

WIRKSTOFFE

NACH

MASS

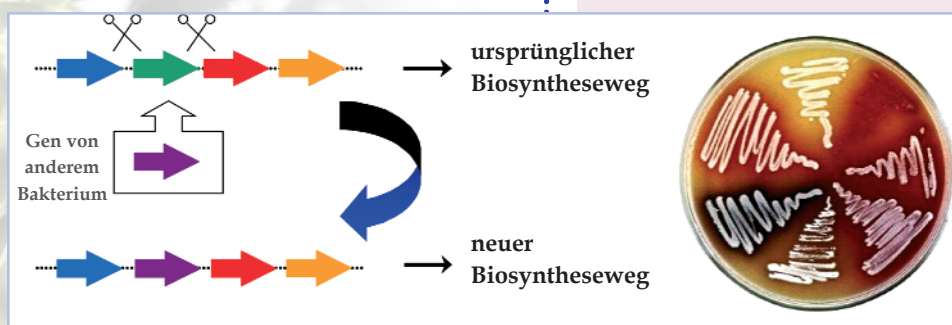


**MOLEKULARES
LEGO IN BODEN-
BAKTERIEN**

Fast jeder hat sie schon einmal eingenommen, um eine gefährliche Bakterieninfektion zu bekämpfen: **Antibiotika** wie **Tetracyclin**, **Erythromycin** oder **Chloramphenicol**. Aber kaum jemand würde annehmen, dass es sich hierbei nicht um chemisch-synthetische Substanzen handelt, sondern um Naturprodukte. Und wer weiß schon, dass man die Produzenten dieser wertvollen Medikamente sogar zu Hause in der Gartenerde finden kann? Tatsächlich werden die Wirkstoffe aus Bodenbakterien, so genannten **Actinomyceten**, gewonnen, die auch für den typischen Geruch von frischer Erde verantwortlich sind. Obwohl ihr Name wie der eines Pilzes klingt, haben sie mit Pilzen nur ihr Erscheinungsbild gemein: das myzelartige Wachstum und die Bildung von Sporen zur Fortpflanzung. Neben Antibiotika produzieren Actinomyceten auch Stoffe, mit denen Pilz- oder Hefeinfektionen behandelt werden, wie zum Beispiel das **Candidicin**. Ein anderer bekannter Wirkstoff aus Actinomyceten ist das Doxorubicin. Es hemmt die Zellteilung und wird daher sehr erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt.

Aus Naturprodukten werden Medikamente

Es erscheint plausibel, dass Mikroorganismen Verbindungen produzieren, die andere Mikroorganismen abtöten, um so ihren Lebensraum zu verteidigen. Diese chemischen Abwehrstrategien sind über Millionen von Jahren optimiert worden. Dass sie auch zur Bekämpfung von Krankheitserregern beim Menschen eingesetzt werden, ist relativ neu: Erst in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Actinomyceten als Antibiotika-Produzenten entdeckt. Heute stammen etwa zwei Drittel aller von Naturstoffen abgeleiteten Antibiotika aus diesen Bodenbakterien. Allerdings sind die Wirkstoffe in der Form, wie sie aus den Bakterien gewonnen werden, nicht automatisch als Medikamente geeignet. 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 individuell für ihren Zweck angepasst werden. Wenn man die zum Teil sehr kompliziert aufgebauten Verbindungen allein über chemisch-synthetische Methoden herstellen würde, wären die Medikamente jedoch um ein Vielfaches teurer und nicht mehr bezahlbar. Daher ist es in den meisten Fällen sinnvoll, den Bakterien die Arbeit zu überlassen, denn die Mikroor-



ganismen sind in der Lage, komplexe Strukturen aus ganz einfachen 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 aneinandergelagert werden. Zum Teil bilden diese Enzyme sogar molekulare Fließbänder, an denen die einzelnen Komponenten wie in einer Fabrik zusammengefügt werden. Dabei hat jedes Enzym in einem oder mehreren Schritten dieser Biosynthese eine ganz bestimmte Aufgabe. Danach wird das Zwischenprodukt dann zum nächsten Enzym weitergeleitet.

