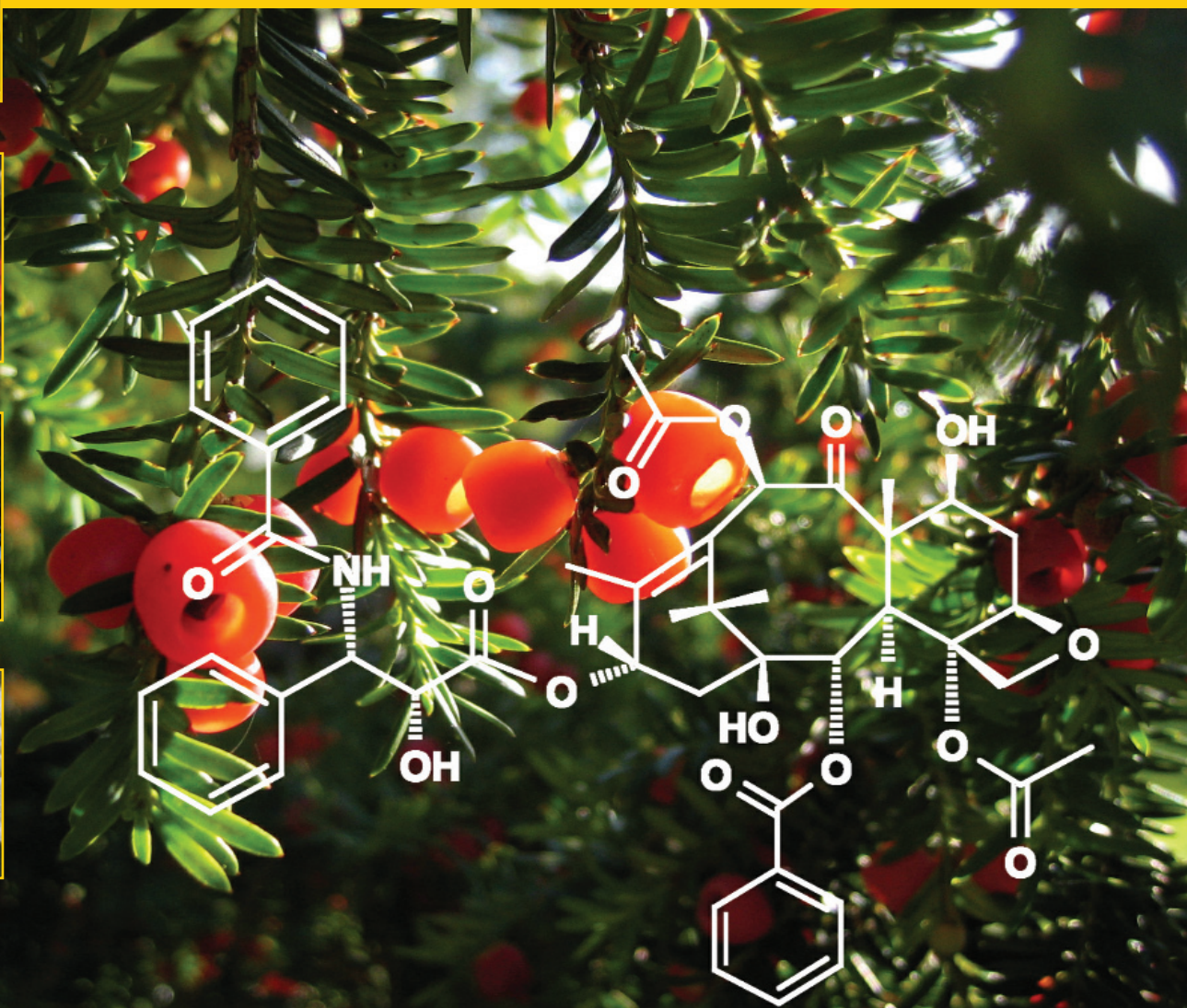


# VORBILD NATUR



STAND UND PERSPEKTIVEN  
DER NATURSTOFF-FORSCHUNG  
IN DEUTSCHLAND



# VORBILD NATUR

## STAND UND PERSPEKTIVEN DER NATURSTOFF-FORSCHUNG IN DEUTSCHLAND

### VERANTWORTLICH FÜR DEN INHALT

Prof. Dr. Dr.-Ing. E.h. Dr.h.c. Gerhard Kreysa  
Prof. Dr. Susanne Grabley

### REDAKTION

Prof. Dr. G. Bringmann, Universität Würzburg  
Prof. Dr. Susanne Grabley, Hans-Knöll-Institut Jena  
Prof. Dr. Jörn Piel, Universität Bonn  
Dr. Dieter Sell, DECHEMA e.V. Frankfurt am Main  
Dr. Tilman Spellig, Bayer Schering Pharma AG  
Dr. Christoph Steinbach, DECHEMA e.V. Frankfurt am Main

## Impressum

### Herausgeber

DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.  
Theodor-Heuss-Allee 25  
60486 Frankfurt am Main  
Telefon: (069) 75 64-0  
Telefax: (069) 75 64-201  
E-Mail: [info@dechema.de](mailto:info@dechema.de)  
Internet: <http://www.dechema.de>

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und öffentlichen Wiedergabe in jeder Form, einschließlich einer Verwertung in elektronischen Medien, der reprografischen Vervielfältigung und einer digitalen Verbreitung, ausdrücklich vorbehalten.

Bilder und Abbildungen wurden zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung der im Bildquellennachweis aufgeführten Quellen.

© 2007 DECHEMA e.V., Frankfurt am Main

### Gestaltung und Satz

Adriane Polak Grafik Design, Aschaffenburg

### Druck

Medienhaus Zarbock, Frankfurt am Main

## Inhalt

<b>Vorwort</b>	6
<b>Den Geheimnissen der Natur auf der Spur</b>	
Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte	8
Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!	14
Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!	18
Infektionen – die unterschätzte Gefahr	24
Alle reden von Diversität...	30
Nach dem Vorbild der Natur – viel mehr als nur Arzneimittel	32
<b>Highlights</b>	
Sorbicillacton A – eine chemische Schnitzeljagd	36
Faszination Meer	44
Von Loreley und Venusfallen	52
Pilze – ein Reich für sich	58
Myxobakterien – vom Außenseiter zum Geheimfavoriten	64
<b>Die Zukunft hat schon begonnen – Sind wir dabei?</b>	
Das Wirkstofflaboratorium der Zukunft	72
Abenteuer im Metagenom	76
Die Sprache der Bakterien	82
Wirkstoffe nach Maß – molekulares Lego in Bodenbakterien	86
Funktionelle Lebensmittel – Naturstoff-Forschung für eine gesunde Ernährung	90
<b>Informationen zu Studium und Forschungsgruppen</b>	98
<b>Glossar</b>	102
<b>Naturstoff-Strukturen</b>	110
<b>Bildquellennachweis</b>	116
<b>Vorstellung der Autoren</b>	118

## Vorwort

Medizinischer Fortschritt und umweltverträglicher Pflanzenschutz sind ohne die Entwicklung von Wirkstoffen auf der Basis von Naturstoffen kaum vorstellbar. Der „Pool“ an solchen Wirkstoffen, der im Laufe der Evolution entstanden ist, wurde bisher nur zu einem kleinen Teil erschlossen. Er enthält niedermolekulare Naturstoffe in einer strukturellen Vielfalt, die weit über das hinaus geht, was durch chemische oder kombinatorische Synthese erreicht werden kann. Hinzu kommt, dass Naturstoffe durch ihr Jahrmillionen langes Wechselspiel mit biologischen Systemen im Rahmen des Kommunikationsstoffwechsels in der Natur gewissermaßen „biologisch validiert“ sind. So wird nachvollziehbar, dass seit Jahrzehnten mehr als 50% aller neu zugelassenen Medikamente niedermolekulare Naturstoffe sind oder sich von diesen ableiten.

Noch bis in die 70er Jahre hinein hatte Deutschland, gemessen an der Zahl und Qualität von Publikationen, eine weltweit führende Rolle in der Naturstoff-Forschung inne. Danach veränderte sich die Situation dramatisch: Die USA und Japan lösten Deutschland in der Spitzenposition ab und vergrößerten ihren Vorsprung nicht nur in der Wissenschaft, sondern auch auf dem Weltmarkt.

Trotz dieser Entwicklung hat die Naturstoff-Forschung in Deutschland, die auf einer langen und erfolgreichen Tradition aufbaut, Dank einer gezielten Förderung ihren weltweit anerkannten Status behaupten können. Dazu beigetragen hat unter anderem die DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., auf deren Initiative seit 1989 die Irseer Naturstofftage als deutsches Naturstoff-Symposium stattfinden. Als Ergebnis einer Bestandsaufnahme und einer Standortbestimmung der deutschen Naturstoff-Forschung wurde der DECHEMA-Arbeitsausschuss „Niedermolekulare Naturstoffe mit biologischer Aktivität“ ins Leben gerufen. Dieser Arbeitsausschuss vereinigt alle Teildisziplinen der modernen Naturstoff-Forschung. Er ist in das Netzwerk des Forschungsausschusses „Biotechnologie“ der DECHEMA eingebunden und organisiert jährlich die Irseer Naturstofftage als Kommunikationsforum für die deutschen Naturstoff-Forscher. Dabei werden nicht nur eigene Arbeiten vorgestellt, sondern auch der internationale Fortschritt abgebildet und diskutiert. Darüber hinaus widmet sich der Arbeitsausschuss mit besonderem Augenmerk der Nachwuchsförderung in Deutschland. Der Ausschuss war maßgeblich an der Formulierung der BMBF-Schwerpunktprogramme „Molekulare Naturstoff-Forschung“ und „Marine Naturstoff-Forschung“ beteiligt und hat über seine Mitglieder das DFG-Schwerpunktprogramm „Evolution metabolischer Diversität“ auf den Weg gebracht.

Die Nachhaltigkeit der Naturstoff-Forschung in Deutschland wird insbesondere von den Industrievertretern des Arbeitsausschusses als ein klarer Wettbewerbsvorteil für die Entwicklung innovativer Produkte der Lebenswissenschaften angesehen. Allerdings muss hierfür der derzeit hohe internationale Wissenschaftsstandard noch intensiver genutzt und ausgebaut werden. Vor dem Hintergrund der wachsenden Märkte der Lebenswissenschaften - nicht nur im Bereich Pharma und Landwirtschaft, sondern zunehmend auch im Nahrungsmittelsektor und bei der Gesundheitsvorsorge - bieten sich für Deutschland enorme Chancen. Um diese zu unterstützen, ist die kontinuierliche öffentliche Förderung von Forschung und Ausbildung auf allen Teilgebieten der Naturstoff-Forschung erforderlich, die in Deutschland zu einem beispiellosen Netzwerk an wissenschaftlicher Exzellenz verknüpft sind. Zu diesem Netzwerk gehören universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen ebenso wie Industrieunternehmen.

In der vorliegenden Broschüre zeigen insbesondere jüngere Autoren Erfolge und Potenziale der Naturstoff-Forschung auf und wollen den Leser anregen, sich intensiver mit diesem faszinierenden Wissenschaftsgebiet auseinanderzusetzen. Dank moderner molekularer Methoden werden für die Zukunft viele überraschende neue Erkenntnisse und Anwendungsmöglichkeiten auf dem Gebiet der Naturstoff-Forschung erwartet. Die Broschüre versucht daher, eine Brücke zu bauen zwischen der vertieften Auseinandersetzung mit Naturstoffen und ihrer kommerziellen Nutzung.

Die in der Broschüre diskutierten Ausblicke orientieren sich am aktuellen Wissensstand und skizzieren Zukunftsvisionen. Durch den Stil der Kapitel sollen sowohl Experten als auch Nicht-Fachleute angesprochen werden. Jedem Kapitel ist ein Glossar zugeordnet, um den einen oder anderen unvermeidbaren Fachbegriff zu erklären. Die Broschüre ist also weniger eine wissenschaftliche Publikation als vielmehr eine wissenschaftsbasierte Auseinandersetzung mit den Chancen und Herausforderungen, die sich aus neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen insbesondere in den Biowissenschaften, der Medizin, der Chemie und der Physik für die Naturstoff-Forschung ergeben. Der Experte findet darüber hinaus im Anhang eine vollständige Zusammenstellung der Strukturformeln aller im Text genannten Naturstoffe.

Wir wünschen Ihnen eine interessante und spannende Lektüre!

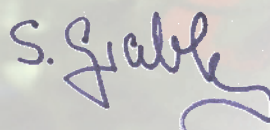
Stellvertretend für den Forschungsausschuss Biotechnologie und den Arbeitsausschuss „Niedermolekulare Naturstoffe mit biologischer Aktivität“ der DECHEMA, auf deren Initiative hin die vorliegende Broschüre entstanden ist:

Für den Forschungsausschuss Biotechnologie



Prof. Alfred Pühler

Für den Arbeitsausschuss „Niedermolekulare  
Naturstoffe mit biologischer Aktivität“



Prof. Susanne Grabley



# WIRKSTOFFE AUS DER NATUR



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 „Zauberkräften“ 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 umfangreichen 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.

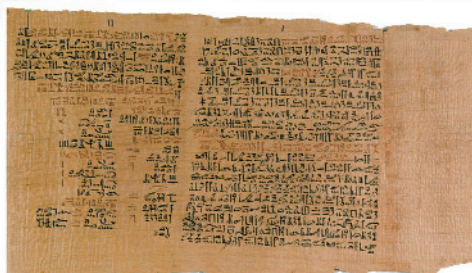
In Athen wurde 399 vor Christus Sokrates als Jugendverderber, der die Götter des Staates anzweifelte, zum Tode durch den Schierlingsbecher verurteilt. Der ihm verabreichte Schierlingstrunk enthielt – wie wir heute wissen – das aus der Schierlingspflanze extrahierte Gift Coniin, ein *Alkaloid*, das durch

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 Reinstoff aber erst 1899 begann.

### ASPIRIN® – VON 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 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.

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 Nar-



### Alkaloide

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

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



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

### Bakterien

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

### Immunsuppressiva

Substanzen, die die Wirkung des Immunsystems unterdrücken.



Der aus dem Fingerhut gewonnene Wirkstoff Digitoxin wird in Arzneimitteln zur Senkung der Herzfrequenz verwendet.

kotisierung 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.

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 hinstrecken konnte und nicht frei von Irrtümern war. So konnte beispielsweise die korrekte Struktur des Morphins erst 120 Jahre nach der ersten Reindarstellung des

### DIE GEBURTSTUNDE 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.“

komplexen Alkaloids publiziert werden (siehe „Sorbicillacton A - eine chemische Schnitzeljagd“, S. 52).

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. 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 da-

von 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 **Bakterien** hemmt, die lebensbedrohliche Infektionen auslösen können. Konsequente Suche nach dem dahinter stehenden Wirkprinzip führte zur Isolierung und Strukturaufklärung von Penicillin, dem ersten **Antibiotikum**. In den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts 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 m<sup>3</sup> 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  **$\beta$ -Lactam-Antibiotika**, die alle das zentrale Strukturelement des Penicillins tragen, zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln auf Basis von Naturstoffen (siehe „Infektionen - die unterschätzte Gefahr“, S. 24).

Auch als Antimykotika zur Bekämpfung von Pilzinfektionen und als Krebstherapeutika erlangten zellwachstumshemmende **Sekundärstoffe** aus Mikroorganismen schnell große wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung. Die Hypothese wurde geprägt, dass Mikroorganismen sich durch die Bildung von derartigen aktiven Stoffen einen Wachstumsvorteil in ihrem natürlichen 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 **Actinomyceten** und **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

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 Gewebeatossung 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“, S. 58).

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

#### 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).

#### $\beta$ -Lactam-Antibiotika

Verbindungsklasse mit charakteristischem Strukturelement, die die Bakterienzellwandbildung inhibieren.

#### Mikroorganismus

Mikroskopisch kleine, oft einzellige Lebewesen mit eigenständigem Stoffwechsel.

#### 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.

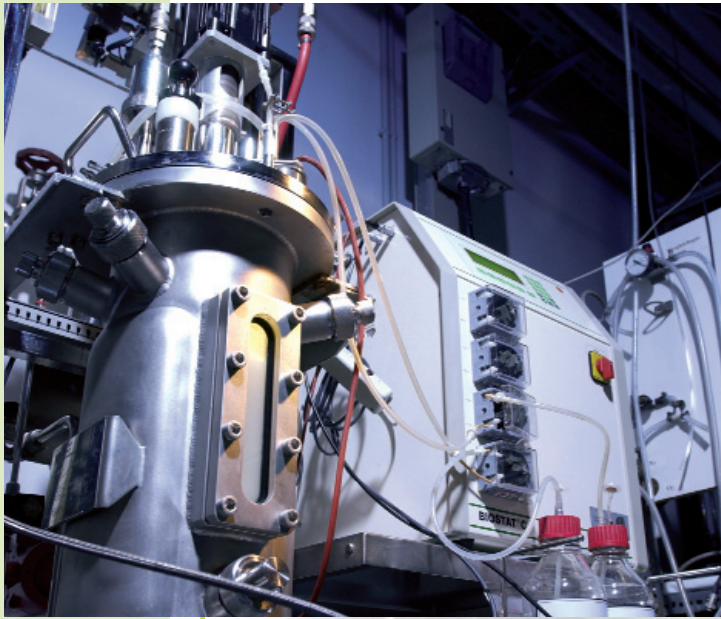
#### Sekundärstoffe / -metabolite

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).

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



Fermenter



## 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.

## Camptothecin

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

## 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.

## 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.

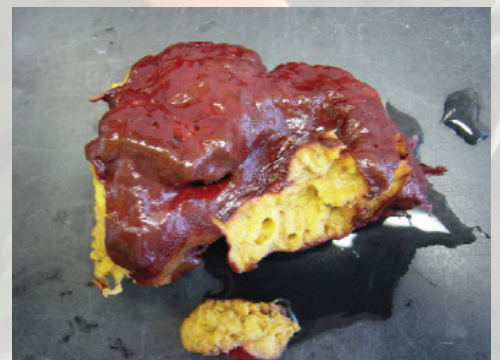
chemische Struktur in kurzer Zeit aufzuklären. Darüber hinaus haben Naturstoff-Chemiker immer weiter verfeinerte Methoden entwickelt, so dass auch anspruchsvolle Moleküle gezielt synthetisiert oder modifiziert werden können. So lassen sich in Kombination mit anwendungsnahen biologischen Testsystemen, die nur wenig Substanzmenge benötigen, in relativ kurzer Zeit die für eine **klinische Entwicklung** besten Kandidaten herausfiltern.

Obwohl die Pflanzen mit mehr als 120.000 beschriebenen Naturstoffen nach wie vor weit vor den 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 hatten Pflanzenextrakte als Phytopharmaka, bestehend aus Naturstoff-Gemischen, ihren festen Platz (siehe „Pflanzenextrakte als Arzneimittel“, S. 14). Neue patentgeschützte Wirkstoffe fanden aber nicht ihren Weg auf den Markt. Dieses Bild begann sich 1987 mit der Einführung von **Artemisinin** gegen Malaria zu ändern. Es folgten mit **Taxol®** und **Taxotère®** zwei heute unverzichtbare Krebstherapeutika, die insbesondere gegen Mammakarzinome eingesetzt werden. Ebenfalls zum Fortschritt in der Chemotherapie von Tumoren

tragen Derivate des Naturstoffs **Camptothecin** bei. Durch chemische Modifizierung des Grundgerüsts konnte durch bessere Lösungseigenschaften die biologische Wirksamkeit erheblich gesteigert werden (siehe „Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald“, S. 18).

Mit der Erschließung mariner Lebensräume zeichnet sich seit Ende des letzten Jahrhunderts eine neue Quelle für hochwirksame Arzneimittel insbesondere gegen Krebserkrankungen ab. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem aus **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“, S. 44).

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,



Schwämme sind eine reiche Quelle für Wirkstoffe.

## 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 Actinomyces-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.

dem *Omega-3-Fettsäuren* zugesetzt sind, und Margarine mit *Phytosterolen* soll das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen herabgesetzt werden. Auch Getreideriegel angereichert mit Vitamin D und Mineralstoffen zur Gesunderhaltung der Knochenmasse gibt es schon im Supermarkt zu kaufen (siehe „Funktionelle Lebensmittel - Naturstoff-Forschung für eine gesunde Ernährung“, S. 90).

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“, S. 58). Im Gegensatz zu älteren Produkten sind sie ökologisch hervorragend verträglich und zeigen auch keine Warmblüttoxizität. Die 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. Jahrhundert 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,

### 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.

dass Lebewesen auch eine Sprache entwickelt haben, die nicht auf Lauten, sondern auf Signalen von chemischen Signalen besteht. Die Zukunft dieses Arbeitsgebietes, für das der Begriff Chemische Ökologie geprägt wurde, liegt insbesondere auch in der Kombination chemischer und physiko-chemischer mit neuen molekularbiologischen und gentechnischen Methoden (siehe „Von Loreley und Venusfallen“, S. 52).

.....  
Susanne Grabley und Georg Pohnert

### *Omega-3-Fettsäuren*

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

### *Phytosterole*

In höheren Pflanzen vorkommende Verbindungen mit einem Steroid-Grundgerüst.



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

### *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.

### *Taxol® und Taxotère®*

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

# PFLANZEN- EXTRAKTE

ALS  
ARZNEI-  
MITTEL.?!  
!.

**P**flanzliche 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 also 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.

### Pflanzliche Arzneimittel haben eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung

Es mag zunächst verwundern, warum der Extrakt einer Arzneipflanze als Medikament eingesetzt wird, statt die wirksamen Bestandteile des Vielstoff-Gemisches zu isolieren und zu 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.

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 Einzelsubstan-



*Johanniskraut wird als Heilpflanze bereits seit der Antike verwendet und heute wegen seiner stimmungsaufhellenden Wirkung als leichtes Antidepressivum eingesetzt.*

### BEISPIEL 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 zum einen bei eintretenden Beschwerden anstelle von Hormonpräparaten (Östrogenen) und zum anderen in Kombination mit Hormonpräparaten, wenn die Wirkung des Phytotherapeutikums alleine nicht ausreicht. Erlaubt so den Einsatz geringerer Mengen an Hormonpräparaten als ohne Phytotherapeutikum.

zen dagegen nur eine geringe oder sogar überhaupt keine Wirkung zeigen. Man spricht dann von einer synergistischen Wirkung. Darüber hinaus kommen in der Natur *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 *Glykoside* zu. Solche Verbindungen können daher in den gängigen biochemischen *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. Eine solche ist zum Beispiel eine bessere Verträglichkeit, durch die sich viele Phytopharmaka gegenüber chemisch-synthetischen Arzneimitteln auszeichnen. Allerdings sind auch Phytopharmaka nicht immer frei von Nebenwirkungen oder Wech-

### 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.

### Glykoside

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

### In vitro-Testsysteme

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

Titelbild: Traubensilberkerze

## 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.

## Klinische Studie

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

## Normierung

Standardisierte Extrakte, deren Wirkstoffe bekannt sind, werden auf den gleichen Gehalt an Hauptwirkkomponenten eingestellt; die enthaltene Extraktmenge kann variieren.

