

FASZINATION

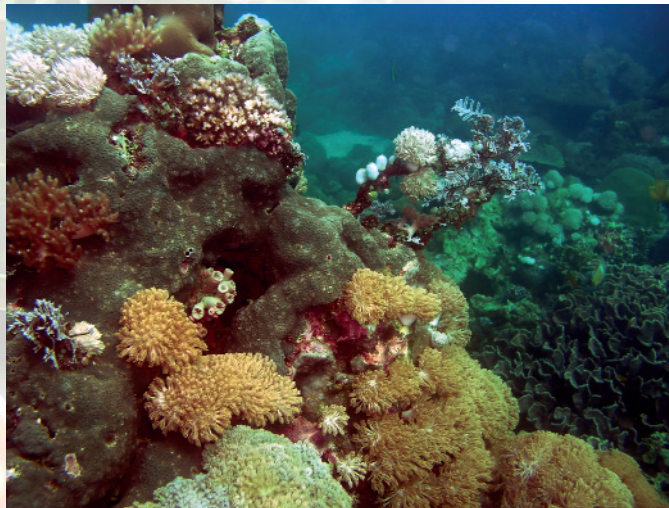
MEER



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 Meeresmakro- (z.B. Schwämme, Manteltiere, Weichkorallen) und Mikroorganismen (z.B. Bakterien, Pilze, einzellige Algen) 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 intensiv untersucht. Die große Vielfalt an neuen Strukturen und biologischen Aktivitäten und das Wissen, dass in marinen Nahrungsketten Jahrtausende der Evolution zur Entstehung der hochwirksamen Substanzen geführt haben, machen die Faszination der interdisziplinären Forschungsgebiete Marine Chemie, Mikrobiologie und Chemische Ökologie aus. Bei der Erschließung und Nutzung der Ozeane steht man jedoch erst noch am Anfang.

Ökosystem Riff

Das Korallenriff stellt ein besonderes Ökosystem dar, 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 der Platz und das 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 **symbiontischen** Mikroorganismen assoziiert. So beherbergen Korallen symbiontische **Algen** (Zooxanthellen), die den Korallenpolyp mit wichtigen Nährstoffen versorgen. Auch **Schwämme** enthalten große Mengen an Mikroorganismen in ihrem Gewebe, die bis zu 40% der Biomasse ausmachen können, über deren Funktion aber bisher fast nichts bekannt ist. Durch das begrenzte Raumangebot sind die Bewohner der Korallenriffe einem starken Konkurrenzdruck ausgesetzt und müssen zudem noch vermeiden, von **Biofilm**-bildenden Mikroorganismen überwachsen zu werden (Biofouling). Viele Wirbellose sind zudem sesshaft (sessil) und besitzen weder Panzer, Zähne oder Klauen zur Verteidigung. Um den Kampf um Raum und Überleben auf dem Riff zu sichern, haben sich verschiedene Verteidigungsstrategien herausgebildet, wie beispielsweise das Verdrängen durch Überwachsen oder das Ausscheiden wachstumshemmender oder toxischer Substanzen. Die Naturstoffe, die dieser „chemischen Kriegsführung“ zu Grunde liegen, haben sich für pharmakologische, medizinische und (bio)technologische Anwendungen als außerordentlich wertvoll herausgestellt.



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

Die Entwicklung mariner Naturstoffe und deren Verwertung wird hauptsächlich von amerikanischen und japanischen, aber auch von deutschen (z.B. BiotecMarin) und anderen europäischen Firmen verfolgt, jedoch gestaltet sich die Umsetzung dieser Ziele nach wie vor schwierig. Weil viele potenziell interessante Substanzen nur in Spuren aufzufinden sind, wären gewaltige Materialsammlungen notwendig, um genügende Mengen zu produzieren. Dieser Raubbau ist nicht vertretbar und entsprechend reguliert. Bestrebungen, eine nachhaltige Versorgung mit marinen Naturstoffen zu gewährleisten, reichen von der chemischen Total- und Partial-synthese, der **Aquakultur** im Meer bis hin zur Anzucht in kontrollierten Laboranlagen. Darüber hinaus werden **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.

Aquakultur

Kultur von Wasserorganismen.

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.

Biofilme

Auf Oberflächen angesiedelte Schichten von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen.

