellen funktionell zu **1 exprimieren**, sie mit potentiellen Modulatoren zu versetzen und deren Wechselwirkung zu bestimmen. Die Testsubstanzen können dabei automatisiert in großer Zahl parallel aufgebracht und die Interaktion mit dem Geschmacksrezeptor direkt ausgelesen werden. Dazu dienen z.B. Fluoreszenzänderungen selektiver Farbstoffe für verschiedene biochemische Signale wie Zyklisches Adenosinmonophosphat, Kalzium oder das Membranpotential der Zellen. Über solche zellbasierten Testsysteme ist es möglich, **2 Bibliotheken** mit 100.000 oder mehr Substanzproben nach solchen zu durchmustern, die den entsprechenden Geschmacksrezeptor aktivieren und somit auch auf der menschlichen Zunge den entsprechenden Geschmack auslösen sollten. Diese Testsysteme, bei denen Geschmacksrezeptoren artifiziell auf der Oberfläche von Zellen eines anderen Gewebetyps dargestellt sind, führen zwangsläufig zu einem gewissen Prozentsatz falsch positiver Treffer – man findet also Substanzen, die zwar im Test ein Signal, auf der Zunge aber keine Geschmacksempfindung auslösen können. Das liegt unter anderem daran, dass die Rezeptoren losgelöst von ihrem natürlichen Zellkontext betrachtet

werden. Im natürlichen Kontext kann nach Rezeptoraktivierung eine Vielzahl unterschiedlicher Signalwege beschrieben werden, die in einem stark artifiziellen System womöglich nicht zur Verfügung stehen.

Um die Zuverlässigkeit zu erhöhen und die Zahl falsch positiver Ergebnisse zu senken, wären also Testsysteme wünschenswert, welche die **3 in vivo**-Situation noch realistischer nachstellen. Ein solches Testsystem kann z.B. aus Kulturen primärer menschlicher Geschmackszellen aufgebaut werden. Um die Interaktion einer Testsubstanz mit den Geschmacksrezeptoren zu messen, stehen hier die natürlichen Reaktionen der Zelle zur Verfügung, so dass neue Geschmacksstoffe mit einer besseren Treffsicherheit identifiziert werden können.

1 Exprimieren, Expression

2 Bibliotheken

3 In vivo

Natürlich schmeckt's!

Exprimieren, Expression

Biosynthese von Proteinen anhand der Information eines bestimmten Gens; im weiteren Sinn jede Form, in der ein Gen zum Ausdruck kommt (also zum Beispiel auch im Aussehen eines Organismus)

Mit allen Sinnen – chemische Kommunikation

Natürlich schmeckt's!

18_{/24}

×

Bibliotheken

Sammlungen von Substanzen oder Genen

Natürlich schmeckt's!

In vivo

Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe die Wirkung von Substanzen - also z. B. von Naturstoffen - auf Stoffwechselfvorgänge oder auf die Lebensfähigkeit von Zellen an lebenden Organismen getestet werden kann; die Bandbreite der Modelle reicht von Hefen bis zu Säugetieren

Natürlich schmeckt's!

Ist eine toxikologische Begutachtung erfolgt, kann die Aktivität der Substanzen mit Hilfe der menschlichen Zunge nachvollzogen und alle weiteren geschmacklichen Eigenschaften, wie z.B. Nachgeschmack und zeitlicher Verlauf der geschmacklichen Sensationen, untersucht werden. Bestätigt sich die Aktivität in vivo und zeigt ein Kandidat auch bezüglich seines gesamten (Geschmacks)profils positive Eigenschaften, kann er in einem produktspezifischen Prozess weiterentwickelt werden.

Wissenschaft(f)t gesündere Nahrungsmittel

Nachdem die molekularen Vorgänge der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung teilweise entschlüsselt worden und in hoch spezifische und automatisierte Testsysteme eingeflossen sind, kann es also gelingen, Kandidaten zu finden, mit denen sich die natürlichen Signaturen von Nahrungsmitteln nachstellen lassen. Im Idealfall ist es möglich, den Faktor Genuss von gesundheitlich negativen Auswirkungen der originalen Inhaltsstoffe zu entkoppeln. Viele Verbraucher meinen, dass Substanzen natürlichen Ursprungs positiv und per se gesundheitsfördernd sind. Deshalb spielen Naturstoffe bei der Entwicklung von prozessierten Nahrungsmitteln eine immer bedeutsamere Rolle.

Neben der Herstellung von Nahrung, die auf bestimmte Verbrauchergruppen zugeschnitten ist, kann die Wissenschaft also einen Beitrag dazu leisten, wohlschmeckende, gesündere Nahrungsmittel zu ermöglichen und somit das Auftreten ernährungsbedingter Erkrankungen in modernen Gesellschaften zu reduzieren.

Katja Riedel, Simon Seibert, Robin Back und Michael Krohn

Autoren

Natürlich schmeckt's!

Dr. Katja Riedel

studierte Angewandte Naturwissenschaft an der TU Bergakademie Freiberg. Nach ihrer Promotion am Deutschen Institut für Ernährungsforschung auf dem Gebiet der molekularen Grundlagen der Geschmackswahrnehmung ist sie seit 2011 als Research Scientist und Project Manager bei der BRAIN AG tätig.

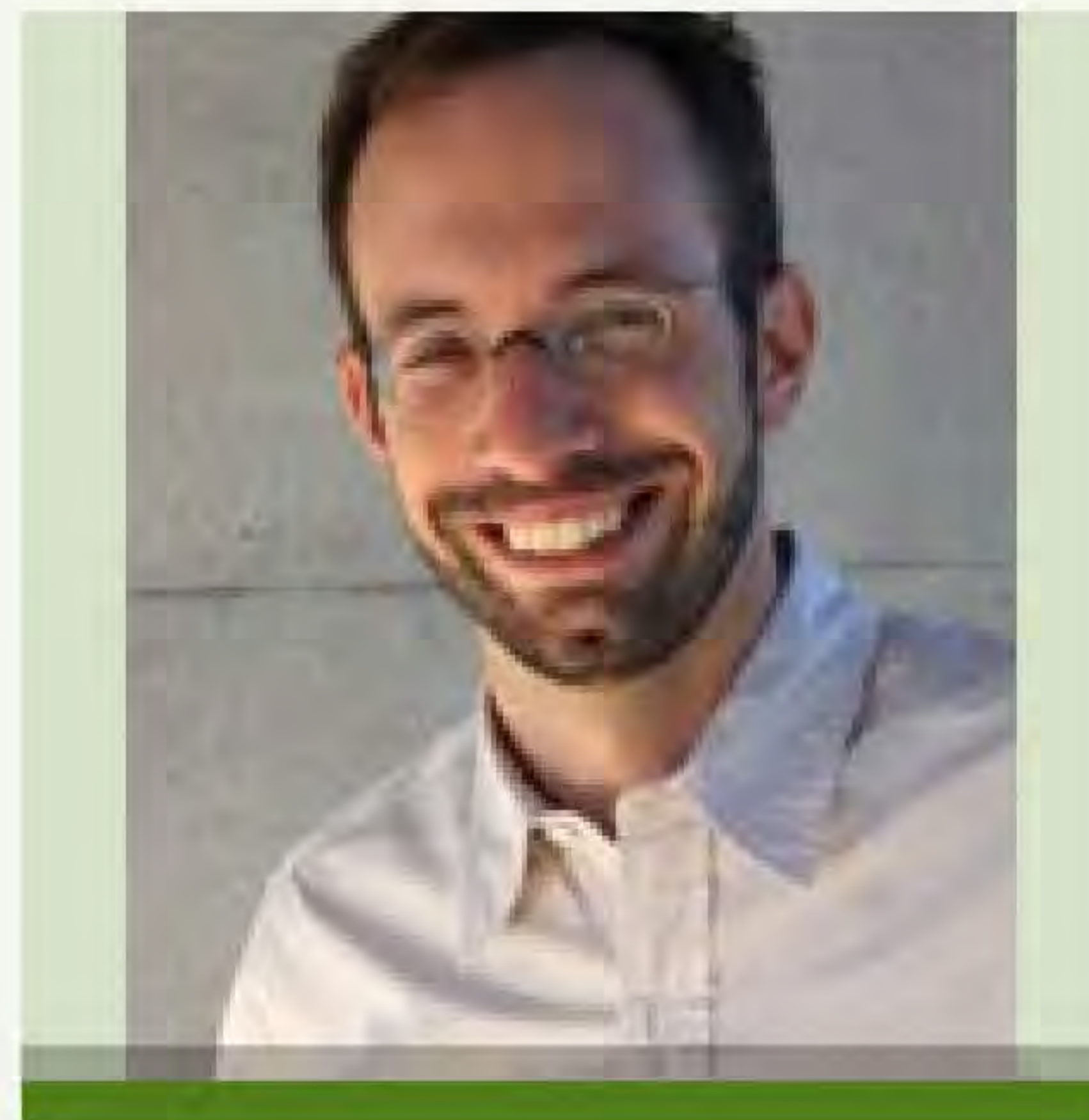


Autoren

Natürlich schmeckt's!

Dr. Simon F. Seibert

studierte Pharmazie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und erhielt im Jahr 2002 seine Approbation zum Apotheker. Er promovierte auf dem Gebiet der Naturstoffanalytik am Institut für Pharmazeutische Biologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und startete seine industrielle Laufbahn als Laborleiter bei der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in der Abteilung Natural Products Research. Seit 2008 ist Herr Seibert als wissenschaftlicher Projektleiter und Plattformleiter Analytik bei der BRAIN Aktiengesellschaft tätig.



Autoren

Natürlich schmeckt's!

Dipl.-Ing. (FH) Robin Back

studierte Biotechnologie an der Hochschule Mannheim. Seit 2004 ist er bei der BRAIN AG im Bereich bioaktiver Wirkstoffentwicklung als Research Engineer und Project Manager tätig.



Autoren

Dr. Michael Krohn

studierte und promovierte am Fachbereich Biologie der Universität Düsseldorf und absolvierte danach eine zweijährige Post-Doc-Phase am Max-Planck Institut für Immunologie in Freiburg. Seit 1997 ist er im Bereich der industriellen Forschung und Entwicklung von bioaktiven Wirkstoffen bei der BRAIN Aktiengesellschaft beschäftigt. Mittlerweile verantwortet er dort seit 2012 als Executive Vice President und Mitglied der Geschäftsleitung den Bereich der industriellen Wirkstoffentwicklung

Natürlich schmeckt's!



Natürlich schmeckt's!

Literatur

Dunkel, A. et al., 2014: Nature's Chemical Signatures in Human Olfaction: A Foodborne Perspective for Future Biotechnology, *Angewandte Chemie*, 53 (28), 7124-7143, DOI: 10.1002/anie.201309508

Müller, K. et al, 2005: The receptors and coding logic for bitter taste, *Nature*, 10;434(7030):225-9.

Lustig, R. H. et al., 2012: Public health: The toxic truth about sugar, *Natur* 482, 27–29, doi:10.1038/482027a



ABENTEUER METAGENOM NICHT-KULTIVIERTE BAKTERIEN - DIE VERSTECKTE VIELFALT



Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Mikroorganismen sind die ältesten zellulären Organismen auf diesem Planeten. Über fast zwei Milliarden Jahre hinweg waren sie die alleinigen Herrscher und konnten sich an eine beispiellose Vielfalt von Lebensräumen anpassen, die von den Eiswüsten der Antarktis bis zu den Temperaturhöhlen der Tiefseevulkane reichen. Die Vielseitigkeit des mikrobiellen Stoffwechsels spiegelt sich auch wider in einer breiten Palette an Arzneimitteln, die in den letzten 50 Jahren ausgehend von **1 Sekundärstoffen** aus Bakterien-Kulturen von Naturstoff-Chemikern entwickelt wurden. Für die Gewinnung neuer Wirkstoffe werden die Mikroorganismen üblicherweise im Labor **2 kultiviert** und Extrakte ihrer Kulturen auf biologische Aktivität hin geprüft. Bei positiven Befunden werden die entsprechenden Bakterien in so genannten Fermentern oder Bioreaktoren im Maßstab von 10 bis 200 Litern angezogen, um ausreichend Biomasse für die Isolierung und Strukturaufklärung der Wirkprinzipien zu erhalten. Auf diese Weise konnte in der Vergangenheit eine Vielzahl an neuen Wirkstoffen aus Bakterien-Kulturen gewonnen werden.



Bakterienkultur im Labor (*Bacillus anthracis*)

Inzwischen zeichnet sich jedoch ab, dass die Strukturvielfalt der Naturstoffe aus den gut kultivierbaren Bakterien begrenzt ist. Der Forschungsaufwand zur Identifizierung neuartiger Wirkstoffe, insbesondere neuer Antibiotika, steigt stetig. Als Ergebnis verlieren immer mehr Pharmaunternehmen das Interesse an bakteriellen Naturstoffen. Das ist alarmierend, denn es gibt zurzeit keine überzeugende Alternative, um den wachsenden Resistenzraten infektiöser Mikroorganismen gegenüber gebräuchlichen Antibiotika zu begegnen.

1 Sekundärstoffe

2 Kultivieren

Die Zukunft hat schon begonnen

2/15

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Sekundärstoffe

Produkte von lebenden Zellen, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus zwar entbehrlich sind, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben vorteilhaft sein können (z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen)

Die Zukunft hat schon begonnen

2/15

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Kultivieren

„Anbau“ von Mikroorganismen im Labor unter definierten Bedingungen. Viele Mikroorganismen sind mit Standardverfahren (noch) nicht kultivierbar, weil sie ganz besondere Bedingungen benötigen oder beispielsweise in der Natur in Symbiose leben

Die Zukunft hat schon begonnen

3/15

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

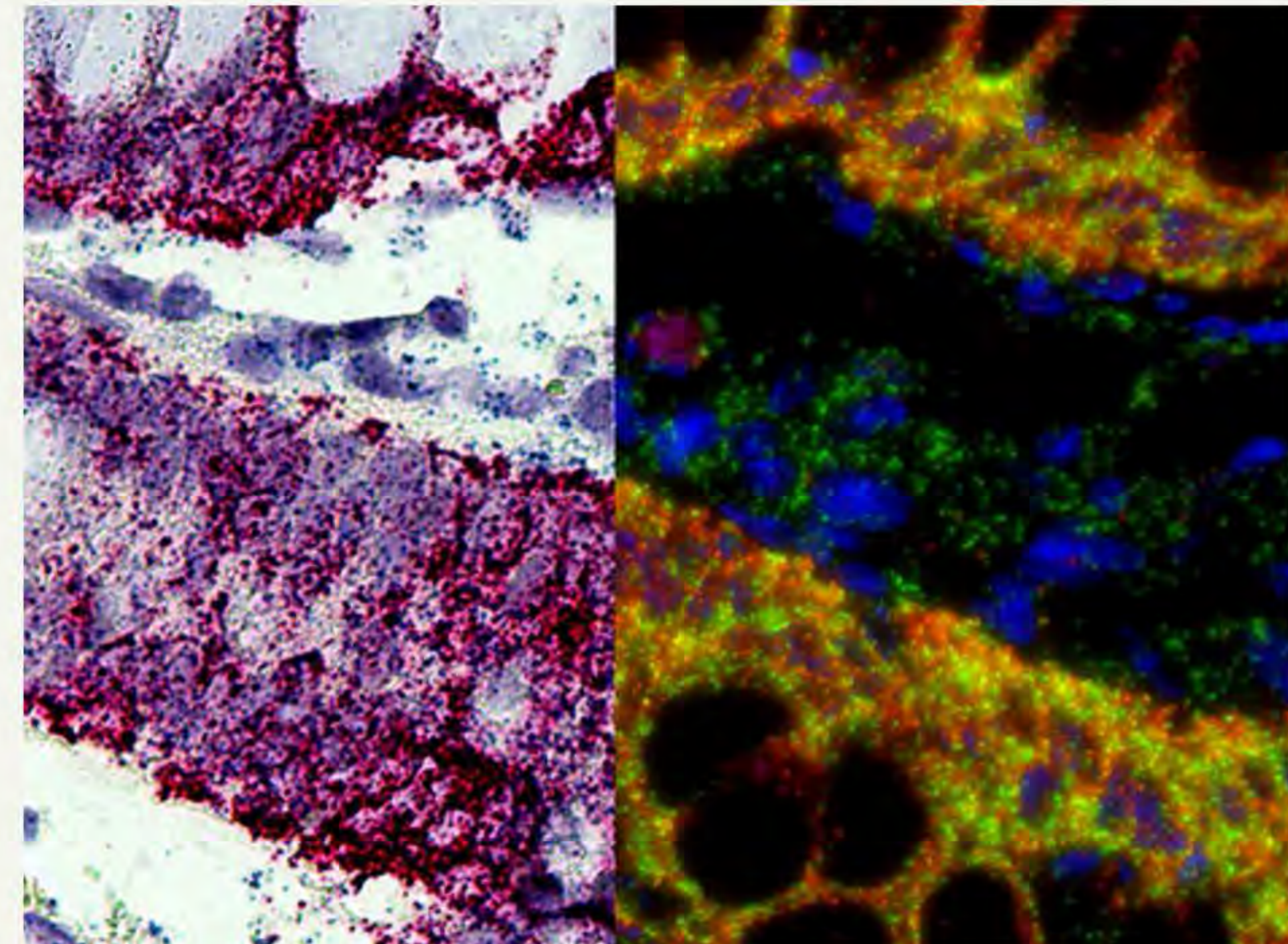


In der scheinbar lebensfeindlichen Antarktis leben Tausende von Bakterien – teilweise sogar in Salzseen unter dem Eis unter extremsten Bedingungen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Den Entwicklungen der letzten 20 Jahre ist es zu verdanken, dass sich unser Bild von Bakterien grundlegend gewandelt hat. Molekulare Methoden wie **1 16S-rRNA-Analyse** und **2 in situ-Hybridisierung** erlaubten es erstmals, Mikroorganismen zu studieren, ohne sie vorher zu kultivieren. Die Arbeiten enthüllten eine völlig unerwartete, spektakuläre Vielfalt. Es wurde schnell deutlich, dass in jedem beliebigen Lebensraum gewaltige Zahlen neuartiger Mikroben zu finden sind, gegen die der Anteil kultivierter Vertreter verschwindend gering ist. Man schätzt, dass in Bodenhabitaten > 99% der mikrobiellen Arten derzeit nicht kultivierbar sind. Damit müssen nicht nur die bislang angenommenen Daten zur Biodiversität, sondern auch unsere Vorstellungen über die mikrobielle Biomasse erheblich korrigiert werden: Untersuchungen von Tiefseebohrkernen führten zu der Erkenntnis, dass Mikroorganismen wahrscheinlich den größten Teil der Biomasse unserer Erde ausmachen.