## Standardisierung

Bei Extrakten, deren Hauptwirkstoffe unbekannt sind und die somit als Ganzes den Wirkstoff darstellen, wird der gesamte Herstellungsprozess vom Anbau der Arzneipflanze bis zur Extrakt-Herstellung standardisiert. Die Extrakte werden auf den gleichen Gehalt an Gesamtextrakt eingestellt. Zusätzlich kann auch der Gehalt einer Hauptkomponente des Extraktes (= Leitsubstanz) angegeben werden, auf den allerdings nicht eingestellt wird und der somit variieren kann.

selwirkungen 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.

## BEISPIEL FÜR ERFOLGREICHE PHYTOPHARMAKA

### JOHANNISKRAUTEXTRAKT AUS *HYPERICUM PERFORATUM*

Verwendet werden die Extrakte des Krautes.

Wirkstoffe konnten 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.

## Phytopharmaka unterliegen den gleichen strengen Richtlinien wie andere Arzneimittel

Trotz erwiesener Vorteile vieler Phytopharmaka wirft die Verwendung von Vielstoffgemischen grundsätzliche Fragen auf, die oft Anlass zu kritischen Einwänden geben. Dabei geht es zum Beispiel um die Einheitlichkeit von Extrakten. Wenn die Qualität eines

## BEISPIEL FÜR ERFOLGREICHE PHYTOPHARMAKA

### WEIDENRINDENEXTRAKT AUS *SALIX PURPUREA*

Enthält Salicylsäure, die als Leitstruktur für die Entwicklung von Aspirin® (Acetylsalicylsäure) diente. Acetylsalicylsäure 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.



Die Extrakte des Weißdorns finden als Heilpflanze bei Herzschwäche Anwendung.

Extraktes nicht nur von der Qualität des eingesetzten Pflanzenmaterials, der **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. Daher ist wichtig festzustellen, dass für pflanzliche Extrakte die gleichen strengen Richtlinien gelten wie für alle anderen Arzneimittel.

Das bedeutet, dass Phytopharmaka als Arzneimittel nur dann zugelassen werden, wenn sie in **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



durch *Standardisierung* und *Normierung* 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 (siehe S. 19, Reinstoffe als Pharmaka).

.....  
Dietrich Ober

### BEISPIEL FÜR ERFOLGREICHE PHYTOPHARMAKA

#### MUTTERKRAUTEXTRAKT AUS *TANACETUM PARTHENIUM*

Verwendet wird der Extrakt des Krautes.

Als Prophylaxe bei Migräne; damit wichtiges Arzneimittel für dieses Indikationsgebiet, auf dem bisher nur symptomatisch behandelt werden kann.

Wirkstoffe unbekannt.



Mutterkraut wurde im Mittelalter gegen Fieber und Kopfschmerzen eingesetzt.

### Weiterführende Literatur

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

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

### Internetlinks

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
[www.bfarm.de/de/index.php](http://www.bfarm.de/de/index.php)

Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. mit Informationen u. a. zu Pflanzlichen Arzneimitteln und zur Biotechnologie im Arzneimittelbereich  
[www.bah-bonn.de](http://www.bah-bonn.de)



**K**EINE  
WUNDERWAFFE  
AUS DEM  
**R**EGENWALD

„What don't you understand? I found the cure for the fucking plague of the twentieth century and now I have lost it.“ Diesen Fluch stößt Sean Connery alias Dr. Campbell im 1992 gedrehten Spielfilm „Medicine Man - Die letzten Tage von Eden“ aus. Unter einfachsten Bedingungen, mitten im Dschungel und unter der sengenden Hitze der tropischen Sonne hatte der Wissenschaftler im Wettlauf gegen die den Wald abholzenden Bulldozer internationaler Holzkonzerne die Formel für das Wundermittel gefunden. Doch im letzten Moment war sie ihm wieder entglitten – die Formel, die Heilung von einer der großen Krankheiten der Gegenwart versprach, dem Krebs.

Der tropische Regenwald, die weitgehend noch unerforschten Ozeane unserer Erde und andere exotische Lebensräume werden immer wieder als Quelle für noch zu entdeckende Wundermittel gegen heute gar nicht oder nur schlecht behandelbare Krankheiten diskutiert. Angesichts der enormen Artenvielfalt in diesen Lebensräumen ist die Hoffnung durchaus begründet: 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 aufgrund ihrer Fähigkeit, an biologische Strukturen zu binden, interessante pharmakologische Wirkungen zeigen. Allerdings ist es utopisch zu glauben, dass diese oft nur in geringen Mengen vorkommenden und häufig komplexen Substanzen „mal eben“ in einem transportablen Urwaldlabor identifiziert werden könnten. Aber genau das macht die Naturstoff-Chemie so spannend!



*Getrocknete Blüten im Labor*

wahrsten Sinne des Wortes „angewurzelt“ in ihrem Lebensraum und sind auf effiziente Verteidigungs- und Kommunikationssysteme angewiesen. Dazu nutzen sie, ebenso wie andere *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 Fall handelt es sich dabei um die Wahrnehmung eines bitteren Geschmacks; eine deutlich verheerendere Reaktion ist eine Wirkung auf das Nervensystem oder den Kreislauf. Hierauf beruht oft 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.

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 *Sekundärstoffe* entwickelt, um zum Beispiel blütenbestäubende Insekten anzulocken, aber auch um sich zu verteidigen; denn im Gegensatz zu Tieren stehen Pflanzen im

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 be-

### *Sekundärstoffe / -metabolite*

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).

### *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.

*Giftiger Fliegenpilz*



### 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.

### Ethnomedizin

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

### Leitstruktur

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

### Therapeutische Breite

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

kannt 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 **therapeutischer Breite**. In diesen Fällen liegt die Wirkstoff-Konzentration, die für eine sinnvolle Therapie erforderlich ist, sehr dicht an jener Konzentration, bei der bereits unerwünschte Wirkungen auftreten (siehe S. 16, Vielstoffgemische als Pharmaka). Es gibt eine Reihe von Pflanzeninhaltsstoffen, die in Reinform zu sehr wichtigen Arzneistoffen geworden sind (siehe Kasten).

#### BEISPIELE FÜR IN DER THERAPIE ERFOLGREICHE PFLANZEN-INHALTSSTOFFE

- herzwirksame Glykoside wie Digoxin und Digitoxin (bei Herzinsuffizienz)
- Morphin (Schmerzmittel)
- Codein (Sedativum)
- Colchicin (bei Gicht)
- Taxol® (gegen Krebs)
- Camptothecin (gegen Krebs)
- Artemisinin (gegen Malaria)

Die eingangs geschilderte Film-Sequenz ist sicherlich wenig realistisch, aber Spielfilme unterliegen anderen Gesetzmäßigkeiten als die häufig mühsame Suche nach neuen Wirkstoffen und Wirkmechanismen. Wie also muss man sich die im Film idealisiert dargestellte Entdeckung eines „Wundermittels aus dem Regenwald“ und seine Entwicklung zu einem breit einsetzbaren Arzneimittel vorstellen? Eine Verallgemeinerung wird zwar dem breiten Spektrum an geplanten und durch Zufälle geprägten Wegen, wie wir sie aus der Vergangenheit kennen, nicht annähernd gerecht, trotzdem lassen sich einige grundsätzliche Arbeitsschritte ableiten (siehe Schema auf Seite 22).

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 **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 **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.



Urwald des brasilianischen Pantanal

Ein Hemmnis für die klinische Entwicklung von Naturstoffen aus Pflanzen kann auch die Zugänglichkeit ausreichender 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 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 – also die chemische Totalsynthese – 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 **Metabolic Engineering** maßgeschneiderte Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs mit gut zu kultivierenden gentechnisch veränderten Pflanzen oder sogar Mikroorganismen hergestellt werden können.



Expedition zum Urwald am Ufer des Amazonas.

#### 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, in der Tumorthapie gegen verschiedene Tumoren.

##### TAXOL® (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:** Partialsynthetische Herstellung aus Vorstufen pflanzlichen Ursprungs (aus nachwachsenden Nadeln oder aus verwandten Eibenarten).

**1992:** Erste Zulassung als Arzneimittel.

**Heute:** Anwendung von Taxol® und seinen Derivaten in der Therapie gegen verschiedene Karzinome, u. a. Eierstock- und Brustkrebs sowie dem Bronchial- und Prostatakarzinom.

##### Klinische Studie

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

##### Metabolic Engineering

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

##### Mikrotubuli

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.

##### Mitose

Zell- und Kernteilung, bei der genetisch identische Tochterzellen entstehen.

##### Topoisomerase I

Enzym, das die Topologie von DNA-Molekülen verändert. Die Topoisomerase I „entdrillt“ die mehrfach gewundene DNA-Superhelix.

**Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro**

siehe Text grüner Kasten.

**In vitro-Testsysteme**

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

**Target**

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

**BIODIVERSITÄTSABKOMMEN VON RIO DE JANEIRO:**

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. Die USA sind dem Abkommen nicht beigetreten.

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 Medizinern einerseits und von akademischer Forschung und industrieller Pharmaforschung andererseits. Solche Kooperationen haben bereits zu neuen, viel versprechenden Forschungsansätzen geführt. Hinsichtlich der anwendungsorientierten Nutzung von genetischen Ressourcen aus den artenreichen Ländern der Dritten Welt bekennen sich alle Beteiligten zu dem **Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro**. Vor diesem Hintergrund braucht jedoch gerade die akademische Forschung kompetente Partner, um einen rechtssicheren Raum für die Forschung und Produktentwicklung zur Verfügung zu haben.

Der Traum von Wundermitteln aus dem Regenwald muss keine Illusion bleiben, allerdings wird auch auf absehbare Zeit ein einfaches, transportables Urwaldlabor nicht ausreichen.

.....  
Dietrich Ober

An erster Stelle steht 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 **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 *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.

### Weiterführende Literatur

---

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

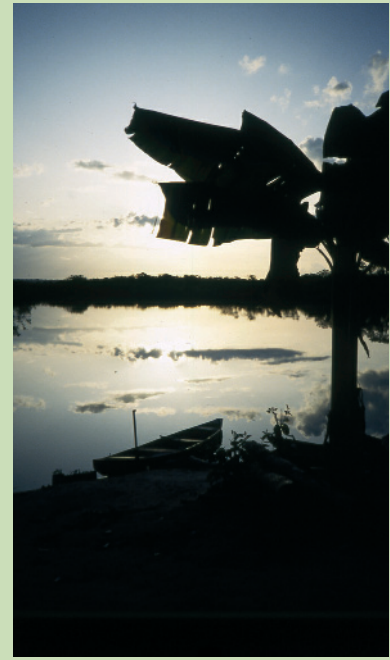
Biologie und Medizin der Taxane in mehreren Beiträgen (2005), Pharmazie in unserer Zeit **34**(2)

Lorence A, Nessler CL: Camptothecin, over four decades of surprising findings (2004), Phytochemistry **65**, 2735-2749

### Internetlinks

---

Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. mit Informationen u. a. zu Pflanzlichen Arzneimitteln  
[www.bah-bonn.de](http://www.bah-bonn.de)



*Halten sie noch manch einen Schatz verborgen? Abendstimmung im tropischen Regenwald*



# INFEKTIONEN

# G

DIE UNTERSCHÄTZTE

# TEEFAHR

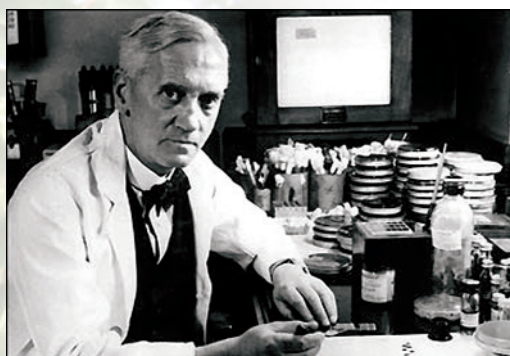


Alexander Fleming stand an einem Morgen im Jahr 1928 in seinem Labor und war mit einem seiner Experimente sehr unzufrieden. Er hatte vor vielen Tagen auf eine Agarplatte mit Nährlösung eine krankheitsverursachende Bakterienkultur übertragen, die dort gleichmäßig wachsen sollte. Was er an diesem Morgen sah, war eine grüne, flauschig aussehende Pilzkultur, die sich als „Verunreinigung“ eingeschlichen hatte und auf der Agarplatte ausbreitete. Erstaunlicherweise wuchsen am Rand dieser Kultur keine Bakterien. Fleming zog aus dieser Beobachtung den richtigen Schluss: Er fand heraus, dass der Pilz, ein Vertreter der Penicillien, einen Stoff produzierte, der das Wachstum der Bakterien hemmte und nannte den Stoff Penicillin. Penicillin wurde als Antibiotikum zur Bekämpfung bakterieller Infektionen zum Lebensretter. Eingesetzt wurde es erstmals im 2. Weltkrieg. Dank Penicillin konnte die Zahl der Verwundeten und Verletzten, die früher infolge von Infektionen sterben mussten, erheblich gesenkt werden.

### „Golden Age“

Bis zum Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden viele verschiedene *Antibiotika* entdeckt und zu Arzneimitteln entwickelt. So wurde das Spektrum an Krankheitskeimen, die bekämpft werden konnten, immer weiter ausgedehnt. Die Überzeugung wuchs, dass bakterielle Infektionskrankheiten endgültig besiegt seien. Gleichzeitig verkündete etwa der US-Surgeon General, William H. Stewart, „...that we essentially defeated infectious diseases and could close the book on them...“ („...das Buch der Infektionskrankheiten kann nun endgültig geschlossen werden...“). Es ist die Rede vom „goldenen Zeitalter“ der Antibiotika, und noch heute denken viele Menschen, die verfügbaren Antibiotika würden alle lebensbedrohlichen Infektionen in Schach halten - doch die Realität sieht anders aus. Selbst das „Reserve-Antibiotikum“ *Vancomycin* hat seine Funktion als zuverlässiges Mittel der letzten Wahl inzwischen verloren.

Schon vor drei Jahrzehnten entdeckte man, dass Antibiotika nach längerer Anwendung ihre Wirkung einbüßen. In vielen Kliniken und Altersheimen der westlichen Gesellschaften, also auch in Deutschland, beträgt der Anteil der resistenten Krankheitserreger inzwischen mehr als 20%, d.h. es gibt zunehmend Probleme bei der Therapie mit Antibiotika. Jährlich infizieren sich in den USA etwa zwei Millionen Patienten im Krankenhaus mit dort verbreiteten Keimen; 3-5% dieser Infektionen verlaufen tödlich (Infectious Disease Society of America, 2004). Eine



Nobelpreisträger Alexander Fleming

andere Studie zeigt auf, dass weltweit 50 Millionen Menschen mit *multiresistenten* Tuberkulose-Stämmen infiziert sind, die mit herkömmlichen Medikamenten nicht mehr behandelt werden können (World Health Organization, 2004). Die Krankheitserreger schlagen zurück; viele Wirkstoffe können ihnen nichts mehr anhaben. Es gibt immer mehr Patienten, die an einer zunächst kleinen Infektion oder nach einer im Grunde harmlosen Operation sterben müssen.



Penicillium-Kultur auf Platte

### WIE KONNTE ES DAZU KOMMEN? WAS IST FALSCH GELAUFEN? NUR ZWÖLFMAL VERWUNDBAR?

Von den ca. 12 000 bisher aus Bakterien und Pilzen isolierten Antibiotika sind nur etwas mehr als 100 in der klinischen Anwendung. Der überwiegende Teil der weltweit zugelassenen Antibiotika sind Naturstoffe oder leiten sich von diesen ab, d.h. die Natur liefert uns Stoffe, die Krankheitserreger in ihrem Wachstum hemmen oder abtöten.

### Antibiotika (pl.)

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

### Fleming, Alexander

Der schottische Bakteriologe Alexander Fleming wurde am 6.8.1881 in Lochfield Darvel geboren. Für seine Entdeckungen, die zu den wichtigsten des 20. Jhdt. zählen, wurde Fleming 1945 der Nobelpreis verliehen. Sir Alexander Fleming starb am 11.3.1955 in London.

### Multiresistent

Bei einem multiresistenten Krankheitserreger sind *per definitionem* mehr als vier Antibiotika unwirksam, mit denen er vor der Resistenzentwicklung gut behandelbar war.

### Vancomycin

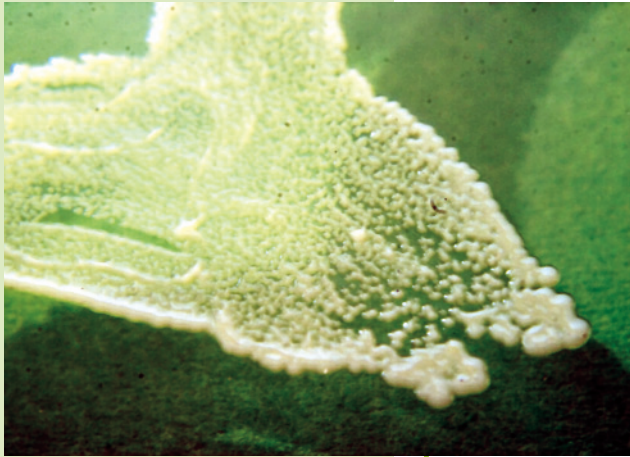
Ein von Actinomyceten der Gattung *Amycolatopsis* produziertes Glykopeptid-Antibiotikum, das die Zellwand-Bildung der wachsenden Krankheitserreger hemmt. Es wird seit 1980 bei Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken angewendet und war bis 1987 ein "Reserve"-Antibiotikum ohne Resistenzen.

### World Health Organization (WHO)

deutsch: Weltgesundheitsorganisation; gegr. am 17.4.1948, 192 Mitgliedstaaten, untersteht den Vereinten Nationen, Hauptsitz Genf (Schweiz). Ziel der WHO ist es, für alle Menschen einen optimalen Gesundheitszustand zu erreichen, der das physische, psychische und soziale Wohl umfasst.



Fleming und Hayden, 1909



Staphylococcus aureus auf Agarplatte

### ***β-Lactamase***

Enzym, das  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) durch Veränderung der chemischen Struktur deaktiviert.

### ***Chinolone***

Von Naturstoffen abgeleitete, synthetisch hergestellte Antibiotika, die bei bakteriellen Infektionskeimen Enzyme im Bereich der DNA hemmen (Gyrasen, DNA-Topoisomerase) und damit die Zellteilung der Bakterien verhindern. Wirken gegen Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger.

### ***Erythromycin***

Von Actinomyceten produziertes Makrolid-Antibiotikum; hemmt das Wachstum Gram-positiver Bakterien durch Angriff auf die Proteinbiosynthese.

### ***Klebsiellen/Pseudomonaden***

Gram-negative Bakterien, die z.B. Wundinfektionen oder Harnwegsinfektionen auslösen können.

### ***Tetracycline***

Von Streptomyceten produzierte, tetracyclische Polyketid-Antibiotika, die die Eiweißsynthese von Gram-positiven, Gram-negativen und zellwandlosen Keimen hemmen. Sie werden als Naturstoffe direkt oder nach halbsynthetischer Modifikation gegen bakterielle Infektionen eingesetzt.

Dabei haben die heute verwendeten Antibiotika nur zwölf verschiedene Angriffspunkte in den Bakterien. Beispielsweise verhindern die Penicilline den Aufbau der Bakterienzellwand, die *Tetracycline* stören die Eiweißproduktion, *Chinolone* wie Ciprofloxacin greifen das Erbgut an. Die Wissenschaft schätzt aber, dass es im Zellmilieu der Bakterien über 100 Ansatzpunkte gibt, um das Wachstum zu stoppen.

Man muss diese Ansatzpunkte durch intensive Forschung jedoch erst lokalisieren und dann die dazu passenden Antibiotika finden.

Die zwölf bekannten „Schwachstellen“ der Bakterien können sich aufgrund von Mutationen so verändern, dass an diese Wirkorte bestimmte Antibiotika nicht mehr binden. Alternativ können Bakterien Antibiotika durch enzymatische Veränderung deaktivieren, wie zum Beispiel Penicilline durch  $\beta$ -Lactamasen, oder Bakterien können „Pumpen“ entwickeln, die eindringende Antibiotika so rasch wieder aus der Zelle entfernen, dass sie gar nicht dazu kommen, ihre Wirkung zu entfalten. Das Tückische ist, dass sich die verschiedenen Arten von Resistenzen in den Genen der Bakterien verankern und dass alles, was von den Bakterien einmal erworben wurde, an andere Bakterien weitergegeben werden kann. Dies geschieht durch den normalen, häufigen Gen-Austausch zwischen Bakterien. Noch ist die Forschung der Anpassungsfähigkeit der Bakterien etwas voraus, aber der Vorsprung verringert sich zusehends.

Hospitalkeime in Kliniken sind nicht selten.

### Eine neue Verantwortung entsteht

Die Tatsache, dass die Bakterien auf jedes neue Antibiotikum nach einiger Zeit mit einer Resistenz-Entwicklung reagieren, muss als naturgegeben hingenommen werden, zumal jedes Bakterium, das ein Antibiotikum produziert, über einen eigenen Resistenzmechanismus verfügt, um sich vor dem von ihm produzierten Antibiotikum selbst zu schützen. Antibiotika-Bildung und Resistenz sind also miteinander verbunden. Es existieren Resistenzgene, die sich vom Antibiotika-Produzenten aus verbreiten können. Daneben kann eine Resistenz durch Mutation entstehen. Es gibt jedoch Maßnahmen und Regeln, die die Resistenz-Entwicklung und -Verbreitung hinauszögern können. So sollten zum Beispiel unnötige Anwendungen,

zu kurze Therapiezeiten und zu geringe Dosierungen vermieden werden. Durch solche Fehler entsteht ein Selektionsdruck auf die Bakterien, der die Resistenz-Bildung begünstigt. Außerdem sind es nicht nur die Krankheitserreger, die auf Antibiotika reagieren, auch die körpereigene Bakterien-Flora eines jeden Menschen ist von der Antibiotika-Behandlung betroffen. Mehr als 700g des eigenen Körpergewichts sind reine Bakterienmasse; geschätzt wird, dass

#### BEISPIEL RESISTENZ IM KRANKENHAUS

Derzeitig steigt die Quote der resistenten Erreger gegen Makrolide, z.B. den Wirkstoff *Erythromycin* rasant an. Für diesen Stoff liegt die Resistenzrate der Hospitalkeime in Deutschland derzeit schon bei 30%. Auch die seit jeher schlecht therapierbaren Keime wie *Klebsiellen* und *Pseudomonaden* entwickeln Resistenzen. Es dauert etwa fünf Jahre bis eine Klinik einen multiresistenten Keim los ist. Hygiene und optimierte Therapiemaßnahmen sind die effektivste Gegenmaßnahme. Nicht bezahlbar ist es, Patienten auf Isolierstationen zu verbannen.

als 700g des eigenen Körpergewichts sind reine Bakterienmasse; geschätzt wird, dass



etwa 300-500 verschiedene Bakterienarten den gesunden menschlichen Körper bewohnen. Auch hier können Resistenzen entstehen und an andere Bakterien weitergegeben werden. Im Jahre 2000 gab es in den USA 160 Millionen Verschreibungen von Antibiotika, das entspricht ca. 23.000.000 kg Wirkstoff! Hinzu kommen die vielen Tonnen Antibiotika in der Massentierhaltung. Wen wundert es dann eigentlich, dass dies nicht gut geht? Antibiotika sind Heilmittel und sollten kritisch und streng indiziert eingesetzt werden, d.h. zum Beispiel nur gegen Krankheitserreger, gegen die sie nachweislich wirken, und nur bei Infektionen, die lebensbedrohlich werden können. Mindestens genauso wichtig ist aber die Suche und Entdeckung neuartiger Antibiotika, die zu Marktprodukten entwickelt werden können. Durch Änderung des Umgangs mit Antibiotika und durch verstärkte Forschung hätte die Menschheit den größten Nutzen. Geschieht beides nicht, werden wir alle das Nachsehen haben.