Molekulargenetik

Vererbungslehre auf der Ebene der Erbmoleküle (DNA und RNA).

Naturstoff

Niedermolekulare Einzelsubstanz, die in manchen, jedoch nicht in allen Organismen vorkommt („Sekundärmetabolit“).

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 Meeressgewässern der Erde vor. Nur wenige Arten leben im Süßwasser.

Symbiose, symbiontisch

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

Alkaloide

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

Biosynthese-Gene

Gene, die für die an der Synthese eines Naturstoffes beteiligten Proteine codieren.

Totalsynthese

Gebiet der Organischen Chemie, welches die möglichst effiziente Herstellung von Naturstoffen aus einfacheren Vorstufen erforscht.

Der karibische Schwamm *Agelas confifera*, eine Quelle der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

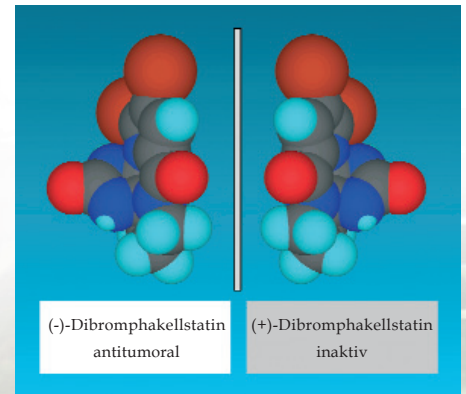


Naturstoffe aus dem Meer – überraschende Strukturen und ungewöhnliche Eigenschaften

Naturstoff-Chemiker und Biologen sind begeisterungsfähig, und so behält das Meer mit seinen ungewöhnlichen Moleküle und deren unbekanntem Reaktivitäten und Funktionen für sie eine große Faszination. Als Beispiel sei das cytostatische und immunsuppressive Palau´amin aus dem Meeresschwamm *Stylorella aurantium* genannt, welches ein international intensiv beforschtes - und bisher unerreichtes - Synthesziel darstellt und zur exklusiv marinen Gruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gehört. Ohne Synthese hat man keinen Nachschub und wird die biologische Aktivität dieses Naturstoffs kaum verstehen.

Es sei das tetrazyklische **Alkaloid** Dibromphakellstatin genannt, welches 1997 aus dem Meeresschwamm *Phakellia mauritiana* isoliert wurde und welches in ersten Tests cytostatische Eigenschaften zeigte. Der Haken auf dem Weg zu genauerer Erforschung von Dibromphakellstatin lag lange in der geringen Menge, die überhaupt verfügbar war: aus 170 kg Meeresschwamm wurden seinerzeit ganze 31 mg Naturstoff isoliert. Allein zur Beantwortung der Frage, ob Dibromphakellstatin überhaupt zum Medikament taugt, muß zunächst auf unabhängigem Wege ein neuer Zugang geschaffen werden.

Hier findet sich der Chemiker in der Rolle des Architekten: es gilt, einen komplizierten Naturstoff in möglichst wenigen Schritten und unter möglichst geringem Substanzverlust aufzubauen. Eine ideale **Totalsynthese** würde von allgemein verfügbaren Bausteinen ausgehen, die in einem einzigen Schritt selektiv zum gewünschten Zielmolekül reagierten. Von diesem Ideal ist man noch Lichtjahre entfernt, und es bleibt eine faszinierende Aufgabe der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Naturstoff-Chemie, sich jenem möglichst weit zu nähern. In der Realität benötigen wir für die Totalsynthese von Dibromphakellstatin nach heutigem Stand der Forschung zehn Synthesestufen. Man erhält den Natur-



Spiegelbildliche Dibromphakellstatine: Räumliche Struktur.

stoff nun leicht in einer 100-fach größeren Menge, als es durch Isolierung möglich wäre - ein notwendiger Schritt für alle weiteren Studien.

Bei fast allen Naturstoffen ist noch ein weiteres Problem zu beachten. Es lassen sich zwei nicht identische Spiegelbilder - ähnlich wie rechte und linke Hand - formulieren, von denen meist nur eins biologisch aktiv ist. Dies ist auch für Dibromphakellstatin der Fall, wie kürzlich in einer Forschungskooperation zwischen Chemikern in München und Medizinern in Freiburg gefunden wurde. Man entdeckte weiterhin, daß Dibromphakellstatin einen neuen Wirkmechanismus zeigen muß - ein Startsignal für biologisch-chemische Studien, die nun die Wechselwirkung von Dibromphakellstatin mit Proteinen aus empfindlichen Zelllinien erforschen werden. Naturstoffe und Proteine gehören zusammen.