Angesichts der Tatsache, dass Mikroorganismen unter allen Organismen über den variationsreichsten **3 Metabolismus** verfügen, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass wir möglicherweise den **4 Sekundärstoffwechsel** bislang noch nicht einmal ansatzweise



in situ-Hybridisierung von RNA

1 16S-rRNA-Analyse

3 Metabolismus

2 in situ-Hybridisierung

4 Sekundärstoffwechsel

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

4/15

16S-rRNA-Genanalyse

Eine Methode zur Bestimmung der Verwandtschaftsverhältnisse von Mikroorganismen. Die 16S-rRNA-Gensequenz dient dabei als Verwandtschaftsmarker



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

4/15

X

In situ-Hybridisierung

Bei dieser Methode werden Bakterien mit einer Fluoreszenzmarkierten Sonde hybridisiert und spezifisch und kultivierungsunabhängig in einer Originalprobe sichtbar gemacht

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

4/15

X

Metabolismus

Stoffwechsel, also die Gesamtheit der chemischen Prozesse in einem Lebewesen

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

4/15



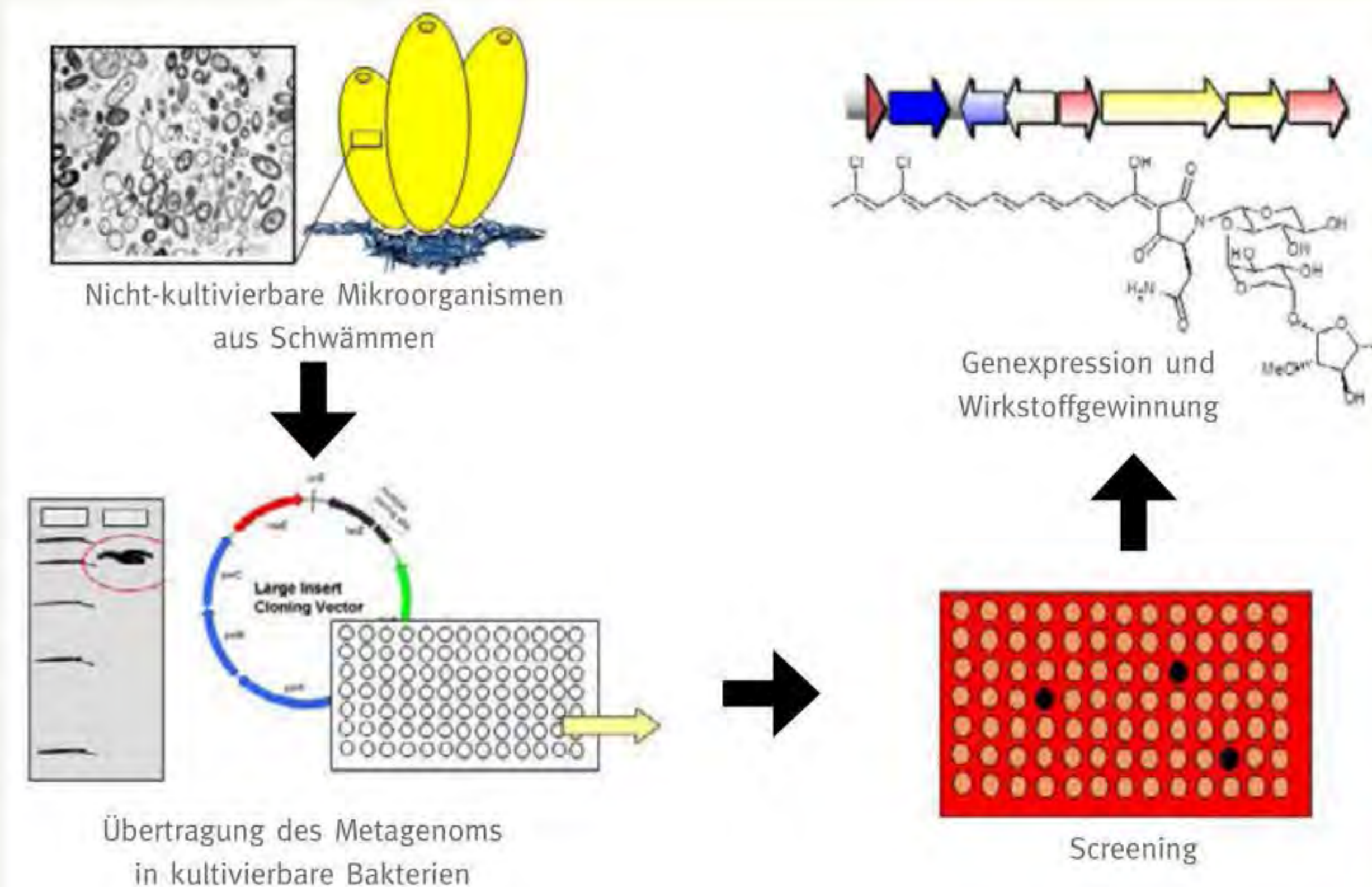
Sekundärstoffwechsel

Synthetische Prozesse, deren Endprodukte, die Sekundärmetabolite, keine direkte Rolle in der Ökonomie der lebenden Zelle haben. Während der Primärmetabolismus in allen lebenden Organismen mehr oder weniger konserviert ist, ist der Sekundärmetabolismus oft limitiert auf niedrigere Lebensformen und dann auch stammspezifisch

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

erforscht haben. Dass bisher nicht kultivierbare Mikroorganismen tatsächlich eine aussichtsreiche Quelle für neuartige Wirkstoffklassen sein können, lässt sich durch eine Reihe von Arzneimittel-Kandidaten untermauern, die aus niederen Tieren wie zum Beispiel marinen Schwämmen und Manteltierchen isoliert wurden; wahrscheinlich sind die eigentlichen Produzenten gar nicht diese Organismen, sondern bakterielle **1 Symbionten**. Die frühere Annahme, dass mit der Erschöpfung des Naturstoff-Reservoirs einiger weniger Mikroorganismen-Gruppen die Bakterien nun „leer-geforscht“ seien, erweist sich damit immer mehr als unbegründet. Das bislang noch nicht abzuschätzende chemische Potenzial zu erschließen ist jedoch nicht einfach, sondern erfordert neuartige kultivierungsunabhängige Techniken, die hier vorgestellt werden sollen.

Grundlage der meisten Strategien dafür ist die Isolierung der Gesamt-DNA des sogenannten **2 Metagenoms** einer Umweltprobe. Diese „Umwelt-DNA“ wird in kultivierbare Bakterien übertragen. Falls die transferierte Erbinformation die Anweisung zum Zusammenbau eines Wirkstoffs enthält, kann der Wirtsorganismus anschließend für die Produktion der Substanz in Bioreaktoren ge-



Die Suche nach Wirkstoffen in nicht-kultivierten Bakterien. Nach Extraktion aus Umweltproben, hier z.B. einem Meeresschwamm, wird die DNA in geeignete Vektoren kloniert und in ein kultivierbares Bakterium übertragen. Anschließend werden entweder Klone mit veränderten Eigenschaften (Farbe, antibiotische Aktivität, usw.) ausgewählt oder über Sequenzanalyse nach spezifischen Genklassen gesucht.

- 1 Symbiose, symbiotisch
- 2 Metagenom

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

5/15

X

Symbiose, symbiotisch

Unter Symbiose versteht man das Zusammenleben verschiedener Organismen, der Symbionten; meistens ist damit die mutualistische Symbiose gemeint, aus der beide Partner einen Nutzen ziehen

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

5/15

Metagenom

Gesamtheit des genetischen Materials von Organismen, die nicht in Kultur gebracht werden können, z.B. aus Erde oder aus anderen mikrobiellen Vergesellschaftungen

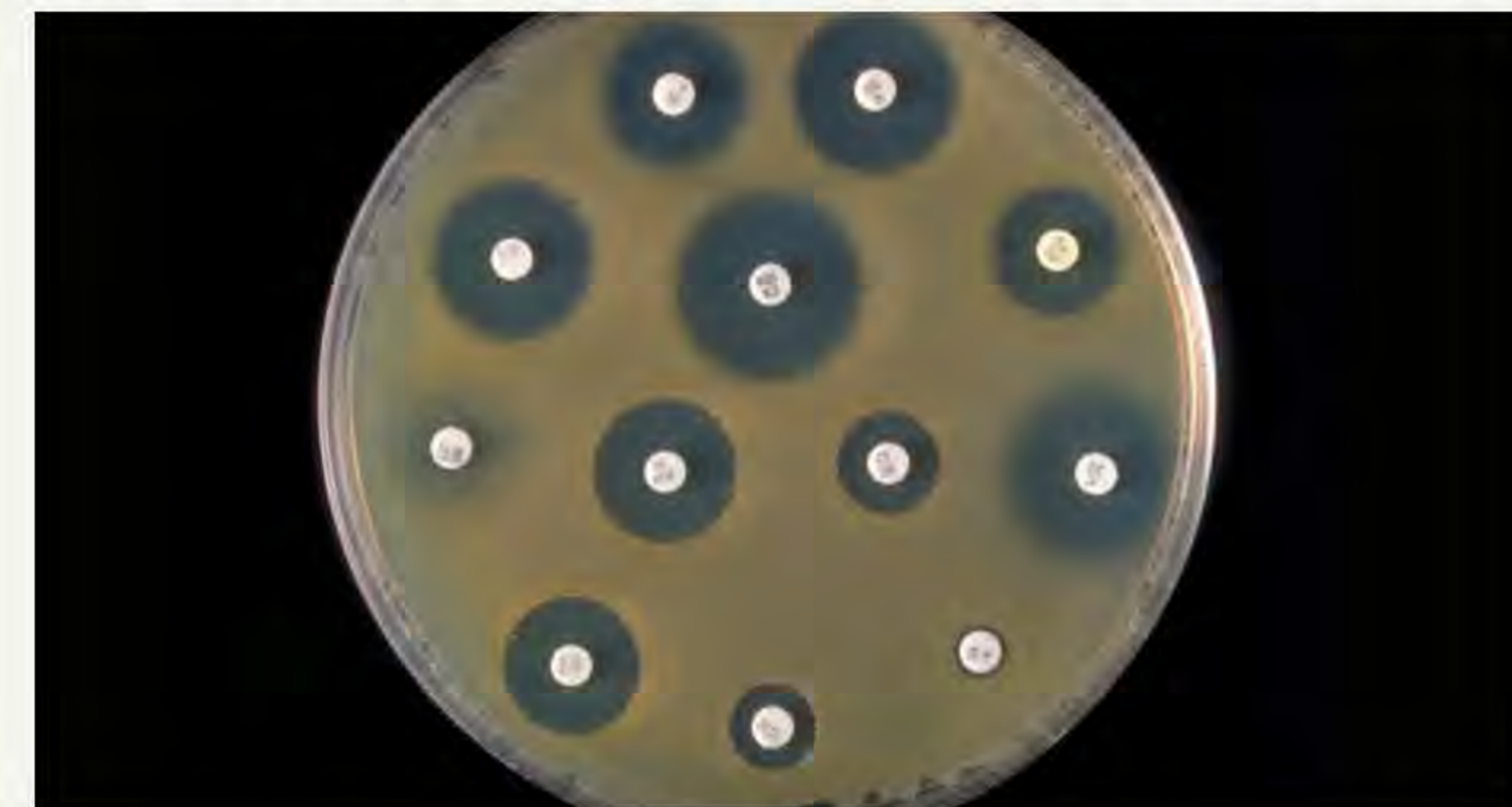


Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

züchtet werden. Allerdings sind die technischen Herausforderungen dieser Strategie gewaltig: Umweltproben enthalten gewöhnlich eine sehr große Anzahl unterschiedlichster Organismen, aus deren Genomen immer nur relativ kurze Abschnitte in das Zielbakterium übertragen werden können. Die gewünschten Wirkstoffgene aufzuspüren, gleicht daher der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen. In der Regel geht man so vor: Zunächst werden **1 Metagenom-Bibliotheken** angelegt, große Sammlungen von **2 Klonen** des Wirtes, die jeweils unterschiedliche Abschnitte des Metagenoms beherbergen. Zur Identifizierung des korrekten Klons können die DNA-Bibliotheken anschließend unterschiedlichen Auswahlverfahren oder Screenings unterzogen werden.

Über **3 funktionsbasierte Screenings** können zum Beispiel neue Antibiotika gefunden werden: Wenn ein Klon mit Hilfe der eingebrachten Fremd-DNA eine antibakterielle Substanz produziert, so bilden sich um diesen Klon Wachstumshemmhöfe, wenn er auf ein Medium gesetzt wird, in das ein bakterieller Testkeim eingesät wurde. Auf diese Weise konnten schon mehrere neue Naturstoffe isoliert werden; allerdings müssen für eine erfolgreiche Anwendung als Routinemethode noch eine Reihe von Problemen aus dem Weg geräumt

werden. So enthalten die Metagenom-Bibliotheken gewöhnlich nur eine geringe Anzahl positiver Klone. Auch sind die bisher isolierten Substanzen strukturell einfach aufgebaut, da sie nur in sehr kurzen Biosynthese-Sequenzen gebildet werden. Eine der Ursachen dafür



In dem ansonsten durchgehenden Bakterienrasen bilden sich rund um die Antibiotika-Proben je nach Wirksamkeit klare Hemmhöfe.

- 1 Metagenom-Bibliotheken
- 2 Klon
- 3 funktionsbasiertes Screening

Die Zukunft hat schon begonnen

6/15

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Metagenom-Bank / Metagenom-Bibliothek

Sammlung von Klonen, die verschiedene Abschnitte eines Metagenoms als Fremd-DNA tragen



Die Zukunft hat schon begonnen

6/15

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Klon

Durch ungeschlechtliche Vermehrung entstandene und somit genetisch identische Nachkommenschaft eines einzelnen Individuums

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

6/15

Funktionsbasiertes Screening:

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach biologischen Aktivitäten und anderen Eigenschaften.



Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

ist, dass bisher hauptsächlich *E. coli* als **1 Expressionswirt** verwendet wurde. *E. coli* ist zwar von allen Bakterien molekularbiologisch am besten charakterisiert und gentechnisch am leichtesten zu handhaben; für die Biosynthese von pharmakologisch wichtigen Substanzklassen wie zum Beispiel **2 Polyketiden** und **3 nicht-ribosomalen Peptiden** ist er aber ungeeignet. Dieser Nachteil kann in einigen Fällen durch die Wahl zusätzlicher Expressionswirte aus unterschiedlichen **4 taxonomischen** Gruppen gelöst werden. Weiterhin ist die maximale Größe der Umwelt-DNA-Fragmente bisher auf ca. 80 **5 KB** beschränkt. **6 Biosynthese-Gencluster** für strukturell hochkomplexe Wirkstoffe sind jedoch häufig größer. Sie können gegenwärtig noch nicht vollständig funktionell **7 exprimiert** werden. Die Entwicklung neuartiger Verfahren zur Isolierung, Klonierung und stabilen Expression hochmolekularer Umwelt-DNA ist daher eine wichtige Aufgabe, die mit Hilfe innovativer molekularbiologischer Ansätze gelöst werden muss.

Der Großteil bakterieller Wirkstoffe wird von nur wenigen unterschiedlichen Enzymfamilien erzeugt. Beispiele für solche Enzyme sind Polyketidsynthasen, die zu Naturstoffen wie Erythromycin, Avermectin oder Doxorubicin führen, und nicht-ribosomale Pep-

tidsynthetasen, mit deren Hilfe **8 β -Lactam-Antibiotika**, Vancomycin oder Bleomycin gebildet werden. In **9 sequenzbasierten Screenings** von Metagenom-Bibliotheken wird deshalb nach Bausteinsequenzen gesucht, die den Codes für diese Enzyme ähneln (sogenannte „Sequenzhomologien“). So können gezielt potenzielle Wirkstoff-Gene isoliert werden. Besonders vielversprechend ist dieser Ansatz bei metagenomischer DNA aus wirbellosen Tieren, da diese häufig mit einer Vielzahl an Bakterien assoziiert leben. Beispielsweise können bei Meeresschwämmen bis zu 40% der Biomasse aus Mikroorganismen bestehen. Daher können diese Tiere

- 1 Expressionswirt
- 2 Polyketide
- 3 Nicht-ribosomale Peptide
- 4 taxonomisch / Taxonomie
- 5 KB (Kilobasen)
- 6 Biosynthese-Gencluster
- 7 Expression
- 8 β -Lactam-Antibiotika
- 9 Sequenzbasiertes Screening

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

X

Expressionswirt

Ein kultivierbares Bakterium, das zur Expression von rekombinanten Genen verwendet wird

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

Polyketide

Gruppe von Naturstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Strukturen, die aus einzelnen Bausteinen an Enzymkomplexen aufgebaut werden, die wie „chemische Fertigungsstraßen“ funktionieren



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

Nicht-ribosomale Peptide

Gruppe von Naturstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Strukturen, die außerhalb des Ribosoms zusammengebaut werden und mehr als 20 verschiedene Arten von Aminosäuren enthalten können



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

taxonomisch / Taxonomie

Klassifizierung von Organismen in Gruppen. In der Phylogenetik werden Organismen in den Stammbaum des Lebens eingeordnet, welcher Abstammungen und Verwandtschaftsverhältnisse aller Lebewesen abbildet



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

X

KB (Kilobasen)

Einheit zur Beschreibung der Größe von DNA

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

Biosynthese-Gencluster

Gruppe von benachbarten Genen, die für die an der Synthese eines Naturstoffes beteiligten Proteine codieren



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

Expression

Biosynthese von Proteinen anhand der Information eines bestimmten Gens; im weiteren Sinn jede Form, in der ein Gen zum Ausdruck kommt (also zum Beispiel auch im Aussehen eines Organismus)



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

β -Lactam-Antibiotika

Verbindungs-kategorie mit charakteristischem Strukturelement,
die die Bakterienzellwandbildung inhibieren



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

7 /15

Sequenzbasiertes Screening

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach bestimmten Gensequenzen



Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

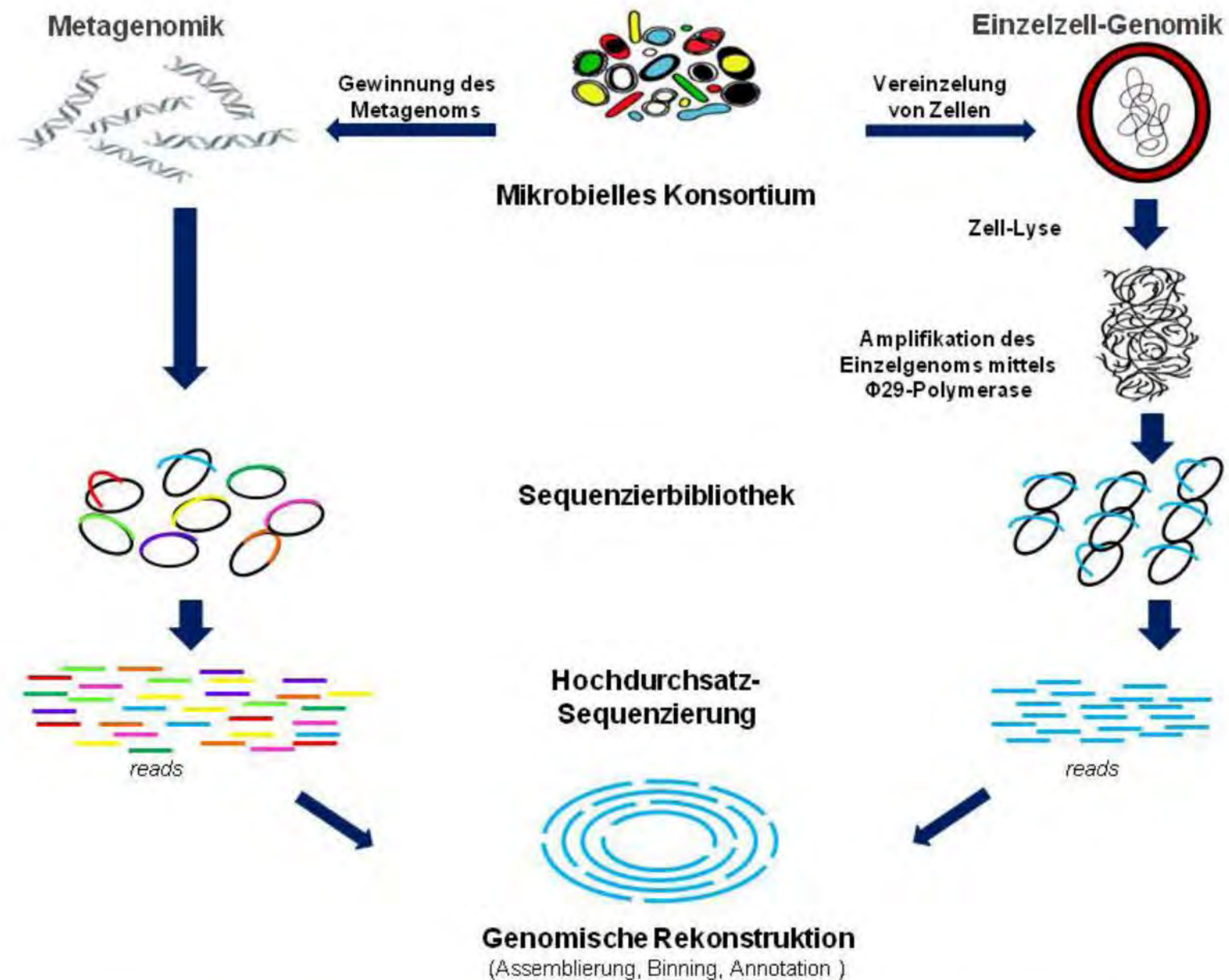
auch als „mikrobielle Fermenter“ betrachtet werden, deren genetisches und biotechnologisches Potenzial außerordentlich hoch ist. Insbesondere aus wirbellosen marinen Tieren sind schon eine Reihe viel versprechender, hoch komplexer Wirkstoffe isoliert worden. Sie kämen als Kandidaten für eine klinische Entwicklung in Frage, falls denn genügend Substanz-Mengen verfügbar wären. Wenn, wie in vielen Fällen vermutet, die tatsächlichen Produzenten der Zielsubstanzen bislang nicht kultivierbare Bakterien sind, könnten die Biosynthese-Gene gezielt kloniert und in einem kultivierbaren Bakterium exprimiert werden. Dann könnten die Wirkstoffe in praktisch unbegrenzten Mengen im Bioreaktor hergestellt werden. Damit sind Lösungen für eine ökologisch nachhaltige Produktion in greifbare Nähe gerückt, denn bislang gibt es kaum Beispiele, wie aus Tieren isolierte Wirkstoffe ohne Schäden für die Umwelt in größeren Mengen zugänglich gemacht werden können - es sei denn durch chemische Synthese. Dieser Ausweg kommt für hoch komplexe Wirkstoffe unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten aber nicht in Betracht.