### Mit Naturstoff-Forschung zu neuen Antibiotika

Durch moderne Methoden und Techniken in der Naturstoff-Forschung können neue Antibiotika entdeckt und neue Erkenntnisse über Wirk- und Abwehrmechanismen in Bakterien gewonnen werden. Die pharmazeutische Forschung kann gerade heute sehr optimistisch ans Werk gehen. Die neuesten Technologien der Analytik haben die Naturstoff-Entdeckung effektiver gemacht, und mithilfe der *Genom*- und *Proteom*-Forschung können wir besser verstehen, wie Bakterien leben und wie wir

sie wirksam bekämpfen können. Dass Naturstoffe Produkte mit hohem Wertschöpfungspotenzial sind und große Umsatzchancen am Markt haben, ist allgemein anerkannt und bewiesen. In den letzten 20 Jahren leiten sich

#### BEISPIEL RESISTENZ AUS DER GEFÜGELMAST

Gegenwärtig werden Fluorchinolone als Antibiotika in der Humanmedizin und zugleich auch in der Tiermast verwendet. Gegen dieses Antibiotikum sind in Deutschland schon über 43% aller Geflügelsalmonellen resistent. Patienten mit einer Salmonellen-Infektion können nicht mehr mit den Fluorchinolonen behandelt werden. Zukünftig bedarf es weltweit verbindlicher Regeln, wie mit bestimmten Antibiotika umzugehen ist. Alles andere ist verantwortungslos.

etwa die Hälfte der neuen niedermolekularen Wirkstoffe auf dem Markt von Naturstoffen ab. Bei Antiinfektiva und bei Krebsmedikamenten liegt der Anteil sogar deutlich höher. Durch chemische Synthese lassen sich neue Antibiotika nur in Ausnahmefällen gewinnen, wie zum Beispiel *Linezolid*. Naturstoffe sind seit Jahr-millionen in der Umwelt und stehen oder standen mit allen Entwicklungsformen des Lebens in Berührung. Die Stoffe „passen“

einfach in biologische Systeme und sind deshalb die besten, von der *Evolution* optimierten Kandidaten, um das Problem der fehlenden Therapeutika zu lösen. Der gerade im Jahr 2006 aus einem Actinomyceten-Stamm isolierte Naturstoff Platensimycin, der gegen

### Evolution

(lat.: *evolvere* = abwickeln, entwickeln)  
Ein Prozess, bei dem durch Reproduktion oder Replikation von einem System Kopien hergestellt werden, die sich voneinander und von ihrem Ursprungssystem durch Variation unterscheiden und bei dem nur ein Teil dieser Kopien auf Grund von Selektion für einen weiteren Kopiervorgang zugelassen wird.

### Genom

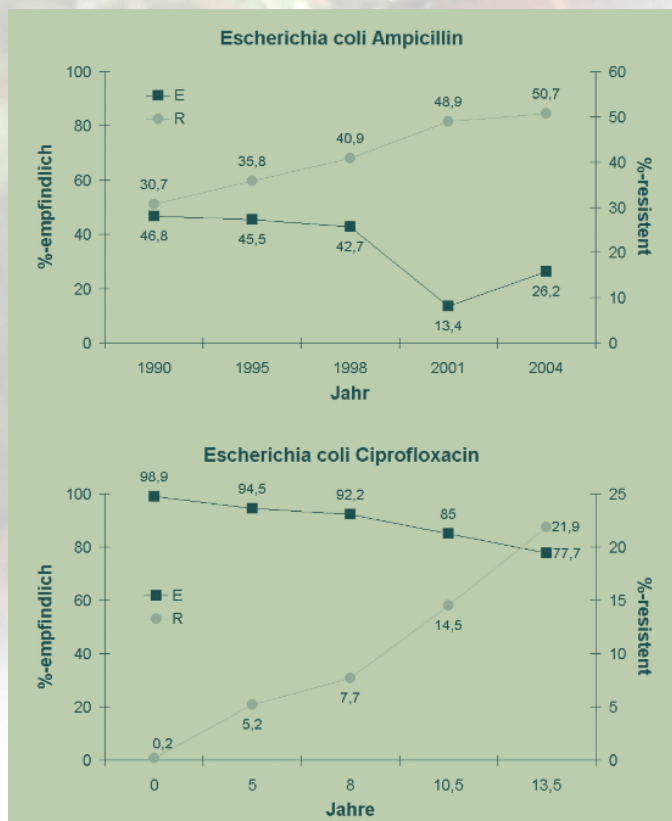
Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien (Prokaryonten) meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzliche Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

### Linezolid

Vertreter aus der Klasse der synthetischen Oxazolidinon-Antibiotika. Linezolid wirkt vor allem auf Gram-positive Erreger, hemmt die bakterielle Proteinsynthese.

### Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.



Besorgniserregende Resistenzentwicklungen bei Antibiotika  
Daten: M. Kresken, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Rheinbach

**Daptomycin**

Von Streptomyceten produziertes Lipopeptid-Antibiotikum; wirkt auf Gram-positive, auch zahlreiche multiresistente Krankheitserreger, bindet an die Zellmembran (Störung der Ionenverteilung).

viele resistente Keime wirkt, und chemisch in eine neue Naturstoff-Gruppe gehört, bestätigt diese Hypothese. Natürlich darf man dabei nicht vergessen, dass zwischen der Entdeckung eines Antibiotikums und seiner Markteinführung viele Jahre liegen und die Entwicklungskosten die 500 Millionen Dollar-Grenze durchaus überschreiten können.



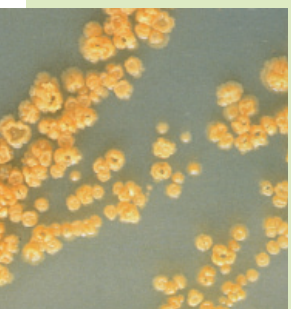
Streptomyces sp. auf Agarplatte

Die Schätze der Natur auch für die Medizin nutzbar zu machen, ist eine Menschheitsaufgabe. Hinsichtlich der Infektionskrankheiten fällt auf, dass 2002 unter den 90 in den USA neu zugelassenen Medikamenten kein einziges Antibiotikum war, 2003 waren es nur zwei und auch in den Jahren davor sind mit **Daptomycin** und Linezolid nur zwei wirklich neue Strukturtypen entdeckt worden. Dies muss nachdenklich stimmen, zumal man weiß, dass viele große Pharmafirmen die Antiinfektiva- und Naturstoff-Forschung eingestellt haben. Sicher sind solche Entscheidungen mit Marktanalysen und der Abwägung von Marktchancen verknüpft. Es könnte aber auch sein, dass kleine Biotechnologie-Unternehmen die Entwicklung neuer Antiinfektiva heute zielgerichteter und effektiver übernehmen können und sollten. Um diesen Weg erfolgreich gehen zu können, brauchen diese kleinen Firmen viel Unterstützung, auch von Seiten der pharmazeutischen Großindustrie.

die Situation beherrschbar zu gestalten. Es besteht kein Zweifel: Nur mit neuen Naturstoffen, die gegen heute bereits resistente Krankheitserreger wirken, haben wir eine Chance.

.....  
Stephanie Grond und Axel Zeeck

Wir haben die Bakterien, insbesondere die pathogenen unter ihnen, in den letzten Jahren einfach unterschätzt. Wir erkennen jetzt, dass von ihnen wieder eine wachsende Bedrohung ausgeht. Verbesserte Therapieregeln beim Umgang mit Antibiotika und neue Forschungsergebnisse sind erforderlich, um



Verschiedene Actinomyceten auf Agarplatten

Weiterführende Literatur

Nussbaum FV, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D: Antibakterielle Naturstoffe in der medizinischen Chemie - Exodus oder Renaissance? (2006), *Angewandte Chemie* **118**, 5194-5254

Newman DJ, Cragg GM, Snader M: Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002 (2003), *J. Nat. Prod.* **66**, 1022-1037

Schwarzkopf A: Multiresistente Bakterien auf dem Vormarsch (2005), *Der Allgemeinarzt* **1**, 24-27

Heinzl S: Neue Antiinfektiva (2003), *Chemotherapie Journal* **12**, 21-28

Overbye KM, Barrett JF: Antibiotics: where did we go wrong? (2005), *Drug Discovery Today* **10**, 45-52

Müller-Kuhrt L: Putting nature back into drug discovery (2003), *Nature Biotechnology* **21**, 602

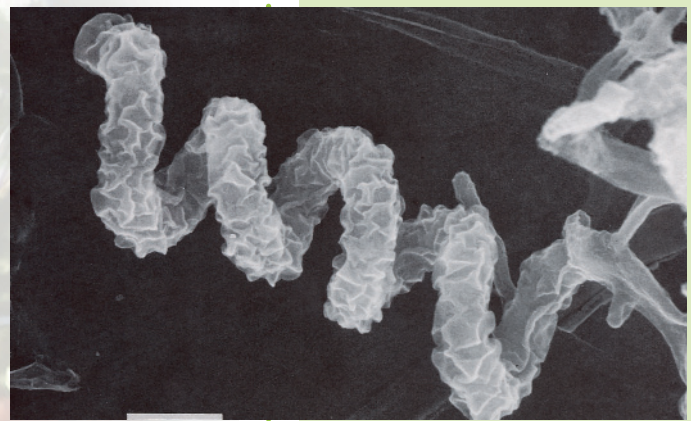
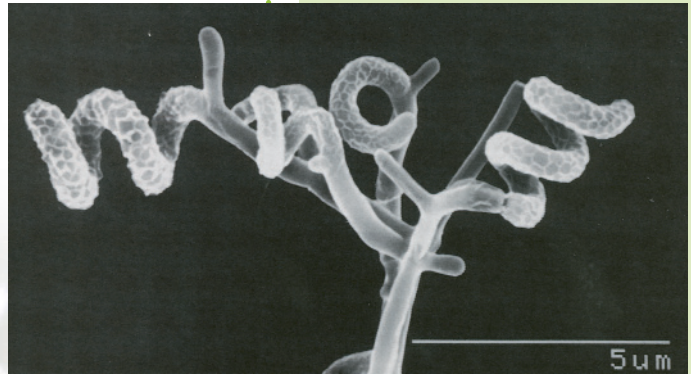
Pearson H: Antibiotics faces uncertain future (2006), *Nature* **441**, 260

Internetlinks

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
[www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)

Initiative „Zündstoff-Antibiotika-Resistenz“  
<http://zuendstoff-antibiotika-resistenz.de/frame.html>

Antibiotika-Übersicht  
[www.antibiotikum.de/antibiotika/resistenzen.php](http://www.antibiotikum.de/antibiotika/resistenzen.php)



*Streptomyces hygrosopicus (oben) und Streptomyces plicatospous (unten) im Elektronenmikroskop.*

# ALLE REDEN ÜBER DIVERSITÄT...

Diversität ist eines der großen Themen, die die gegenwärtigen Diskussionen um das Auffinden neuer Wirkstoffe in allen Life Science Disziplinen bewegen.

Die Genom- und Proteom-basierte Forschung hat in den vergangenen Jahren einen enormen Schub erfahren und zur Identifizierung und Validierung einer Vielzahl von neuen Drug Targets geführt, an die große Hoffnungen für die Behandlung bislang nicht therapierbarer Krankheiten geknüpft sind. Diesen Schub haben wir der Aufschlüsselung der Genome von zahlreichen Prokaryonten und vielen Eukaryonten zu verdanken. Insbesondere der vorläufige Abschluss des Human-Genom-Projektes hat hierzu einen wichtigen Beitrag geleistet. Im Zuge dieser Arbeiten wurden mit Hilfe zielgerichteter, substanzieller staatlicher Forschungsförderung eine Reihe hochinnovativer Automatisierungstechnologien entwickelt, die jetzt auch für die Suche nach Wirkstoffen bereit stehen, die mit all den neu entdeckten Targets wechselwirken können. Die Konsequenz ist, dass der Bedarf an neuen Testsubstanzen stetig wächst.

Auch für die chemische Synthese wurden automatisierte Synthese-Plattformen etabliert und somit Ressourcen aufgebaut, die die Bereitstellung zahlloser neuer Verbindungen innerhalb kurzer Zeit gewährleisten und damit den oben genannten Bedarf an neuen Testsubstanzen grundsätzlich decken sollten. Die ersten Erfahrungen, die in der Folge des Aufbaus neuer riesiger und chemisch diverser *Substanz-Bibliotheken* mit Hilfe der *kombinatorischen Chemie* gemacht wurden, waren allerdings enttäuschend: Bibliotheken mit häufig mehr als  $10^6$  neuen Substanzen, die in verschiedenen Hochdurchsatz-Screens getestet wurden, ergaben nicht annähernd so viele *Hits* wie ohnehin in den traditionell gewachsenen Substanz-Bibliotheken der großen Pharma-Firmen gefunden wurden.

Die Analyse dieser Ergebnisse führte zu der Erkenntnis, dass die in der ersten Euphorie aufgebauten großen Substanz-Bibliotheken offensichtlich nahezu ausschließlich Verbindungen enthielten, die mit bloß geringer Wahrscheinlichkeit an ein biologisches Target binden und demnach biologisch nicht relevant sind. Warum? Fehlende Komplexität und unzurei-

chende Diversität der in solchen Bibliotheken vorhandenen Substanzen gelten als wesentliche Faktoren für die magere Ausbeute an wirklich interessanten Verbindungen.

## WAS JEDOCH BEDEUTET DIVERSITÄT IN DIESEM ZUSAMMENHANG?

Der Begriff „Diversität“ ist ein Anglizismus, hervorgegangen aus dem englischen „diversity“, welches schlicht mit „Vielfalt“ ins Deutsche übersetzt wird. Er wird heutzutage in einer Vielzahl von Zusammenhängen gebraucht, so auch mit biologischer, chemischer und genetischer „Diversität“.

Die Definition hilft allerdings wenig, wenn sie als Erklärung für den Befund herangezogen werden soll, dass nach dem Zufallsprinzip synthetisierte Substanz-Bibliotheken „unzureichend divers“ seien, denn sie sind *per definitionem* chemisch divers. Vielfalt, Mannigfaltigkeit, Verschiedenheit allein ist demnach eine unzureichende Erklärung, wenn oben genanntes Diktum „unzureichende Diversität“ eine zufrieden stellende Erläuterung erfahren soll.

Der Begriff „Diversität“ bedarf also eines erklärenden Attributs, und dieses ergibt sich aus der Erkenntnis, dass Substanz-Bibliotheken, die innerhalb kurzer Zeit nach dem Zufallsprinzip aufgebaut worden sind, zwar viele verschiedene Verbindungen enthalten, also chemisch durchaus divers sein können, dass diese Verbindungen im biologischen System jedoch keinerlei Relevanz haben. „Diversität“ im oben genannten Zusammenhang heißt demnach nicht „wahllos verschiedenartig“, sondern divers im Hinblick auf eine Überlappung mit biologischer Struktur-Diversität. Diversität darf also nicht mit unbegrenzter Verschiedenartigkeit gleichgesetzt werden, wenn es darum geht, Kompatibilität mit einem im Verlauf der Evolution hergestellten System zu erzielen.

Der chemische Strukturraum wird im Prinzip ausschließlich von physikochemischen Parametern begrenzt – und natürlich von der Phantasie des Synthesechemikers sowie den Techniken und Methoden, die ihm zur Verfügung stehen. Die Natur nutzt dagegen einen vergleichsweise begrenzten Strukturraum, hat jedoch innerhalb dieses Raums eine Viel-

zahl einzigartiger Verbindungen geschaffen, deren Komplexität jeden Synthesechemiker immer wieder aufs Neue beeindruckt und fasziniert.

In jüngster Zeit werden immer wieder Debatten geführt, wie neue erfolgreiche Strategien für die Entdeckung und Entwicklung von Wirkstoffen aussehen sollten. Dabei kommt heraus, dass Diversität als Kompatibilität zu biologischer Struktur-Diversität verstanden werden muss. Es geht um einen Paradigmenwechsel: Weniger um Quantitäten und um die lange Zeit bestimmende Frage, wie generiere ich schnell viele neue Verbindungen, als vielmehr um die Forderung, mit dem geringstmöglichen Aufwand die richtigen biologisch wirksamen Substanzen zu erzeugen und zu identifizieren.

Die „richtige“ Vorgehensweise wird in der Industrie wie an den Universitäten naturgemäß kontrovers diskutiert, und es gibt viele sich gegenseitig ergänzende und befruchtende Strategien. Eine kürzlich publizierte Analyse aller zwischen 1981 und 2002 zugelassenen neuen Wirkstoffe weist in eine viel versprechende Richtung: Mehr als 50% aller neuartigen Wirkstoffe sind entweder Naturstoffe, Naturstoff-Derivate oder basieren zumindest auf Strukturelementen, die Naturstoffen entnommen worden sind. Dies ist umso beeindruckender, als es sich ausschließlich um niedermolekulare Verbindungen handelt: Unter Berücksichtigung hochmolekularer Wirkstoffe - therapeutischer Proteine und Antikörper - erhöht sich der Anteil „natürlicher“ Verbindungen entsprechend.

Wir stehen derzeit an einem Scheideweg. Große Investitionen in innovative Synthesetechniken innerhalb der vergangenen Jahre haben noch nicht den erwarteten Erfolg gebracht. Gleichzeitig haftet an der „Naturstoff-Gemeinde“ der Odem des „out-fashioned“ - ganz im Widerspruch zu den aus diesen Aktivitäten jüngst hervorgegangenen Resultaten.

Wir haben die Erfahrung gemacht, dass der Mangel an Diversität im Sinne von Kompatibilität zu biologischer Struktur-Diversität die eigentliche Ursache für nicht zufrieden stellende Ergebnisse bei der Leitstruktur-Identifizierung darstellt. Wir verfügen jetzt aber über hocheffiziente Synthese-Werkzeuge und wissen, dass Naturstoffe - also biologisch validierte Substanzen - noch immer und sicher auch in Zukunft eine reichhaltige Quelle neuartiger Leitstrukturen vorrätig halten. All das sollte in uns die Erkenntnis reifen lassen, dass wir die einzelnen Erfolgsfaktoren einer modernen Wirkstoff-Findung bereits beherrschen und jetzt „nur noch“ neu zu kombinieren brauchen: innovative Synthese-Plattformen, die auch die derzeit noch in der Entwicklung befindlichen Technologien für kombinatorische Biosynthese einschließen, und die „Weisheit der Natur“, das heißt Template aus der Natur als Ausgangspunkt für neuartige, biologisch relevante Verbindungen, die das Kriterium „hoch divers“ im biologischen Sinn erfüllen.

.....  
Tilman Spellig

## Weiterführende Literatur

Breinbauer R et al.: From Protein Domains to Drug Candidates - Natural Products as Guiding Principles in the Design and Synthesis of Compound Libraries (2002), *Angew Chem Int* **41**, 2878-2890

Rouhi AM: Rediscovering Natural Products (2003), *Chemical Engineering* **81**(41), 77-107

Newman DJ et al.: Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981- 2002 (2003), *J Nat Prod* **66**, 1022-1037

Koch MA et al.: Compound Library Development Guided by Protein Structure Similarity Clustering and Natural Product Structure (2004), *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 16721-16726

## Drug Targets

Für die Arzneimittel-Entwicklung geeignete Zielorte von Wirkstoffen (z.B. Enzyme, Rezeptoren, DNA).

## Eukaryonten

Einzellige und mehrzellige Organismen, deren Zellkern von einer Hülle umgeben ist. Zu den Eukaryonten zählen die Pilze sowie alle Tiere und Pflanzen.

## 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 vorliegt.

## Hit

Aus Hochdurchsatz-Screenings hervorgehende Substanzen oder Extrakte, deren biologische Wirksamkeit noch nicht durch weiterführende Untersuchungen belegt oder untersetzt ist.

## Humanes Genom-Projekt (HUGO)

In den USA initiiertes weltweites Projekt zur Sequenzierung des menschlichen Genoms.

## Kombinatorische Chemie

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Molekülen hergestellt werden können.

## Prokaryonten

Einzellige Organismen ohne echten, von einer Hülle umgebenen Zellkern. Alle Bakterien gehören zu den Prokaryonten.

## Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

## Substanz-Bibliotheken

Sammlung von Substanzen; sie stellen ein wichtiges Werkzeug für die Pharmaforschung dar.

A photograph of a rocky beach with a large amount of seaweed and driftwood scattered across the stones. The text is overlaid on the image.

NACH  
VOM DEM  
VORBILD  
DER  
NATUR

VIEL MEHR ALS NUR 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, Mikroorganismen-Kulturen oder tierischem Gewebe lassen sich sehr effizient neue Wirkstoffe für die pharmazeutische Industrie gewinnen. Es hat sich allerdings schon gezeigt, dass auf diesem Weg nicht das ganze Potenzial erfasst wird, das die Natur an Problemlösungen für uns bereithält. Durch genaue Beobachtung der Organismen in der Natur 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“.**

Wenn nicht nur die Naturstoffe selbst, sondern auch die Prozesse untersucht werden, die dem Produzenten im Wechselspiel mit seinem ökologischen Umfeld zu Vorteilen verhelfen, kann der Weg zu völlig neuen Erkenntnissen über Wirkmechanismen, die die Natur im Verlaufe der Evolution entwickelt und optimiert hat, geebnet werden.

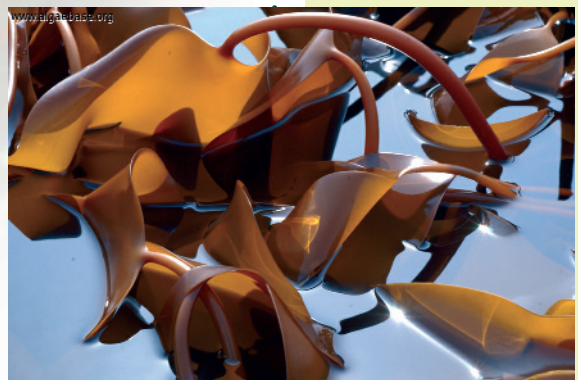
#### Dazu im Folgenden einige ausgewählte Beispiele

Aus der Beobachtung von Pflanzen in ihrem natürlichen Lebensraum können wir 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 Elicitoren, die wie Hormone in kleinsten Mengen wirken, bringen Pflanzen dazu, sich gegen Schädlinge oder Pflanzenfresser zu schützen. Dieses Prinzip findet schon heute vereinzelt praktische Anwendung im Pflanzenschutz: Mit einem Elicitoraktiven Extrakt aus bestimmten **Braunalgen**, der als Naturprodukt grundsätzlich alle Voraussetzungen für eine Nutzung im ökologischen Landbau erfüllt, kann die Resistenz von Nutzpflanzen erhöht und so der Einsatz an chemisch-synthetischen Pestiziden und Herbiziden reduziert werden.

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 Vorstufen, die in einer Stresssituation in kürzester Zeit zu überlebenswichtigen Wirkstoffen umgesetzt werden können, eine besondere Rolle. Dies bezieht sich nicht nur auf Gifte, die zur Vertei-

digung 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 **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 es erreichen, die Fraßwerkzeuge von Angreifern durch rasche Polymerbildung zu verkleben. 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 abschauen, 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.