Wie steht es nun mit dem weiten Feld der biologischen Funktion? Nur exemplarisch kennt man die Rolle mariner Naturstoffe, die das Zusammenleben von sesshaften und daher auf chemische Verteidigung angewiesenen Organismen steuert. Im Fall der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide hat die enge Kooperation zwischen Organischer Synthese und Mariner Chemischer Ökologie bisher ergeben, dass diese Fischfraß-abschreckend wirken und so das Überleben von *Agelas*-Schwämmen im Riff sichern. Die dieser Eigenschaft zu Grunde liegenden pharmakologischen Prinzipien sind jedoch bisher ungeklärt.

MARINE NATURSTOFFE IN DER KLINIK

 ω -CONOTOXIN MVIIA ODER ZICONOTID

Das von Olivera und seiner Gruppe isolierte ω -Conotoxin MVIIA (Ziconotid, SNX-111, Prialt®) aus der Kegelschnecke *Conus magus* ist der erste ausschließlich in Meeresorganismen vorkommende Naturstoff, der in einigen Ländern als Medikament zugelassen wurde. Ziconotid ist ein aus 25 Aminosäuren bestehendes, am C-Terminus amidiertes Peptid und gehört zu einer neuen Klasse nicht-opioider Analgetika, die mit subnanomolarer Affinität selektiv Calciumkanäle des N-Typs blockieren. Der Einsatz von Ziconotid ist bei Opioid-resistenten Schmerzen indiziert, und die Dosis beträgt weniger als 10 μ g pro Tag. Die Applikation als Schmerzmittel muss allerdings aufwändig durch Pumpen-gesteuerte Injektion in die Rückenmarksflüssigkeit erfolgen. Die Zulassung von Prialt® ist ein ermutigendes Signal an alle Forscher auf dem Gebiet mariner Naturstoffe.

DIDEMNINE

Die Didemnine aus der Seescheide *Trididemnum solidum* sind zyklisch aufgebaute Peptide, die aus ungewöhnlichen Aminosäuren bestehen. 1981 berichteten Rinehart und Mitarbeiter erstmals über die cytotoxische und antivirale Aktivität dieser Naturstoffe, die bereits direkt an Bord eines Expeditionsschiffes aufgefallen war. Didemnin B wurde trotz eines unbekanntem Wirkmechanismus der erste marine Naturstoff, der ab 1986 klinisch zur Behandlung von Krebs getestet wurde. Es stellte sich dabei neuromuskuläre Toxizität heraus. Neue Hoffnung kam auf, als man Dehydrodidemnin B (Aplidin) aus der Seescheide *Aplidium albicans* isolierte. Aplidin unterscheidet sich von Didemnin B durch eine höher oxidierte Seitenkette. 2004 wurde Aplidin der Status eines sogenannten Nischen-Arzneimittels („orphan drug“) zur Behandlung von multiplen Myelomen und von lymphoblastischer Leukämie eingeräumt, der nun die eingeschränkte Vermarktung erlaubt.

MARINE NATURSTOFFE IN DER KLINIK

ECTEINASCIDIN 743

Das Alkaloid Ecteinascidin 743 ist ein Nischen-Arzneimittel und wurde ursprünglich von Rinehart und Mitarbeitern sowie von Wright und Mitarbeitern aus dem Manteltier *Ecteinascidia turbinata* isoliert. Ecteinascidin 743 wird in fortgeschrittenen klinischen Studien als Antitumormittel getestet. Auf Basis der Kristallstruktur und der strukturellen Verwandtschaft mit dem bakteriellen Metaboliten Saframycin schlug man früh vor, dass Ecteinascidin in die kleine Furche der DNA bindet. Inzwischen gibt es drei Totalsynthesen, doch erst die von Cuevas und seiner Gruppe entwickelte Partialsynthese ausgehend von Cyanosafraclin B eröffnete den Zugang zu größeren Mengen. Auch Aquakulturen von *Ecteinascidia turbinata* wurden aufgebaut.