In den letzten Jahren hat sich die Einzelzell-Genomik als neue Technik durchgesetzt. Die Einzelzell-Genomik liefert neue, umfas-



Penicillin, ein Naturstoff, der von Schimmelpilzen produziert wird. Alexander Fleming entdeckte das Penicillin, einen Naturstoff, der von Schimmelpilzen produziert wird. Es eröffnete den Siegeszug der Antibiotika.

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt



Metagenomik- und Einzelzellgenomik-basierte Ansätze helfen bei der Entschlüsselung von Funktionen in den Genomen bisher unbekannter Mikroorganismen. Diese Vorgehensweise ist besonders aussagekräftig für die sogenannten „candidatus Phyla“, für die es bisher keine kultivierbaren Vertreter gibt.

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

sende Einblicke in das genomische Repertoire einzelner Bakterien. Sie ermöglicht zum ersten Mal, aus dem genomischen Code die bakterielle Verwandtschaftszugehörigkeit abzuleiten. Gerade in hochkomplexen mikrobiellen Gemeinschaften wie im menschlichen Darm oder in marinen Schwämmen war dies mit herkömmlichen molekularen Methoden bisher nicht möglich. Der erste methodische Schritt besteht in einer möglichst sauberen Vereinzelung von Zellen z.B. durch **1 Durchflusszytometrie** („fluorescence activated cell sorting“, FACS). Bei der folgenden enzymatischen **2 Zell-Lyse** wird das genomische Material freigesetzt. Mittels der „multiple displacement amplification“ (MDA)-Reaktion wird die genomische DNA milliardenfach vervielfältigt und steht anschließend für Hochdurchsatz-Sequenzierungen zur Verfügung. So kann mit der Einzelzell-Genomik die exakte genomische Information aus einer einzelnen Bakterienzelle erfasst werden. Das Bakterium wird sozusagen zum Individuum. Die Einzelzell-Genomik wird viele Teilbereiche der Mikrobiologie wie z.B. auch die Infektionsbiologie und Epidemiologie bereichern.

Ein Durchbruch, der viele Forschungsbereiche und auch die mikrobielle Genomforschung in den letzten Jahren maßgeblich verändert hat, ist die Hochdurchsatz-Sequenzierung („next generation se-

quencing“). Diese Methode beruht auf der parallelen Sequenzierung von Millionen DNA-Fragmenten in einem einzigen Sequenzierlauf. Dank neuer Technologien ist es möglich, die Erbinformation von verschiedenen Bakterien oder von ganzen Metagenomen in kürzester Zeit zu entschlüsseln. Entsprechend ist die Anzahl an sequenzierten **3 prokaryotischen** und **4 eukaryotischen** Genomen sowie Metagenomen in den letzten Jahren exponentiell angestiegen. Weil die Bioinformatik Auswertungsprogramme und Algorithmen weiterentwickelt hat, wurde zudem die Benutzerfreundlichkeit stetig verbessert. Das Spektrum an möglichen Anwendungen hat sich zusätzlich deutlich erweitert. Es umfasst neben der **5 de novo-Sequenzierung** von prokaryotischen und eukaryotischen (Meta-)Genomen auch die Analyse des RNA-Inventars der Zelle **6 ((Meta)-Transkriptom)**, das Methylierungsmuster und

- 1** Durchflusszytometrie
- 2** Zell-Lyse
- 3** Prokaryoten
- 4** Eukaryoten
- 5** de novo-Sequenzierung
- 6** Meta-Transkriptom

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

10/15

Durchflusszytometrie

Methode zur Untersuchung von Zellen, die dabei an einer Messzelle (meist mit einem Laserlicht) vorbeifließen



Die Zukunft hat schon begonnen

10_{/15}

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Zell-Lyse

Auflösung einer Zelle, indem die Zellmembran zerstört wird



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

10/15

X

Prokaryoten

Zelluläre Lebewesen ohne Zellkern

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

10/15

X

Eukaryoten

Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern besitzen

Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

10/15

de novo-Sequenzierung

Die de novo-Sequenzierung ist eine Analysemethode, bei der eine Sequenz, über die noch keine Informationen vorliegen, mit Hilfe der Massenspektrometrie untersucht wird



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

10/15

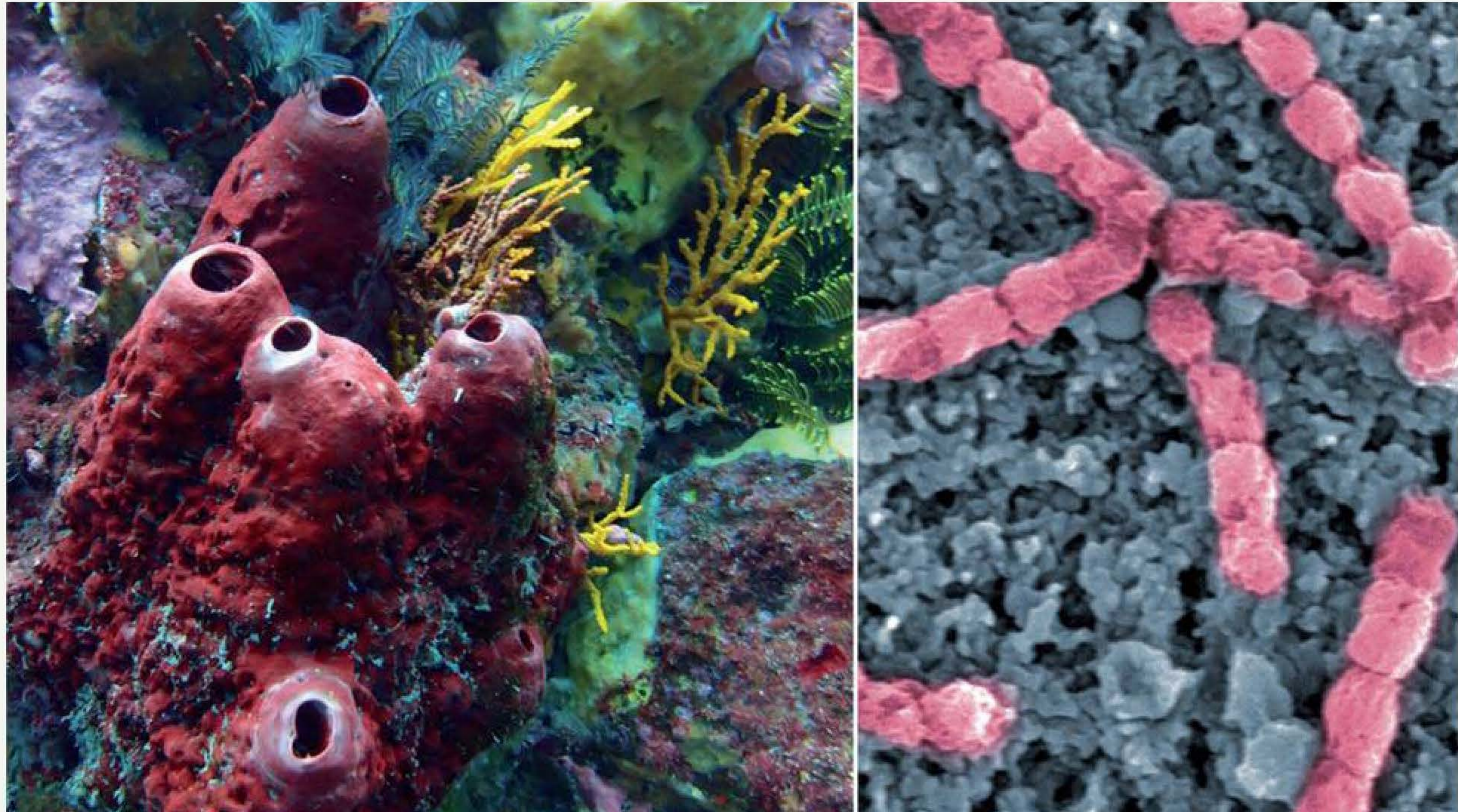
Meta-Transkriptom

Das Transkriptom umfasst die Gesamtheit aller RNA-Moleküle zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle. Das Meta-Transkriptom umfasst dementsprechend die Gesamtheit der RNA einer mikrobiellen Lebensgemeinschaft



Die Zukunft hat schon begonnen

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt



Der Schwamm *Theonella swinhoei* (links) und mit ihm assoziierte mikrobielle Symbionten (rechts, elektronenmikroskopische Aufnahme).



Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

andere Modifikationen der DNA **1 (Methylom/Epigenom)** sowie **2 taxonomische Markeranalysen** zur Abschätzung der mikrobiellen Vielfalt und Funktion.

Neues auf dem Gebiet der marinen Naturstoffforschung hat eine internationale Zusammenarbeit ergeben, die von Professor Jörn Piel von der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich koordiniert wurde. Hier kamen die Metagenomik, Einzelzellen-Genomik sowie neue Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien zum Einsatz. Die Wissenschaftler stellten fest, dass fast alle interessanten Stoffe, die man bisher aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* isoliert hatte, in Wirklichkeit aus einem einzigen mikrobiellen Symbionten stammen. Die „Entotheonella“-Symbionten entpuppten sich als äußerst ergiebige Wirkstoffproduzenten mit einem für Mikroorganismen sehr vielfältigen Erbgut. Der «TSY1» genannte Stamm besitzt mindestens 28 Gen-Sets für verschiedene Wirkstoffe. Jedes Set besteht aus mehreren Genen, die an der Produktion einer Substanz beteiligt sind. Tatsächlich werden alle gut 40 bisher aus dem Theonella-Schwamm isolierten Wirkstoffe von diesem einen Bakterienstamm produziert. Andere Stämme enthielten jedoch andere Gen-Sets. Es ist zu erwarten, dass diese noch unbekannte und interessante Moleküle produzieren. Weil

das neu entdeckte Bakterium so ungewöhnlich ist, konnten es die Forscher in der gängigen Systematik keiner bekannten Gruppe zuordnen. Sie schlagen darum einen neuen Phylum (Bakterienstamm) vor, welches sie Tectomicrobia nennen (aus dem Lateinischen „verstecken, schützen“. Der Name wurde gewählt, da die Bakterien bisher nicht kultivierbar und somit „gut versteckt“ sind, und da sie die Wirtsschwämme mit ihren vielen Inhaltsstoffen vermutlich vor Fischen und anderen Frassfeinden schützen.

Die Weiterentwicklung von neuen Methoden und die Etablierung neuartiger Systeme für die Routine-Expression von Genen aus exotischen Bakterien-Gruppen werden es in Zukunft ermöglichen, das bislang noch versteckte Potenzial zur Synthese von neuen Wirkstoffen aus der nahezu unerschlossenen Organismenvielfalt unseres Planeten zu nutzen.

Ute Hentschel Humeida und Jörn Piel

1 Methylom / Epigenom

2 Taxonomische
Markeranalyse

Die Zukunft hat schon begonnen

12_{/15}

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Methylom / Epigenom

Dass Zellen mit gleichem Genom sich unterschiedlich entwickeln (z.B. in Knochen oder Haut oder Muskeln), liegt daran, dass die DNA in unterschiedlicher Weise modifiziert wird (zum Teil durch Methylierung, aber auch durch unterschiedliche Faltung). Die Gesamtheit der Methylierungsmuster nennt man Methylom, die Gesamtheit der Modifikationen Epigenom

Die Zukunft hat schon begonnen

12_{/15}

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Taxonomische Markeranalyse

Marker sind bekannte kurze Genabschnitte; anhand ihres Vorhandenseins lassen sich Organismen bestimmten Gruppen zuordnen

Die Zukunft hat schon begonnen

Autoren

Prof. Dr. Ute Hentschel Humeida

studierte Biologie an der Universität Hannover und Meeresbiologie an der Scripps Institution of Oceanography in La Jolla/Kalifornien, wo sie 1994 promovierte. Nach einem Post-Doc-Aufenthalt an der University of California in Santa Barbara übernahm sie 1998 die Leitung einer Arbeitsgruppe am Institut für Molekulare Infektionsbiologie an der Universität Würzburg. 2004 habilitierte sie sich und wurde Nachwuchsgruppenleiterin am Institut für Molekulare Infektionsbiologie an der Universität Würzburg. Ab 2008 war sie Professorin für Chemische Ökologie am Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften der Universität Würzburg. Seit Sommer 2015 ist sie Professorin für Marine Mikrobiologie am GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung in Kiel.

Abenteuer im Metagenom



13_{/15}

Die Zukunft hat schon begonnen

Autoren

Prof. Dr. Jörn Piel

promovierte 1998 an der Universität Bonn in Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Boland. Nach einem Post-Doc-Aufenthalt an der Universität of Washington, Seattle, wurde er 1999 Nachwuchsgruppenleiter am MPI für Chemische Ökologie in Jena. 2004 habilitierte er sich an der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Fach Organische Chemie und übernahm im gleichen Jahr eine Professur für Biologische und Organische Chemie an der Universität Bonn. Seit 2012 ist er Professor für Mikrobiologie an der ETH Zürich. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehören biologisch aktive Naturstoffe sowie die chemische Ökologie nichtkultivierter Bakterien und mariner Organismen, die auf genetischer, enzymatischer und chemischer Ebene studiert werden.

Abenteurer im Metagenom



14/15

Die Zukunft hat schon begonnen

15^{/15}

Nicht-kultivierte Bakterien – Die versteckte Vielfalt

Weiterführende Literatur

Piel J: Approaches to capturing and designing biologically active small molecules produced by uncultured microbes (2011) *Annu. Rev. Microbiol.* 65: 431-453

Wilson MC, Mori T, Rückert C, Uria AR, Helf MJ, Takada K, Gernert C, Steffens UA, Heycke N, Schmitt S, Rinke C, Helfrich EJ, Brachmann AO, Gurgui C, Wakimoto T, Kracht M, Crüsemann M, Hentschel U, Abe I, Matsunaga S, Kalinowski J, Takeyama H, Piel J (2014)

An environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire. *Nature* 506(7486): 58-62

Freeman MF, Gurgui C, Helf MJ, Morinaka BI, Uria AR, Oldham NJ, Sahl H-G, Matsunaga S, Piel J (2012) Metagenome mining reveals polytheonamides as modified ribosomal peptides, *Science* 338(6105): 387-390

Kamke J, Bayer K, Woyke T, Hentschel U (2012) Exploring symbioses by single-cell genomics. *Biol Bull* 223(1): 30-43

Hentschel U, Piel J, Degnan SM, Taylor MW (2012) Genomic insights into the marine sponge microbiome. *Nature Reviews Microbiolog* 10(9): 641-654

MOLEKULARES LEGO IN BODENBAKTERIEN - AUF DEM WEG ZU NEUEN WIRKSTOFFEN



Die Zukunft hat schon begonnen

2/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Antibiotika (pl.)

Verbindungen, meist mikrobiellen Ursprungs, die in der Lage sind, Bakterien abzutöten (bakterizid) oder deren Vermehrung zu verhindern (bakteriostatisch)



Die Zukunft hat schon begonnen

2/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Actinomyceten

Gram-positive, oft filamentöse (fädige) Bakterien, die ein Mycel ähnlich dem der Pilze bilden. Sie stellen einen wesentlichen Bestandteil der Bodenmikroflora dar und besitzen herausragende Eigenschaften im Hinblick auf die Bildung von biologisch aktiven Naturstoffen

Die Zukunft hat schon begonnen

2/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Mycel

Hyphen sind fadenförmige mikroskopisch kleine Wachstumseinheiten der Pilze; die Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes wird als Mycel bezeichnet



Die Zukunft hat schon begonnen

2/14

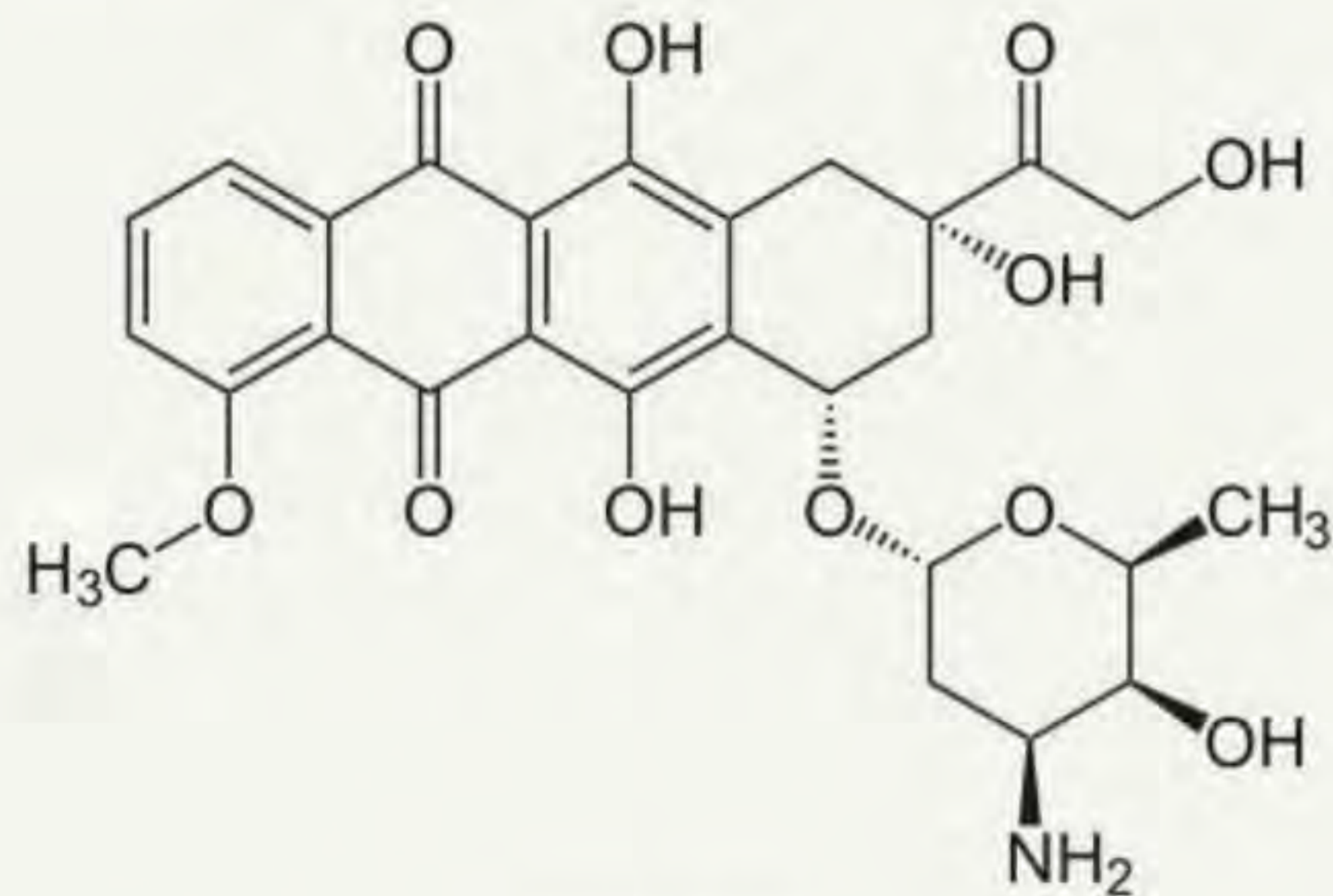
Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Sporen

Entwicklungsstadium von vor allem niederen Lebewesen (z.B. Pilze, Bakterien, Algen, Protozoen, Farne und Moose), das der Vermehrung, Ausbreitung und Überdauerung dient

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

produzieren Actinomyceten auch Stoffe, mit denen Pilz- oder He-
feinfektionen behandelt werden, wie zum Beispiel das Candicidin.
Ein anderer bekannter Wirkstoff aus Actinomyceten ist das Doxorubi-
cin. Es hemmt die Zellteilung und wird daher sehr erfolgreich in
der Krebstherapie eingesetzt.