So dient die Lotus-Pflanze, die im Wasser lebt und Schmutzpartikel selbst in schlammigen Gewässern einfach von ihrer Oberfläche abperlen lässt, 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,



#### Aldehyd-Gruppen

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

#### Braunalgen

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

#### 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.

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



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.



### Biomíneralisation

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.

### Kieselalgen (Diatomeen)

Einzellige Algen, die den Hauptbestandteil des Planktons bilden.

dass die Kontaktflächen minimiert sind und so Schmutzpartikel leicht abgespült werden können. Nach diesem Vorbild wurde ein anti-Haft-System entwickelt, das unter dem Namen Lotus-Effekt bekannt 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.

scheidung 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

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 **Kieselalgen (Diatomeen)** die Naturforscher. Diese Einzeller erreichen die Ausbildung von hoch geordneten Gerüststrukturen durch gezielte Ablagerung von mineralischem Silikat. Zwar wird Silikat als wohl definiertes Biomaterial bereits seit Langem als Chromatographiehilfsmittel verwendet, aber erst in den letzten Jahren sind die Vorgänge, die zur so genannten **Biomíneralisation** führen, genauer untersucht worden.

Dabei stellte sich heraus, dass Diatomeen ihre Silikat-Zellwand durch Anlagerung von löslicher Kieselsäure an Protein-Matrizen aufbauen, die so die Strukturen für die Kieselsäure-Polymerisation vorgeben. Dadurch entsteht ein einzigartiges Kompositmaterial mit mineralischen und organischen Bestandteilen. Schon wenige Monate nachdem dieser Mechanismus bekannt war, wurden erste Verfahren zur technischen Silikat-Ab-



*Plocamium rigidum Bory de Saint-Vincent*

## Weiterführende Literatur

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

Bauerlein 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

[www.algaebase.org/](http://www.algaebase.org/)

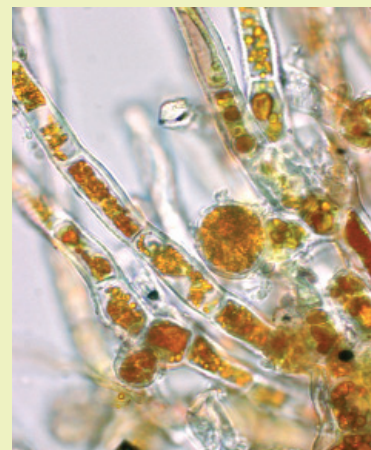
Forschungsgemeinschaft Knochen und Biomineralisation e.V.

[www.biomineralisation.de/](http://www.biomineralisation.de/)

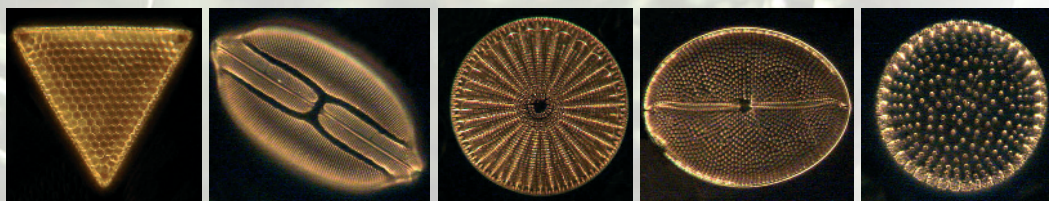
Lotus-Effekt

Projektgruppe Bionik am Nees-Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

[www.nees.uni-bonn.de/bionik.htm](http://www.nees.uni-bonn.de/bionik.htm)

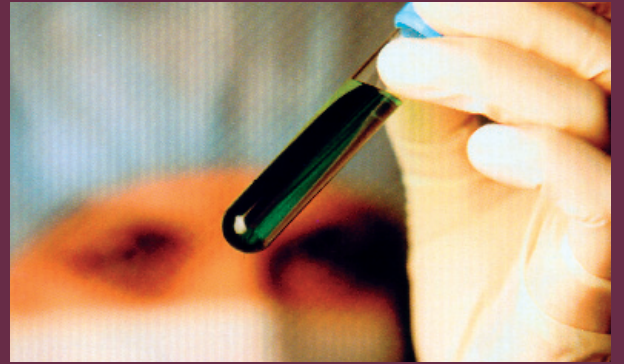


Die Braunalge *Trentepohlia abietina*: das Detail zeigt den basalen Teil der Alge mit reifen Gametangien.

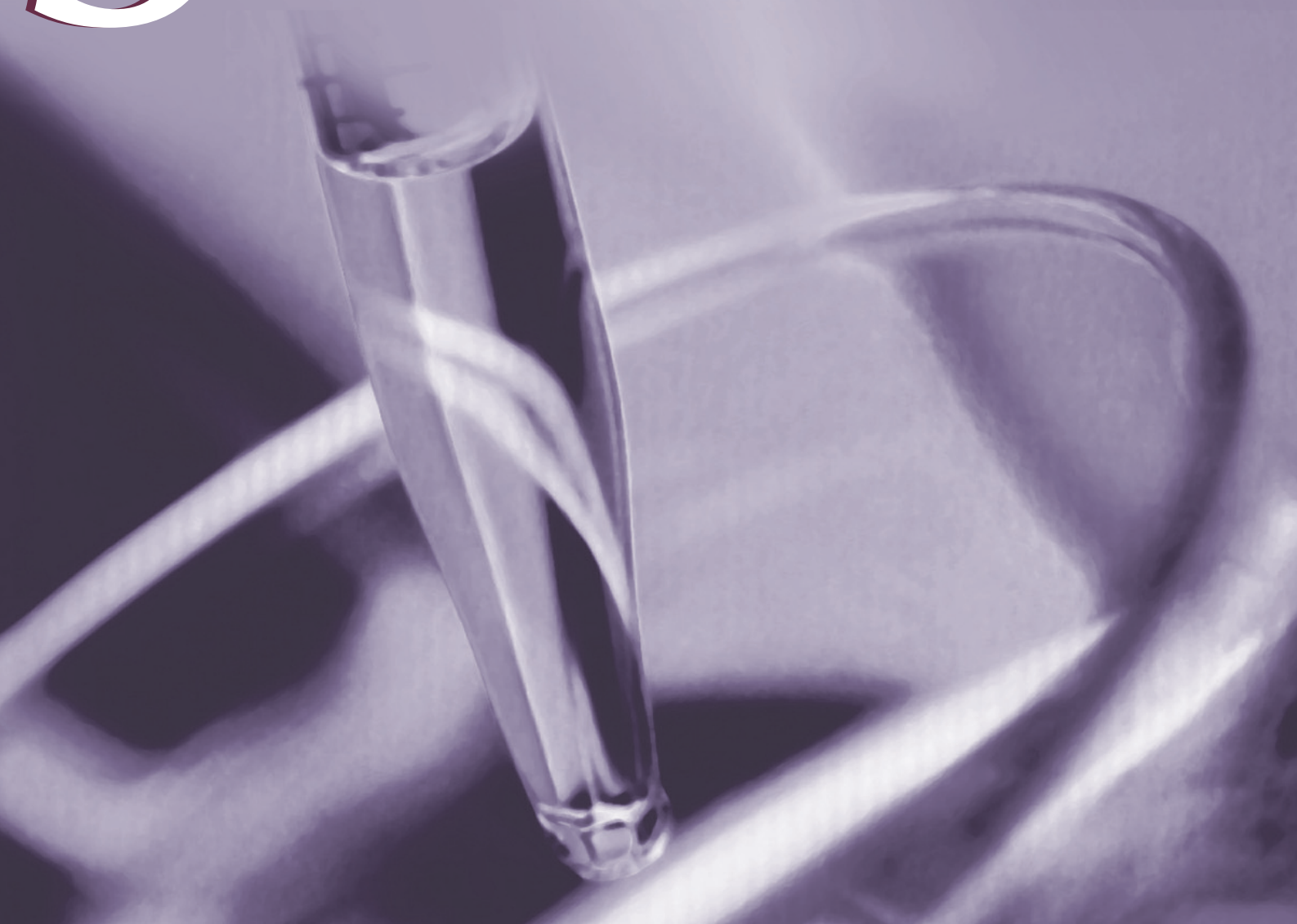


Der Formenreichtum von Diatomeen wird durch gezielte Biomineralisation erreicht. Diese natürlichen Prozesse dienen als Vorbild für technische Umsetzungen in den Materialwissenschaften.

EINE CHEMISCHE  
SCHNITZELJAGD



# SORBICILLACTON A



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

Ein Schimmelpilz-Geflecht, wie auf einem vergammelten Butterbrot, aber braungelb, fast golden und auf einer Nährlösung schwimmend (Abb. 2). 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 neuartiger Wirkstoffe?

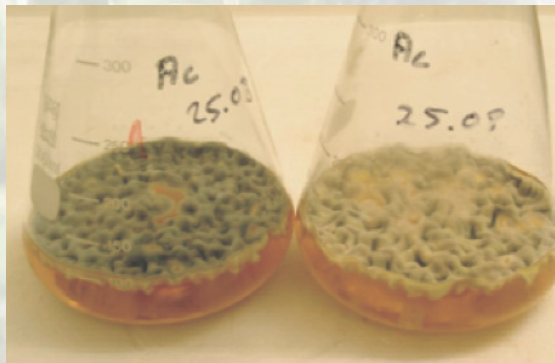


Abb. 2: *P. chrysogenum*. Anzucht in einer Nährlösung.

Anders als beim Tee oder Kaffee will man aber nicht das ganze Substanzgemisch des Extraktes haben, sondern die einzelnen, reinen Wirkstoffe, vor allem diejenigen, die besondere biologische Aktivität zeigen oder strukturell besonders neuartig sind. Aber wie bekommt man die heraus?

### Am Anfang steht der Extrakt

Dazu muss man zunächst einmal einen Extrakt anfertigen (Abb. 1). 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.

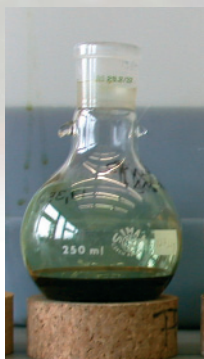


Abb. 1: Extrakt aus *P. chrysogenum*

Hierzu muss man sich zunächst einen Überblick über das Bouquet der Substanzen im Extrakt verschaffen, zum Beispiel mit Hilfe der sog. Hochleistungsflüssigchromatographie (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 Lö-



Schwämme sind Quellen einer Vielfalt von hoch aktiven Naturstoffen.

### HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

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 Probandurchsatz bei einem geringen Verbrauch von Probenmaterial möglich. Der Probandurchsatz kann noch weiter gesteigert werden, indem mehrere Chromatographiesäulen - versorgt von einer Pumpe - parallel geschaltet werden (parallele HPLC).

HPLC-Anlage



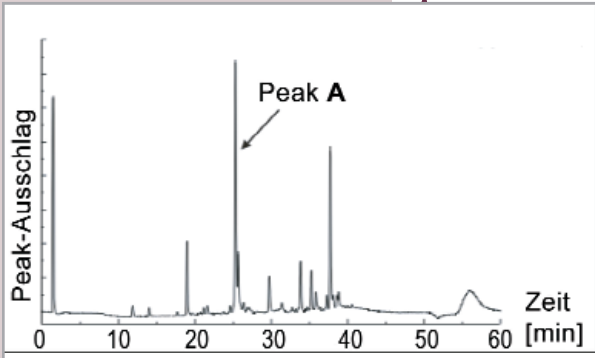


Abb. 3: Chromatogramm

lungsmittel 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 dabei unterschiedlich fest und lange an dem Füllmaterial und gelangen dadurch zu unterschiedlichen Zeiten zum Ausgang der Säule.

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 (siehe Abb. 3).

**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 größeren 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, und wie ihre Struktur ist - möglichst schon ehe man sie in reiner Form gewonnen hat.

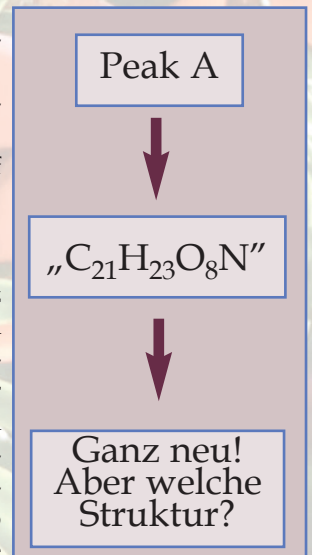
**KÖNNTE MAN DIES SCHON DIREKT AN HAND DER PEAKS IM CHROMATOGRAMM ERKENNEN?**

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. *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 bekannte 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 (Abb. 3: Peak A) 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?**

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

**Massenspektrometrie**

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



Anzucht des Produzentenpilzes in Schüttelkulturen

Das Puzzle beginnt: erste Hinweise auf die chemische Struktur

Besonders geeignet hierfür ist die **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 (Abb. 4):

**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.

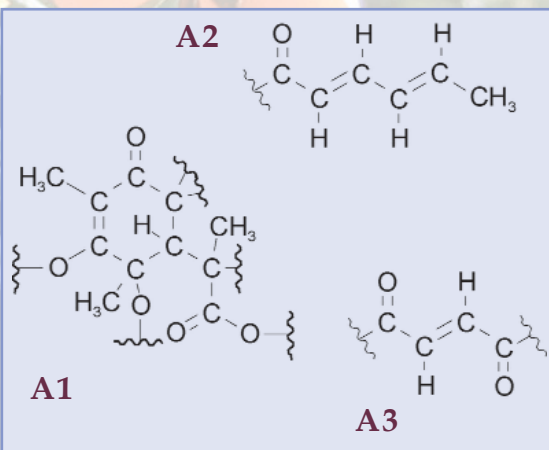


Abb. 4: Teilstrukturen der neuen Substanz hinter Peak A

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 Seiten-

strukturen (A2 und A3) verbunden waren, und führten so zu der Gesamtstruktur A4 bzw. in einer etwas übersichtlicheren Schreibweise zu A4' (Abb. 5), wobei nun jede Ecke des Sechsecks, jede Zacke in der Zickzack-Kette, ein C-Atom bedeutet.

ABER WAR DIES NUN DENN DIE STRUKTUR DES NATURSTOFFS?

Wohl noch nicht ganz, denn nun kam nochmal die Massenspektrometrie zum Zuge, die besagte, dass die tatsächliche Struktur des neuen Naturstoffs um 18 Masseneinheiten leichter sein musste als die postulierte Struktur A4. 18 ist genau die Masse eines Moleküls Wasser. Also musste der tatsächliche Naturstoff um ein H<sub>2</sub>O-Molekül ärmer sein, indem dort stattdessen ein zusätzlicher 5-Ring mit einem eingebauten Sauerstoff (O), ein sogenannter Lacton-Ring, vorlag (Abb. 5, A5).

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?

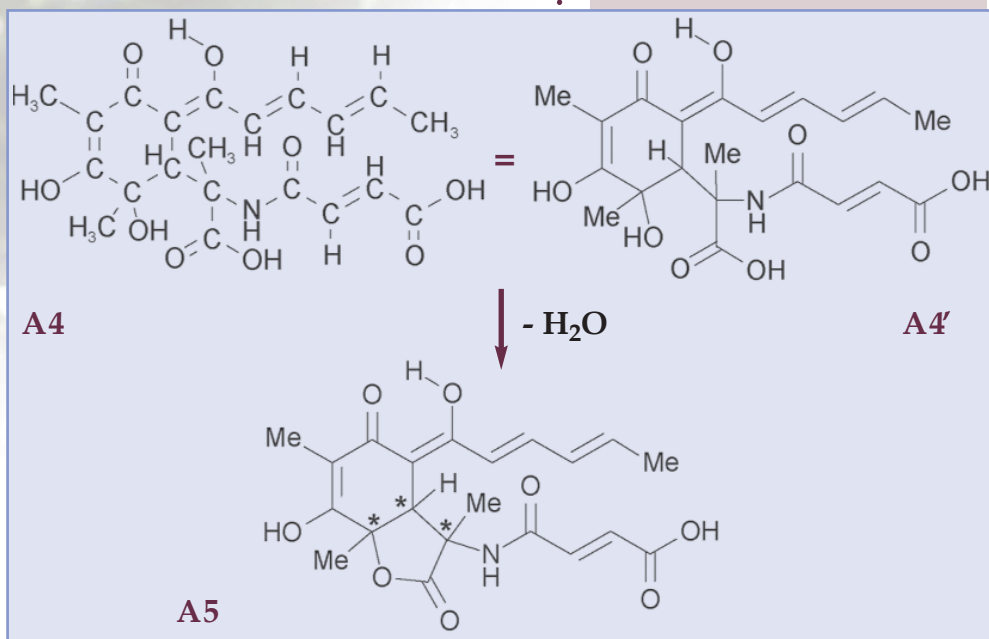


600 MHz-NMR zur Messung der Substanz-Spektren

**NMR**  
 engl.= Nuclear Magnetic Resonance

**NMR-Spektroskopie**  
 Wichtigste Methode zur Strukturauflösung von organischen Molekülen. Sie nutzt die magnetischen Eigenschaften von bestimmten Atomkernen (siehe auch Glossar, S. 107).

Abb. 5: Darstellung der berechneten noch flachen Struktur des neuen Wirkstoffs Sorbicillacton A





hinten: der Rohextrakt aus dem Pilz, vorne: verschiedene Reinheitsstufen, die während des Reinigungsprozesses aus dem Rohextrakt entstehen.

### Chirale Substanz

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

Wohl kaum, denn das Molekül kann gar nicht so flach sein wie in der Abbildung 5 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 kommunizie-

ren (Abb. 6 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 (Spiegel-A6) der Papierebene?

#### 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 *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:

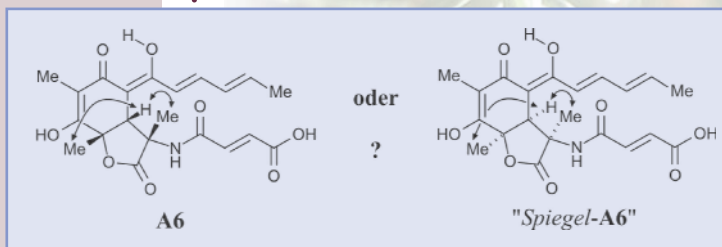


Abb. 6: Darstellung der chiralen Formen von Sorbicillacton A

### 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?



„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 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 isoliert 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. (Abb. 7)

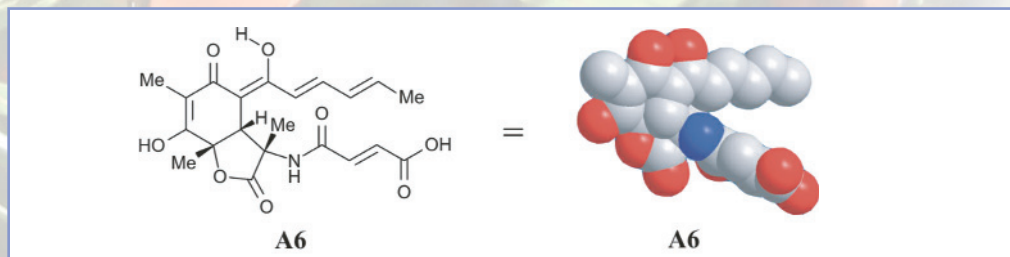
UND WIE KANN ES WEITER GEHEN?  
IST DAMIT DIE GESCHICHTE ZU ENDE?

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.

Abb. 7:  
Darstellung der tatsächlichen Struktur von Sorbicillacton A



Der FCPC-Rotor ermöglicht die flüssig-chromatographische Vorreinigung großer Mengen Rohextraktes.



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 sensitiver sein und qualitativ hochwertigere Daten liefern. Sollte es gelingen, umfangreiche spektroskopische Datenbanken zu generieren und diese den Naturstoff-Forschern aus Industrie und Forschung zur Verfügung zu stellen, so werden Datenbanksuchen einen immer höheren Stellenwert einnehmen. Per Mausclick 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.

## PERSPEKTIVEN - ODER: GEHT'S EIN BISSCHEN SCHNELLER?

Aber wie verhält es sich mit neuen, bislang unbekannt 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 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 In-

**Naturstoff-Analytik**

Eine zentrale Aufgabe der Naturstoff-Chemie ist die Untersuchung der Zusammensetzung von Extrakten sowie, im Falle neuer Naturstoffe, die Aufklärung ihrer dreidimensionalen Struktur. Prinzipiell kann hierfür das gesamte Arsenal analytischer Verfahren der Organischen Chemie eingesetzt werden. Allerdings zeichnen sich Naturstoff-Extrakte oftmals durch eine hohe Komplexität aus, die eine gute Analytik in ihrer Gesamtheit erfassen können muss und die den Einsatz verschiedener leistungsfähiger chromatographischer und spektroskopischer Methoden erforderlich macht. Eine große Herausforderung besteht darin, aus den bis zu mehreren hundert Komponenten enthaltenen Proben neue Substanzen - möglichst mit biologischer Aktivität - schnell und effizient zu identifizieren und zu isolieren, ohne reihenweise bereits bekannte Substanzen zu reisolieren (Dereplikation). Daher setzt man - anstelle einer zeitaufwändigen Isolierung von reinen Komponenten - zunehmend auf die Strukturaufklärung direkt aus Extrakten heraus, durch Kombination von chromatographischen und online gekoppelten Analysemethoden (UV, MS, NMR, CD).



Ca. 10g der reinen Substanz Sorbicillacton A

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 in dem Mikroorganismus miteinander zu der viel komplexeren Struktur des Sorbicillactons A verknüpft.

Für die Produktion im Labor wurden nun zunächst die Wachstumsbedingungen des Schwampilzes 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 50g bis 100g bereit zu stellen. Diese Untersuchungen stehen noch aus, aber man darf gespannt sein, wie es weitergehen wird mit Sorbicillacton A.

.....  
Gerhard Bringmann und Dirk Wunderlich

formationen, 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.

### Weiterführende Literatur

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 novel-type 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 Prof. Bringmann:  
[www-organik.chemie.uni-wuerzburg.de/ak\\_bring/index.html](http://www-organik.chemie.uni-wuerzburg.de/ak_bring/index.html)

Kompetenz-Zentrum BIOTECmarin  
[www.biotecmarin.de](http://www.biotecmarin.de)

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  
[www.bmbf.de/press/1157.php](http://www.bmbf.de/press/1157.php)

Bruker Homepage  
[www.bdal.de](http://www.bdal.de)



LC-CD zur Aufnahme von CD-Spektren von Verbindungen. Wird in Kombination mit computerchemischen Methoden zur Aufklärung der Absolutkonfiguration von chiralen Molekülen verwendet.

FASZINATION

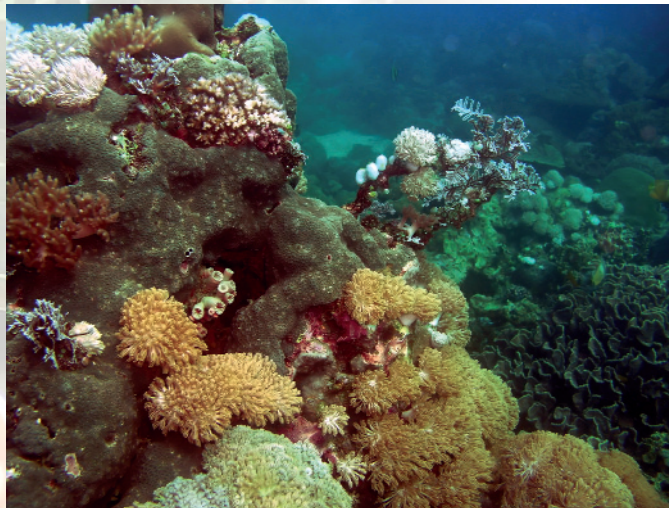
# MEER



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**



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

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 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.