KAHALALID F

Zu den klinischen Kandidaten gegen Prostata- und Lungenkrebs gehört das **Depsipeptid** Kahalalid F, welches vom Begründer des Gebiets „Marine Chemie“ Paul Scheuer, aus der marinen Nacktschnecke *Elysia rufescens* und deren Nahrungsquelle, der Grünalge *Bryopsis sp.*, isoliert wurde. Die absolute Stereochemie von Kahalalid F wurde 2001 durch Totalsynthese aufgeklärt. Benannt wurde dieser Naturstoff nach dem Sammlungs-ort, der Kahala-Bucht auf der hawaiianischen Insel Oahu. Kahalalid F ist etwa 100-fach weniger cytotoxisch als Aplidin. Als günstig könnte sich die geringe Cytotoxizität gegen Nicht-Tumorzellen herausstellen, die ein nutzbares therapeutisches Fenster verspricht. Kahalalid F wirkt auf **Membranen** und löst **Nekrose**, jedoch keine **Apoptose** aus.

Apoptose

Bezeichnung für den programmierten Zelltod, ein "Selbstmordprogramm" einzelner biologischer Zellen. Er kann von außen angeregt (z.B. durch Immunzellen) oder aufgrund von zellinternen Prozessen ausgelöst werden (z.B. nach starker Schädigung der Erbinformation).

Depsipeptid

Peptid, das zugleich Ester und Amidbindungen hat.

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.

Nekrose

Am lebenden Organismus stattfindender pathologischer Untergang einzelner oder mehrerer Zellen.

Aus Aquakulturen vom Manteltierchen *Ecteinascidia turbinata* werden Antitumormittel gewonnen.



(Gen-) Expression

Umsetzung der in Genen codierten Information zu Proteinen.

Gen

Ein Abschnitt auf der DNA, der die Grundinformationen zur Herstellung einer biologisch aktiven Ribonukleinsäure (RNA) bzw. eines Proteins enthält.



Die Entwicklung neuer Klebstoffe profitiert von dem Mechanismus der natürlichen Anheftung von Miesmuscheln an Steinen und Felsen.

Toxine

Gifte, die von Lebewesen zu ihrer Verteidigung synthetisiert werden. Sie stören oder beschädigen die grundlegenden zellulären Prozesse anderer Organismen.

Ein offenes Gebiet ist auch die Aufklärung der Biosynthese von Alkaloiden aus Meeresschwämmen. Schwämme sind komplexe Lebensgemeinschaften aus dem Tier und vergesellschafteten mikrobiellen Symbionten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass es die Schwammzellen selbst sind, die die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide enthalten. Die mit dem Schwamm assoziierten Mikroorganismen sind dagegen frei von diesen Sekundärstoffen.

Geht man von biologisch aktiven und aus wenigen Aminosäuren aufgebauten Alkaloiden zu höhermolekularen Inhaltsstoffen aus Meeresorganismen über, so ist ein Molekül in seiner Bedeutung überragend: das Grün-Fluoreszierende-Protein,

kurz GFP. Zwischen seiner Isolierung aus der Qualle *Aequorea victoria* und der Strukturklärung liegen mehr als dreißig Jahre. Schlüssel waren schließlich Methoden der Gentechnik, die die Bestimmung der Aminosäuresequenz erlaubten. Nach Übertragung des *Gen*s in ein Bakterium brachte man dieses dazu, große Mengen von hochreinem GFP zu produzieren. Man erhielt Kristalle,

anhand derer 1996 durch Röntgenbeugung die dreidimensionale Proteinstruktur aufgeklärt wurde. Das Ergebnis war auch ästhetisch ansprechend: das Grün-Fluoreszierende-Protein ist ein so genanntes β -Fass, dessen Wände aus elf antiparallelen Peptidketten gebildet werden, die zu einem einzigen Strang gehören. Im Inneren des Fasses liegt wie ein Docht in einer Kerze eine α -Helix mit einem farbigen Strukturelement, einem Chromophor. Dieser Chromophor macht das GFP für die moderne Biochemie zu einem unverzichtbaren Werkzeug. Möchte man zum Beispiel die *Expression* eines beliebigen Gens verfolgen, so kann man die Gensequenz von GFP mit dem zu untersuchenden Gen verknüpfen. Überall dort, wo das eigentlich zu untersuchende Gen exprimiert wird, kommt es damit auch zur Expression von GFP, das sich leicht im UV-Licht anhand seiner grünen Fluoreszenz analysieren lässt. Man kann so etwa den Befall von Zellen durch Viren verfolgen – oder auch grün fluoreszierende Mäuse erzeugen.