Doxorubicin

Aus Naturprodukten werden Medikamente

Es erscheint plausibel, dass Mikroorganismen Verbindungen produ-
zieren, die andere Mikroorganismen abtöten, um so ihren Lebens-
raum zu verteidigen. Die Synthese dieser Verbindungen ist über

Millionen von Jahren optimiert worden. Dass sie auch zur Bekämp-
fung von Krankheitserregern beim Menschen eingesetzt werden, ist
relativ neu: Erst in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts
wurden Actinomyceten als Antibiotika-Produzenten entdeckt. Heu-
te stammen etwa zwei Drittel aller von Naturstoffen abgeleiteten
Antibiotika aus diesen Bodenbakterien. Um sich selbst gegen
ihr eigenes Produkt zu schützen, entwickeln Antibiotika-Produ-
zenten **1 Resistenzmechanismen**. Allerdings können diese Me-
chanismen durch **2 horizontalen Gentransfer** auch auf die
3 pathogenen Keime übertragen werden. Dabei wird geneti-
sches Material selbst über Artgrenzen hinweg weitergegeben. Die
Verbreitung der Resistenzmechanismen hat zur Folge, dass die ein-
gesetzten Antibiotika sehr rasch unwirksam werden. Aus diesem
Grund geht die Suche nach neuen Antibiotika stetig weiter. Dazu
kommt, dass die Wirkstoffe, wie sie aus den Bakterien gewonnen

1 Resistenzbildung

2 horizontaler Gentransfer

3 pathogen

Die Zukunft hat schon begonnen

3/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Resistenz, resistant

Erwerb der Widerstandsfähigkeit gegenüber toxischen Stoffen



Die Zukunft hat schon begonnen

3/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Horizontaler Gentransfer

Übertragung von Genen zwischen verschiedenen Organismen
(im Unterschied zum vertikalen Gentransfer von einer Generation auf die nächste)



Die Zukunft hat schon begonnen

3/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Pathogen

krankmachend

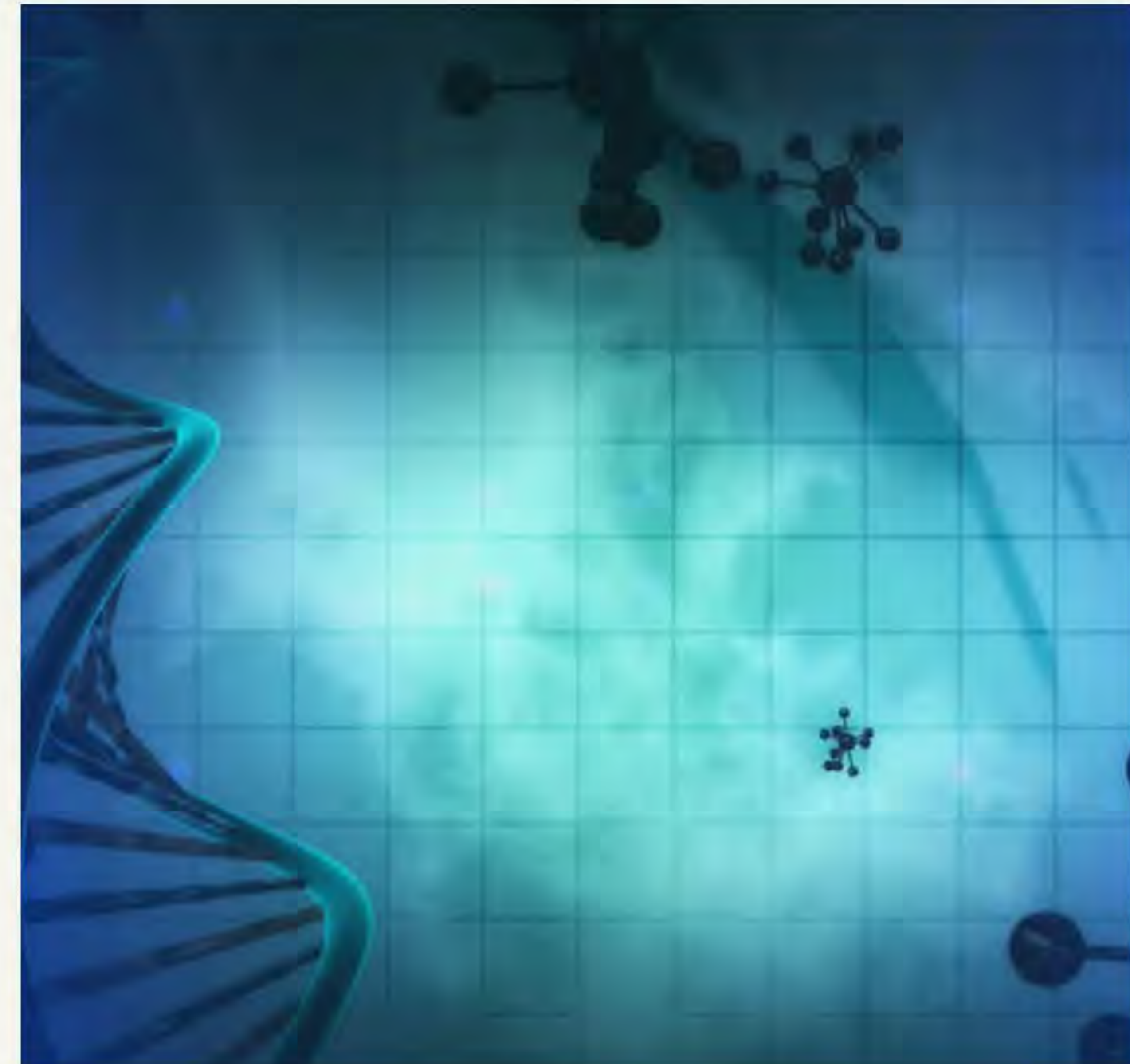


Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

werden, nicht automatisch als Medikamente geeignet sind. Sie können zum Beispiel unerwünschte Nebenwirkungen haben, zu schnell ausgeschieden werden oder nicht löslich genug sein. Daher müssen die Stoffe aus der Natur häufig noch chemisch für den Einsatz als Medikament angepasst werden. Wenn man die zum Teil sehr kompliziert aufgebauten Verbindungen allein über chemisch-

1 synthetische Methoden herstellen würde, wären die Medikamente jedoch um ein Vielfaches teurer und nicht mehr bezahlbar; viele Verbindungen lassen sich auch gar nicht chemisch synthetisieren. Deswegen ist es in den meisten Fällen sinnvoll, den Bakterien die Arbeit zu überlassen. Die Mikroorganismen sind in der Lage, komplexe Strukturen aus ganz einfachen zellulären Bausteinen wie Essigsäure und Zucker aufzubauen. Der Bauplan hierfür ist in ihrer DNA kodiert. Das „DNA-Programm“ legt fest, welche Enzyme gebildet werden, und die Enzyme wiederum bestimmen, wie die einzelnen Bausteine genau aneinandergehängt werden.

Einige dieser Enzyme, wie zum Beispiel die **2 „Nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen“** (NRPS) oder modulare „Typ I **3 Polyketidsynthasen“** (PKS) gehören zu den komplexesten Enzymsystemen der Natur: Sie funktionieren als molekulare Fließbänder, an denen die einzelnen Komponenten der Antibiotika wie in einer Fabrik aus einfachen Bausteinen zusammengefügt werden. Die PKS- oder



1 synthetisch

2 nicht-ribosomale Peptidsynthetasen

3 Polyketidsynthasen

Die Zukunft hat schon begonnen

4/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Synthetisch

Chemisch hergestellt



Die Zukunft hat schon begonnen

4/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Nicht-ribosomale Peptidsynthetasen

Enzyme, die außerhalb des Ribosoms Peptide aus Aminosäuren zusammenbauen. Anders als im Ribosom können dabei mehr als 20 Aminosäuren verwendet werden

Die Zukunft hat schon begonnen

4/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

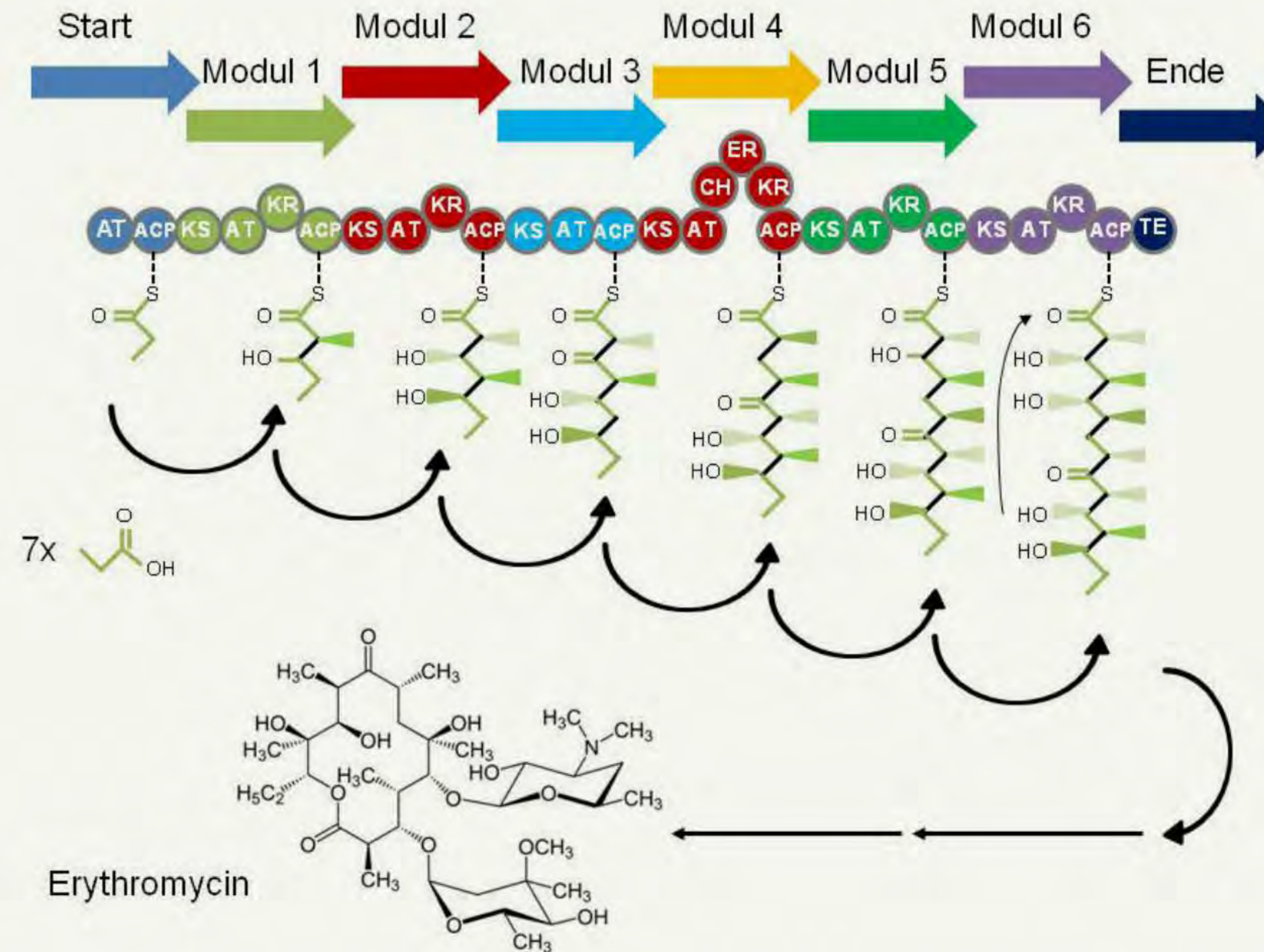
Polyketidsynthesen

Enzymkomplexe, die in Mikroorganismen Polyketide aus einzelnen Bausteinen aufbauen; sie funktionieren wie chemische „Fertigungsstraßen“

Die Zukunft hat schon begonnen

5/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen



Enzyme als molekulare Fließbänder: Bei der Biosynthese vieler Antibiotika spielen modular aufgebaute Enzyme wie z.B. Polyketidsynthasen eine entscheidende Rolle. Wie in einer industriellen Fertigungsstraße katalysieren einzelne Domänen dieser Enzyme den schrittweisen Aufbau der Antibiotika. Die Abbildung zeigt den Polyketid-Biosyntheseweg des Antibiotikums Erythromycin.

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

NRPS-Enzyme besitzen einen modularen Aufbau, bei dem jedes einzelne Modul des Enzyms das Antibiotika-Vorläufermolekül um einen Baustein verlängert. So können alleine über Variationen der Module eine Vielzahl unterschiedlicher Moleküle in der Natur generiert werden.

Gentechnik nach dem Vorbild der Natur

Dem Problem der Resistenzen kann auf zwei Wegen entgegenwirkt werden: Entweder muss nach neuen Antibiotika gesucht werden oder bereits existierende Verbindungen müssen so modifiziert werden, dass sie auch gegen die resistenten Keime wirken.

[Bild 10] Obwohl sich die chemischen Strukturen der Antibiotika stark unterscheiden, sind die Enzyme, die für die Herstellung dieser komplexen Moleküle verantwortlich sind, erstaunlich ähnlich. Diese Beobachtung nutzen die Forscher seit kurzem aus, um in den **1 Genomsequenzen** der Mikroorganismen mit speziellen Computerprogrammen gezielt nach neuen **2 Biosynthesewegen** zu suchen. Diese Technik, die erst durch die Fortschritte in der **3 DNA-Sequenzierung** möglich wurde, wird als **4 „Genome Mining“** bezeichnet. Sie wird heute als Ergänzung zum sehr aufwendigen mikrobiologischen oder chemischen **5 Screening** routinemäßig eingesetzt. Mit Hilfe des Genome Mi-

nings können auf genetischer Ebene nun erstmals auch Biosynthesewege identifiziert werden, deren Produkte bisher noch unentdeckt waren und die daher als **6 „Silent Cluster“** bezeichnet werden. Neben dem Auffinden dieser Cluster ist es mit Hilfe von Programmen wie zum Beispiel „antiSMASH“ in vielen Fällen sogar möglich, alleine aus der DNA-Sequenz die Struktur der synthetisierten Moleküle vorherzusagen. Ein vorrangiges Ziel der Mikrobiologen, Pharmazeuten und Chemiker ist es nun, solche „Silent Cluster“ zu aktivieren und die neu produzierten Antibiotika zu isolieren.

Neue Chancen für die Pharmaforschung

Eine Voraussetzung für die gezielte Optimierung von Wirkstoffen ist ein breites Verständnis der Antibiotikabiosynthesewege. Mittlerweile sind zahlreiche Gene, die an der Bildung von Wirkstoffen beteiligt sind, aus den verschiedensten Bakterienstämmen bekannt. Ein Vergleich dieser Gene ergab, dass im Laufe der Evolution ein

- 1 Genomsequenzen
- 2 Biosynthesewege
- 3 Sequenzierung
- 4 Genome Mining
- 5 Screening
- 6 Silent Cluster

Die Zukunft hat schon begonnen

6^{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

×

Genomsequenzen

Abfolge der Basen der DNA eines Organismus

Die Zukunft hat schon begonnen

6_{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Biosynthesewege

Ein Biosyntheseweg besteht aus verschiedenen Reaktionsschritten, über die aus einfachen Vorstufen wie Kohlendioxid und Wasser z.B. Zucker gebildet wird



Die Zukunft hat schon begonnen

6^{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Sequenzierung

Bestimmung der Reihenfolge der Basen in einem DNA-Strang



Die Zukunft hat schon begonnen

6^{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Screening

Untersuchung einer großen Zahl von Substanzen auf chemische oder biologische Eigenschaften



Die Zukunft hat schon begonnen

6_{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

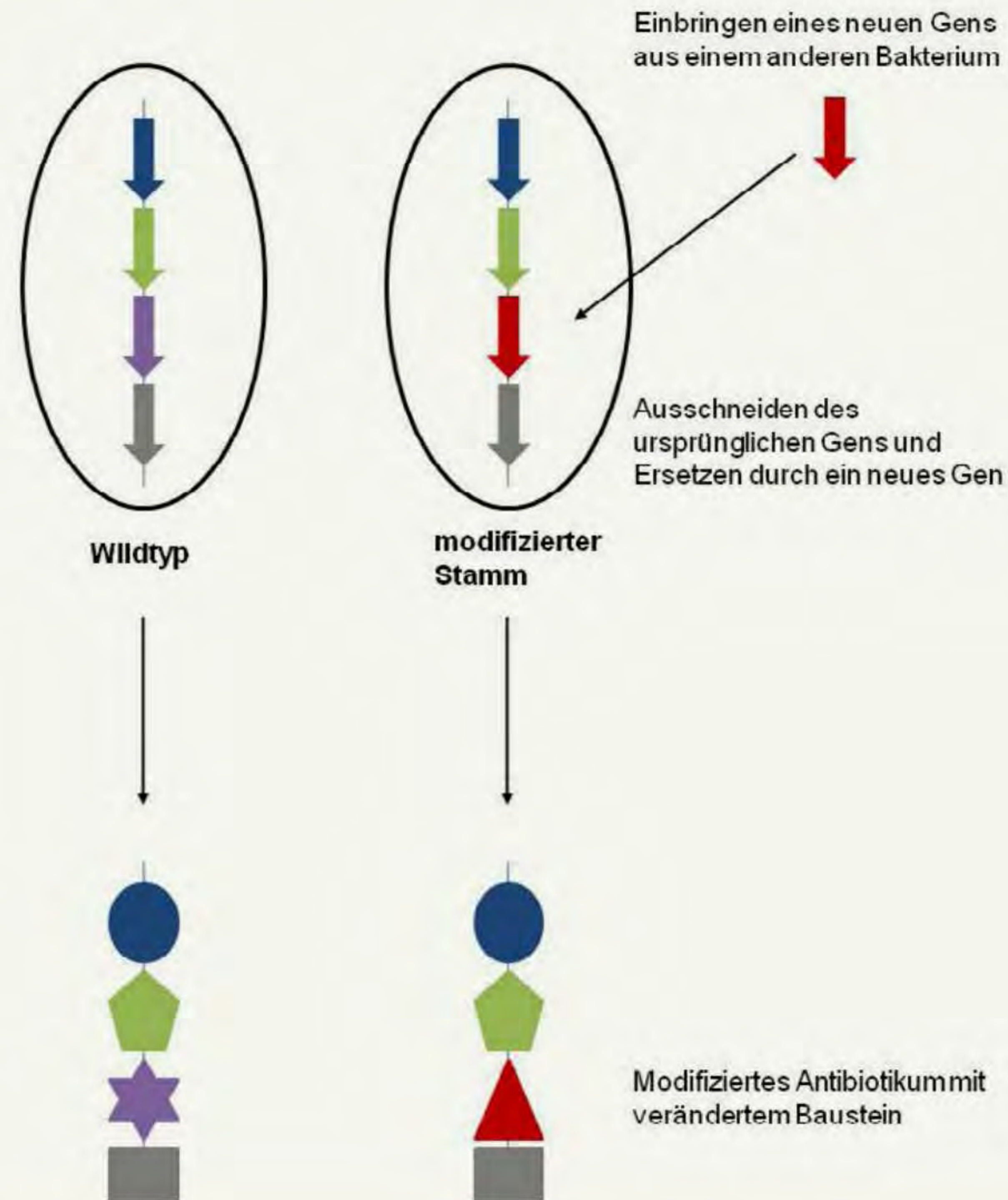
Genome Mining

Gezielte Suche nach Biosynthesewegen in Genomdaten mittels
Computerprogrammen



Die Zukunft hat schon begonnen

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen



Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Austausch von Genen zwischen den Mikroorganismen stattgefunden haben muss. So entstanden immer wieder Bakterien mit neuen Programmen für das Zusammensetzen der molekularen Bausteine. Bakterien, die über einen solchen Gen-Austausch ein neues, besser wirksames Antibiotikum bilden konnten, haben sich dann in ihrem Lebensraum durchgesetzt.

Dieses „natürliche“ Kombinieren verschiedener Gene haben sich Mikrobiologen zum Vorbild gemacht. Mit modernen Methoden der Gentechnik greifen sie in die Baupläne derart ein, dass natürliche Prozesse im Labor imitiert und neue, veränderte Wirkstoffe produziert werden.