Gentechnik nach dem Vorbild der Natur

Mikrobiologen, die sich mit der Aufklärung der Biosynthese und dem genetischen Programm der Actinomyceten befasst haben, fragten sich, ob es nicht möglich wäre, den Bauplan für Antibiotika so umzuschreiben, dass die Bakterien veränderte Wirkstoffe produzieren. Erst in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts standen die hierzu erforderlichen genetischen Werkzeuge zur Verfügung. Der Durchbruch gelang der englischen Arbeitsgruppe um Hopwood: Die

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.

Antibiotika (pl.)

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

Prinzip der „Kombinatorischen Biosynthese“. Durch den Austausch von Genen (als farbige Pfeile symbolisiert) entstehen gezielt veränderte Biosynthesewege. Agarplatte mit Bakterien, die neue Antibiotika produzieren.

Candidicin

siehe Glossar S. 103.

Chloramphenicol

siehe Glossar S. 103

DNA (DNS)

Desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure); Träger der genetischen Information.

Enzyme

Proteine, die als Katalysatoren chemische Reaktionen beschleunigen.

Erythromycin

siehe Glossar S. 103

Tetracyclin

siehe Glossar S. 109

Avermectin und Doramectin

Von Streptomyceten produzierte bzw. semisynthetisch modifizierte Antiparasitika der Polyketidklasse, die spezifisch Nervenzellen von Parasiten, wie Würmern, Milben und Insekten schädigen.

Kombinatorische Biosynthese

Gentechnisch basiertes Verfahren zur biologischen Herstellung strukturveränderter Substanzen durch die Kombination von Genen unterschiedlicher Organismen.

Resistenzbildung

Erwerb der Widerstandsfähigkeit gegenüber toxischen Stoffen.

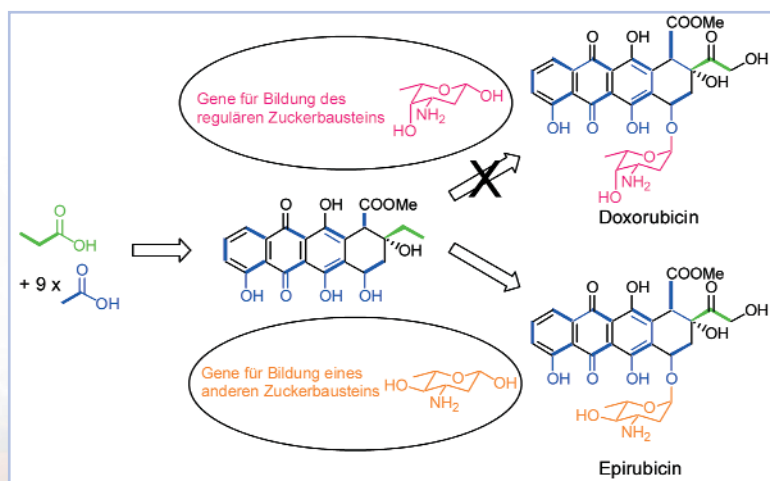
Forscher mischten die Gene von zwei verschiedenen Antibiotika-Produzenten und erhielten ein neues Stoffwechselprodukt aus dem gentechnisch veränderten Bakterium.

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 Austausch von Genen zwischen den Mikroorganismen stattgefunden haben muss, so dass immer wieder Bakterien mit neuen Programmen für das Zusammensetzen der molekularen Bausteine entstanden sind. Bakterien, die über einen solchen Gen-Austausch ein neues, besser wirksames Antibiotikum bilden konnten, haben sich dann in ihrem Lebensraum durchgesetzt. Mit Hilfe moderner gentechnischer Methoden können diese natürlichen Prozesse heute im Labor imitiert werden.

Erste Erfolge für die Pharmaforschung

Die Strategie, verschiedene Gene so zu kombinieren, dass neue potenzielle Wirkstoffe entstehen, wird als **Kombinatorische Biosynthese** bezeichnet. Sie hat ihre Bewährungsprobe inzwischen längst bestanden, wie folgende Beispiele eindrucksvoll dokumentieren:

So unterscheidet sich das Krebsmittel Epirubicin von dem natürlich vorkommenden Wirkstoff Doxorubicin nur in einem Zuckerbaustein, weist aber eine über zwanzigfach verstärkte Wirkung gegen Tumorzellen auf. Epirubicin wurde früher sehr aufwändig über eine chemisch-synthetische Modifizierung hergestellt. Inzwischen ist es möglich, die Gene von verschiedenen Bakterienstämmen so zu kombinieren, dass eine einzelne Bakterienkultur in der Lage ist, das verbesserte Krebsmittel zu produzieren.