Toxine aus dem Meer

Dass *Toxine* im Meer eine große Rolle spielen, ist jedem schmerzlich bewusst, der im Badeurlaub mit Quallen, Korallen oder Seeigeln Kontakt hatte. Toxine erfüllen verschiedene Zwecke von der Verteidigung und dem Fraßschutz bis hin zur Jagd. Das bekannteste Toxin ist Tetrodotoxin aus dem Kugelfisch. Einige Toxine befinden sich in verschiedenen Phasen der klinischen Testung und sollen als Arzneimittel bald auf den Markt kommen. Beispielsweise wurden aus dem Gift der Conus-Schnecken mehr als 100 Peptidtoxine isoliert, von denen eines die neuronale Weiterleitung von Schmerzempfindungen durch die Blockierung der Natriumkanäle blockiert. Der Wirkstoff (ω -Conotoxin VIII) diente als Basis für die Entwicklung des Schmerzmittels Ziconotid, welches inzwischen auch in Deutschland auf dem Markt ist (siehe Kasten S. 47). Ziconotid ist um Größenordnungen aktiver als Morphin und kann synthetisch hergestellt werden, was insbesondere bei marinen Naturstoffen eine Grundvoraussetzung ist. Aber auch der Bedarf an anderen Lifestyle-Produkten wächst stetig. Eine im Hochpreissektor aktive Kosmetikfirma fügt zum Beispiel einer Produktserie geringe Mengen des Naturstoffs Pseudopterosin E hinzu, der aus Hornkorallen gewonnen wird und entzündungshemmend und schmerzlindernd wirkt. Allerdings müssen jährlich 5.000 kg Biomasse per Hand geerntet werden, um den Bedarf zu decken.

Neue Impulse für die Materialforschung

Neben der Entwicklung neuer Medikamente und der Nutzung als Werkzeuge für die Biochemie und die Zellbiologie haben marine Naturstoffe auch in die Materialwissenschaften Einzug gehalten. Auch technische Innovationen können von der genauen Beobachtung der Natur profitieren: Warum haften Muscheln so fest auf glatten Felsen und sind selbst durch die stärkste Brandung nicht abzulösen? Wieso finden bei vielen Algen eigentlich keine Fäulnis und keine Besiedlung durch andere Organismen statt? Diese Fragen stehen am Anfang der Entwicklung neuer Klebstoffe und Schiffsanstriche.

MARINE NATURSTOFFE IN DER KLINIK

SQUALAMIN UND NEOVASTAT

1993 berichteten Zasloff und Mitarbeiter über die Isolierung des marinen Naturstoffs Squalamin aus der Leber des Dornhais *Squalus acanthias*. Triebkraft war die antimikrobielle Aktivität des Extrakts, deren Verfolgung zur Entdeckung mehrerer eng verwandter **Aminosteroide** führte. Besonders interessant wurde es, als man für Squalamin zusätzlich antitumorale Wirkung fand, die auf der Hemmung des Wachstums von Blutgefäßen in Tumoren, der so genannten Angiogenese, beruht. Im Unterschied zu den meisten in der Krebsbehandlung eingesetzten Medikamenten ist der Naturstoff Squalamin nicht cytotoxisch. Daher erhofft man sich von dieser Substanz eine nebenwirkungsarme Therapie. Inzwischen befindet sich Squalamin in der klinischen Prüfung zur Behandlung von Lungenkrebs. Bemerkenswerterweise scheint Squalamin auf dem besten Wege zu weiteren Karrieren zu sein. So soll das Medikament Evizon™ (Squalamin-Lactat) zur Behandlung der Altersbedingten Makula-Degeneration eingesetzt werden, einer Krankheit, die durch zerstörerische Gefäßneubildung zum vollständigen Verlust des Sehvermögens führt. Auch hier befindet man sich in der klinischen Prüfung. Als drittes Derivat identifizierten Zasloff und Mitarbeiter die eng verwandte Verbindung MSI-1436, die sich als Appetitzügler erwies und damit auch gute Marktchancen haben könnte. Squalamine sind nicht zu verwechseln mit dem aus Hai-Knorpel gewonnenen Proteingemisch Neovastat, welches ebenfalls antiangiogene Aktivität aufweist und sich auch in der klinischen Entwicklung zur Behandlung von Lungenkrebs befindet.