Die Strategie wird als **1 Kombinatorische Biosynthese** oder als Synthetische Biologie der Antibiotikaproduktion bezeichnet. Sie hat ihre Bewährungsprobe inzwischen längst bestanden, wie folgende Beispiele eindrucksvoll dokumentieren:

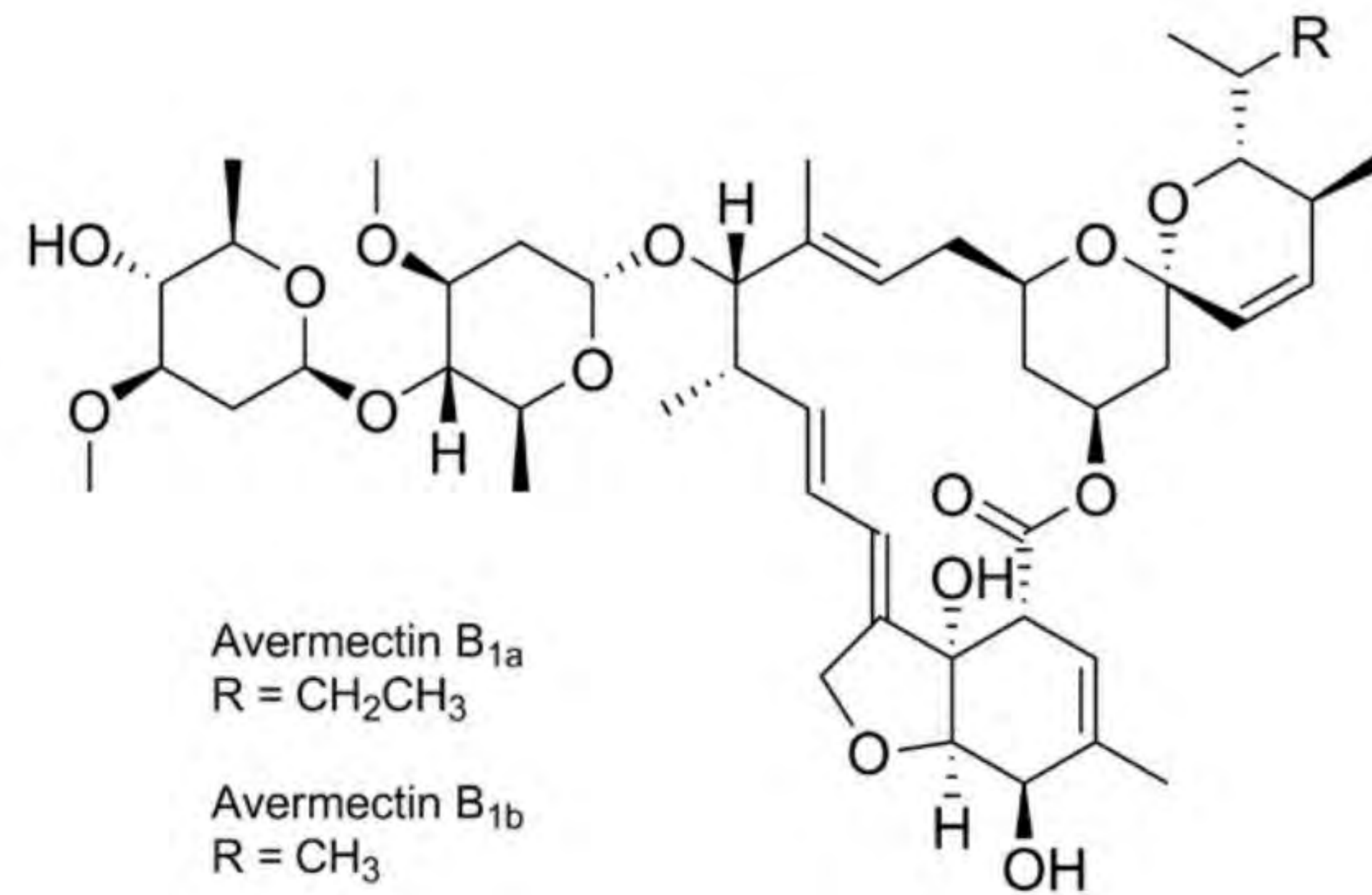
Das Krebsmittel Epirubicin unterscheidet sich von dem natürlich vorkommenden Wirkstoff Doxorubicin nur in einem Zuckerbaustein, weist aber eine über zwanzigfach verstärkte Wirkung gegen Tumorzellen auf. Epirubicin wurde früher sehr aufwendig mittels einer chemisch-synthetischen **2 Derivatisierung** hergestellt. Inzwischen wurden Gene verschiedener Bakterienstämme so kombiniert,

dass eine einzelne Bakterienkultur in der Lage ist, das verbesserte Krebsmittel zu produzieren. Dieser Stamm wird inzwischen auch im industriellen Maßstab zur direkten Herstellung von Epirubicin eingesetzt. Über kombinatorische Biosynthese ist es nicht nur möglich, funktionelle Seitengruppen in komplexen Wirkstoffen zu verändern. Durch gezieltes Engineering der „molekularen Fließbänder“ und das Einbringen von Genen, die für die Herstellung spezifischer nicht-natürlicher Grundbausteine kodieren, ist es z.B. im Falle des Antiparasitenmittels **● Avermectin** gelungen, aus dem natürlichen Avermectin in der Produzentenzelle direkt das pharmakologisch favorisierte Doramectin herzustellen. Im Falle des Lipopeptids Daptomycin, das als Notfallantibiotikum gegen methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) eingesetzt wird, konnten

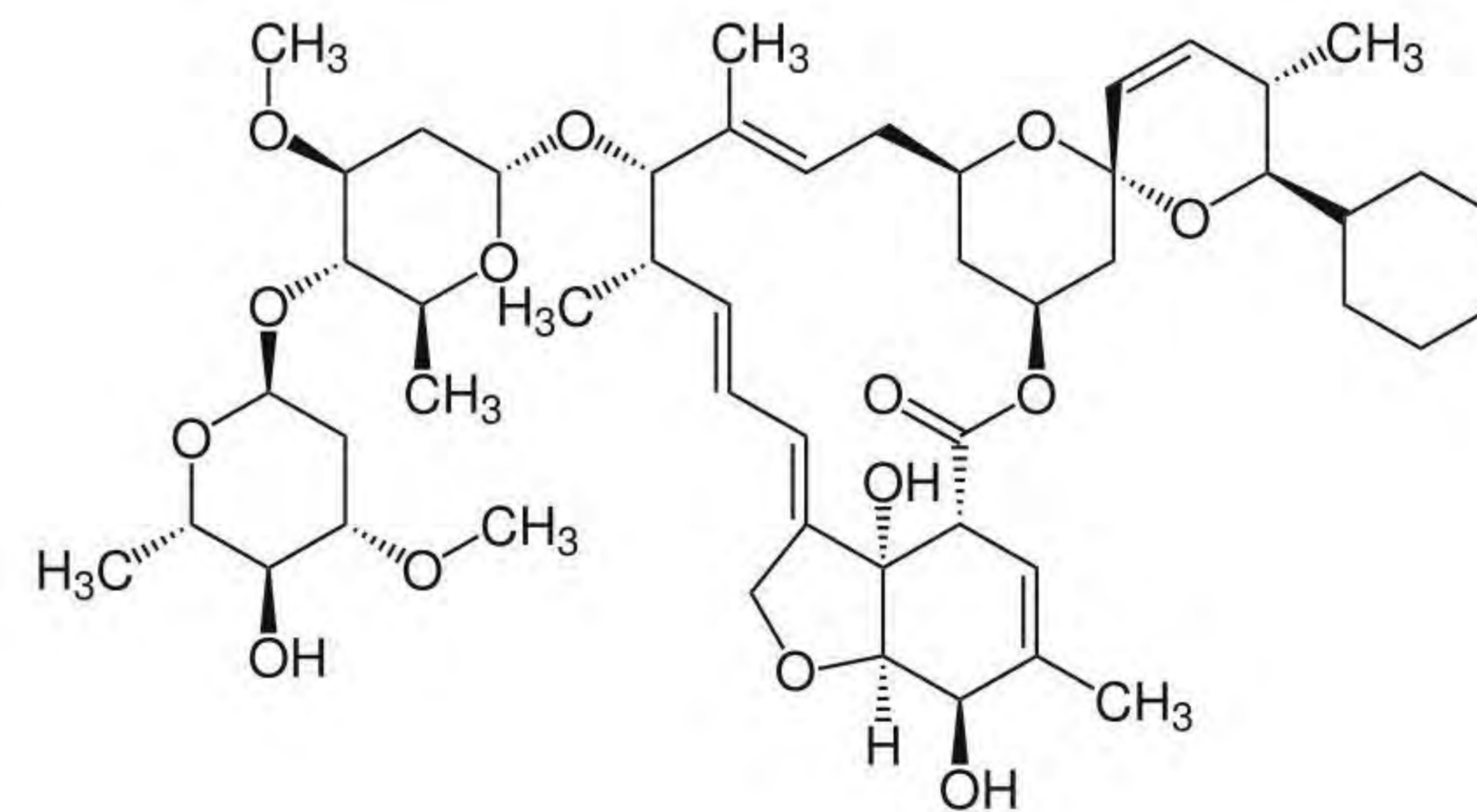


Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Avermectin



Doramectin



Von Streptomyceten produzierte bzw. semisynthetisch modifizierte Antiparasitika der Polyketidklasse, die spezifisch Nervenzellen von Parasiten wie Würmern, Milben und Insekten schädigen

Die Zukunft hat schon begonnen

8_{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Kombinatorische Biosynthese

Gentechnisches Verfahren zur biologischen Herstellung strukturveränderter Substanzen durch die Kombination von Genen unterschiedlicher Organismen



Die Zukunft hat schon begonnen

8_{/14}

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Derivatisierung

Umwandlung einer chemischen Substanz in ein Derivat, das heißt, es wird z.B. eine funktionelle Gruppe eingeführt oder entfernt



Die Zukunft hat schon begonnen

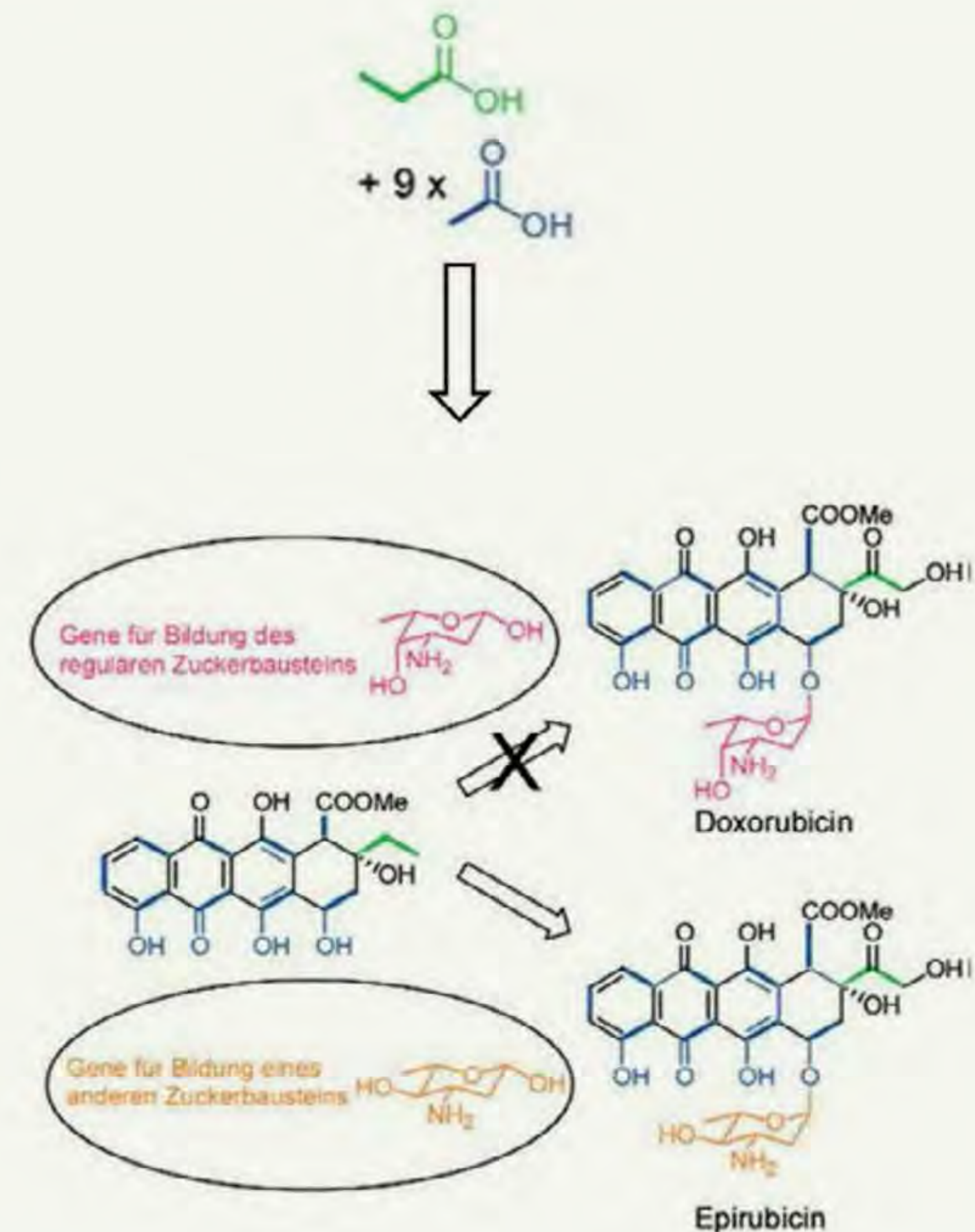
9/14

Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

durch Austausch funktioneller Module in der NRPS eine ganze Serie neuer Derivate mit unterschiedlichen antibiotischen Aktivitäten generiert werden.

Diese bahnbrechenden Erfolge haben viele internationale Arbeitsgruppen dazu angeregt, bislang noch unentdeckte Programme für die Biosynthese von Wirkstoffen aus Actinomyceten zu entschlüsseln und zu verändern. Ihr Ziel ist es, neue Arzneimittel mit besseren therapeutischen Eigenschaften zu entwickeln. Die schrittweise Biosynthese und der modulare Aufbau vieler Biosynthesewege bieten eine hervorragende Spielwiese für Ansätze der Synthetischen Biologie, in denen versucht wird, komplett künstliche Biosynthesewege zu planen und umzusetzen. Dieses „molekulare Lego“ leistet einen Beitrag dazu, im Wettlauf gegen die Resistenzentwicklung die Nase vorn zu behalten.

Evi Stegmann, Tilmann Weber, Stefan Pelzer
und Christian Hertweck



Die Zukunft hat schon begonnen

Autoren

PD Dr. Evi Stegmann

studierte Biologie mit Schwerpunkt Biotechnologie an der TU Kaiserslautern und promovierte 1999 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Seit ihrer Habilitation 2009 forscht sie in der Abteilung Mikrobiologie/Biotechnologie des Interfakultären Instituts für Mikrobiologie und Infektionsmedizin der Universität Tübingen. Ihr besonderes Interesse gehört der Biosynthese antibiotisch wirksamer Sekundärmetabolite von Aktinomyceten sowie die Eigenresistenz der Produzenten; ein weiterer Schwerpunkt ihrer Forschungsarbeit sind Komplexbildner aus der gleichen Quelle.

Wirkstoffe nach Maß –
molekulares Lego mit
Bodenbakterien

10_{/14}



Die Zukunft hat schon begonnen

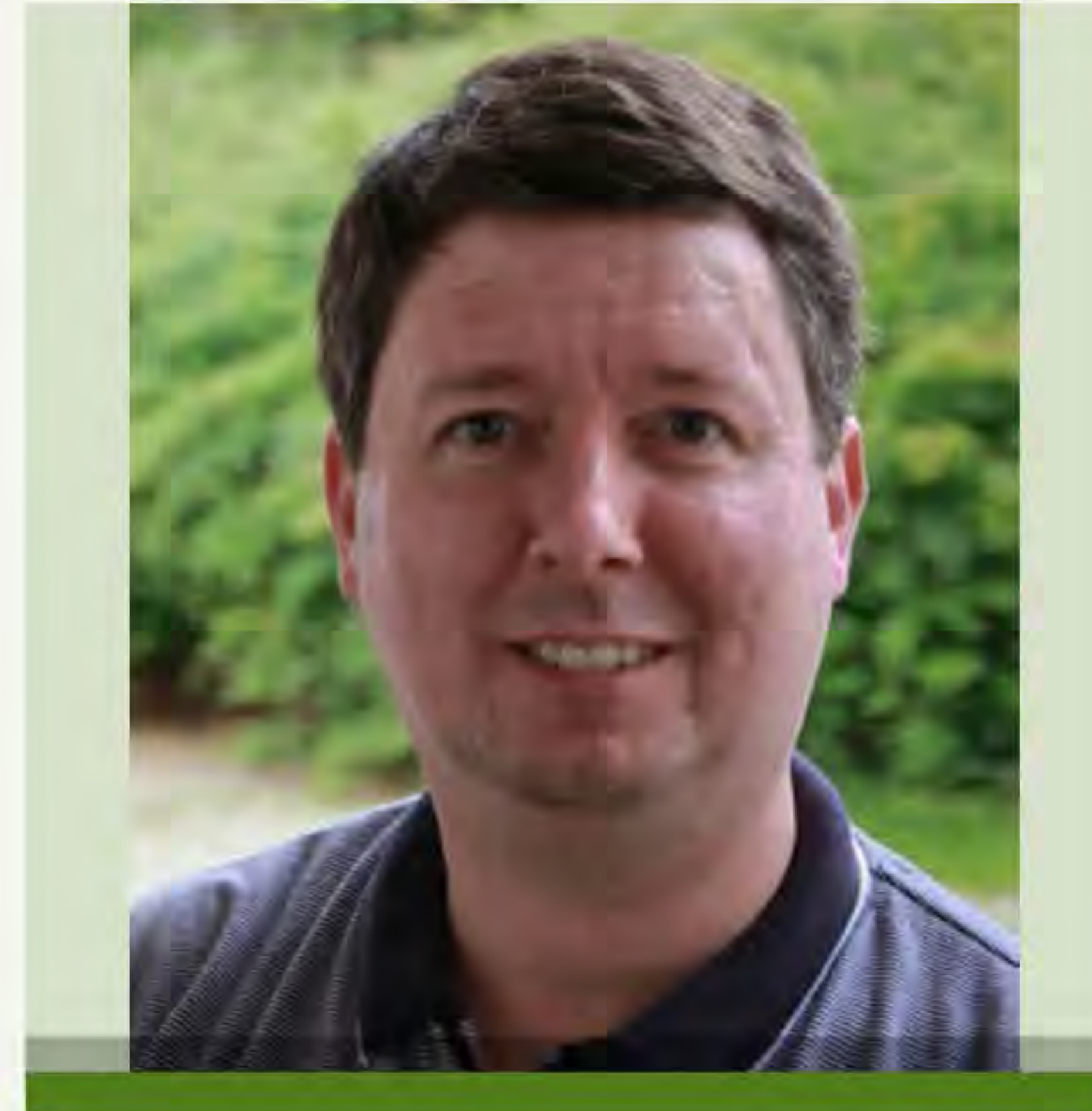
Autoren

PD Dr. Tilmann Weber

studierte Biologie an der Eberhard Karls Universität Tübingen und promovierte 2004 am Lehrstuhl für Mikrobiologie/Biotechnologie bei Prof. Dr. W. Wohlleben. Bis 2013 war er als wissenschaftlicher Assistent und Nachwuchsgruppenleiter am Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin an der Universität Tübingen tätig, wo er seit seiner Habilitation 2012 auch als Privatdozent lehrte. Seit 2013 ist er als Senior Scientist/Co-Principal Investigator der Sektion „New Bioactive Compounds“ am Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability der Technischen Universität Dänemarks (DTU) tätig.

Wirkstoffe nach Maß –
molekulares Lego mit
Bodenbakterien

11_{/14}



Die Zukunft hat schon begonnen

Autoren

PD Dr. Stefan Pelzer,

Jahrgang 1965, studierte von 1985 bis 1992 Biologie an der Universität Bielefeld und promovierte 1997 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen im Fach Mikrobiologie bei Prof. Wolfgang Wohlleben auf dem Gebiet der Etablierung von Wirts-Vektor-Systemen und genetischen Analyse von Glykopeptid-Antibiotika-Produzenten. Von 1997 bis 2001 leitete er an der Universität Tübingen die Arbeitsgruppe Glykopeptid-Antibiotika, in der wesentliche Erkenntnisse zur Biosynthese von Vancomycin-Antibiotika erzielt werden konnten. Auch nach dem Wechsel in die Industrie blieb er der Universität Tübingen eng verbunden und habilitierte sich dort 2007 im Fach Mikrobiologie. Von 2001 bis 2007 war er zunächst Leiter der Mikrobiologie und anschließend Leiter „Science“ des Berliner Biotechnologie Unternehmens Combinature Biopharm AG. Hier stand die Entwicklung von maßgeschneiderten Wirkstoffproduzenten im Vordergrund. Von 2008 bis 2012 war er im Bereich „Corporate Development Microbiology“ des Zwingenberger Unternehmens BRAIN AG tätig und für zahlreiche Projekte auf dem Gebiet der industriellen Biotechnologie verantwortlich. Seit 2012 ist er am Biotechnologie-Forschungsstandort Halle (Westfalen) der Evonik Industries AG tätig und verantwortet derzeit ein Portfolio von biotechnologischen Innovationsprojekten der Geschäftssparte

Wirkstoffe nach Maß –
molekulares Lego mit
Bodenbakterien

12_{/14}



„Animal Nutrition“ der Evonik Nutrition & Care GmbH. Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die Simulierung von tierischen Gastrointestinalsystemen zur Untersuchung von Wirkmechanismen von Futtermitteladditiven, wie z.B. Probiotika und die Stamm- und Prozessoptimierung fermentativer Herstellverfahren zur großtechnischen Produktion von biotechnologischen Produkten.