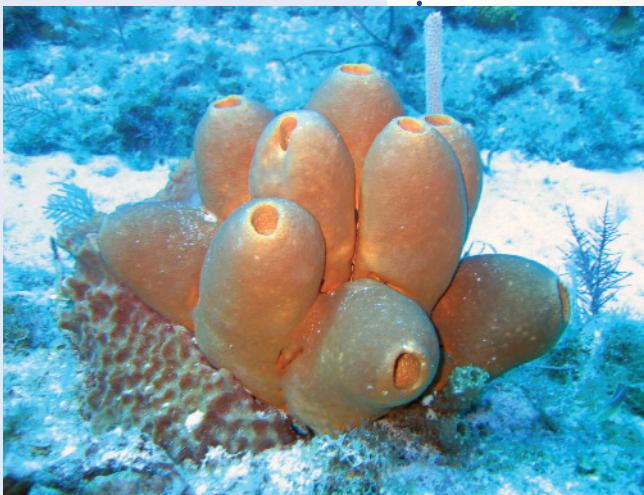
**Biosynthese-Gene**

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.

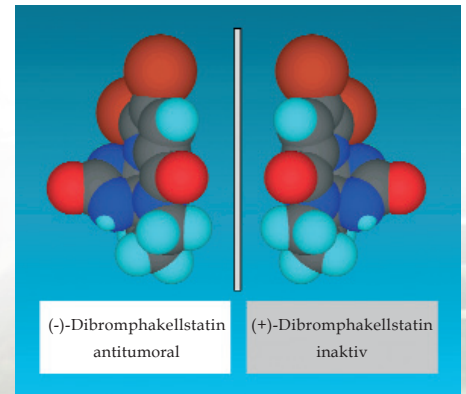


## Naturstoffe aus dem Meer – überraschende Strukturen und ungewöhnliche Eigenschaften

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 Forschungskoopeation 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 Agelasschwämmen im Riff sichern. Die dieser Eigenschaft zu Grunde liegenden pharmakologischen Prinzipien sind jedoch bisher ungeklärt.

## MARINE NATURSTOFFE IN DER KLINIK

 **$\omega$ -CONOTOXIN MVIIA ODER ZICONOTID**

Das von Olivera und seiner Gruppe isolierte  $\omega$ -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  $\mu$ 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.

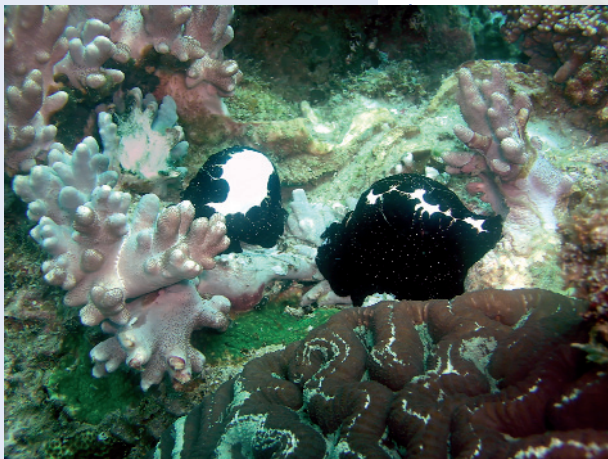


## (Gen-) Expression

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  $\beta$ -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  $\alpha$ -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 ( $\omega$ -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**

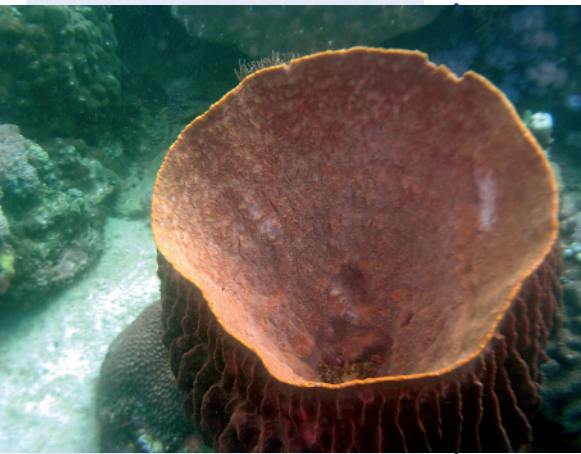
Krampfzustand der Bronchien

**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 Bryostatine 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/](http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/lindel/)

Zentrum für Infektionsforschung - Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
[www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/hentschel/hentschel.htm](http://www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/hentschel/hentschel.htm)

Kompetenz-Zentrum BIOTECmarin  
[www.biotecmarin.de/](http://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.



Von **L**oreley  
**V** und  
enusfallen

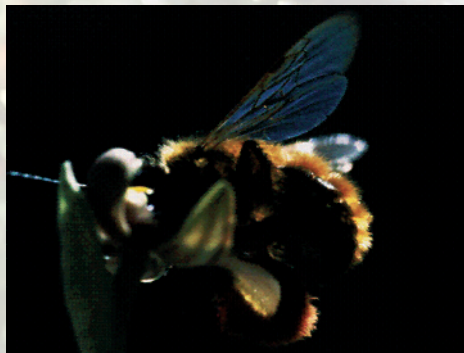
Ein noch junges Arbeitsgebiet der Naturstoff-Forschung mit großem Entwicklungspotenzial ist die Chemische Ökologie. Sie hat ausgeprägt transdisziplinären Charakter und stützt sich auf chemische und biologische Forschungsansätze gleichermaßen. Die Chemische Ökologie beschreibt die komplexen, durch chemische Botenstoffe beeinflussten Mechanismen, die an der Steuerung der vielfältigen Interaktionen zwischen Lebewesen beteiligt sind. So geht es in der Chemischen Ökologie nicht nur um die Identifizierung und Synthese von **Signalstoffen** sowie Fragen nach ihrer **Biosynthese**, sondern auch um die Untersuchung von Strukturen der beteiligten **Chemorezeptoren** und deren Vernetzung im Zusammenhang mit der Weiterleitung und Verarbeitung von Signalen im Nervensystem des Empfängers. Schließlich gehören auch Fragestellungen zu Phänomenen, die der Evolutionsbiologie, der Verhaltensforschung und der Ökologie zuzurechnen sind sowie deren molekularbiologische Hintergründe zum Forschungsfeld der Chemischen Ökologie. Kurz gesagt: Es geht um die Wirkung niedermolekularer Naturstoffe in ihrer natürlichen Umgebung. Die Max-Planck-Gesellschaft hielt das Arbeitsgebiet für wichtig genug, um vor einigen Jahren in Jena mit erheblichem Aufwand ein Institut für Chemische Ökologie zu gründen.

### Signalstoffe übermitteln Informationen

Neben optischen, akustischen und 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 chemische Substanzen, die im Sinne eines chemischen Kommunikationskanals funktionieren und so Werkzeuge für das zweifellos älteste System zur Reizübermittlung sind. Molekulare Erkennung, d.h. die Wechselwirkung chemischer Substanzen mit anderen Molekülen aus der Umgebung sowie damit verbundene, reproduzierbare Konsequenzen, steht am Beginn des Lebens.

Insekten, die als kleine Lebewesen in weiträumiger Umgebung – häufig auch in der Dunkelheit – Futterquellen, Geschlechtspartner und Brutplätze finden, aber Fressfeinden ausweichen müssen, haben einen überaus empfindlichen Geruchssinn entwickelt. Empfangsorgane sind ihre „Antennen“ oder „Fühler“, die den Nasen der Säugetiere entsprechen und schon auf wenige Moleküle bestimmter Signalstoffe reagieren. Die chemischen Strukturen solcher Verbindungen sind bei Insekten besonders gut untersucht: Die Verständigung innerhalb einer Insektenart basiert in der Regel auf Gemischen aus mehreren (flüchtigen) Substanzen, die in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung einem jeweils unverwechselbaren, artspezifischen Code entsprechen, der durchaus Elemente einer „chemischen Sprache“

zeigt. Gewöhnlich werden diese Signale, die insbesondere zur Partnerfindung dienen, aus speziellen Drüsen abgegeben, und die biologisch aktiven Verbindungen sind wie bei der kosmetischen Formulierung eines Parfums eingebettet in eine Matrix aus Begleitstoffen wie Lösungsmittel, Fixativa oder Stabilisatoren.



*Kopulationsversuche eines Bienenmännchens mit einer Blüte („Pseudokopulation“), die ihn durch Nachahmung des Dufts seines Weibchens zur Bestäubung angelockt hat.*

Intraspezifisch – also innerhalb einer Art – wirksame Signale werden **Pheromone** genannt. Interspezifisch – also zwischen verschiedenen Arten – wirksame Signale werden unter dem Begriff **Allelochemikalien** zusammengefasst und werden entsprechend ihrer jeweiligen biologischen Funktion als **Allomone**, **Kairomone** oder **Synomone** bezeichnet.

### Allelochemikalien

Substanzen, die chemische Botschaften zwischen unterschiedlichen Arten von Lebewesen übertragen.

### 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.

### Biosynthese

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

### Chemorezeptor

Meist an der Zelloberfläche befindliche Proteine, oder Glycoproteine, die mit kleineren Molekülen (Signalstoffen s.d.) 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.

### Pheromone

Chemische Signale, die der Kommunikation zwischen Lebewesen gleicher Art dienen und bei dem Empfänger eine Reaktion (meist Verhaltensänderung) auslösen.

### Signalstoffe

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



*Klebefalle mit Lockstoffhaltigem Dispenser (Mitte) zum Monitoring des Apfelwicklers. Einige festgeklebte Männchen sind bereits sichtbar.*

### Insektizide

Insekten-tötende Wirkstoffe.

### 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 Duftstoffe.

### Kontaktgifte

Gifte, die bereits wirken, wenn die Körperoberfläche des Zielorganismus mit ihnen in Berührung (Kontakt) kommt.

### Synomone

Allelochemikalien, von denen beide Kommunikationspartner profitieren. Dazu zählen die Duftstoffe, mit denen Blüten bestäubende Insekten anlocken.

## Pheromone und andere Signalstoffe – nicht nur für umweltfreundlichen Pflanzenschutz

Pheromone können erfolgreich im Pflanzenschutz eingesetzt werden. So lassen sich zum Beispiel verschiedene Schmetterlingsarten, die als Schädlinge der Landwirtschaft schwere ökonomische Schäden zufügen können, mit synthetischen Sexuallockstoffen bekämpfen. Bei großflächigem Ausbringen von so genannten Dispensern, die mit den Sexuallockstoffen der Weibchen beladen sind, werden die männlichen Falter durch Überdosierung der Substanzen bei der Orientierung auf der Suche nach ihren Weibchen verwirrt. Dadurch 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“ (confusion sexuelle) zu schützen.

Anders geht man bei so genannten Monitor-systemen vor: hier werden durch planmäßig in dem zu überwachenden Areal ausge-

brachte Pheromonfallen die Anzahl und Vermehrungsrate der Ziel-Insekten verfolgt, um dann den zeitlich optimalen Einsatz von *Insektiziden* zu bestimmen und anschließend deren Effizienz zu überprüfen.

Schließlich hat man Pheromone – insbesondere bei Borkenkäfern – erfolgreich zum Massenfang von Insekten eingesetzt. Dabei gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen: man kann örtlich gezielt (z.B. fallenartiger Kasten) eine Kombination von Pheromonen mit *Kontaktgiften* (trap-and-kill) ausbringen oder von Pheromonen mit Insekten schädigenden Mikroorganismen (trap-and-affect), um den gewünschten Schutz zu erreichen.

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 eine unter Nachtfaltern besonders weit verbreitete Komponente weiblicher Sexuallockstoffe und somit eine Substanz, die Männchen vieler Falterarten anzieht. Die Spinnen locken ihre Opfer gleichsam unter

Vorspiegelung falscher Tatsachen (wie die berühmte Loreley auf ihrem Felsen) in ihre Nähe, um sie dann mit Hilfe eines gezielt geschleuderten Klebefadens zur Strecke zu bringen. Viele Orchideenarten imitieren die Sexuallockstoffe von Insekten, um die Männchen dieser Arten zur Bestäubung anzulocken. Aus dem gleichen Grund oder auch um Insekten zu fangen, ahmen einige Pflanzen den Geruch von verwesendem Fleisch nach (Venusfliegenfalle).

### ARTEN 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.

Auch Säugetiere bedienen sich chemischer Signale zur Übermittlung von Informationen, doch sind die Strukturen der relevanten Verbindungen noch weitgehend unbekannt. Ein Hinweis auf den archaischen Charakter chemischer Signale ist die Tatsache, dass die Struktur des Pheromons, mit dem die Weib-

chen asiatischer Elefanten die Bullen zur Paarung anlocken, identisch ist mit der Hauptkomponente des Sexualpheromons zahlreicher Nachtschmetterlinge. Damit nicht genug: ein „typisches“ Borkenkäferpheromon kommt ebenfalls in Elefanten vor: Das Enantiomerenverhältnis dieser chiralen Substanz ändert sich in Abhängigkeit vom physiologischen Zustand der Tiere und zeigt dadurch Paarungsbereitschaft an.

**UND WAS FÜR EINE ROLLE SPIELEN PHEROMONE BEI MENSCHEN?**

Die Redewendung „ich kann diese Person nicht riechen“ mag sich wohl eher auf hygienische Verhältnisse und Standesunterschiede in vergangenen Zeiten beziehen, denn es gibt keine Hinweise auf die Existenz von Signalstoffen, die das menschliche Verhalten so unmittelbar beeinflussen, wie wir es zum Beispiel vom Insektenreich kennen. Dies wurde von der Parfümindustrie sehr genau untersucht. Bemerkenswert ist allerdings, dass das Sexualpheromon des Ebers, eine mit den menschlichen Sexualhormonen strukturell eng verwandte Substanz, auch im Achselweiß von Männern vorkommt. 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.

Bei den Menschen fällt auf, dass sie bemüht sind, ihren zweifelsohne vorhandenen, hauptsächlich durch Mikroorganismen auf der Hautoberfläche hervorgerufenen Eigengeruch zu entfernen, um anschließend den so anonymisierten, „geruchsneutralen“ Körper durch Aufsprühen oder Einreiben einer Mischung von Fremdstoffen (Parfüm) mit einer neuen „geruchlichen Individualität“ zu versehen. Der Drang des Menschen, seinen Geruch zu verändern und selbst zu bestimmen, war schon im Altertum bekannt. Heute



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

nutzt die Werbung mit nur allen möglichen Feinheiten diese Eigenheit und belebt damit den Umsatz einer ganzen Reihe von Wirtschaftszweigen.

Neuere Untersuchungen deuten übrigens darauf hin, dass menschliche Pheromone tatsächlich eine Rolle bei der Anlockung des anderen Geschlechts spielen – jedoch auf einer ganz anderen, mikroskopisch kleinen Ebene: demnach scheint die weibliche Eizelle den männlichen Spermien mit betörendem Veilchenduft den Weg zu weisen, wogegen Nachzüglern mit abschreckenden Substanzen der Eintritt verwehrt wird. Anwendung könnte diese Entdeckung in der Entwicklung von körpereigenen Kontrazeptiva finden, die unter den Ziel suchenden Spermien Verwirrung stiften.

Die erstaunlichen strukturellen Koinzidenzen bei Signalstoffen von Lebewesen aus gänzlich unterschiedlichen Bereichen weisen darauf hin, dass sie Produkte weit verbreiteter, fundamentaler Stoffwechselströme sind, und dass auch Mikroorganismen an ihrer Biosynthese beteiligt sein könnten.



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

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

**Elektrophysiologie**

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

**Gaschromatographie**

Standard-Methode zur Trennung (unzersetzt) verdampfbarer Substanzen. Wird routinemäßig auch zur Qualitätskontrolle (z.B. Parfüm) und in der Umweltanalytik eingesetzt.

**Massenspektrometrie**

Messverfahren zur Bestimmung der Massen von Atomen, Molekülen und Molekülfragmenten, bei dem die entsprechenden Ionen in elektrischen bzw. Magnetfeldern abgelenkt und registriert werden. Die Kopplung mit der Gaschromatographie ist die meist verbreitete Methode zur analytischen Untersuchung flüchtiger Substanzgemische.

**Solid Phase Micro Extraction (SPME)**

Ein Stahlstab mit den Abmessungen einer Injektionsnadel ist mit einem Kunststoff überzogen, in dem sich flüchtige Substanzen anreichern, die vom Untersuchungsobjekt in die Umgebung abgegeben werden. 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.

**Die Identifizierung von Signalstoffen – eine besondere Herausforderung**

Naturgemäß werden die meisten chemischen Signale nur in äußerst geringen Mengen verströmt. Da man fragen mag, wie die chemische Natur eines Signal-Codes entschlüsselt wird, sollen hier kurz Wege zur Strukturklärung einer „biologisch aktiven Verbindung“ im Labor skizziert werden: Die von lebenden Tieren an die Umgebung abgegebenen Substanzen lassen sich zum Beispiel an einem Adsorbens auffangen und von diesem eluieren. Alternativ können auch aus frisch getöteten Tieren die relevanten Drüsen präpariert und mit geeigneten Lösungsmitteln extrahiert werden. Als besonders effiziente, nicht invasive Methode erwies sich die **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 der Extrakt die gesuchten Signalstoffe auch tatsächlich enthält. Zur Untersuchung flüchtiger Verbindungen sind Kombinationen aus **Gaschromatographie** und (hochauflösender) **Massenspektrometrie** [kurz GC/(HR)MS] bzw. **Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie** [kurz GC/FT-IR] Handwerkszeuge der Wahl, da hier hohe Trennleistungen mit hohen Nachweisempfindlichkeiten und wichtigen Informationen über die Strukturen der Zielsubstanzen verbunden sind. Die geringen isolierbaren Mengen an reinen Einzelkomponenten reichen 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 **Elektrophysiologie** [kurz GC/EAG]. Das aus dem Gaschromatographen austretende Eluat wird geteilt; der eine Teil wird zu einem konventionellen Detektor geleitet, der in der Regel physikalisch-chemische Eigenschaften der das Trennsystem verlassenden Substan-

zen nutzt, der andere Teil wird mit Hilfe eines biologischen Systems analysiert. Sollen Signalstoffe von Insekten untersucht werden, wird zum Beispiel eine Insektenantenne abgetrennt und so präpariert, dass sie zwischen zwei Elektroden fixiert ist. Ein solches Präparat kann dann 20 bis 200 Minuten lang

funktionsfähig sein. Während der konventionelle Detektor jede das gaschromatographische Trennsystem verlassende Substanz anzeigt, lösen bei der Antenne nur jene Verbindungen ein Signal aus, für die sie auch tatsächlich Rezeptoren besitzt, dabei kann der durch die Nervenleitung des Reizes ausgelöste Potentialsprung bis zu mehreren Millivolt betragen.



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

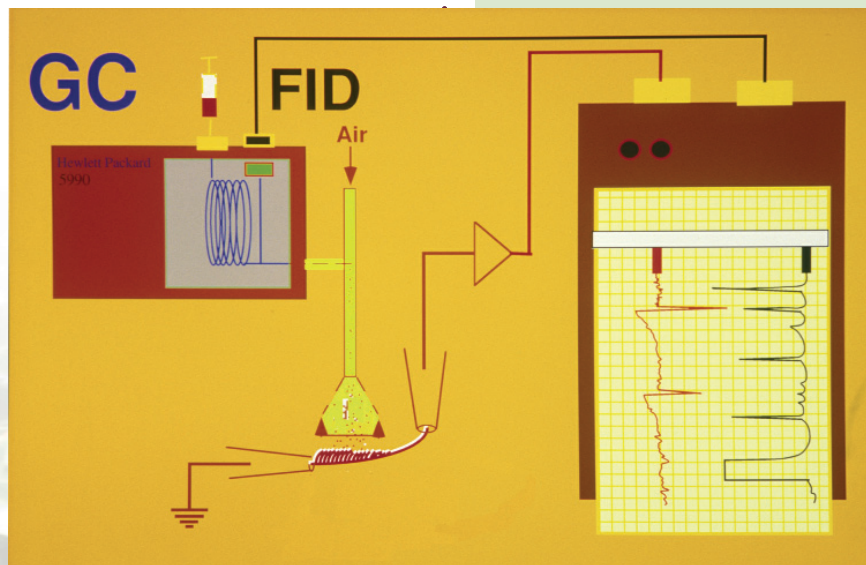
Die Signalstoffe, die von der Antenne wahrgenommen werden, müssen anschließend in ihrer chemischen Struktur aufgeklärt werden. Die dazu erforderlichen Schritte gehören zum Standard moderner organisch-chemischer Mikroanalytik: Das von der Zielsubstanz erhaltene Massenspektrum wird mit gespeicherten Daten verglichen, und 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 bestimmt werden können. Wenn die Substanz nicht in einer Datenbank erfasst oder neu ist (was den Analytiker freut), können durch chemische Mikroreaktionen bestimmte Strukturmerkmale sowie deren Position und räumliche Anordnung im Molekül bestimmt werden. So wird schließlich ein Strukturvorschlag erarbeitet, der an Hand synthetischer Verbindungen überprüft werden muss. Stimmen alle Daten des Syntheseproduktes mit denen des Naturstoffs überein, gilt dieser als identifiziert.

Besondere Bedeutung hat in diesem Zusammenhang auch die so genannte absolute Konfiguration, die die exakte räumliche Orientierung der Atome in einem Molekül beschreibt: zwei ansonsten gleiche Moleküle können sich geometrisch wie die linke und rechte Hand verhalten. Die absolute Konfiguration eines Moleküls ist für dessen biolo-



gische Wirksamkeit wegen der hierfür erforderlichen Wechselwirkungen mit dem Rezeptor besonders wichtig: so wie die rechte Hand nur in den rechten Handschuh und die linke nur in den linken Handschuh wirklich genau passt. Stimmen nun alle physikalisch-chemischen Parameter von Naturstoff und Syntheseprodukt überein, muss zum Beweis seiner Funktion als Signalstoff das *experimentum crucis* durchgeführt werden. Es wird geprüft, ob sich im biologischen Versuch mit synthetischem Material das gleiche Phänomen auslösen lässt wie mit dem ursprünglichen Extrakt bzw. mit dem lebenden Tier. Um beim gewählten Beispiel zu bleiben also die Anlockung einer bestimmten Insektenart. Wenn dies der Fall ist, darf gefeiert werden.

.....  
Wittko Francke



GC/EAG-Anlage: der rechte Kurvenzug zeigt alle flüchtigen Substanzen der Probe an. Der linke zeigt nur die von der Insektenantenne wahrgenommenen (hier: eine in höherer, die andere in niedrigerer Konzentration).