MARINE NATURSTOFFE IN DER KLINIK

AGELASPHINE

Die strukturell eng miteinander verwandten Agelasphine wurden erstmals 1993 von Natori und Mitarbeiter im Meeresschwamm *Agelas mauritanus* entdeckt. Cytotoxizität wurde *in vivo*, jedoch nicht *in vitro* festgestellt. Ursache ist die immunstimulierende Wirkung der Agelasphine. Das durch Synthese erhaltene Derivat KRN7000 kommt zur Behandlung auch von Hepatitis C oder Malaria in Frage. Bereits 1 mg KRN7000 pro Maus ist in der Lage, die Zahl der **Sporozysten** in der Leber um 90% zu verringern.

HALICHONDRIN B

Der Polyether-Naturstoff Halichondrin B aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* wurde erstmals 1986 durch Hirata und Uemura publiziert. Die Substanz fiel durch ausgeprägte *in vitro*-Cytotoxizität ($IC_{50} < 1$ nM) und *in vivo*-Antitumor-Aktivität auf und veranlasste Kishi und Mitarbeiter zur bisher einzigen Totalsynthese, die auch die relative und absolute Stereochemie klärte. Es erwies sich als richtig, auch Syntheseintermediate zu testen. Man fand, dass die makrozyklische Teilstruktur von Halichondrin ebenfalls cytotoxisch ist, und gelangte nach Strukturoptimierung zum Aminoalkohol E7389, der nun klinisch getestet wird.

CONTIGNASTEROL UND IPL576,092

Contignasterol, isoliert von Andersen und seiner Gruppe aus dem Meeresschwamm *Petrosia contignata*, wurde Leitstruktur für Leukozyten-selektive, entzündungshemmende Wirkstoffe. Contignasterol schützt *in vivo* gegen Allergen-induzierte **Bronchokonstriktion**. Das vereinfachte Analogon IPL576,092, dargestellt durch Totalsynthese, wird als Asthma-Mittel entwickelt.

Aminosteroide

Steroide, die eine Aminogruppe tragen.

Bronchokonstriktion

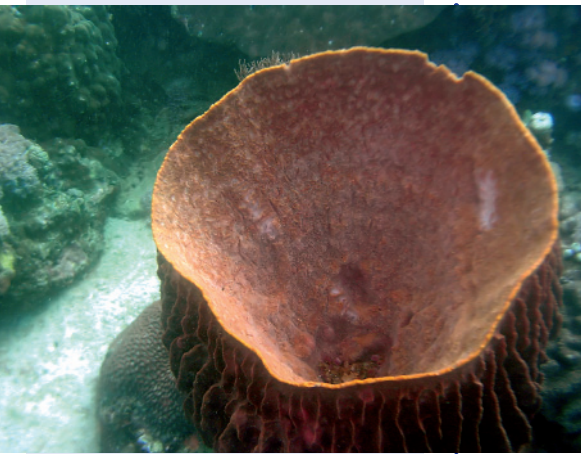
Krampfzustand der Bronchien

Sporozysten

Vorläuferzellen von Sporen bzw. ein Entwicklungsstadium von Plasmodien, zu denen die Malariaerreger zählen.

Die Weichkoralle *Pseudopterogorgia* sp. ist Lieferant für entzündungshemmende Stoffe, die in kosmetischen Produkten Anwendung finden.





Der karibische Schwamm *Xestospongia muta* (Tonnenchwamm) beherbergt große Mengen an mikrobiellen Symbionten, die interessante Wirkstoffe liefern.

Hohltiere

Die Hohltiere (Coelenterata) umfassen die beiden Tierstämme der Nesseltiere (Cnidaria) und Rippenquallen (Ctenophora). Beiden gemeinsam ist die radialsymmetrische Körperform, ein diffuses Nervennetz, das Fehlen von Atmung und Blutkreislauf und der grundsätzliche Aufbau aus lediglich zwei Zellschichten Epidermis und Gastrodermis.