Die Zukunft hat schon begonnen

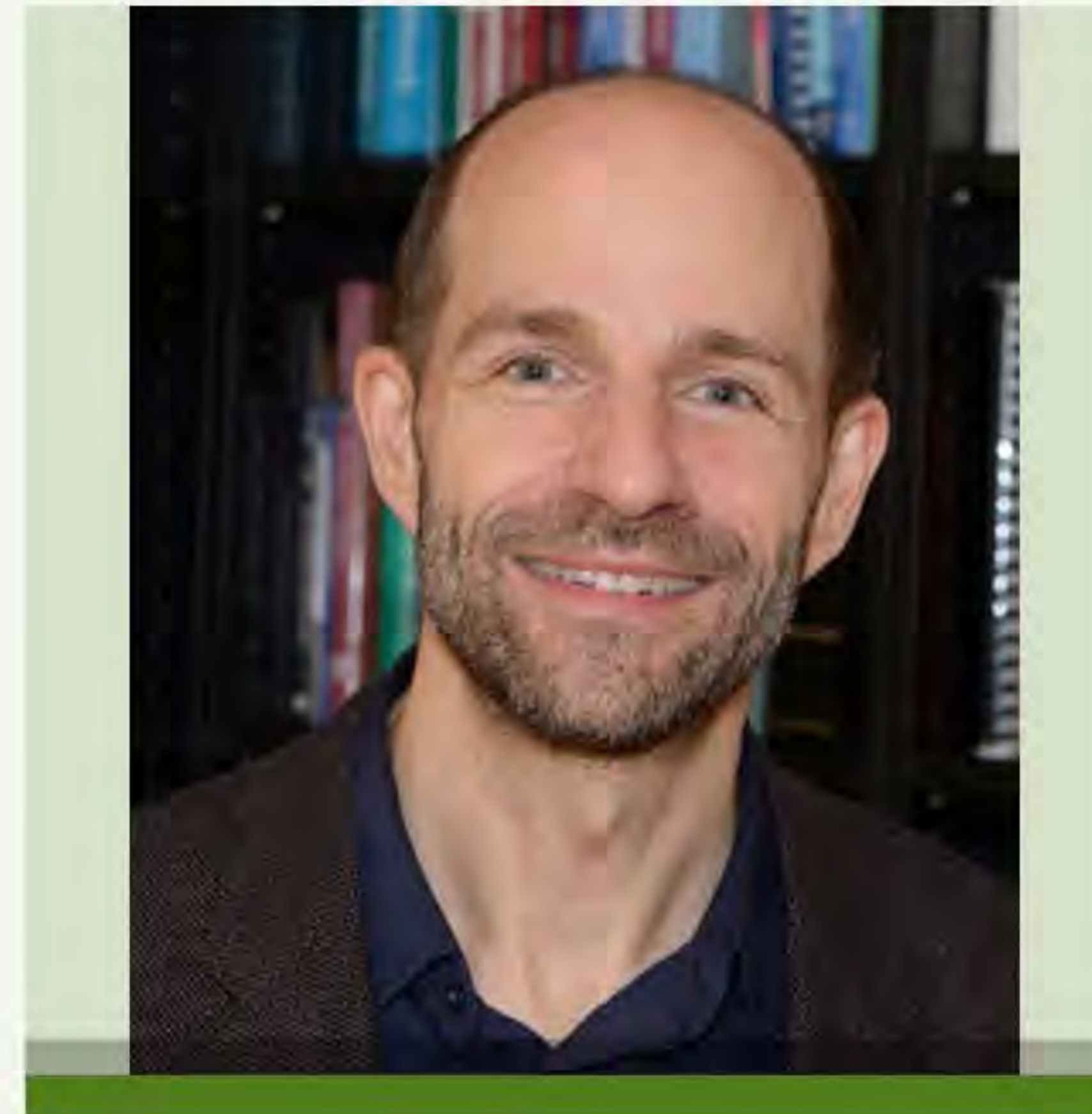
Autoren

Prof. Dr. Christian Hertweck

(*1969) hat nach dem Chemie-Studium an der Universität Bonn am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie, Jena, bei Prof. W. Boland mit einem Thema zur Naturstoffsynthese promoviert. Während seines Postdoc-Aufenthaltes (1999-2000) an der University of Washington, Seattle, arbeitete er bei Profs. H.G. Floss und B.S. Moore an einem Projekt zur kombinatorischen Biosynthese von bakteriellen Polyketiden. Von 2000 bis 2005 leitete er die Nachwuchsgruppe Bioorganische Synthese am Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena. Anfang 2006 erhielt er den Lehrstuhl für Naturstoffchemie an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, und wurde Leiter der Abteilung Biomolekulare Chemie am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (HKI). Seine Forschungsinteressen bewegen sich im Bereich der mikrobiellen Wirkstoff-Biosynthese und in ihrer biotechnologischen Nutzung. 2015 erhielt er den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG.

Wirkstoffe nach Maß –
molekulares Lego mit
Bodenbakterien

13^{/14}



Molekulares Lego in Bodenbakterien – Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen

Weiterführende Literatur

Blin, K. et al. antiSMASH 2.0 – a versatile platform for genome mining of secondary metabolite producers. *Nucleic Acids Res.* **41**, W204-W212 (2013).

Wohlleben, W. et al. Synthetic biology of secondary metabolite biosynthesis in actinomycetes: Engineering precursor supply as a way to optimize antibiotic production. *FEBS Lett* **586**, 2171-6 (2012).

Baltz, R.H. Combinatorial Biosynthesis of Cyclic Lipopeptide Antibiotics: A Model for Synthetic Biology To Accelerate the Evolution of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways. *ACS Synth Biol* (2012).

Hertweck, C. The biosynthetic logic of polyketide diversity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 4688-4716 (2009).

Weissman, K.J. & Leadlay, P.F. Combinatorial biosynthesis of reduced polyketides. *Nat. Rev. Microbiol.* **3**, 925-936 (2005).



LABOR DER ZUKUNFT

EIN BLICK UN DAS JAHR 2030



Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Ein Blick in das Jahr 2030

Die Menschheit wird in beständiger Regelmäßigkeit durch das Auftauchen neuer **1 pathogener** Viren und Bakterien bedroht. Bekannte, bis dato kontrollierbare Erreger mutieren zu tödlichen Gefahren, die die medizinischen Systeme belasten, den globalen Handel und Verkehr unterbrechen und die Gesundheitssysteme vieler Länder kollabieren lassen. Krankheiten des Mittelalters, vergessen oder auch unbekannt, verbreiten sich mit rasender Geschwindigkeit vor allem in den Entwicklungsländern. Die Ärmsten scheinen ohne Hoffnung zu sein, aufgegeben vom Rest der Welt. Welche Medikamente können hier helfen? Wo sind die neuen Wirkstoffe und wie können medizinisch-therapeutische Antworten zeitnah zum Auftauchen neuer Krankheiten realisiert werden?

So stellten wir uns das Szenario vor über 15 Jahren etwa im Jahre 2015 vor. Selbst die Tagespresse berichtete damals über apokalyptische Auswirkungen der ungehinderten Ausbreitung von Infektionserkrankungen, die vor allem besonders **2 virulent** in Form **3 multiresistenter** Krankenhauskeime in die Schlagzeilen gelangten. **4 Das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS)**, die Infektionskrankheit **5 Ebola** und allgemein **6 nosokomale** Infektionen waren in den ersten anderthalb Jahr-



Ärzte und Pflegepersonal trainieren in einer Einrichtung der britischen Armee für ihren Einsatz in Medizinzentren in Sierra Leone während des Ebola-Ausbruchs 2014.

- | | |
|-------------------------|---|
| 1 pathogen | 4 SARS (englisch: severe acute respiratory syndrome) |
| 2 virulent | 5 Ebola |
| 3 multiresistent | 6 nosokomal |

Die Zukunft hat schon begonnen

2/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

pathogen

krankmachend



Die Zukunft hat schon begonnen

2/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

virulent

Die Virulenz beschreibt die Fähigkeit eines Krankheitserregers, eine Erkrankung hervorzurufen



Die Zukunft hat schon begonnen

2/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

multiresistent

Unempfindlich gegen verschiedene Antibiotika-Wirkstoffe



Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

SARS (englisch: severe acute respiratory syndrome)

Das Schwere Akute Respiratorische Syndrom wurde erstmals im November 2002 in der chinesischen Provinz Guangdong beobachtet. Es wird von einem Coronavirus übertragen und weist Symptome einer atypischen Lungenentzündung (Pneumonie) auf. SARS gelangte vor allem in den Jahren 2002-2003 mit etwa 1.000 Todesopfern in die Schlagzeilen

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

EBOLA (Ebolavirus)

Ebolaviren sind behüllte Einzel(-)Strang-RNA-Viren, die das Ebolafieber verursachen. Sie wurden erstmals im Jahr 1976 in Yambuku im damaligen Zaire entdeckt. Nach bisherigem Wissensstand führt das Fieber in 50 bis 90 Prozent aller Fälle zum Tod

Die Zukunft hat schon begonnen

2/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

nosokomal

Krankenhaus-spezifische Erreger, die sich auf Grund des erhöhten Einsatzes von Antibiotika durch Multiresistenz auszeichnen und deshalb als besonders gefährlich eingestuft werden

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

zehnten dieses Jahrhunderts die ersten untrüglichen Anzeichen für ein aufkommendes globales Problem.

Betrachtet man das mediale Echo heute im Jahr 2030, dann erscheint dieses Thema von geringerer Aktualität zu sein als damals. Was ist passiert, dass es im Bewusstsein der Menschen heute eine geringere Rolle spielt? Liegt das an einer gewissen Abstumpfung oder hat tatsächlich der medizinisch-technologische Fortschritt zur erfolgreicherem Bekämpfung von Infektionserkrankungen stattgefunden?

Letzteres gilt, denn unbemerkt von der breiten Öffentlichkeit hat es eine paradigmatische technologische Entwicklung gegeben. Auf neue Varianten bekannter epidemisch auftretender Krankheiten kann heute sehr viel schneller mit der Entwicklung neuer, verbesserter Medikamente reagiert werden. Ja, es existieren wieder ungenutzte Medikamente, die als eiserne Reserve in den Depots lagern, um beim Auftreten von neuen Resistenzen eingesetzt zu werden. NATFACT, die „Natural Product Factory“, ist ein Beispiel für ein junges Unternehmen, das seit 2025 auf dem Gebiet der Wirkstoff-Synthese tätig ist und hier vor allem unter Nutzung neuer Synthesetechnologien sehr erfolgreich verbesserte Medikamente

auf Basis von Naturstoffen bereitstellt. Dieser technologische Fortschritt war auch deshalb möglich, weil sich medizinische Chemiker und Verfahreningenieure die Natur zum Vorbild nahmen.

- 1 **Mikroreaktionstechnik** für die chemische und enzymatische Naturstoff-Synthese, verbunden mit der Nutzung der
- 2 **Nanotechnologie**, waren für NATFACT die Schlüssel zum Er-



1 Mikroreaktionstechnik

2 Nanotechnologie

Die Zukunft hat schon begonnen

3/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Mikroreaktionstechnik

Entwicklung und Anwendung chemischer Reaktoren im
Mikrometermaßstab



Die Zukunft hat schon begonnen

3/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Nanotechnologie

Nanotechnologie befasst sich mit Strukturen, die nach der gängigen Definition in mindestens einer Dimension kleiner als 100 Nanometer sind und durch diese Größe neue Effekte zeigen



Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

folg. Wir sprachen mit Frau Dr. Fischer, Leiterin der Forschung von NATFACT, über Strategien und den technologischen Hintergrund dieses Erfolges.

Frau Dr. Fischer, haben wir den Krieg gegen die Vorherrschaft der Mikroben und Viren mit Hilfe der neuen Technologien und Verfahren, an deren Entwicklung NATFACT maßgeblich beteiligt war, gewonnen?

Zunächst muss ich an dieser Stelle klarstellen, dass die Furcht vor Epidemien und Plagen biblischen Ausmaßes und vor tödlichen Bedrohungen aus dem Inneren der Erde oder aus dem Weltraum die Menschheit seit ihren Anfängen begleitet hat. Immer haben wir mit spirituellen und religiösen Rückbesinnungen oder mit neuen technologisch-wissenschaftlichen Entwicklungen geantwortet. Dieser Wettlauf erinnert an die Fabel über den Igel und den Hasen. Aber die Ängste und die empfundenen Gefahren sowie die Hilflosigkeit gegenüber dem hereinbrechenden Schicksal waren zu allen Zeiten gleich. Das ist heute nicht anders als früher. Nein, auch mit unseren großen technologischen (Fort-)Schritten haben wir und werden wir die Seuchen nicht verbannen. Die Mikroorganismen werden mit neuen Strategien antworten.

Es wäre fatal und fahrlässig, darauf nicht vorbereitet zu sein.

Was machen Sie bei NATFACT anders als die Vorgängergenerationen von Chemikern?

Der Ausgangspunkt unserer Entwicklungen reicht zurück bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts. Man lernte, dass Mikroorganismen nicht nur Quelle für tödliche Seuchen, sondern auch für Medikamente gegen bekannte wie neue sich global ausbreitende Krankheiten sein können. Dass Pflanzen und ihre Inhaltsstoffe wertvolle Medikamente sein können, war noch viel länger bekannt. Damals explodierten die Möglichkeiten, Naturstoffe vor allem als Arzneimittel gegen Infektionen durch Bakterien und Pilze, gegen Krebs und zum Teil auch gegen virale Infektionen einsetzen zu können. Der Erfolg machte uns phlegmatisch und selbstsicher, die Naturstoff-Forschung wurde nicht mehr in dem Maße betrieben, wie es nötig gewesen wäre, um den aufkommenden Multi-resistenzen wirksam entgegen zu treten. Vielmehr hatte sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass Naturstoffe zu komplex und zu schwierig zu handhaben und die Kosten neuer Naturstoff-basierter Wirkstoffe im Vergleich zum Output zu hoch seien. Denn in den 90er Jahren hielten einfache Automatisierungstechnologien Einzug in

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft



Roboter unterstützen bei der Abwicklung wiederkehrender Schritte im Labor

die Wirkstofflaboratorien, die konzeptionell dem klassischen Laborchemiker nacheiferten und ihn zu ersetzen versuchten. Der Prozess der Wirkstoffsynthese verharrte aber in manufakturhaften Prozessen, die moderne Herstellungsverfahren in anderen Industrien nicht widerspiegeln.

Wie ist das zu verstehen?

Die Automobilindustrie war der Treiber für die Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen; das Fließband steht sinnbildlich hierfür. Es entspricht einer Art Pipeline, die kontinuierlich ein Produkt liefert. Dabei liegen in der Pipeline die Zwischenprodukte in unterschiedlicher „Reifung“ vor. Nach dem gleichen Fließbandprinzip stellt die Natur aus einfachen universellen Bausteinen komplexe Moleküle, also Naturstoffe, her, die in vielen Fällen großes Potential für die Medikamentenentwicklung besitzen. Die chemische Synthese hingegen setzt auf Standreaktoren, ähnlich einem Kochtopf. Darin wird üblicherweise ein Schritt einer vielstufigen Synthese durchgeführt. Dann wird das Produkt vollständig in den nächsten Reaktor überführt, wo es als Ausgangsmaterial für den nächsten Syntheseschritt dient. Das erinnert an handwerkliche Manufakturprozesse; sie haben ihre Daseinsberechtigung, aber für die schnelle und günstige Bereitstellung vieler Produkte sind sie ungeeignet. Um die Medikamentenentwicklung effizienter zu gestalten, entwickelte die pharmaforschende Industrie umfangreiche Automationskonzepte, die die manufakturhaften chemischen Synthesen parallelisierten und damit zu größeren Zahlen potentieller Wirkstoffe führten. Diese mittlerweile vergangene Zeit der

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft



Viele Reaktionen können dank moderner Technik parallel durchgeführt werden

1 „**kombinatorischen Chemie**“ - die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts stehen dafür - lieferte nicht den gewünschten Erfolg. Die 2 **Leitstrukturen** für das biologische 3 **Substanzbibliotheken** wuchsen, waren aber strukturell wenig divers. Gleichzeitig sank, bei immer größerem finanziellen Aufwand, die Zahl der genuin neu entwickelten 4 **Screening** und damit auch die Zahl marktreifer

neuer Medikamente. Der Misserfolg führte zu einer beispiellosen Kannibalisierung durch Verschmelzung großer Pharmafirmen und zur Bildung von riesigen Pharmakonglomeraten, die nur überlebten, weil sie allzu oft erfolgreiche Medikamente der übernommenen Firmen weiter vermarkten konnten. Leider geriet dabei das große Potenzial der bereits Rezeptor-optimierten Naturstoffe in Vergessenheit.

Offensichtlich war Automatisierung und Hochdurchsatz-Entwicklung nicht der richtige strategische Ansatz?

Die Idee der Automatisierung ist nicht grundsätzlich falsch. Aber Technologie muss sich nach der Fragestellung richten. Die lautet nicht, eine Struktur zigtausendfach zu modifizieren, sondern das Passstück zum biologischen Target, also den Schlüssel zum Schloss, zügig und effizient zu generieren. Naturstoffe sind im

- 1 Kombinatorische Chemie
- 2 Leitstruktur
- 3 Substanzbibliotheken
- 4 Screening

Die Zukunft hat schon begonnen

6/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Kombinatorische Chemie

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Substanzen hergestellt werden können



Die Zukunft hat schon begonnen

6/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Leitstruktur

Die Struktur z. B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen zu herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z. B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll

Die Zukunft hat schon begonnen

6/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Substanzbibliotheken

Substanzbibliotheken sind „Sammlungen“ einer Vielzahl unterschiedlicher Moleküle



Die Zukunft hat schon begonnen

6/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Screening

Untersuchung einer großen Zahl von Substanzen auf chemische oder biologische Eigenschaften



Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Laufe der Evolution auf die „Schlösser“ angepasst worden. Deshalb bieten sie die beste Gewähr, den strukturellen Erfordernissen des Rezeptors zu entsprechen. Die Natur selbst hat während der biologischen Evolution nur einen Bruchteil möglicher Rezeptoren erprobt und entwickelt. Das Evaluieren des gesamten möglichen Strukturraums wäre auch für die Natur aus statistischen Gründen nicht möglich gewesen. Kleine Liganden, also Naturstoffe, stellen die Passstücke zu dieser optimierten makromolekularen Strukturwelt dar. Sie wurden für die Welt der Rezeptoren entwickelt. Ebenso bedeutsam ist, dass sie in vielen Fällen die Eigenschaft besitzen, biologische Phasengrenzen, zum Beispiel **1 Membranen**, zu durchdringen. Damit besitzen sie besondere Vorteile für die Medikamentenentwicklung.

Frau Dr. Fischer, erklären Sie doch bitte unseren Lesern, was sich hinter den auch von NATFACT entwickelten Technologien verbirgt.

Verschiedene technologische Fortschritte spielten dafür zusammen: Die Mikroreaktionstechnik bildet konzeptionell die Biosynthesen der Natur ab. Chemische Spezies, Enzyme, Antikörper bis hin zu ganzen Zellen können heute immobilisiert werden. Durch das zusätzliche Aufkommen der Nanotechnik konnten Türen in eine neue

Welt geöffnet werden: die **2 mikrofluide** Synthesetechnologie, die sich gerade für die Bereitstellung von Naturstoffen und die Synthese von Naturstoff-Analoga hervorragend eignet. Vielleicht eines der frühesten, sehr beeindruckenden Beispiele, das überwiegend durch kontinuierliche Mikroreaktionstechnik erzeugte Spirangien, wurde bereits im Jahre 2014 veröffentlicht. Spirangien ist ein hochkomplexer, gegen Tumoren wirkender Naturstoff aus Myxobakterien.