**Weiterführende Literatur**

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

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

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

Morgan ED: Biosynthesis in insects (2004), The Royal Society of Chemistry

Wyatt TD: Pheromones and animal behaviour (2003), Cambridge University Press

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

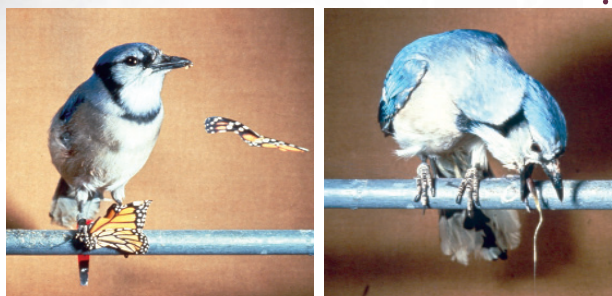
Francke W, Schulz S: Pheromones. In: Comprehensive Natural Products Chemistry, Vol. 8 (1999), Barton Sir D, Nakanishi K (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam, pp. 197-261

Harborne JB: Ökologische Biochemie (1995), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Agosta WC: Dialog der Düfte, Chemische Kommunikation (1994), Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

**Internetlinks**

The International Society of Chemical Ecology  
www.chemecol.org/society/society.htm



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



# PILZE

EIN  
REICH  
FÜR  
SICH

**A**uch wenn wir es nicht immer wahrnehmen: Pilze und ihre Produkte gehören zu unserem täglichen Leben. Zum Beispiel essen wir Pilze in allen Größen, Formen und Farben; zu den Pilzen gehören dabei aber nicht nur Hutpilze wie Champignons oder Fliegenpilze, sondern auch Hefen und Brotschimmel. Hefen und Schimmelpilze werden benutzt, um Brot, Käse, Salami, Wein, Bier oder Alkohol herzustellen. Pilze, wie etwa der Fliegenpilz oder der Knollenblätterpilz, können über ihren Sekundärstoffwechsel gefährliche Gifte bilden, aber auch Wirkstoffe, die in der Medizin als **Antibiotika** oder **Immunsuppressiva** genutzt werden. Ohne diese Arzneimittel würden viele durch pathogene Bakterien verursachte Infektionen tödlich verlaufen beziehungsweise Transplantationen würden zur Abstoßung des fremden Organs durch die körpereigene Immunabwehr führen.

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 die Prozesse der **industriellen Biotechnologie**. Erstaunlicherweise werden immer noch wieder neue Arten entdeckt, die die Forschung bereichern und neue Einsatzgebiete erschließen.



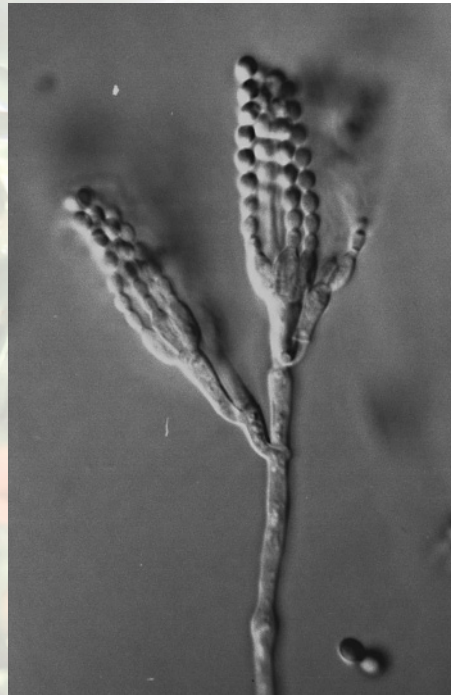
Der Kiefernzapfenrübling *Strobilurus tenacellus* ist der Original-Produzent des Strobilurins. Dieser Naturstoff dient als Vorlage für ein wichtiges Agrarfungizid.

Pilze und ihre Produkte haben ein ungewöhnlich breit gefächertes Anwendungsspektrum. Gründe dafür könnten ihre Lebensweise und ihr Vorkommen sein: Pilze bilden

**taxonomisch** gesehen ein eigenes Reich und gehören weder zum Tier- noch zum Pflanzenreich. Sie sind in allen Lebensräumen und ökologischen Nischen zu finden, und einige von ihnen können bei anderen Lebewesen - Mensch ebenso wie Tier und Pflanze - tödlich verlaufende Infektionskrankheiten hervorrufen.

### Was sind eigentlich Pilze?

Pilze sind **heterotrophe Organismen** und somit im Hinblick auf ihre Nahrung auf organisches Material angewiesen, welches von anderen Organismen (vor allem Pflanzen) gebildet wird. Um organisches Material effektiv besiedeln zu können, bilden Pilze sehr feine,



Sporenträger des von Sir Alexander Fleming isolierten *Penicillium notatum*-Stammes. Aus diesem Pilz wurde erstmals Penicillin dargestellt.

fädige **Hyphen** aus, die kollektiv Myzel genannt werden und das Substrat durchdringen. Enzyme werden ausgeschieden, um Polymere abzubauen und für den Pilz als Kohlen- und Stickstoffquelle zu erschließen. Um die Hyphe als Wachstumsform ranken sich viele Variationen in der Lebensweise dieser heterotrophen Organismen. So haben Pilze mehrere unterschiedliche Funktionen im Ökosystem: Sie sind **Saprophyten**, **Parasiten** anderer Lebewesen oder Symbionten von Pflanzen und Tieren.



*Coriolus versicolor*, ein typischer Weißfäulepilz auf Holz

*Titelbild:*  
Die unscheinbaren Fruchtkörper von *Dasyyscyphus virgineus* sind im Durchmesser nur etwa 1 mm groß.

### Antibiotika (pl.)

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

### Heterotrophe Organismen

Organismen, die nicht autark sind, d.h. die auf Nährstoffe aus anderen Quellen (meist anderen Organismen) angewiesen sind.

### Hyphen

Fadenförmige Zellen der Pilze; die Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes wird als Mycel bezeichnet.

### Immunsuppressiva

Substanzen, die die Wirkung des Immunsystems unterdrücken.

### Industrielle Biotechnologie

Biotechnische Herstellung von Bulk- und Feinchemikalien, Enzymen, Lebens- und Futtermitteladditiven, Pharmawirkstoffen und Agrochemikalien, Hilfsstoffen für verarbeitende Industrien etc.

### Taxonomie, taxonomisch

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

## 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.

## Cyanobakterien

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

## Mycorrhiza-Pilze

Mycorrhiza-Pilze sind symbiotische Endophyten und leben in Partnerschaft mit den Pflanzen. Sie stellen der Pflanze Mineralien zur Verfügung und bekommen im Austausch dafür Kohlenstoff-Verbindungen als Nährstoffquelle, die von ihnen selbst nicht hergestellt werden können. Auch bei Insekten findet man endosymbiotische Pilze.

## Obligat anaerob

Ausschließlich anaerob, d.h. unfähig zum Wachstum in der Gegenwart von Sauerstoff.

## Parasiten

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

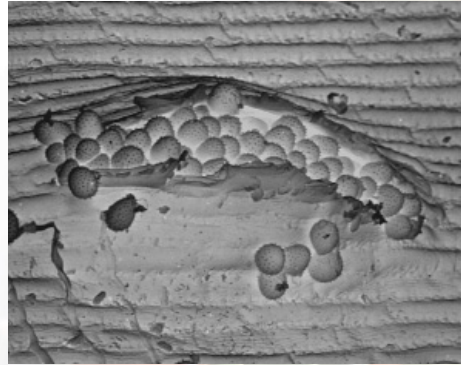
## Saprophyten

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

## Sporen

Überdauerungsstrukturen niederer Lebewesen, z.B. Pilze, Bakterien, Algen, Protozoen, Farne und Moose. Sie können ein- oder mehrzellig sein und dienen der Verbreitung und Überdauerung, sowie der ungeschlechtlichen Vermehrung.

Während viele Pilze als Schimmel mikroskopisch klein sind, schließen sich bei manchen Arten die 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. Pilze zeigen eine große Variation in ihrer Morphologie (Gestalt), ihrem Lebenszyklus und in ihrer Verbreitungsstrategie sowie in ihrer Fortpflanzung oder Reproduktion.



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

## Wo kommen Pilze vor?

Pilze wachsen in fast allen erdenklichen Habitaten, in denen organische Substrate verfügbar sind. Dabei genügen schon geringste Konzentrationen: so wachsen Pilze zum Beispiel auch auf optischem Glas und in destilliertem Wasser. Auch von Ethanol oder Gasen, wie Methan, können Pilze sich ernähren. Eine Pilzgruppe, die Neocallimastigales, wächst *obligat anaerob* in den Mägen von Wiederkäuern und trägt zu deren Verdauungsprozessen in nicht unerheblichem Maße bei.



Der Schimmelpilz *Wallemia sebi* wächst bevorzugt auf sehr zuckerhaltigen Substraten, wie in diesem Fall Marzipan.



Der Fliegenpilz *Amanita muscaria*. Dieser Pilz bildet Mycorrhiza mit bestimmten Baumarten, vor allem Birken und Kiefern.

Eine weitere Form der Symbiose ist die zwischen Pilzen und *Algen* beziehungsweise *Cyanobakterien*. Diese Flechten sind typische Primärbesiedler an extremen Standorten wie etwa nacktem Fels. In den Böden aller Klimazonen von der Antarktis bis zur Wüste sind Pilze in beträchtlichem Maße an der Zersetzung von Holz beteiligt. Dadurch setzen sie Mineralien frei, die wieder von den Pflanzen genutzt werden können. Auch die mit Pflanzenwurzeln assoziierten *Mycorrhiza-Pilze* kolonisieren den Boden in erheblichem Umfang. Pflanzenoberflächen sind von Pilzen kolonisiert, die sich durch die Luft verbreiten. Mit jedem Atemzug nehmen wir viele *Sporen* dieser Pilze auf - sehr zum Leidwesen von Allergikern.

Pilze kommen nicht nur auf dem Land, sondern auch im Meer- und Süßwasser vor. Aufgrund ihrer im Allgemeinen hohen Toleranz auch extremer Umweltbedingungen kolonisieren Pilze selbst Medien mit hohen Zucker- und Salzkonzentrationen, zum Beispiel Marmeladen, Pralinen, getrocknete Wurst und Fruchtkonserven.

## Wie viele Pilzarten gibt es?

Bedingt durch ihre enorme Fähigkeit zur Anpassung an Umweltbedingungen, kommen Pilze *ubiquitär* vor und erfüllen wichtige Funktionen in allen Ökosystemen. Ebenso faszinierend wie die Farben- und Formenvielfalt von Pilzen ist das enorme Potenzial, originelle und strukturell sehr unterschiedliche Wirkstoffe zu bilden. Diese helfen ver-

mutlich 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.

Derzeit sind etwa 70.000 bis 100.000 Arten aus dem Reich der Pilze identifiziert und taxonomisch klassifiziert. Sehr viel mehr warten noch darauf, entdeckt zu werden. Es wird angenommen, dass die Gesamtzahl der Pilz-Spezies möglicherweise etwa 1,5 Millionen beträgt. Diese Schätzung basiert auf folgender Rechnung: In Großbritannien sind etwa 2.000 Blütenpflanzen bekannt, und es konnten bereits mehr als 12.000 Pilze bestimmt werden, wobei immer noch neue Spezies hinzukommen. Dies ergibt eine Relation von mindestens 6 Pilzen pro Blütenpflanze. Nun kommen weltweit etwa 250.000 Blütenpflanzen vor. Nimmt man an, dass auf jede Blütenpflanze mindestens 6 Pilze kommen, resultiert eine Anzahl von 1.500.000 Pilzarten. Andere Schätzungen in Bezug auf die Gesamtzahl der Pilz-Spezies gehen von der Vielfalt der tropischen Regenwälder aus und kommen so auf bis zu 10 Millionen Arten. Die meisten Experten sehen aber 1,5 Millionen als realistisch an. Dies bedeutet auf jeden Fall, dass die große Mehrzahl der Pilze noch nicht entdeckt worden ist. Die Pilze stellen somit das größte unerschlossene Reservoir an biologischer Artenvielfalt dieser Erde dar. Aus diesem Reservoir dürfte aufgrund des nachgewiesenermaßen vielfältigen **Sekundärstoffwechsels** ähnlich wie bei bestimmten anderen Organismen (etwa **Streptomyceten**, **Myxobakterien** oder Schwämmen) ein ebenso großes Reservoir an Naturstoffen hervorgehen. Diese bislang noch nicht entdeckten



Arthrotrichum dactyloides fängt Fadenwürmer mit Hilfe seiner kontraktiven Lassoellen.

Naturstoffe stellen ein riesiges Potenzial für die Entwicklung von neuen Produkten für eine Vielzahl von Märkten dar, insbesondere für Ernährung, Pflanzenschutz und Pharma.

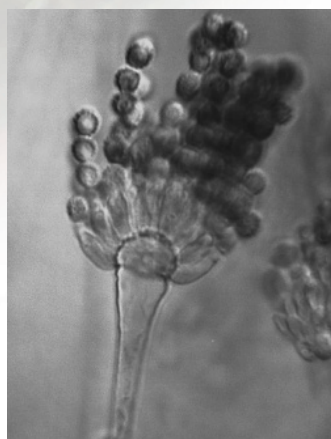
### Pilze - ein Forschungsfeld mit Zukunft

Da bislang nur ein Bruchteil der Pilze identifiziert und kultiviert worden ist, kann erwartet werden, dass aus bisher nicht untersuchten Arten auch weiterhin strukturell interessante **Sekundärmetabolite** mit neuen biologischen Eigenschaften beschrieben werden können. Im Vergleich zu Bakterien sind die **molekulargenetische** Bearbeitung und die gezielte Veränderung des **Genoms** von Pilzen sehr viel schwieriger. Daher sind die molekularen Grundlagen der **Biosynthese** vieler wichtiger Naturstoffe aus Pilzen bisher nur sehr unzureichend untersucht. So sind die Regulation und die Rekombination von Biosynthesewegen in Pilzen viel versprechende Forschungsfelder für die Zukunft.

.....  
Eckhard Thines und Roland Weber



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



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

### Molekulargenetik

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

### Myxobakterien

Gruppe von Bodenbakterien, die im Vergleich zu anderen Bakterien ein sehr großes Genom besitzen und über die Fähigkeit verfügen, eine Vielzahl von biologisch wirksamen Sekundärstoffen zu produzieren.

### Sekundärmetabolite / -stoffe

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).

### 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 niedere Lebensformen und dann auch stammspezifisch.

### Streptomyceten

Gram-positive Bakterien, die zu den Actinomyceten gehören und über einen ausgeprägten Sekundärmetabolismus verfügen, der es ihnen ermöglicht, eine große Anzahl medizinisch nutzbarer Antibiotika und andere Wirkstoffe zu produzieren.

### Ubiquitär

= überall verbreitet; ein ubiquitär vorkommender Organismus ist weltweit verbreitet bzw. kann in einem gegebenen Habitat stets aufgefunden werden.



*Xanthoria parietina*, eine in unseren Breiten häufig vorkommende Flechte; Zweigdicke ca. 1,5 cm

**Biosynthese**

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

**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 vorliegt.

**DIE STROBILURINE - VOM NATURSTOFF ZUM PFLANZENSCHUTZMITTEL**

Im September 1975 begann Timm Anke im DFG-Sonderforschungsbereich „Chemische Biologie der Mikroorganismen“ an der Universität Tübingen mit den Untersuchungen zu antibiotisch aktiven Sekundärmetaboliten von Basidiomyzeten, einer Gruppe von Pilzen, die bis dahin kaum auf Wirkstoffe untersucht worden war. Bekannt waren vor allem Gifte wie die des Fliegenpilzes oder des Knollenblätterpilzes. Nachdem die Schwierigkeiten bei der Kultivierung überwunden waren, zeigte es sich, dass mit diesen Organismen eine gute Wahl getroffen war. Unter den ersten Verbindungen, die isoliert wurden, befanden sich die selektiv antifungisch wirkenden Strobilurine aus Kulturen des heimischen Kieferzapfenrübblings (*Strobilurus tenacellus*). Die Strukturen wurden im Arbeitskreis von Wolfgang Steglich in Bonn aufgeklärt, die erste Publikation zu den neuen Verbindungen erschien 1977. Synthesen und Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen ergaben, daß die E- $\beta$ -Methoxyacrylat Gruppe für die Wirkung der Naturstoffe essenziell ist. Die freie Säure ist nicht mehr aktiv, ebensowenig die Z-konfigurierte Gruppe.

Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der mitochondrialen Atmungskette. Verbindungen vom Strobilurin-Typ binden reversibel an den Cytochrom  $bc_1$ -Komplex wodurch der Elektronenfluss und die Bildung von ATP blockiert wird. G. von Jagow und Mitarbeiter konnten unter anderem mit Hilfe der Strobilurine den genauen molekularen Mechanismus des Elektronenübergangs in diesem Teil der Atmungskette aufklären. Als Konsequenz der Atmungshemmung werden energieaufwändige Wachstumsprozesse wie die Keimung von Sporen pflanzenpathogener Pilze blockiert. In Säugetieren werden Strobilurine durch Esterasen abgebaut und somit entgiftet. Auch manche *Penicillium*-Arten verfügen über solche Enzyme.

Inzwischen wurden über 20 natürliche Strobilurin-Derivate aus 30 verschiedenen Basidiomyzeten weltweit isoliert. Die meisten Produzenten sind resistent gegenüber ihren Produkten. In *S. tenacellus* ist der Austausch von drei Aminosäuren des Cytochrom b dafür verantwortlich. Auch in den Fruchtkörpern und in der natürlichen Umgebung der produzierenden Pilze findet man Strobilurine, wo sie konkurrierende Pilze in Schach halten. Daneben sind Strobilurine an der chemischen Kommunikation zwischen Pilzen beteiligt.

Das erste Patent für die Anwendung von Strobilurin A als Antimykotikum in der Humantherapie wurde 1980 von

Hoechst eingereicht. Da die Wirksamkeit als Antimykotikum im Vergleich zu anderen Medikamenten nur schwach war, wurde das Patent nicht weiter verfolgt. Erst 1983 wurden Strobilurine von der BASF AG im Rahmen eines gemeinsamen BMBF-Projektes auf einen möglichen Einsatz als Fungizide im Pflanzenschutz untersucht. Da der Naturstoff aber unter UV-Licht instabil ist, war die Wirkdauer und Wirkhöhe nicht ausreichend für ein Pflanzenschutzmittel. Der Durchbruch gelang im folgenden Jahr durch die Synthese eines wesentlich wirksameren Strobilurin-Derivates durch Wolfgang Steglich und Mitarbeiter. Die Enolether Stilben-Derivate machten das enorme Potential dieser Fungizide deutlich, zeigten aber immer noch eine zu hohe Lichtempfindlichkeit. Dieses Problem war schnell



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

gelöst, und es entwickelte sich in den folgenden Jahren ein intensiver Wettstreit um Patentprioritäten zwischen der BASF AG und der britischen ICI, wobei die erste Runde mit den Enoletherderivaten an die ICI ging. Der „Ausgleich“ durch die BASF erfolgte durch die Patentanmeldung der Oximether-Derivate, die zwei Tage vor der Schutzrechtsanmeldung des englischen Konkurrenten erfolgte. Mit Kresoxim-methyl der BASF wurde das erste Pflanzenschutzmittel der Strobilu-

rin-Reihe 1996 in Deutschland und Belgien eingeführt. Die Produktion erfolgt in Brasilien. Fungizide aus der Strobilurin-Klasse gehören heute zu den meistverkauften Pflanzenschutzmitteln weltweit. Die intensive Forschung hat dazu geführt, dass heute alle großen Pflanzenschutzfirmen Strobilurin-Fungizide in ihrem Portfolio anbieten. Die Zahl der Patente stieg zwischen 1985 und 1997 auf über 400 an. Die hochwirksamen Verbindungen wurden 1999 bereits in 41 Ländern erfolgreich im Obst- und Weinanbau, im Getreideanbau und in Sonderkulturen eingesetzt. Seit 2003 ist das BASF Folgeprodukt F500 auf

dem Markt, das unter anderem die brasilianische Sojabohnenernte erfolgreich vor dem asiatischen Bohnenrost schützte. F500 wird in einem neuen Werk in Schwarzheide produziert und sichert dort 200 Arbeitsplätze. Der Umsatz wird auf ca. 400 Millionen Euro geschätzt.

Der erfolgreiche Transfer der Strobilurine aus der Universität in die Industrie wurde 1996 mit dem Karl-Heinz-Beckurts-Preis an Timm Anke und Wolfgang Steglich gewürdigt.

### Weiterführende Literatur

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

Dix NJ, Webster J: Fungal Ecology (1995), Kluwer Academic Press

Müller E, Löffler W: Mykologie (1992), 5. Auflage, Thieme Verlag

Alexopoulos CJ, Mims CW, Blackwell M: Einführung in die Mykologie (1996), G. Fischer-Verlag

### Internetlinks

Mycology-net  
[www.mycology.net/index.html](http://www.mycology.net/index.html)

The Fifth Kingdom  
[www.mycolog.com/fifhtoc.html](http://www.mycolog.com/fifhtoc.html)

The Amazing Kingdom Of Fungi  
<http://waynesword.palomar.edu/ww0504.htm>

Pilze, Pilze, Pilze  
[www.pilzepilze.de/](http://www.pilzepilze.de/)



Fruchtkörper des Wüstrüffels *Terfezia* sp. An extrem heißen Standorten geht dieser Pilz eine Wurzelsymbiose mit Sträuchern ein und ermöglicht damit deren Überleben in Trockenperioden.



# MYXO- BAKTERIEN

VOM  
AUSSENSEITER

ZUM  
G  
GEHEIM-  
FAVORITEN



**M**yxobakterien sind Gram-negative Bakterien, die sich von allen anderen Bakterien dadurch unterscheiden, dass sie „Fruchtkörper“ bilden können, die an echte Fruchtkörper niedriger Pilze erinnern, mit denen sie früher auch oft verwechselt wurden. Mit über 500 einzigartigen neuen Sekundärstoffen sind die Myxobakterien in den letzten 20 bis 25 Jahren zu den Actinomyceten in die Spitzengruppe der bakteriellen Naturstoff-Produzenten aufgerückt. Wie die Actinomyceten zeichnen sich die Myxobakterien dadurch aus, dass sie zu morphogenetischen Veränderungen in der Lage sind. Sowohl Differenzierungsvorgänge als auch die Produktion von Sekundärstoffen erfordern zusätzliche komplizierte Regulationsprozesse. Es verwundert daher nicht, dass beide Gruppen ein großes Genom besitzen. Die Myxobakterien verfügen sogar über das größte bisher bekannte bakterielle Genom überhaupt; mit ca. 13,1 Millionen Basenpaaren kommt es dem höherer Organismen - wie der Bäckerhefe - sogar nahe.

Bis vor wenigen Jahrzehnten, als sich die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig dazu entschloss, die Myxobakterien in den Mittelpunkt ihrer Arbeiten zur Naturstoff-Forschung zu stellen, war so gut wie nichts über diese Organismengruppe bekannt. Die hervorragenden Rahmenbedingungen an der GBF haben dann entscheidend dazu beigetragen, dass die Myxobakterien mit so großem Erfolg als neue Naturstoff-Quelle erschlossen werden konnten: Zum mikrobiologischen Know-how kam ein Biotechnikum mit Fermentationsmöglichkeiten bis in den 6.000 Liter-Maßstab. So ließ sich ausreichend Material bereitstellen, um den Naturstoff-Chemikern an der GBF die Isolierung, Reinigung und Strukturklärung der mit den Myxobakterien produzierten neuen Wirkstoffe zu ermöglichen. Darüber hinaus konnte auch ausreichend Material zur Evaluierung der biologischen Wirksamkeit zugänglich gemacht werden.