Katalysatoren

Reaktionsbeschleuniger; werden selbst nicht umgesetzt.

Manteltiere (Tunicata, Urochordata)

Ein Unterstamm der Chordatiere; ihr Körper ist von einem Mantel aus Cellulose-ähnlichem Material (Tunicin) umgeben.

Moostierchen (Bryozoen)

Moostierchenkolonien bestehen aus hunderten von Einzeltieren (Zooiden), die an der Basis miteinander verbunden sind. Der Name „Moostierchen“ kommt vom pelzigen Aussehen der Kolonien.

Weichkorallen (Alcyonaria)

Polypen mit häutigem oder fleischigem Weichkörper.

Die Rotalge *Delisea pulchra* speichert in speziellen Zellen halogenierte Furanone, die langsam an die Oberfläche freigesetzt werden. Man fand, dass diese Furanone den Befall der Alge durch Mikro- und Makroorganismen wirkungsvoll verhindern. Es wurde nun in Australien eine Firma gegründet, deren Geschäftsidee der Einbau der Furanone in Polymere ist. Das Potenzial dieser neuen Strategie zur Fäulnishemmung liegt auf der Hand: Es ist zu hoffen, dass die biologisch aktiven Naturstoffe die im Moment gebräuchlichen toxischen Tributylstannyl-Verbindungen in Schiffsanstrichen ersetzen können.

Viele Urlauber haben an felsigen Stränden die außerordentliche Standfestigkeit von Miesmuscheln bemerkt. Wissenschaftlich stand man vor dem Problem, dass der Kleber selbst aufgrund seines polymeren Charakters nur sehr schwer analysierbar war. Man konnte zwar einige spektroskopische Daten erheben, diese reichten jedoch nicht zur Lösung des Problems aus. Es mussten auf chemischem Wege Modellverbindungen synthetisiert werden, deren physikalische Eigenschaften schließlich tatsächlich mit denen des Muschelklebers übereinstimmten. Der Schlüssel zur Effizienz ist die Vernetzung modifizierter Proteine durch Komplexierung mit Eisen(III)-Ionen.

Eine der herausragenden neueren Entdeckungen im Grenzbereich zur Anorganischen Chemie ist die Beteiligung der Silaffine am Aufbau der Silikat-Hülle bei Kieselalgen. Silaffin 1A1 ist ein vielfach phosphoryliertes kleines Peptid mit Polyamin-Seitenketten. Es gelang aufgrund dieser Beobachtung, die Größe von künstlich erzeugten Kieselgel-Nanosphären durch Polyamine zu kontrollieren.

Interessant wäre auch die Suche nach marinen Naturstoffen als *Katalysatoren*. Die wenigen bisher verwendeten Naturstoff-Derivate in der Katalyse wurden wohl nur entdeckt, weil die Verbindungen selbst leicht und in ausreichender Menge verfügbar waren.

Marine Naturstoffe als Arzneimittel

Die größte Bedeutung als Quelle der bisher etwa 11.000 strukturell charakterisierten marinen Naturstoffe besitzen die Bewohner der Korallenriffe; dazu gehören die wirbellosen Tiere wie Schwämme, *Hohltiere*, *Manteltiere*, *Moostierchen* und *Weichkorallen*, aber auch Mikroorganismen und Algen. Naturstoffe sind in lebenden Systemen im Laufe der Evolution nach Kriterien der maximalen Wirksamkeit ausgewählt und angepasst worden; sie besitzen gegenüber beliebig erzeugten synthetischen organischen Verbindungen also deutlich größere Relevanz: Mehr als die Hälfte aller in den vergangenen zwanzig Jahren zugelassenen Wirkstoffe haben zumindest das intellektuelle Vorbild eines biologisch aktiven Naturstoffs.

Eine ganze Reihe von marinen Naturstoffen hat es schon bis zu fortgeschrittenen *klinischen Studien* geschafft. Der Indikationsschwerpunkt liegt dabei bislang auf der Behandlung von Krebserkrankungen, aber auch gegen Entzündungen und für die Therapie von Schmerzen, bei denen die Gabe von Morphium nicht ausreicht, gibt es Entwicklungsprodukte aus dem Meer.