Bei NATFACT haben wir die akademischen Grundlagen und Anwendungen dieser Technologien aufgegriffen und komplexe Mikrostrukturen für die kontinuierliche Synthese entwickelt. Diese bestehen aus feinen Mikrokanälen, Mischern, Pumpen, Ventilen und Elektroden innerhalb einer Glasmatrix. Auf der Oberfläche dieser Kanäle können wir gezielt und ortsgebunden chemische Katalysatoren und Reagenzien, aber auch Enzyme und Antikörper sowie

1 Membran

2 mikrofluid

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Membran

Trennschicht zwischen verschiedenen Bereichen innerhalb einer Zelle oder auch zwischen dem Inneren einer Zelle und dem Zellaußenraum (Zellmembran). Eine biologische Membran ist nicht nur eine passive Trennschicht, sondern sie spielt eine aktive Rolle beim Transport von Molekülen und Informationen von einer Seite zur anderen

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

mikrofluid

Flüssigkeiten und Gase auf kleinstem Raum, zum Beispiel in mikroskopisch kleinen Kanälen, verhalten sich anders als in größerem Maßstab, weil Effekte wie Reibungskräfte oder Kapillarkräfte dominieren. In der Medikamentenentwicklung und anderen Bereichen macht man sich das zunutze und führt Versuche im Mikromaßstab durch

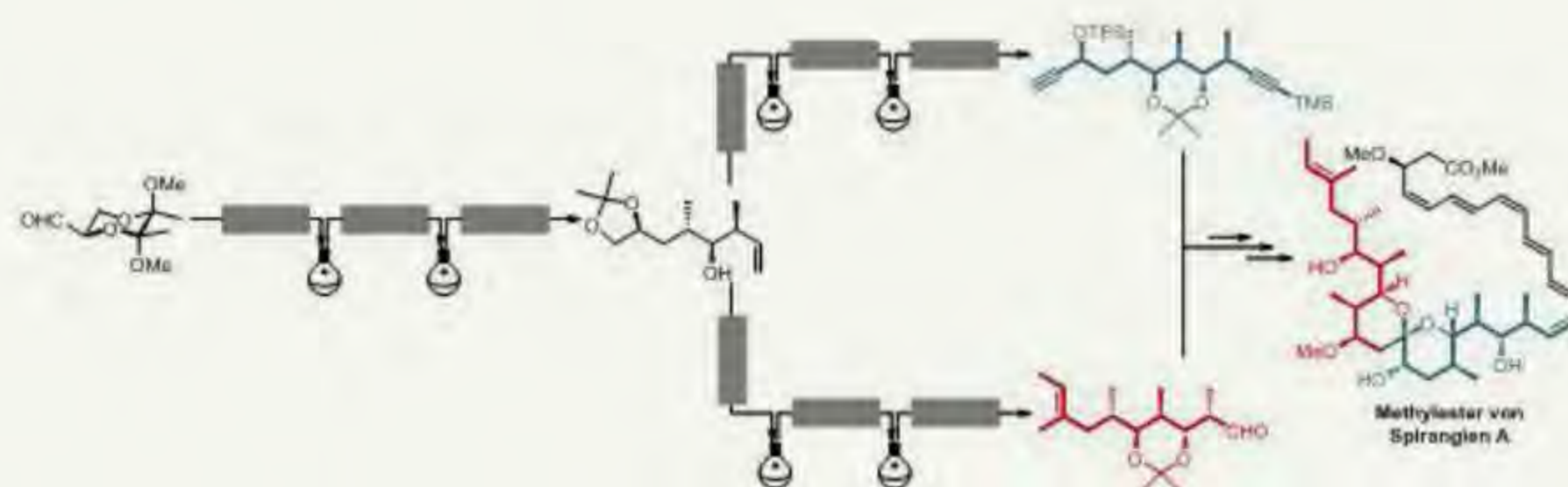
Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

ganze Zellen anheften. So können chemische Transformationen durchgeführt werden, und zwar nacheinander oder in paralleler Weise. Kleine Pumpen oder auch **1 elektroosmotische** bzw. **2 elektrophoretische** Steuereinheiten leiten ein Fluid, das die Reaktionspartner enthält, durch das Gewirr von Mikromischern und Kanälen vorbei an Ventilen und Sensoren. Wir nutzen Naturstoffe oder Bausteine, die im Verlauf des Vorbeifließens entlang der reaktiven Oberflächen zu Naturstoffen, Naturstoff-Derivaten und Naturstoff-ähnlichen Substanzen zusammengesetzt werden. Die Integration von Sensoren erlaubt die Online-Verfolgung der einzelnen Syntheseschritte. Ventile steuern dabei die Flüsse oder lotsen

Zwischenprodukte in separate Kammern, bis der zweite Reaktionsbaustein in einem anderen Segment der Anlage fertig gestellt ist und für die Reaktion mit dem ersten Baustein bereitsteht. Dieses Konzept, das in seinen Anfängen als Lab-on-a-Chip bezeichnet wurde, stellt eine Drug Discovery Factory oder in unserem Fall eine Natural Product Factory dar. Sie ist extrem flexibel gestaltet und erlaubt die Bereitstellung von komplexen Produkten bei Bedarf und auf Abruf - ganz so wie es die Natur auch macht.

Sie erwähnen die Natur. Was hat diese mit Ihren mikrofluiden Reaktionsfabriken zu tun?

Ich erwähnte bereits, dass die Natur wie eine Autofabrik auf Fließbandprozesse setzt. Sie produziert in Mikrofabriken, den Zellen, welche Flüssigkeitsvolumina im Bereich von Mikroliter und weniger enthalten. Die Kompartimentierung, also Unterteilung der Zellen, und der Fluss von Reaktionspartnern entlang funktionalisierter



Ley's Synthese des Methylesters von Spirangien A durch Mikroreakorteknik im kontinuierlichen Fluss.

1 elektroosmotisch

2 elektrophoretisch

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

elektroosmotisch

Flüssigkeiten sind an ihrer Oberfläche nicht elektrisch neutral. Legt man an eine Kapillare ein elektrisches Feld an, kann man die Flüssigkeit dadurch dazu bringen, durch die Kapillare zu fließen (elektroosmotischer Fluss)

Die Zukunft hat schon begonnen

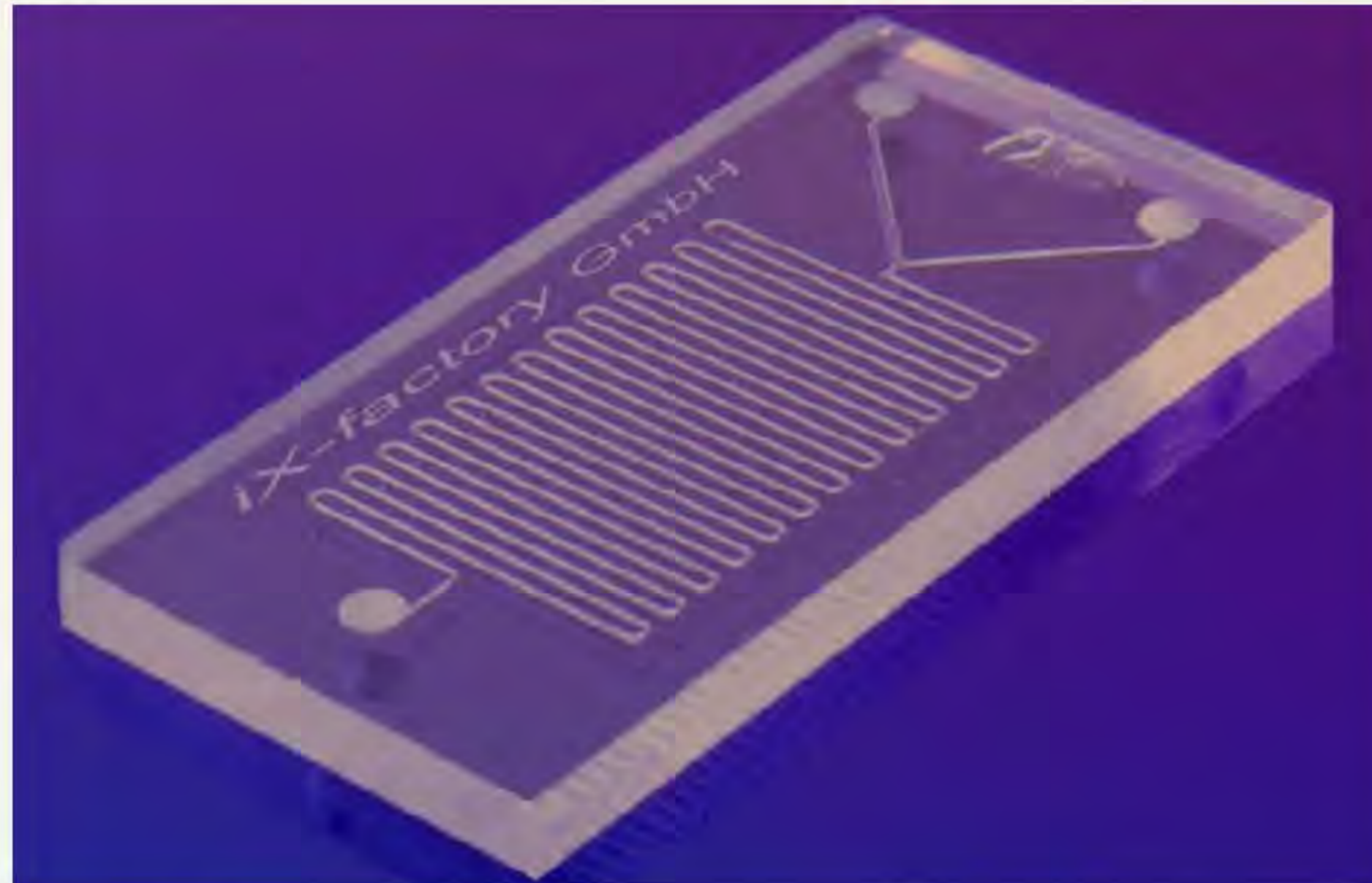
8/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

elektrophoretisch:

Durch Anlegen eines Feldes werden geladene Moleküle in Bewegung gesetzt.

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft



Beispiel für einen mikrofluidischen Chip

Oberflächen stellen dabei grundlegende Prinzipien dar. Die funktionalisierten Oberflächen sind Membranen oder **1 Cytoskelett-**Oberflächen, die vor allem mit Enzymen belegt sind. Gerade diese Analyse veranlasste den Wechsel weg vom abgeschlossenen Reaktionsgefäß. Warum nicht der Natur folgen und mikrofluide Systeme mit funktionalisierten Oberflächen schaffen? Die in unseren Fabriken transportierten Volumina sind nur unwesentlich größer als jene, die in Zellen anzutreffen sind. Unsere modularisierbaren Synthesesy-

steme erlauben es, schnell und präzise Naturstoffe und vor allem Naturstoff- **2 Derivate** von ausgeprägter struktureller Komplexität und Diversität für das biologische Screening bereit zu stellen und damit das pharmakologische Potenzial von Naturstoffen besser zu nutzen. Mittlerweile findet diese Art der Mikrofabrikation auch Anwendung in der Nahrungsmittelindustrie für die Bereitstellung von neuen Aromastoffen und deren anschließende Testung. Sollten wir größere Mengen eines Naturstoffes oder eines Naturstoff-Abkömmlings synthetisieren müssen, so können wir auch hier auf das Vorbild Natur zurückgreifen: Die Natur benutzt hierfür keine Megazelle, sondern schaltet einfach hunderttausend Zellen parallel.

Frau Dr. Fischer, wir danken für das Gespräch.

Andreas Kirschning

1 Cytoskelett

2 Derivate

Die Zukunft hat schon begonnen

9/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Cytoskelett

Aus Proteinen aufgebautes Netzwerk aus dynamisch aufgrund abbaubaren, fadenförmigen Zellstrukturen (Filamenten).

Es ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form und für die Zellbeweglichkeit

Die Zukunft hat schon begonnen

9/11

Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Derivat

Stoff, der sich von einer chemischen Substanz in der Struktur leicht unterscheidet (zum Beispiel zusätzliche funktionelle Gruppen aufweist)



Autoren

Labor der Zukunft

Prof. Dr. Andreas Kirschning

studierte Chemie an den Universitäten in Hamburg und Southampton (UK). In Hamburg schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. E. Schaumann an und promovierte im Jahr 1989 auf dem Gebiet der Silizium-organischen Chemie. Nach einem durch die Alexander-von-Humboldt-Stiftung geförderten Post-doc-Aufenthalt unter Anleitung von Prof. Dr. H. G. Floss an der University of Washington (Seattle, USA.) wechselte er im Jahr 1991 an die Technische Universität Clausthal. Dort etablierte er eigenständige Forschungsthemen und habilitierte sich im Jahre 1996. Im Jahr 2000 wechselte er an die jetzige Wirkungsstätte, der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschungsinteressen liegen in der Naturstoffforschung, wobei neben Strukturaufklärungen vor allem Semi-, Total- und Mutasynthesen von komplexen Naturstoffen bearbeitet werden. Weitere Themenfelder behandeln „intelligente“ Biopolymere für die medizinische Regenerationstherapie sowie Synthesetechnologien (u. a. Festphasen-unterstützte Synthesen, Mikroreaktionstechnik).



Das Wirkstoff-Laboratorium der Zukunft

Weiterführende Literatur

Was passiert, wenn die heute bekannten Wirkstoffe gegen Bakterien und Viren aufgrund von Resistenzen nicht mehr wirken?

Literatur:

Übersichten:

J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Ten Key Issues in Modern Flow Chemistry, Chem. Commun. **2011**, 47, 4583 – 4592.

D. T. McQuade, P. H. Seeberger, Applying flow chemistry: methods, materials, and multistep synthesis, J. Org. Chem. **2013**, 78, 6384-6389.

J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, Flow chemistry syntheses of natural products, Chem. Soc. Rev. **2013**, 42, 8849-8869.

Spirangien Synthese:

S. Newton, C. F. Carter, C. M. Pearson, L. de Alves, H. Lange, P. Thansandote, S. V. Ley, Angew. Chem. **2014**, 126, 5015-5020, Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 4915-4920.

Internetlinks zu Firmen, die Mikroreaktionstechnik vertreiben

→ Ehrfeld Mikrotechnik BTS nnn

→ Uniqsis

→ Vapourtec

→ Syrris

→ Chemtrix

→ Futurechemistry

NATURSTOFF-CHEMIE ALS BERUF - INFORMATIONEN ZU STUDIUM UND FORSCHUNGSGRUPPEN



Die Zukunft hat schon begonnen

2_{/12}

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Wer sich für die Naturstoff-Forschung entscheidet, den erwartet im Studium und im Beruf ein abwechslungsreiches und aktuelles Arbeitsfeld in den „Life Sciences“. Biologisch-, chemisch-, medizinisch- und pharmazeutisch-orientierte Fächer werden interdisziplinär miteinander verknüpft, um Neues zu entdecken und die Chancen für die Anwendung von Naturstoffen auszuloten. So erweitert die Naturstoff-Forschung weltweit das Grundlagenwissen und legt den Grundstein für die wirtschaftliche Verwertung von Naturstoffen. Mit Naturstoffen und Naturstoff-Abkömmlingen werden weltweit jährlich Milliarden-EURO-Umsätze erzielt.

In der Naturstoff-Forschung arbeiten verschiedene Fächer zusammen. Dementsprechend ist der Zugang auch auf unterschiedlichen Wegen möglich.

Ich will Naturstoff-Forschung studieren. Welche Studiengänge gibt es?

Es gibt keinen eigenen grundständigen Studiengang „Naturstoff-Forschung“. Wer später einmal in diesem Bereich arbeiten möchte, sollte mit einem Studium der Biologie, Biotechnologie, Chemie

oder Pharmazie die Grundlagen legen. Einige Hochschulen bieten auch ● grundständige Studiengänge der Chemischen Biologie an.

Mit der Bachelor-Arbeit bzw. im Masterstudium kann dann die Spezialisierung beginnen. Dafür wählt man am besten eine etablierte und anerkannte Forschergruppe mit dem Schwerpunkt Naturstoff-Forschung. Spätestens mit der Doktorarbeit sollten die Weichen dann gestellt sein.

Ich will nicht studieren, interessiere mich aber für Naturstoff-Forschung. Kann ich auch in diesem Bereich arbeiten?

Für die Ausbildungsberufe gilt analog zu den Studiengängen: Man kann sich von verschiedenen Seiten der Naturstoff-Forschung nähern. Möglichkeiten bieten zum Beispiel die Ausbildungen Biologielaborant/in, Biotechniker/in oder Biologisch-technische/r Assi-



Grundständige Studiengänge

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Chemie

Die Chemie beschäftigt sich mit dem Aufbau, den Eigenschaften und der Umwandlung von Stoffen. Angehende Naturstoff-Forscher erfahren in der organischen Chemie, wie Naturstoffe aufgebaut sind und durch welche chemischen Reaktionen sie verändert werden können. Im Fach Biochemie (als Pflicht- oder Wahlfach) lernen sie außerdem, welche chemischen Vorgänge in Organismen ablaufen, wie Naturstoffe gebildet werden und wie sie im Organismus wirken

Pharmazie

Die Pharmazie ist die Wissenschaft von den Arzneimitteln. Sie untersucht deren Beschaffenheit, Wirkung, Prüfung, Herstellung und Abgabe. Dazu gehören Kenntnisse in physikalischer und organischer Chemie sowie in Biologie und Botanik. Um die Wirkung von Stoffen im Körper nachvollziehen zu können, braucht man außerdem Kenntnisse in Pharmakologie, Toxikologie und Physiologie

Biologie

Die Biologie ist die Wissenschaft der Lebewesen. So umfassend wie diese Definition ist auch der Inhalt des Studiums: Er reicht von Botanik, Zoologie und Anthropologie bis hin

zur Untersuchung von Mikroorganismen in der Mikrobiologie. Verhaltensbiologie und Ökologie sind ebenso Themen wie Genetik und Physiologie. Die Molekularbiologie beschäftigt sich mit den Molekülen in lebenden Systemen – ein wichtiges Themenfeld für Naturstoff-Forscher

Chemische Biologie

Die Chemische Biologie umfasst einen Grenzbereich zwischen Chemie und Biologie, in dem molekularbiologische Vorgänge untersucht werden. Gleichzeitig entwickelt sie mit Hilfe von Simulationsprogrammen, aber auch im Labor neue biologisch aktive Substanzen

Biotechnologie

Biotechnologie ist laut OECD „die Anwendung von Wissenschaft und Technik auf lebende Organismen [...] zur Herstellung von Gütern und zur Bereitstellung von Dienstleistungen“. Mit anderen Worten: Von der Gärung im Brauereikessel bis zum Einsatz von Enzymen in Waschmitteln, von der medizinischen Diagnostik mit Hilfe von Antikörpern bis hin zur Herstellung von Plastikbechern aus Polymilchsäure – wo Enzyme oder Mikroorganismen arbeiten, findet Biotechnologie statt



Die Zukunft hat schon begonnen

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

3/12

stent/in. Von der „chemischen Seite“ kommen Chemielaborant/in und Chemikant/in. Und analog zur Pharmazie sind die Ausbildungsberufe Pharmakant/in und Pharmazeutisch-technische/r Assistent/in angesiedelt.

Welche Anforderungen stellt die Naturstoff-Forschung an zukünftige Mitarbeiter?

Das Wichtigste ist sicher die Freude daran, Neues zu entdecken, das Engagement, eine einmal begonnene Fragestellung auch gegen Widerstände zu lösen, und eine gewisse Ehrfurcht vor dem, was die Natur an Geheimnissen verborgen hält. Die benötigten fachlichen Kompetenzen, das Methodenwissen und die Problemlösungsstrategien sind so vielfältig wie das Forschungsgebiet „Naturstoffe“ selbst. Wer gerne knobelt, Durchhaltevermögen hat und sich durch Rückschläge nicht abschrecken lässt, bringt sicher wesentliche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Laufbahn als Naturstoff-Forscher mit. Auch eine gute Kommunikationsfähigkeit gehört unbedingt dazu: Forschung ist Teamarbeit, und im Fall der Naturstoff-Forschung sind die Teams meist interdisziplinär und häufig international.



Die Zukunft hat schon begonnen

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

4/12

Gibt es innerhalb der Naturstoff-Forschung unterschiedliche Profile?

Eine wesentliche Unterscheidung ist sicher, ob man stärker grundlagen- oder eher anwendungsorientiert arbeitet. Ein vergleichsweise neues Feld hat sich mit der Chemischen Ökologie aufgetan, die sich bislang stark im Rahmen der Grundlagenforschung bewegt.

Stärker anwendungsorientiert zeigen sich die Forschungsrichtungen, die sich der Produktion von niedermolekularen Naturstoffen und der Charakterisierung ihrer biologischen Aktivität widmen. Hier stehen Arbeiten mit Pflanzen oder Mikroorganismen im Vordergrund. Molekularbiologische Arbeiten, die Nutzung von Großgeräten für die chemische Analytik oder Robotersysteme gehören genauso zum Forschungsalltag wie computervermittelte Datenauswertung, Literaturstudium, Vorträge, Seminare und Tagungsreisen.

In allen angewandten Lebenswissenschaften, insbesondere jedoch in der Naturstoff-Forschung, verlangt das experimentelle Arbeiten „state-of-the-art“-Technologien. Forschungsgeräte und Messinstrumente müssen auf dem neuesten Stand sein und effizient genutzt werden, wobei die notwendigen Großgeräte ver-



Die Zukunft hat schon begonnen

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

5^{/12}

gleichsweise teuer sind. Häufig beherrscht eine Person nur ein solches Gerät.