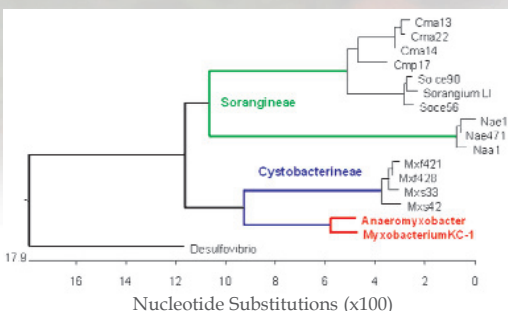
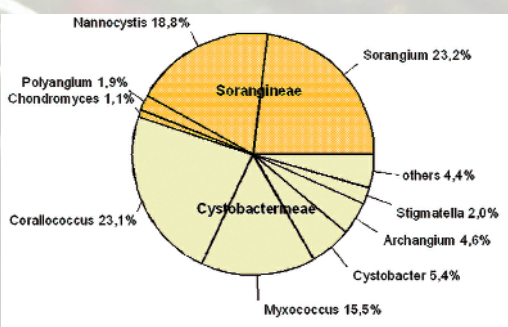
Im Laufe der Jahre wurde die Myxobakterien-Stammsammlung bei der GBF kontinuierlich erweitert. Sie umfasst heute etwa 7.000 Isolate und ist damit weltweit einzigartig. Es hat sich gezeigt, dass die Fähigkeit bestimmte Naturstoffe zu synthetisieren nicht an eine Art oder Gattung der Myxobakterien gebunden ist. Die beiden Unterordnungen der Myxobakterien scheinen jedoch eine Grenze darzustellen, das heißt Substanzen, die von Vertretern der Cystobacterineae gebildet werden, kommen üblicherweise nicht bei Vertretern der Sorangineae vor und umgekehrt. Etwa 90% der isolierten Sorangien sind Produzenten von Naturstoffen, und 48% der neuen Wirkstoffe aus Myxobakterien werden von dieser Gruppe der Zellulosezer-setzer produziert. Manche Metabolite treten sehr häufig auf, andere hingegen sind selten. Typischerweise wird nicht nur ein Naturstoff, sondern oft eine ganze Familie nahe verwandter Verbindungen synthetisiert. Aufgrund der wirtschaftlichen Bedeutung wurden die Produzenten der Naturstoffe Epothilon<sup>1</sup> und Soraphen<sup>2</sup> besonders intensiv untersucht. Dabei zeigte sich, dass aus Extrakten des Epothilon-Produzenten 30 unterschiedliche Epothilon-Varianten isoliert werden können. Oft produzieren Myxobakterien auch zahlreiche, chemisch völlig unterschiedliche Sekundärstoffe gleichzeitig und sind somit typische Multiproduzenten, wie wir sie auch von den Actinomyceten her kennen. Bemerkenswerterweise wurden aus weltweit gesammelten Proben zahlreiche Produzenten von Soraphen und Epothilon gefunden: Die Fähigkeit der Soraphen- bzw. Epothilon-Produktion erwies sich als unabhängig von der geographischen Herkunft der Proben: Von allen Erdteilen konnten Produzenten isoliert werden; sie unterscheiden sich

**Differenzierungsvorgänge**

Strukturelle bzw. funktionelle Spezialisierung von Zellen oder Zellverbänden während der Individualentwicklung.



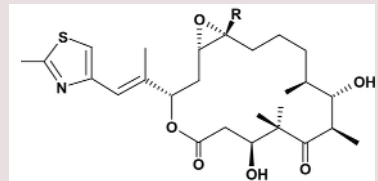
Fermenter



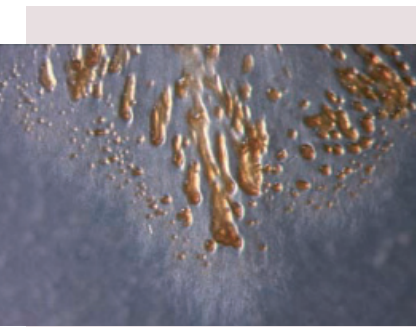
Die Stammsammlung der GBF enthält ca. 7.000 Myxobakterien-Isolate

<sup>1)</sup> siehe auch S. 69  
<sup>2)</sup> siehe auch S. 67-68

Epothilon A: Rest R = H  
Epothilon B: Rest R = Me



Titelbild: Schwarm von Corallocooccus



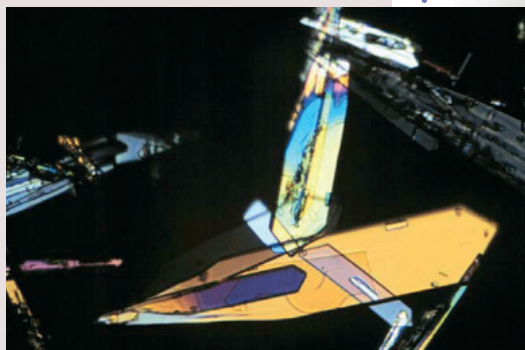
Schwarmkolonie eines halophilen Myxobakteriums

### Mikroaerophile

Mikroorganismen, die optimal wachsen, wenn die Sauerstoffkonzentration im Medium deutlich geringer ist als bei Sättigung mit normaler Luft (~ 20 % Sauerstoff).

### Carotinoide

Gelbe, orange oder rote, im Pflanzenreich weit verbreitete lipophile Farbstoffe, die meist aus acht Prenyl-Einheiten aufgebaut sind und zur Klasse der Terpene zählen.



Kristalle von Epothilon in polarisiertem Licht

### Ceramide

Einfachste Sphingolipide, eine Klasse von Lipiden in der Zellmembran.

### Cerebroside

In weißer Hirnsubstanz enthaltene Sphingolipide, bestehend aus Ceramid und Galaktose.

### Germacrane

zählen zur Substanzfamilie der so genannten Sesquiterpene, flüchtige Verbindungen, die sehr häufig Bestandteile ätherischer Öle sind.

jedoch hinsichtlich anderer physiologischer Merkmale, wie zum Beispiel der Regulation der Sekundärstoffsynthese.

Bisher wurden Myxobakterien als strikt aerobe, mesophile Organismen mit engem pH-Bereich und einer geringen Salztoleranz angesehen. Kürzlich ist es gelungen *mikroaerophile* und sogar strikt anaerobe Myxobakterien zu isolieren. Aus Meeresproben oder aus salzhaltigen Bodenproben der näheren Umgebung des Harzvorlandes, zum Beispiel vom Fuß von Kalihalden, konnten verschiedene salzliebende und sogar salzhängige Myxobakterien gewonnen werden.

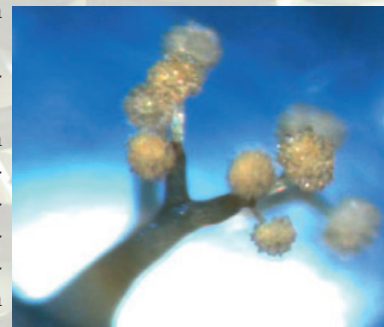
Auch alkalophile Myxobakterien, die nur bei einem pH-Wert um 9,5 wachsen, wurden gefunden. Bodenproben aus wärmeren Klimata wurden zur Isolierung thermophiler Bakterien genutzt. Ihr Temperaturoptimum liegt nicht wie bei den bisher bekannten Myxobakterien bei 30°C, sondern ist mit 42-46°C deutlich höher. Verbunden damit ist ein erheblich schnelleres Wachstum, so dass Myxobakterien auch in dieser Hinsicht durchaus mit anderen Bakterien „konkurrieren“ können. Molekularbiologische Vergleiche bestimmter konservierter DNA-Bereiche zeigten, dass einige der oben erwähnten „andersartigen“ Myxobakterien völlig neue Äste im phylogenetischen Stammbaum darstellen. Ein Ende der spannenden Geschichte um die Myxobakterien und ihr Wirkstoff-Potenzial ist also bislang noch nicht abzusehen!

### Myxobakterien - eine Strukturfabrik mit Überraschungen

Ebenso erstaunlich wie der Lebenszyklus der Myxobakterien ist auch ihre biosynthetische Leistungsfähigkeit. Zum Einen bilden sie in der Natur weit verbreitete Substanzklassen, wie Steroide (in Bakterien selten) und *Carotinoide* (Terpenoide), Eisentransporteur, *Ceramide* und Cerebroside, *Germacrane*, Alkaloide (Harmane) oder Geosmin, das für den intensiv erdigen Geruch mancher Kulturen verantwortlich ist. Darüber hinaus wurde aber eine Fülle an Sekundärmetaboliten mit bislang etwa 100 verschiedenen, Myxobakterien-eigenen Grundstrukturen in über 500 Varianten isoliert. Offensichtlich tendieren die Myxobakterien dazu, ihre Sekundär-

metabolite zu modifizieren. Oft gibt es viele Varianten einer Grundstruktur. So kennen wir allein 30 Myxothiazole und ebenso viele Myxovirescine oder sogar 40 variierte und weitere 24 unvollständige Soraphene. Von ihrer Biosynthese her gesehen sind die Sekundärmetabolite der Myxobakterien hauptsächlich komplexe Polyketide und vermutlich nicht-ribosomal synthetisierte Peptide oder Polyketid-Peptid-Hybride, in einigen Fällen aber auch Isoprenoide. Dabei sind Aminosäurebausteine ebenso geeignete Starter der Polyketidsynthese wie aromatische oder heteroaromatische Bausteine.

Die typischen Sekundärmetabolite von Myxobakterien sind nur selten mit den Produkten aus anderen Mikroorganismen identisch. Wenn man aber eine strukturelle Ähnlichkeit mit Produkten aus anderen Quellen erkennen möchte, dann findet man noch am ehesten eine Verwandtschaft mit Strukturen aus marinen Quellen. So unterscheidet sich Thiangazol A nur geringfügig von Tantzol B, einem cytotoxischen Metaboliten aus dem Cyanobakterium *Scytonema mirabile*. Weitere Übereinstimmungen gibt es bei Naturstoffen aus Schwämmen: Jaspamide, Geodiamolide und Neosiphoniamolimide sind Depsipeptide, die sich in ihrer Polyketidkette nur durch einen zusätzlichen Kohlenstoff von den aus Myxobakterien isolierten Chondramiden unterscheiden und auch im Peptidteil große Übereinstimmung aufweisen.



Chondromyces crocatus

Obwohl es auch einige interessante Metabolite gibt, für die bislang noch keine Wirkung bekannt ist, wurde die Mehrzahl der Produkte aus Myxobakterien doch durch ihre Wirkung entdeckt. Ungefähr drei Viertel der aus Myxobakterien isolierten Grundstrukturen zeigen in den Testsystemen der GBF biologische Aktivität, das heißt sie besitzen antibakterielle, antifungische und/oder cytotoxische Eigenschaften. Die Wirkspektren und vor allem die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen sind genau so mannigfaltig wie ihre Strukturen. Es fällt allerdings auf, dass sich die Myxobakterien offenbar auf ei-

nige Wirkmechanismen „spezialisiert“ haben, die bei anderen Sekundärstoffproduzenten bisher extrem selten gefunden wurden; ein Grund mehr, die Myxobakterien-Forschung weiter zu forcieren.

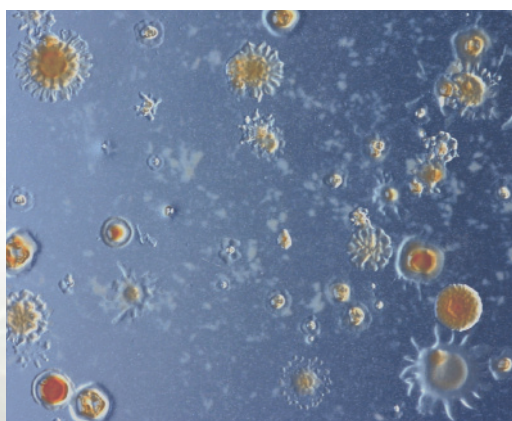
### Neue Wirkstoffe gegen bakterielle Infektionserreger

Viele Jahre glaubte man, mit den vorhandenen Antibiotika die bakteriellen Erkrankungen wie zum Beispiel Typhus, Meningitis, Tuberkulose oder Lungenentzündung unter Kontrolle halten zu können. In den zurückliegenden Jahren traten aber immer mehr Keime auf, die gegen die gängigen Antibiotika resistent waren und - noch schlimmer - die eine Mehrfachresistenz zeigten. In einigen Fällen hilft nur noch Vancomycin, das als letzte Bastion vor dem völligen Versagen der Erregerbekämpfung gilt. Aber auch hier treten schon resistente Keime auf. Deshalb wurde bei Myxobakterien auch verstärkt nach Hemmstoffen gesucht, die gegen Bakterien wirksam sind. Es wurden ca. 15 neue antibakterielle Substanzen mit unterschiedlichen Strukturtypen und unterschiedlichen Wirkorten isoliert. So wirken Sorangicin, Corallopyronin und Ripostatin auf die **RNA-Polymerase** der Bakterien, ein Enzym, gegen das bisher nur sehr wenige Hemmstoffe gefunden wurden. Drei weitere Antibiotika aus Myxobakterien, darunter Thuggacin und Maracin, zeichnen sich durch ihr Hemmspektrum aus: Sie wirken bevorzugt und selektiv gegen **Mykobakterien**.

Alle hier genannten Antibiotika zeichnen sich nicht nur durch einen spezifischen Hemmort beziehungsweise ein spezifisches Hemmspektrum aus, sie zeigen auch bei höheren Zellen nur eine geringe Toxizität, so dass bei einer medizinischen Anwendung nur geringe oder keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.

### Neue Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen

Eine große Anzahl der von Myxobakterien produzierten Naturstoffe wirkt antifungisch, das heißt sie besitzen die Fähigkeit, Pilze abzutöten oder ihr Wachstum zu hemmen; dabei konnten seltene und sogar neue Wirkmechanismen gefunden werden. Besonders intensiv untersucht wurde Myxothiazol, des-



Kolonien von *Sorangium cellulosum*

sen antifungische Aktivität auf der Hemmung des Elektronentransportes in der **mitochondrialen/eukaryontischen Atmungskette** beruht. Der Elektronentransport in der Atmungskette von Säugetieren wird allerdings ebenfalls gehemmt, wobei vor allem Unterschiede in Aufnahme, Verteilung und Metabolismus den Toxizitätsgrad beeinflussen. Nach Aufklärung der chemischen Struktur von Myxothiazol im Jahr 1978 wurden bis heute 20 weitere Elektronentransportinhibitoren unterschiedlichen Strukturtyps sowie viele weitere Varianten aus Myxobakterien isoliert. Sie werden von Stämmen verschiedenster Gattungen synthetisiert. Es sind sogar einige Stämme dabei, die mehrere Hemmstoffe gleichzeitig produzieren.

Neben Myxothiazol ist auch Stigmatellin aus *Stigmatella aurantiaca* kommerziell als Forschungsschmuckstück erhältlich. Beide Wirkstoffe spielten eine herausragende Rolle in der biochemischen Erforschung des bc<sub>1</sub>-Komplexes der mitochondrialen Atmungskette. Interessanter Weise ist der β-Methoxyacrylat-Pharmacophor des Myxothiazols mit den Strobilurinen verwandt, einer Verbindungsklasse, die in den letzten Jahren zu völlig neuen, am Markt sehr erfolgreichen Fungiziden für den Pflanzenschutz entwickelt werden konnte.

Zu den antifungisch wirksamen Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien gehört auch das Soraphen. Es wurde 1985 in Kulturüberständen von *Sorangium cellulosum* aufgrund seiner starken Hemmwirkung gegen ein breites Spektrum von Pilzen entdeckt. Der Stamm war an der GBF einige Jahre zuvor aus Ziegenmist von der Insel Djerba, Tunesien, isoliert worden. Untersuchungen zur Wirkungsweise führten zu dem erstaun-

### Mitochondriale/ eukaryontische Atmungskette

Sie ist in der inneren Membran von Mitochondrien lokalisiert und besteht aus mehreren Multienzymkomplexen, die in einer Kettenreaktion Elektronen von den energiereichen Zwischenprodukten NADH+H<sup>+</sup> (und FADH<sub>2</sub>) unter schrittweiser Energieabgabe auf molekularen Sauerstoff übertragen. Dabei entsteht Wasser. Die frei werdende Energie wird genutzt, um Protonen aus dem Innenraum in das Cytosol zu transportieren und damit einen elektro-chemischen Gradienten aufzubauen. Der Rückfluss von Protonen in den Innenraum wird durch die ATP-Synthase zur Regenerierung von ATP aus ADP und Pi genutzt. Der biochemische Prozess, der in der Atmungskette abläuft, wird oxidative Phosphorylierung genannt.

### RNA-Polymerase

Ein Enzym, das die Erbinformation der DNA in die kleineren RNA-Moleküle umschreibt. Die RNA-Moleküle dienen als Vorlage für die Proteinsynthese.

### Mykobakterien

Gruppe der Gram-positiven Bakterien. Sie zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an wachsartigen Fetten auf der Oberfläche aus, die sie wahrscheinlich für viele negative Umwelteinflüsse unempfindlich machen. Die meisten sind harmlose Bodenbewohner. Zwei Arten verursachen aber schwerwiegende Krankheiten: *Mycobacterium tuberculosis* verursacht Tuberkulose, eine Krankheit, die wegen des Auftretens multiresistenter Keime wieder im Vormarsch ist - auch in Mitteleuropa. Tuberkulose ist heute noch die Infektionskrankheit, an der weltweit die meisten Menschen sterben. Eines der wichtigsten Antibiotika gegen diesen Erreger ist Rifamycin. *Mycobacterium leprae* ist für die Lepra verantwortlich, an der heute weltweit immer noch etwa fünf Millionen Menschen leiden.

## Cytoskelett

Aus Proteinen aufgebautes Netzwerk aus dynamisch auf- und abbaubaren, fadenförmigen Zellstrukturen (Filamenten). Es ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form und für die Zellbeweglichkeit.

## Mikrofilamente

Polymere Strukturen aus globulären, 4 nm großen Actin-Einheiten. Zwei polymere Stränge sind dabei zu einer Helix zusammengewunden. Während der Zellteilung bilden sie mit Myosin zusammen den kontraktilen Ring, der die sich teilende Zelle in zwei Tochterzellen trennt.

## Mikrotubuli

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.

Riesling-Sylvaner Trauben mit Befall von Grauschimmel



lichen Ergebnis, dass Soraphen einen neuartigen Wirkmechanismus hat: Es hemmt mit hoher Spezifität die Acetyl-CoA-Carboxylase von Pilzen, ein Enzym mit zentraler Bedeutung für die Fettsäure-Synthese. Überraschend war der Befund, dass im Gegensatz zu dem Enzym aus Rattenleber die Acetyl-CoA-Carboxylase aus höheren Pflanzen völlig unempfindlich ist. Die Ergebnisse waren so interessant, dass Soraphen als Fungizid für den Pflanzenschutz in die industrielle Entwicklung Eingang fand. In Feldversuchen stellte sich heraus, dass zum Beispiel der Pilz *Venturia inaequalis*, der verantwortlich ist für Apfelschorf, durch Behandlung von 10 g/hl Soraphen komplett gehemmt wurde. Infektionen von Riesling-Silvanertrauben mit *Botrytis cinerea* wurden mit 25 g/hl Soraphen verhindert, und Saatbeizung mit 30 g/100 kg Soraphen hemmte die Entwicklung von Mehltau durch *Erysiphe graminis*. Die Bereitstellung des dafür erforderlichen Materials gelang durch Stamm- und Prozessoptimierung. Die Ausbeuten an Soraphen konnten dabei von 3 mg/l im Jahr 1986 auf 1,5 g/l im Jahr 1990 gesteigert werden. Toxikologische Studien mit Ratten wiesen dann allerdings auf ein teratogenes Potenzial von Soraphen hin, und es traten allergische Reaktionen bei verschiedenen Versuchstieren auf. Diese Befunde führten schließlich zum Stopp der weiteren Entwicklung. Soraphen bleibt jedoch nach wie vor eine potenzielle Leitstruktur für den Pflanzenschutz, und sein neuartiger Wirkmechanismus wird heute als Screening-Modell für neue antifungische Substanzen genutzt.

Außer den genannten Beispielen findet man bei Myxobakterien auch antifungische Substanzen mit Hemmwirkung auf die Proteinbiosynthese, Wirkstoffe, die den Export von Proteinen aus dem Zellkern verhindern, Änderungen in der Membranpermeabilität hervorrufen oder die Osmoregulation stören. Einige der Substanzen, die in letzter Zeit vor allem wegen ihrer Wirkung auf das **Cytoskelett** als potenzielle neue Krebstherapeutika



Mit Soraphen behandelter Rebstock am gleichen Standort

auf starkes Interesse getroffen sind, wurden ursprünglich aufgrund ihrer antifungischen Aktivität entdeckt. Noch immer können Pilzinfektionen beim Menschen nicht befriedigend behandelt werden. Daher sind für zukünftige Forschungsarbeiten vor allem auch die antifungischen Myxobakterien-Inhaltsstoffe interessant, deren Wirkmechanismus bislang noch unbekannt und womöglich neu ist.

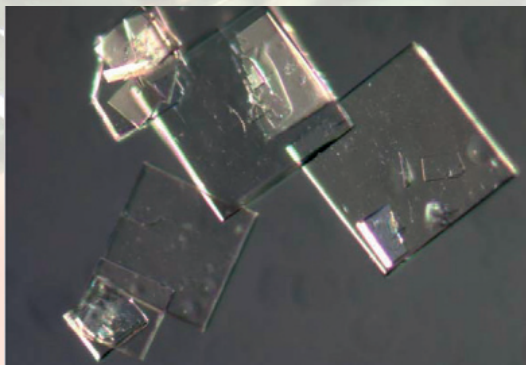
## Neue Wirkstoffe gegen Krebs

Niemand weiß warum, aber es hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass Myxobakterien zahlreiche Naturstoffe produzieren, die nur oder fast nur in Zellen höherer Organismen wirksam sind. Solche Substanzen liefern Ideen für die Entwicklung eines neuen Krebsmedikamentes, auch wenn der Naturstoff selbst möglicherweise aufgrund seiner Wirkungsweise und der damit verbundenen Toxizität „nur“ als biochemisches Werkzeug zur Untersuchung der veränderten Stoffwechselwege in Krebszellen geeignet ist.

Anders sieht es mit Wirkstoffen aus, die mit dem Cytoskelett von höheren Zellen wechselwirken. Hauptbestandteile des Cytoskeletts sind die **Mikrofilamente** und die **Mikrotubuli**, beides hochpolymere Proteinstrukturen innerhalb der Zelle, die sich sehr schnell auf- und abbauen können. Das für ihre Funktion sehr wichtige dynamische Polymerisationsverhalten wird von Naturstoffen aus Myxobakterien gestört, wobei sowohl der Auf- als auch der Abbau betroffen sein kann. So hemmt Rhizopodin die Polymerisation von Actin zu Mikrofilamenten, während Chondramid diesen Prozess fördert. Die Mikrofilamente sind wichtig für die Gestaltung und die Bewegung von Zellen, aber auch für den letzten Schritt der Zellteilung, die Cytokinese. Substanzen, die eine Actin-Polymerisation stören, hemmen daher eine Vermehrung von Krebszellen. Es wird diskutiert, ob man Actin-wirksame Substanzen in der Krebsmedizin einsetzen kann. Bislang gibt es ein solches Mittel nicht.