Der Arbeitskreis um U. Hentschel konzentriert sich auf die Suche nach neuen antiinfektiv wirksamen Substanzen aus marinen Schwamm-assoziierten Mikroorganismen. Nach Aussagen des Weltgesundheitsberichtes der World Health Organization (WHO) sind Infektionskrankheiten weltweit nach wie vor die Todesursache Nr. 1. Auch im Hinblick auf das vermehrte Auftreten von multiresistenten Infektionserregern ist die Suche nach neuen Wirkstoffen dringend geboten. Hentschel und Mitarbeiter haben dabei nicht nur das Auffinden von *bakteriostatisch-* oder *bakterizid-*wirksamen Substanzen im Blick, sondern auch von Substanzen, die in die Genregulation und Genexpression von Virulenzfaktoren eingreifen. Insbesondere die Hemmung von Biofilm-bildenden Staphylokokken, die zur Verschleimung von Kathetern und anderen medizinischen Implantanten führen, steht im Vordergrund.

Es gibt auch Naturstoffe, die sich in klinischen Tests als weit weniger wirksam als gedacht herausstellten. Hierzu gehören Bryostatin 1 und die Gruppe der Dolastatine, für

die es unwahrscheinlich geworden ist, klinische Bedeutung als Antitumormittel zu erlangen. Die über lange Zeit prominente Rolle von Bryostatin 1 hat jedoch wichtige Impulse für die Weiterentwicklung des interdisziplinären Forschungsfelds Marine Chemie ergeben. Auf chemischer Seite wurden Totalsynthesen für verwandte Bryostatine entwickelt. Die Technologie der Aquakultur mariner Wirbelloser hat sich in der Hoffnung auf kommerzielle Nutzung stark verbessert. Man entdeckte in dem Moostierchen *Bugula neritina*, dem Produzenten von Bryostatin 1, auch den bisher unkultivierten Endosymbionten *Candidatus Endobugula sertula*, der **Polyketidsynthase-Gene** aufweist, die zur wahrscheinlichen Biosynthese der Bryostatine passen.

Vielleicht gibt es auch eine Renaissance für Bryostatin 1, denn es hat kürzlich Interesse auf dem Gebiet der Neurobiologie geweckt, da die Substanz dem Gedächtnis der Nacktschnecke *Hermisenda* auf die Sprünge half. Nach vierstündiger Exposition gegenüber 0.25 ng/ml Bryostatin 1 verlängerte sich das Gedächtnis der Schnecke von sieben Minuten auf mehr als eine Woche. Vielleicht entwickelt sich eine neue Karriere dieses marinen Naturstoffs im Bereich der Alzheimer-Forschung.

.....
Thomas Lindel und Ute Hentschel

Weiterführende Literatur

Simmons TL, Andrianasolo E, McPhail K, Flatt P, Gerwick WH: Marine natural products as anticancer drugs (2005), *Mol. Cancer Ther.* **4**, 333-342

Butler MS: The role of natural product chemistry in drug discovery (2004), *J. Nat. Prod.* **67**, 2141-2153

Baker DD, Khisal AA: Small-molecule natural products: new structures, new activities (2004), *Curr. Opin. Biotechn.* **15**, 576-583

Mayer AMS, Gustafson KR: Marine pharmacology in 2001-2: antitumour and cytotoxic compounds (2004), *Eur. J. Cancer* **40**, 2676-2704

Newman DJ, Cragg GM: Advanced preclinical and clinical trials of natural products and related compounds from marine sources (2004), *Curr. Med. Chem.* **11**, 1693-1713

Internetlinks

Lindel Research Group Marine Natural Products - Tools of Life
www.cup.uni-muenchen.de/oc/lindel/

Zentrum für Infektionsforschung - Institut für Molekulare Infektionsbiologie
www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/hentschel/hentschel.htm

Kompetenz-Zentrum BIOTECmarin
www.biotecmarin.de/

Bakteriostatisch/bakterizid
siehe „Antibiotika“,
Glossar S. 102

Klinische Studien

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

Polyketidsynthase-Gene

Gene für multifunktionelle Enzyme, die für die Biosynthese von Polyketiden verantwortlich sind.