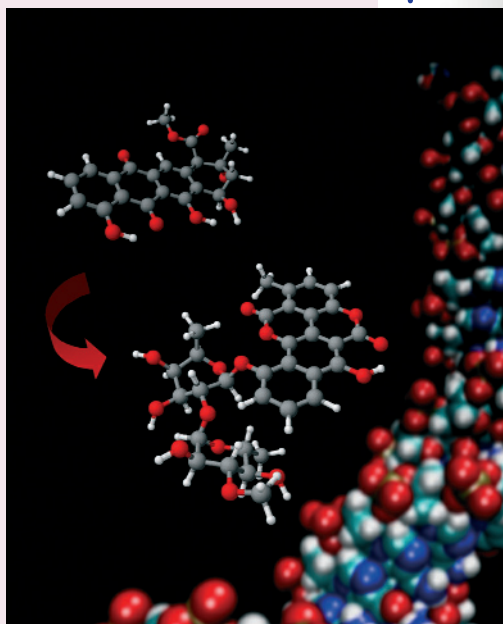


Kleine Änderung, große Wirkung: der Einbau eines anderen Zuckerbausteins führt zu einem 20-mal aktiveren Antitumormittel.

Auch im Falle des Antiparasitenmittels **Avermectin** gelangen erhebliche Verbesserungen über den Weg der Kombinatorischen Biosynthese. Das von dem Naturprodukt abgeleitete **Doramectin** könnte Tausende Einwohner Afrikas vor der gefürchteten Flussblindheit, einer Wurminfektion, bewahren. Seit der gezielten genetischen Veränderung des Avermectin-Produzenten und Einbringen von Genen, die für die Bildung eines ungewöhnlichen Bausteins wichtig sind, ist das Medikament jetzt auf biotechnologischem Weg zugänglich.

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, die Arbeitsweise dieser Mini-Fabriken genau zu verstehen und mit ihrer Hilfe möglicherweise neue Arzneimittel mit besseren therapeutischen Eigenschaften zu entwickeln. Die rasante **Resistenzbildung** von gefährlichen Infektionserregern und von bösartigen Tumoren erfordert ständig neue Wirkstoffe zur erfolgreichen Krankheitsbekämpfung. Das molekulare Lego in Bodenbakterien kann einen Beitrag dazu leisten, in diesem Wettlauf die Nase vorn zu behalten.

.....
Christian Hertweck und Stefan Pelzer



Enzymatischer Umbau eines Molekülgerüsts zum potentiellen Antikrebsmittel

Weiterführende Literatur

Staunton J, Wilkinson B: Combinatorial biosynthesis of polyketides and nonribosomal peptides (2001), *Curr Opin Chem Biol.* **5**, 159-164

Weissman KJ, Leadlay PF: Combinatorial biosynthesis of reduced polyketides (2005), *Nat Rev Microbiol.* **3**, 925-936

Reeves CD: The enzymology of combinatorial biosynthesis (2003), *Crit Rev Biotechnol.* **23**, 95-147

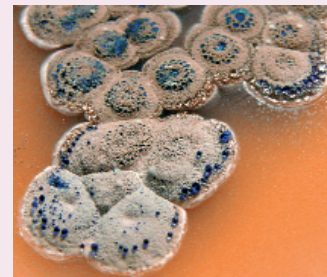
Cropp TA, Kim BS, Beck BJ, Yoon YJ, Sherman DH, Reynolds KA: Recent developments in the production of novel polyketides by combinatorial biosynthesis (2002), *Biotechnol Genet Eng Rev.* **19**, 159-172

Walsh CT: Combinatorial biosynthesis of antibiotics: challenges and opportunities (2002), *Chembiochem.* **3**, 125-134

Rix U, Fischer C, Rensing LL, Rohr J: Modification of post-PKS tailoring steps through combinatorial biosynthesis (2002), *Nat Prod Rep.* **19**, 542-580

Internetlinks

Texys
www.texys.de/biodata/biosynthese.html



Neue Wirkstoffe aus Actinomyceten (einer Gruppe von Bodenbakterien). Ein von diesem Stamm synthetisiertes Antibiotikum reichert sich in den blauen Tropfen an.

Manche Enzyme funktionieren wie molekulare Fließbänder, wie z.B. bei der Bildung des Antibiotikums Erythromycin.

