

SAM-abhängige Methyltransferasen in der Biokatalyse

Jennifer N. Andexer, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Als biotechnologische, umweltfreundliche und nachhaltige Biokatalysatoren sind Enzyme wie Lipasen, Proteasen oder Alkoholdehydrogenasen gut etabliert. Die Herausforderung bei letzteren lag in der Bereitstellung des für die Reduktion einer Carbonylfunktion benötigten Cofaktors Nikotinamidadenindinukleotid (NADH). Die Lösung bestand in der Entwicklung von *in vitro* NADH-Regenerationssystemen, in denen ein stabiles und preiswertes Substrat mit einem zusätzlichen Enzym zur Reduktion des entstandenen NAD⁺ genutzt wird.^[1]

Während solche Systeme heutzutage für Cofaktoren wie NADH oder Adenosintriphosphat (ATP) etabliert und im Einsatz sind, gibt es andere Enzyme, die zwar für die Biotechnologie höchst interessante Reaktionen katalysieren, aber aufgrund der Instabilität und Komplexität ihres Cofaktors nicht für den *in vitro* Einsatz geeignet sind. Hierzu gehören Methyltransferasen, die S-Adenosylmethionin (SAM) als Methyl donor verwenden. Neben der Tatsache, dass die stöchiometrische Verwendung von SAM in präparativen Ansätzen aus Stabilitäts- und Kostengründen nicht sinnvoll ist, ist das demethylierte SAM-Abbauprodukt S-Adenosylhomocystein (SAH) ein potenter Inhibitor für die meisten Methyltransferasen.^[2] Im Gegensatz zu anderen Cofaktoren wie NADH oder ATP ist die SAM-verbrauchende (Methyltransferase-katalysierte) Reaktion nicht reversibel, daher wird SAM in der Natur über einen komplexen, mehrstufigen Stoffwechselweg regeneriert. Als erster Schritt zur Nutzung von SAM-abhängigen Enzymen in der Biotechnologie wurden lineare Enzymkaskaden entwickelt, die

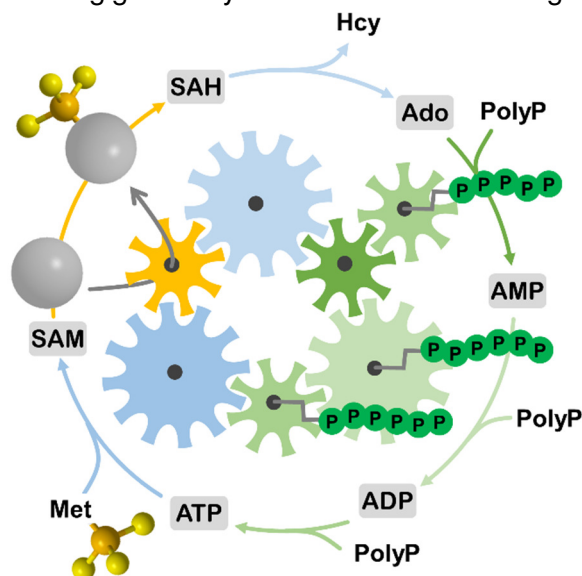


Abbildung 1: Cyclische SAM-Regenerationskaskade.

es hierbei möglich, Enzyme aus unterschiedlichen Organismen gewinnbringend zu kombinieren. In ersten Versuchen konnte mit verschiedenen Methyltransferasen, sowie in Methylierungs- und Ethylierungsreaktionen gezeigt werden, dass die cyclische Kaskade tatsächlich katalytisch funktioniert, pro Cofaktormolekül wurden bisher etwa zehn Substratmoleküle umgesetzt.^[4] In laufenden Arbeiten wird das System im Detail kinetisch charakterisiert und optimiert.

Literatur

1. H. Zhao, W. A. van der Donk, *Curr Opin Biotechnol* **2003**, 14, 583–589.
2. A.-W. Struck, M. L. Thompson, L. S. Wong, J. Micklefield, *ChemBioChem* **2012**, 13, 2642–2655.
3. N. Iwai, Y. Kitahara, T. Kitazume, *J Mol Catal B Enzym* **2011**, 73, 1–4; J. Siegrist, S. Aschwanden, S. Mordhorst, L. Thöny-Meyer, M. Richter, J.N. Andexer, *ChemBioChem* **2015**, 16, 2576–2579.
4. S. Mordhorst, J. Siegrist, M. Müller, M. Richter, J. N. Andexer, *Angew Chem Int Ed* **2017**, 56, DOI 10.1002/anie.201611038.