Zur Lösung komplexer Probleme, die dann zu publikationsreifen und patentierbaren Erkenntnissen führen, tragen daher in aller Regel mehrere Experten ihr Können bei. Praktische Erfahrung im Labor ist ein wichtiger Erfolgsfaktor in der Naturstoff-Forschung. Die Erfahrung muss über Jahre erworben werden, um sie dann idealerweise später an Nachwuchswissenschaftler weitergeben zu können.

Auch in der industriellen Naturstoff-Forschung und der Produktion werden qualifizierte Experten gebraucht. Sie müssen zusätzlich über ingenieurwissenschaftliches Know-How verfügen: Wie wird ein Prozess vom Schüttelkolben in den industriellen Maßstab übertragen? Welche Parameter beeinflussen die Produktivität und Qualität großtechnischer Fermentationen, wie werden die Produkte isoliert (Downstream Processing) und weiter verarbeitet? Und wie lässt sich all dies wirtschaftlich abbilden? Gleichbleibende Qualität und vertretbare Herstellkosten sind die Erfolgsfaktoren, an denen sich ein industrieller Prozess orientieren muss. Der Bedarf der In-

dustrie an qualifizierten Wissenschaftlern, die sich mit diesen Fragestellungen ebenso auseinandersetzen wie mit den molekularen Wechselwirkungen der Naturstoffe, ist groß.

Die Zukunft hat schon begonnen

6_{/12}

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Informationen zu Studium und Ausbildung

Das Angebot an Studiengängen verändert sich ständig.

Gute und regelmäßig aktualisierte Quellen sind:

→ Die Plattform des VBiO enthält unter anderem einen interaktiven Online-Studienführer der biowissenschaftlichen Bachelor- und Masterstudiengänge in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Außerdem sind Links zu Informationsquellen für Ausbildungsmöglichkeiten enthalten.

→ Wer sich für ein Chemie-Studium interessiert, findet in der Broschüre „Chemie studieren“, die regelmäßig von der GDCh herausgegeben wird, alle wichtigen Informationen und eine Übersicht der Studiengänge.

→ Auf dieser Seite hat der Bundesarbeitgeberverband Chemie die verschiedenen Ausbildungsberufe rund um die Chemie zusammengestellt.

→ Studiengänge und Ausbildungszweige zur Biotechnologie in Deutschland sind auf der Seite biotechnologie.de zu finden.

Die Zukunft hat schon begonnen

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

7 /12

Spezialisierte Studiengänge

(Stand Juli 2015 – ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

- M.Sc. Medicinal Chemistry – Universität Regensburg
- B.Sc. & M.Sc. Life Science – Universität Hannover
- B.Sc. & M.Sc. Life Science - Universität Konstanz
- M.Sc. Wirk- und Naturstoffchemie – Universität Hannover
- M.Sc. Chemische Biologie – TU Braunschweig
- M.Sc. Biomolecular Engineering - TU Darmstadt
- B.Sc. & M.Sc. Chemische Biologie –
Karlsruher Institut für Technologie
- M.Sc. Pharma-Biotechnologie - Ernst-Abbe-Hochschule Jena -
- B.Sc. & M.Sc. Chemische Biologie – TU Dortmund
- MSc. Pharmaceutical Biotechnology – Universität
Halle-Wittenberg
- M.Sc. Natur- und Wirkstoffchemie – Universität Bayreuth

Die Zukunft hat schon begonnen

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Hochschulinstiute und Forschungseinrichtungen

(ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Baden-Württemberg

→ Eberhard Karls Universität Tübingen
Mikrobiologie, Chemie und Pharmazie
72076 Tübingen

→ → Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Institut für Organische Chemie und Biochemie
79104 Freiburg



Die Zukunft hat schon begonnen

10_{/12}

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Hessen

→ Goethe-Universität Frankfurt am Main
Institut für Molekulare Biowissenschaften
60438 Frankfurt

Mecklenburg-Vorpommern

→ Institut für Marine Biotechnologie e.V.
17489 Greifswald

→ Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald
Institut für Pharmazie Jahnstr.16
17489 Greifswald

Niedersachsen

→ Leibniz Universität Hannover mit Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
Institut für Organische Chemie
30167 Hannover

→ → Universität Göttingen
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Göttinger Zentrum Molekulare Biologie
37077 Göttingen

→ Technische Universität Braunschweig
Fakultät für Lebenswissenschaften
38092 Braunschweig

Die Zukunft hat schon begonnen

11/12

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

→ Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
38124 Braunschweig

→ Forschungszentrum Jülich
52425 Jülich

Nordrhein-Westfalen

→ Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Pharmazie und Biologie
40225 Düsseldorf

→ → Universität Bonn
Pharmazeutische Biologie,
Kekulé-Institut für Organische Chemie und
Biochemie
53115 Bonn

→ Universität Wuppertal
Chemische Mikrobiologie
42119 Wuppertal

Rheinland-Pfalz

→ Institut für Biotechnologie und Wirkstoff- Forschung e.V.
LB Biotechnologie
67663 Kaiserslautern

→ Universität Münster
Chemie und Pharmazie
48149 Münster

Die Zukunft hat schon begonnen

12_{/12}

Naturstoff-Chemie als Beruf – Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

→ Universität Kaiserslautern
Biotechnologie
67663 Kaiserslautern

Saarland

→ → Universität des Saarlandes
Pharmazeutische Biotechnologie
66041 Saarbrücken

→ Helmholtz-Zentrum für Pharmazeutische Forschung (HIPS)
66123 Saarbrücken

Sachsen-Anhalt

→ Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie
06120 Halle

Thüringen

→ MPI für Chemische Ökologie
Bioorganische Chemie
07745 Jena

→ Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie
e.V. - Hans-Knöll-Institut
07745 Jena

Bildnachweis

Titelbild

Eiben: „Botanični vrt (3990157133)“ von Darij & Ana – Botanični vrt. Lizenziert unter Creative Commons Attribution 2.0 über Wikimedia Commons –



„Dendrobates azureus (Dendrobates tinctorius)“ von Michael Gäbler – own work (eigenes Werk). Lizenziert unter Creative Commons Attribution 3.0 über Wikimedia Commons –



„Catharanthus roseus (4641516455)“ von Ton Rulkens from Mozambique – Catharanthus roseus. Uploaded by Elitre. Lizenziert unter Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 über Wikimedia Commons –



„Forest on Barro Colorado“- Bild aus Beyond Neutrality- Ecology Finds Its Niche. Gewin V, PLoS Biology Vol. 4/8/2006, e278 doi:10.1371/journal.pbio.0040278. Photos courtesy of Christian Ziegler. Lizenziert unter Creative Commons Attribution 2.5 über Wikimedia Commons –



Pholiota Sqarrosa auf Buche, Prof. Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

Einleitung

Wirkstoffe aus der Natur

„Dendrobates azureus (Dendrobates tinctorius) Edit“ von Michael Gäbler – own work (eigenes Werk). Lizenziert unter CC BY 3.0 über Wikimedia Commons –



Schriftrolle Papyrus Ebers: Kol. I-II, Universitätsbibliothek, Leipzig

Jacques-Louis David: Der Tod des Sokrates (1787) (gemeinfrei)

Bildnachweis

„Papaver somniferum FotoTakkk Hungary“ von Takkk – Eigenes Werk. Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons –



Friedrich Wöhler, gemeinfrei

„Escherichia coli flagella TEM“ von E. H. White, Content Provider: Peggy S. Hayes – This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention’s Public Health Image Library (PHIL), with identification number #9995. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons –



„Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs (1828) (14594445919)“ von Wöhler, Friedrich, 1800-1882;United States. Patent Office. Scientific Library, former owner. DSI

Fermenter, Kristian Barthen, Archiv BRAIN AG

Schimmelpilz-Kultur, DECHEMA e.V.

„Sponge at Malindi Reef 1“ by ordercrazy – Own work. Licensed under CC0 via Wikimedia Commons –



„Robert Burns Woodward in 1965“ by Peter Geymayer at German Wikipedia(Original text: Dr. Peter Geymayer) – Own work (Original text: Eigenes Foto). Licensed under Public Domain via Commons



Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Catharanthus roseus von Ton Rulkens Lizenziert unter CC BY-SA 2.0 über Flickr,



„Klockenhagen-Freilichtmuseum-Kraeutergarten-06-08-2008-235“ by Botaurus – Own work. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



Bildnachweis

„Hypericum perforatum L. (8070411635)“ by Udo Schmidt from Deutschland – Hypericum perforatum L.Uploaded by Amada44. Licensed under CC BY-SA 2.0 via Wikimedia Commons –



„Cimicifuga ramosa – spikes“ by Hardyplants at English Wikipedia – Own work. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



„MC763-01-01-Extraktion“ by Jü – Own work. Licensed under CC0 via Wikimedia Commons –



„Ginkgo flowers“ by Pawe MM – Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons –



„Westliche Honigbiene, Apis mellifera auf Weidenkätzchen, Salix o6“ by This Photo was taken by Böhringer Friedrich.) – Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 at via Wikimedia Commons –



Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald

Forest on Barro Colorado“- Bild aus Beyond Neutrality-Ecology Finds Its Niche. Gewin V, PLoS Biology Vol. 4/8/2006, e278 doi:10.1371/journal.pbio.0040278. Photos courtesy of Christian Ziegler. Lizenziert unter Creative Commons Attribution 2.5 über Wikimedia Commons -



Prof. Dr. Dietrich Ober, Universität Kiel

„Amanita-muscaria-fliegenpilz-b“ von H. Krisp – Eigenes Werk. Lizenziert unter Creative Commons Attribution 3.0 über Wikimedia Commons -



Bildnachweis

Toxicology Research at FDA, Photo by Michael J. Ermarth, Public Domain via Flickr

„Marrakech 110“ von gildemax – Eigenes Werk. Lizenziert unter Creative Commons Attribution-Share Alike 2.5 über Wikimedia Commons



Eukalyptus-Plantage, „Eucalipto Galicia“ por Martin253 – Taken by Martin253. Baixo a licenza Public domain a través de Wikimedia Commons -



Prof. Dr. Dietrich Ober, Universität Kiel

Prof. Dr. Dietrich Ober, Universität Kiel

Faszination Meer

Gemeinfrei via pixabay.com

Gemeinfrei via pixabay.com

Gemeinfrei (Nasa)

Gemeinfrei via pixabay.com

„The Puffer Fish“ von Uploader1977 – Eigenes Werk. Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons



From Exploratory research on bioactive natural products with a focus on biological phenomena. Uemura D - Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci. (2010) (open access)

„Conus eating a fish“ by David Burdick –



Licensed under Public Domain via Commons –

Sean Nash, CC BY-NC-SA via Flickr



Bildnachweis

Bill & Mark Bell, CC BY-NC-SA via Flickr



Sven Zea via spongeguide.org



From Exploratory research on bioactive natural products with a focus on biological phenomena. Uemura D – Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci. (2010) (open access)

„Aplidium elegans“ by This photo has been taken by Matthieu Sontag (User:Mirgolth) and released under the licenses stated below. – Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons –



Pilze – ein Reich für sich

Prof. Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

Prof. Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

„Hyphae a1“ by Jerzy Opiola – Own work. Licensed under CC BY-

SA 4.0 via Wikimedia Commons –



„Linné-Classes Plantarum-Cesalpino“ von Carl von Linne-Bibliothèque nationale de France. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons –



„Sudkessel“ von Maggie Galway aus der deutschsprachigen Wikipedia. Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons –



By GrahamColm de la Viquipèdia en anglès, CC BY-SA 3.0



Prof. Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

„Mycorrhizal root tips (amanita)“. Licensed under CC BY 2.5 via Commons –



Bildnachweis

Alle übrigen Abbildungen:

Prof. Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

Myxobakterien als Wirkstoffproduzenten

„Pseudomonas“ von Photo Credit: Janice Haney CarrContent Providers(s): CDC/ Janice Haney Carr – This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention’s Public Health Image Library (PHIL), with identification number #10043.Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons –



Alle übrigen Abbildungen

Prof. Dr. Rolf Müller, Dr. Silke Wenzel / Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Infektionserkrankungen – Gewinnen multiresistente Erreger den Zweikampf gegen Antibiotika?

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

„Childhood mortality; interior of a nursery with eight babies Wellcome L0029945“ von



eigenes Bild

ECDC : Proportion of Fluoroquinolones Resistant (R) Escherichia coli Isolates in Participating Countries in 2013 – 19/02/2015

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Gemeinfrei

„Bundesarchiv Bild 183-23912-0002, Königs Wusterhausen, „Märkische Apotheke“, Schaufenster“ von Bundesarchiv, Bild 183-23912-0002 / CC-BY-SA.

Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 de über Wikimedia Commons –



Alle folgenden Abbildungen:

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Bildnachweis

Nach dem Vorbild der Natur

„Diatoms through the microscope“ by Prof. Gordon T. Taylor, Stony Brook University – corp2365, NOAA Corps Collection. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



„Tang Düne4d“ by Griensteidl – Photos selbst geschossen. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons –



„Bacillus cereus 01“ by Photo Credit:Content Providers(s): CDC/ Courtesy of Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory – This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention’s Public Health Image Library (PHIL), with identification number #1924. Licensed under Public Domain via Commons –



Dr. Keith Hiscock, with assistance from the Marine Life Information Network



„CaulerpaTaxifolia“ von National Oceanic and Atmospheric Administration – The Southwest Regional Office of the National Marine Fisheries Service, part of the National Oceanic and Atmospheric Administration. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons –



„Termite (Hospitalitermes sp.) (15572655372)“ by Bernard DUPONT from FRANCE – Termite (Hospitalitermes sp.). Licensed under CC BY-SA 2.0 via Wikimedia Commons –



Links: Gemeinfrei via pixabay.com

Rechts: „Lotus3“ by William Thielickewebsite: – own work, Hamburg, Germany.. Licensed under GFDL via Wikimedia Commons



Bildnachweis

Sorbicillacton A – eine chemische Schnitzeljagd

Gemeinfrei via pixabay.com

„Orange sponge and lobed colonial ascidians at Rheeder’s Reef P2277051“ by Peter Southwood – Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons –



AJC ajcann.wordpress.com via Flickr CC BY-NC-SA 2.0



Gemeinfrei via pixabay.com (S. 7 und 10)

Alle übrigen Abbildungen: Prof. Dr. Gerhard Bringmann, Universität Würzburg

Artemisinin – Modifizierte Hefe & Photochemie kopieren die Natur

„District-Keningau Sabah Swamp-at-Keningau-Sook-Road-01“ by Photo by CEphoto, Uwe Aranas / CC-BY-SA-3.0. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons -



„Anopheles gambiae mosquito feeding 1354.p lores“ by Content Providers(s): CDC/James Gathany
Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



„Malaria distribution (de)“ von S. Jähnichen – <http://rbm.who.int/wmr2005/html/map1.htm> and
Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons –



„Artemisia annua West Virginia“ by Jorge Ferreira – Jorge Ferreira.
Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



Bildnachweis

„Cinchona officinalis (Köhler)“ by Hermann Adolf Köhler
(1834 – 1879) -

Licensed under Public Domain via Commons –



Übrige Abbildungen: Kai Rossen, Sanofi

Von Loreley und Venusfallen – Chemische Signale

„Hauhechel-Bläuling, Polyommatus icarus Paarung 2“ by Böhringer Friedrich – Own work. Licensed under CC BY-SA 2.5 via Wikimedia Commons –



Jeremy McNeil, Universität Western Ontario, London ON

Till Tolasch, Universität Hohenheim

Murray Blum, Athens, Georgia

Prof. Dr. Wittko Francke, Universität Hamburg

Franco Rama, Isagro, Novara

Prof. Dr. Wittko Francke, Universität Hamburg

Prof. Dr. Wittko Francke, Universität Hamburg

Karl-Heinz Baumann, Gomaringen

Gemeinfrei via pixabay.com

alte Postkarte, Besitz Prof. Dr. Wittko Francke, Universität Hamburg

„Breastfeeding baby“ by Irene – original work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia Commons –



Prof. Dr. Wittko Francke, Universität Hamburg

Gabor Szöcs, Institut für Pflanzenschutz, Budapest

Prof. Wittko Francke, Universität Hamburg, Rechteinhaber konnte nicht ermittelt werden.

C. Löfstedt, Universität Lund

Bildnachweis

Die Sprache der Bakterien – Ein Interview

Gemeinfrei via pixabay.com

Prof. Dr. Leo Eberl

„Staphylococcus aureus biofilm 01“. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons –



„Pseudomonas“ von Photo Credit: Janice Haney CarrContent Providers(s): CDC/ Janice Haney Carr – This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention’s Public Health Image Library (PHIL), with identification number #10043.Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons –



„Delisea japonica – National Museum of Nature and Science, Tokyo – DSCo7636“ by Daderot – Own work. Licensed under CCo via Wikimedia Commons –



Small Talk: wie und warum Bakterien miteinander sprechen

Gemeinfrei via pixabay.com

Tobias Borries

Tobias Borries

„Euprymna scolopes – image.pbio.v12.io2.goo1“ by Chris Frazee and Margaret McFall-Ngai – PLoS Biology Issue Image | Vol. 12(2) February 2014. doi:10.1371/image.pbio.v12.io2.goo1. Licensed under CC BY 4.0 via Wikimedia Commons –



Natürlich schmeckt’s!

Gemeinfrei via pixabay.com

BRAIN AG

Gemeinfrei via pixabay.com

Gemeinfrei via pixabay.com

Bildnachweis

„Tongue.agr“. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Wikimedia

Commons –



„Sucre blanc cassonade complet rapadura“ by Romain Behar –
Own work. Licensed under Public Domain via Wikimedia Com-
mons -



„ “ by Armmark – Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via
Wikimedia Commons –



Gemeinfrei via pixabay.com

„HMB Essen und Kochgerät Jungsteinzeit“ by Own photograph by
Sandstein. Licensed under CC BY 3.0 via Wikimedia Commons –



Gemeinfrei via pixabay.com (S. 14-17 Kasten)

BRAIN AG

**Abenteuer im Metagenom: nicht kultivierte Bakterien – die
versteckte Vielfalt**

Gemeinfrei via pixabay.com

„Anthrax culture“ by U.S. Army Medical Research Institute of
Infectious Diseases photo –

Licensed under Public Domain via Commons –



Gemeinfrei via pixabay.com

„RNA in situ hybridization in FFPE samples“. Ryan Jeffs –
Üleslaadija oma töö / CC BY-SA 3.0 / Wikimedia Commons –



Prof. Dr. Jörn Piel, Prof. Dr. Ute Hentschel-Humeida

„Bacterial lawn 01“. Licensed under Public Domain via Wikimedia
Commons – „Synthetic Production of Penicillin TR1468“ by
Official photographer –



Bildnachweis

This is photograph TR 1468 from the collections of the Imperial War Museums.. Licensed under Public Domain via Commons –



Prof. Dr. Jörn Piel, Prof. Dr. Ute Hentschel-Humeida

Prof. Dr. Jörn Piel, Prof. Dr. Ute Hentschel-Humeida

Auf dem Weg zu neuen Wirkstoffen: Molekulares Lego in Bodenbakterien

Gemeinfrei via pixabay.com

PD Dr. Evi Stegmann, Universität Tübingen

Gemeinfrei via pixabay.com

Labor der Zukunft – Ein Blick in das Jahr 2030

Segey Nivens/Fotolia.com

DFID – UK Department for International Development via Flickr CC BY 2.0



Kasto/Fotolia.com

DECHEMA

JB/Fotolia.com

„Microfluidic Chip iX-factory“ von IX-factory STK – Eigenes Werk.
Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons –



Naturstoff-Chemie als Beruf: Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Michael Jung/Fotolia.com

Alexander Raths/Fotolia.com

DECHEMA/Stettin

DECHEMA

Impressum

Herausgeber

DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main
Tel.: 069 7564-0
Fax: 069 7564-201
E-Mail: info@dechema.de

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung,
Verbreitung und öffentlichen Wiedergabe in jeder Form, ein-
schließlich einer Verwertung in elektronischen Medien, der
reprografischen Vervielfältigung und einer digitalen Verbreitung,
ausdrücklich vorbehalten.

Verantwortlich für den Inhalt

Prof. Dr. Kurt Wagemann
Dr. Kathrin Rübberdt

Redaktion

Prof. Dr. Andreas Kirschning, Leibniz Universität Hannover
PD Dr. Stefan Pelzer, Evonik Industries AG

ePublishing / Layout und Umsetzung App

Media Cologne Kommunikationsmedien GmbH
www.mediacolonne.de



1. Auflage, Februar 2016