Anders sieht es mit Substanzen aus, die auf die Mikrotubuli wirken. Mikrotubuli sind für den Transport in der Zelle wichtig und bilden während der Mitose den Spindelapparat, der dafür sorgt, dass jede der beiden

Tochterzellen einen vollständigen Chromosomensatz erhält. Wird das dynamische Geschehen von Auf- und Abbau gestört, das während der Mitose besonders ausgeprägt ist, so kann keine Zellteilung stattfinden. Es gibt vor allem zwei Substanzklassen, die mit den Mikrotubuli wechselwirken und als Cytostatika auf dem Markt sind. Ihre Hauptvertreter sind Vinblastin und Taxol®, auch Paclitaxel genannt. Beide wurden in Pflanzen entdeckt, dem Madagaskar-Immergrün und der Pazifischen Eibe. Vinblastin und Taxol® stören den Prozess von Auf- und Abbau der Mikrotubuli auf unterschiedliche Weise: Während Vinblastin den Aufbau hemmt, verhindert Taxol® den Abbau. Wirkprinzipien von Vinblastin wurden überraschenderweise auch in Myxobakterien gefunden: Tubulysin, isoliert aus einem Stamm, der in einer Probe von einem Komposthaufen im Freiburger Botanischen Garten gefunden wurde, hemmt, wie Vinblastin, den Aufbau eines intakten Spindelapparates und führt damit zum Absterben der Zellen. Zurzeit wird in Kooperationen geprüft, ob Tubulysin als Krebsmittel entwickelt werden kann. Die ersten Versuche sind viel versprechend.



Tafelförmige Kristalle von Tubulysin

### Der Schatz vom Sambesi

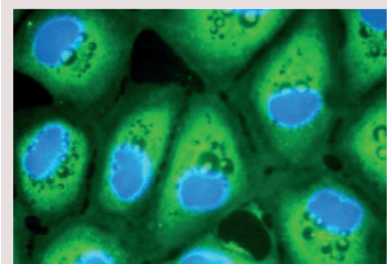
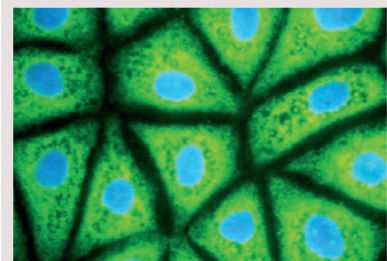
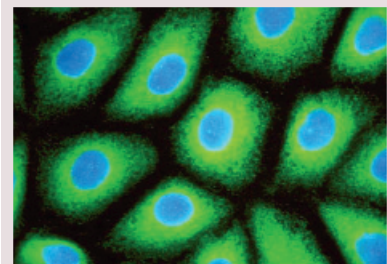
Auch das Wirkprinzip von Taxol® haben die Myxobakterien für sich erfunden. In einer Bodenprobe vom Ufer des Sambesi wurde ein Myxobakterien-Stamm entdeckt, der die schlechte Codierung So ce90 bekam. Dieser Stamm der Art *Sorangium cellulosum* enthielt einen Schatz, dessen Wert erst im Laufe der Jahre erkannt wurde. So ce90 produziert eine Substanz mit einem Wirkmechanismus, der bis dahin nur vom Taxol® bekannt war. Taxol® war kurz vorher als herausragende Neuentwicklung auf dem Cytostatika-Markt gefeiert worden. Es hat ein Umsatzvolumen von mehr als einer Milliarde Dollar im Jahr. Epothilon, so wurde die neue Verbindung aus Myxobakterien genannt, hat gegenüber Taxol® einen wichtigen Vorteil: Es ist auch gegen Taxol®-resistente Tumorzellen wirksam. Epothilon wurde von der Pharmaindustrie als Leitstruktur aufgegriffen, und ver-

schiedene, synthetisch hergestellte Epothilon-Derivate befinden sich inzwischen in der fortgeschrittenen klinischen Prüfung zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten, z.B. Brust- und Prostatakrebs. Epothilone könnten in wenigen Jahren das Krebsmittel der ersten Wahl werden.

### Was kann die Zukunft bringen? Das schlafende Potenzial im Genom

Es gibt keinen Zweifel, dass ein Großteil des Biosynthese-Potenzials der Myxobakterien - ebenso wie das der Actinomyceten - noch im Dunkel verborgen ist. Zwar wird auch das wachsende Verständnis von Biologie und Physiologie der Myxobakterien über die Isolierung neuartiger Stämme einen Beitrag dazu leisten, weitere neue Wirkstoffe aus dieser einzigartigen Organismengruppe zu erschließen, um das „schlafende Potenzial“ zu wecken, es führt aber kein Weg an der Molekularbiologie und den neuen genomischen Techniken vorbei.

Bei der Isolierung von neuen Stämmen aus Umweltproben spielt die **16S-rRNA-Analyse**, die zur Klassifizierung eingesetzt werden kann, eine tragende Rolle. Mit dieser Methodik können auch gemischte mikrobielle Populationen gut untersucht werden. So lässt sich beispielsweise relativ schnell bestimmen, ob unter den Endosymbionten von Schwämmen Myxobakterien oder nahe verwandte Mikroorganismen vorkommen. Aus marinen Schwämmen sind eine Vielzahl hoch wirksamer, strukturell äußerst komplexer Naturstoffe bekannt. Da sie insbesondere auch aus ökologischen Gründen in aller Regel nur in sehr geringen Mengen zugänglich sind, ist ihrem Weg in die klinische Entwicklung bislang oft ein Riegel vorgeschoben. Inzwischen gibt es aber Hinweise, dass bakterielle Endosymbionten bei der Biosynthese eine wichtige Rolle spielen könnten. In diesen Zusammenhang passt auch der Befund, dass das schon erwähnte Chondramid aus terrestrischen Myxobakterien einigen aus Schwämmen isolierten Wirkstoffen außerordentlich ähnlich ist. Es liegt also die Vermutung nahe, dass marine Myxobakterien für



V-ATPase-Hemmer führen zu charakteristischen Veränderungen der inneren Struktur einer Zelle, die hier durch eine Grünfärbung eines Proteins sichtbar wird, das in den Membranen des Endoplasmatischen Retikulums sitzt (Bild oben: normale Zellen). In Gegenwart von Archazolid (Bild in der Mitte) oder Apicularen (Bild unten) bilden sich vakuoläre Strukturen, in denen Proteinflocken sichtbar sind. Die Zellkerne wurden blau gefärbt.

### 16S-rRNA-(Gen-)Analyse

Eine Methode zur Bestimmung der Verwandtschaftsverhältnisse von Mikroorganismen. Die 16S-rRNA-Gensequenz dient dabei als Verwandtschaftsmarker.

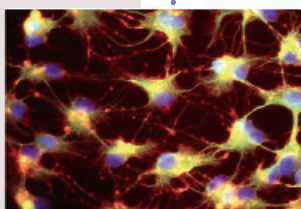
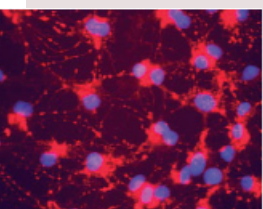
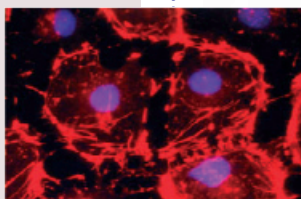
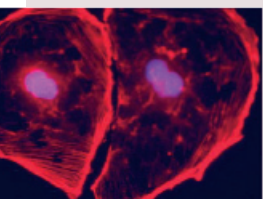
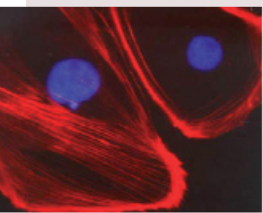
**Metagenom-Bank /  
Metagenom-Bibliothek**

Sammlung von Klonen, die verschiedene Abschnitte eines Metagenoms als Fremd-DNA tragen.

Rhizopodin stört den Aufbau der Mikrofilamente in der Zelle. Diese sind hier rot angefärbt, die Zellkerne blau (Kontrollbild einer normalen Zelle oben).

Schon nach 2 h erkennt man Lücken in den Actin-Fasern (Mitte links), nach 4 h sind nur noch kurze Stücke zu sehen (Mitte rechts).

Nach einem Tag gibt es nur noch Actin-Klumpchen, die sich um den Zellkern herum und in den fadenförmigen Zellfortsätzen gebildet haben (unten links). In der Abbildung unten rechts sind zusätzlich die Mikrotubuli grün angefärbt.



die Produktion dieser „Schwamm-Substanzen“ verantwortlich sind. Man könnte also folgende Strategie verfolgen: Mit der Isolierung Schwamm-assoziiierter mariner Myxobakterien könnte man die verantwortlichen Biosynthese-Gene identifizieren und für die Wirkstoff-Produktion nutzen. Dadurch würde die Grundlage zur Herstellung größerer Mengen im Labor gelegt. Aber auch das Studium der Biosynthese-Gene des terrestrischen Chondramid-Produzenten kann wertvolle Erkenntnisse bringen: Kennt man die entsprechenden Gensequenzen, so kann man in einer Metagenom-Bank des Schwammes nach korrespondierenden Genen suchen. Wie dann das weitere Vorgehen auf dem Weg zu neuen Naturstoffen und neuen Produktionsprozessen aussehen kann, ist im Kapitel „Abenteuer im Metagenom“ S. 76 nachzulesen.

Die Molekularbiologie bietet nicht nur Werkzeuge für die Isolierung neuer Stämme, sie trägt auch dazu bei, die Produktion wichtiger Wirkstoffe zu verbessern und bislang ungenutztes genetisches Potenzial für die Herstellung neuer Sekundärstoffe verfügbar zu machen. Auf dem Weg dorthin ist das vom BMBF geförderte funktionale Genomprojekt des Modell-Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* als Meilenstein anzusehen. Im Rahmen des so genannten GenoMik-Netzwerks wird der genetische „blueprint“ des bislang größten bekannten bakteriellen Genoms bestimmt. Es zeigt sich, dass *Sorangium cellulosum* fast so viele Gene enthält wie die Fruchtfliege und damit erstaunlicherweise etwa ein Drittel soviel wie das menschliche Genom. Dies steht sicherlich in Zusammenhang mit dem komplexen Lebenszyklus der Myxobakterien, aber ein großer Teil der Gene ist auch dem Sekundärstoffwechsel gewidmet. Es wird geschätzt, dass der Modellstamm die genetische Kapazität zur Bildung von über zwanzig Naturstoffen besitzt; zur Zeit sind aber nur zwei bekannt. Es lohnt sich also, die Methodenentwicklung voranzutreiben, um das schlafende Genom zu wecken.

**Auf dem Weg zur Systembiologie**

Um das ruhende Sekundärstoffwechsel-Potenzial der Myxobakterien anzuschalten, wird die Systembiologie wichtige Beiträge leisten,

zum Beispiel um in die Regulationsmechanismen einzugreifen, die die Expression der am Sekundärstoffwechsel beteiligten Gene steuern. Dazu bedarf es aber eines umfassenden Verständnisses der regulatorischen Netzwerke. Diese Netzwerke werden in genombasierten Ansätzen - Transkriptomics, Proteomics und Metabolomics - analysiert und die Erkenntnisse dann mit Hilfe der Bioinformatik zu einem Modellstamm umgesetzt. Die Daten können auch auf andere Myxobakterien übertragen werden, um so ein „Myxobakterien-Metagenom“ zu generieren. Mit der Sequenzierung weiterer Myxobakterien-Vertreter werden sich über vergleichende Analysen auch neue Sekundärstoffwechselprodukte aufspüren lassen, wie erste Beispiele schon eindrucksvoll belegen. Wenn wir Regulationsvorgänge verstehen, werden wir nicht nur neue Wirkstoffe in die Hand bekommen, wir werden durch Ausschalten beziehungsweise Überexprimieren von beteiligten Regulatoren auch Ausbeuten steigern und so Fermentationsprozesse wirtschaftlicher gestalten können. Durch biochemische Analysen werden Engpässe für die Produktion erkannt und die gewonnenen Daten durch gezielte genetische Veränderung der Produktionsstämme für die Ausbeuteoptimierung genutzt.

**Myxobakterien-Wirkstoffe aus E. coli-Kulturen?**

In der Biotechnologie ist die Herstellung rekombinanter Proteine in gut fermentierbaren Wirtsorganismen wie *Escherichia coli* schon lange Stand der Technik. Sehr viel schwieriger ist die Übertragung komplexer Stoffwechselwege, wie sie zur Biosynthese eines Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien erforderlich sind. Aber auch dies wird in Zukunft möglich sein. Dabei spielen für die Wahl des Wirtsbakteriums folgende Eigenschaften eine entscheidende Rolle: Das Wirtsbakterium soll schnell wachsen, genetisch leicht zu verändern sowie gut und kostengünstig im großen Maßstab fermentierbar sein. Außerdem soll es die für die Sekundärstoff-Biosynthese notwendigen Vorstufen selbst herstellen können. Ideal wäre es, ein schnell wachsendes Myxobakterium nutzen zu können, und Versuche zur Isolierung thermophiler Myxobakterien mit kurzen Generationszeiten sind auch schon in Arbeit. Es sind aber auch andere Naturstoff-Produzenten wie die Actinomyceten oder die Pseudomonaden, vielleicht sogar *Escherichia coli* als

Wirtsorganismen denkbar. Kürzlich wurde bereits die Herstellung von Myxothiazol und Myxochromid in *Pseudomonas putida* beschrieben. Mit solchen Wirtsbakterien, die für die heterologe Expression von Sekundärstoffwechselwegen maßgeschneidert sind, wird es auch möglich sein, Biosynthese-Gene aus marinen Metagenombanken in Wirkstoffe umzusetzen.

## Gemischte Strukturen - biologisch neu kombiniert

Auch von der kombinatorischen Biosynthese wird für die Zukunft viel erwartet im Hinblick auf die strukturelle Veränderung von bereits bekannten Naturstoffen und die Neukombination von bekannten Strukturelementen zu so genannten hybriden Naturstoffen. Dazu müssen wir aber im Detail verstehen, wie die Sekundärstoff-Biosynthese auf molekularer Ebene aussieht. Obwohl in den letzten Jahren schon große Fortschritte gemacht

wurden, bleibt doch noch viel zu tun. Es hat sich aber schon gezeigt, dass Myxobakterien eine herausragende Quelle für neuartige **Biosynthese-Module** sind, die für die Biokombinatorik genutzt werden können. So sollten sich künftig nicht nur die einzigartigen Strukturelemente von Naturstoffen aus Myxobakterien untereinander neu zusammensetzen lassen, sondern wir erwarten auch, dass Sekundärstoff-Biosynthese-Gene aus Actinomyceten oder anderen Bakterien mit Myxobakterien-eigenen Teilstrukturen kombiniert werden können.

.....  
*Klaus Gerth, Herbert Irschik, Rolf Jansen,  
 Brigitte Kunze, Rolf Müller, Florenz Sasse*



*Myxobakterien sind eine reiche Quelle von Naturstoffen; hier: links ein Extrakt, rechts der Reinstoff.*

**Biosynthese-Module**  
 Untereinheiten komplexer Biosyntheseenzyme.

## Weiterführende Literatur

Gerth K, Pradella S, Perlova O, Beyer S, Müller R: Myxobacteria: Proficient producers of novel natural products with various biological activities - past and future biotechnological aspects with the focus on the genus Sorangium (2003), *J Biotechnol* **106**, 233-253

Bode HB, Müller R: Analysis of myxobacterial secondary metabolism goes molecular. (2006), *J Ind Microbiol Biotechnol* **33**, 577-588

Höfle G, Reichenbach H: Epothilone, a myxobacterial metabolite with promising antitumor activity. In: *Anticancer agents from natural products* (2005), Cragg GM, Kingston DG, Newman DJ (Hrsg.), Taylor & Francis, Boca Raton, pp. 413-450

Bode HB, Müller R: The impact of bacterial genomics on natural product research (2005), *Angew Chem Int Ed* **44**, 6828-6846

Reichenbach H, Höfle G: Myxobacteria as producers of secondary metabolites. In: *Drug Discovery from Nature* (1999), Grabley S, Thiericke R (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, pp. 149-179

## Internetlinks

DECHEMA Gesellschaft für chemische Technik und Biotechnologie e.V.  
[www.dechema.de](http://www.dechema.de)

Institut für Pharmazeutische Biotechnologie an der Universität des Saarlandes  
[www.myxo.uni-saarland.de](http://www.myxo.uni-saarland.de)

Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung  
[www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)



# DAS WIRKSTOFF- LABORATORIUM

# DER ZUKUNFT

EIN BLICK IN DAS JAHR 2025



**Die Menschheit wird in beständiger Regelmäßigkeit durch das Auftauchen neuer 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 haben wir uns noch vor weniger als 10 Jahren das Szenario im Jahr 2025 vorgestellt. Die Medien waren angefüllt mit Berichten, Reportagen und Analysen über apokalyptische Auswirkungen der ungehinderten Ausbreitung von Epidemien. Was ist passiert, dass dieses Thema im Bewusstsein der Menschen heute eine geringere Rolle spielt? Sind wir abgestumpft und nehmen das Thema weniger wahr - oder hat tatsächlich eine kleine Revolution in der Bekämpfung dieser Krankheiten stattgefunden?

In der Tat hat es, unbeobachtet von der breiten Öffentlichkeit, eine einzigartige technologische Entwicklung gegeben. Auf das Auftreten neuer 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 auf dem Gebiet der Wirkstoff-Synthese tätig ist und hier - vor allem unter Nutzung neuer Synthesetechnologien - bei der Bereitstellung von verbesserten Medikamenten auf Basis von Naturstoffen sehr erfolgreich operiert. Mikrofluide Mehrkomponenten-Reaktorsysteme für die chemische und enzymatische Naturstoff-Synthese, verbunden mit der Nutzung der *Nanotechnologie*, waren für NATFACT die Schlüssel zum Erfolg. 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 die Seuchen nicht von der Erde verbannt. 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?**

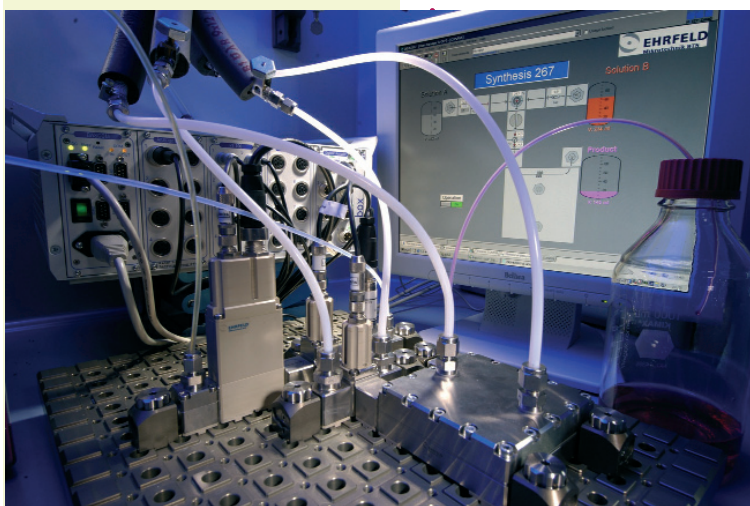
Der Ausgangspunkt unserer Entwicklungen reicht zurück bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts. Man lernte, dass Mikroorganismen nicht nur Quelle für tödliche Seuchen, sondern auch für Medikamente gegen diese und neue global verbreitete Krankheiten sein können. Letztere Erkenntnis war schon lange für Pflanzen und ihre Inhaltsstoffe bekannt. Jetzt aber 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 der aufkommenden Multiresistenz wirksam entgegen zu treten. Vielmehr hatte sich die Er-

#### *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.

*Wie wird sich die Wirkstoffsuche und -herstellung in Zukunft entwickeln?*





Die „Drug Discovery Factory“ operiert mit kleinen Mikroreaktor-Durchflusselementen.

### Kombinatorische Chemie

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Substanzen hergestellt werden können.

### Leitstruktur

Molekulare Schablone eines Stoffes, von der ähnlich wirkende Substanzen abgeleitet werden.

### 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.

### Mikroreaktionstechnik

Entwicklung und Anwendung chemischer Reaktoren im Mikrometermaßstab.

kenntnis durchgesetzt, dass Naturstoffe zu komplex und zu schwierig zu handhaben, die Kosten neuer Naturstoff-basierter Wirkstoffe im Vergleich zum Output zu hoch seien. In die Wirkstofflaboratorien hielten einfache Automatisierungstechnologien, quasi Roboter, Einzug, die

konzeptionell dem klassischen Laborchemiker nacheiferten und ihn zu ersetzen versuchten. In der Wirkstoffchemie zog man sich darauf zurück, große Zahlen strukturell einfacher vollsynthetischer Verbindungen zu synthetisieren und vernachlässigte das große Potenzial der bereits Rezeptor-optimierten Naturstoffe. Das Resultat war fatal. Trotz großer, aber strukturell wenig diverser Substanz-Bibliotheken für das biologische Screening sank - bei immer größerem finanziellen Aufwand - die Zahl der genuin neu entwickelten **Leitstrukturen** und damit auch die Zahl marktreifer neuer Medikamente. Das Ergebnis dieses Ansatzes, auch als **Kombinatorische Chemie** bezeichnet, ist bekannt: Um aufgrund mäßiger Erfolge die enormen Kosten aufzufangen, fand Ende des 20sten Jahrhunderts bis hinein in die zweite Dekade unseres Jahrhunderts eine beispiellose Kannibalisierung durch Verschmelzung großer Pharmafirmen statt. Das führte zu riesigen Pharmakonglomeraten, die nur überlebten, weil sie allzu oft erfolgreiche Medikamente der übernommenen Firmen neu vermarkten konnten.

### OFFENSICHTLICH WAR AUTOMATISIERUNG UND HOCHDURCHSATZ-ENTWICKLUNG NICHT DER RICHTIGE STRATEGISCHE ANSATZ?

Die Idee der Automatisierung war nicht grundsätzlich falsch. Aber Technologie muss sich nach der Fragestellung richten - und die lautete nicht, eine Struktur zigtausendfach zu modifizieren, sondern das Passstück zum biologischen Target, also den Schlüssel zum Schloss, zügig und effizient zu generieren. Naturstoffe bieten als evolutiv validierte Liganden die beste Gewähr, den strukturellen Erfordernissen des Rezeptors zu entsprechen. Die Natur selbst hat während der bio-

logischen Evolution nur einen Bruchteil möglicher proteinoider 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, den Durchgang an biologischen Phasengrenzen, zum Beispiel durch **Membranen**, zu realisieren. Damit besitzen sie besondere Vorteile für die Medikamentenentwicklung. Mit der Entwicklung der **Mikroreaktionstechnik**, der Nutzung von Immobilisierungsstrategien für chemische Spezies, Enzyme, Antikörper und ganze Zellen sowie das Aufkommen der Nanotechnik konnten Türen in eine neue Welt geöffnet werden: die mikrofluide Synthesetechnologie, die sich gerade für die Bereitstellung von Naturstoffen und die Synthese von Naturstoff-Analoga hervorragend eignet.

### FRAU DR. FISCHER, ERKLÄREN SIE DOCH BITTE UNSEREN LESERN, WAS SICH HINTER DEN AUCH VON NATFACT ENTWICKELTEN TECHNOLOGIEN VERBERGT.

Wir haben die Grundlagen und Applikationen der Nanotechnologie aufgegriffen und komplexe Mikrostrukturen 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 ganze Zellen anheften. So können chemische Transformationen durchgeführt werden, und zwar nacheinander oder in paralleler Weise. Kleine Pumpen oder auch elektroosmotische bzw. 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 Seg-

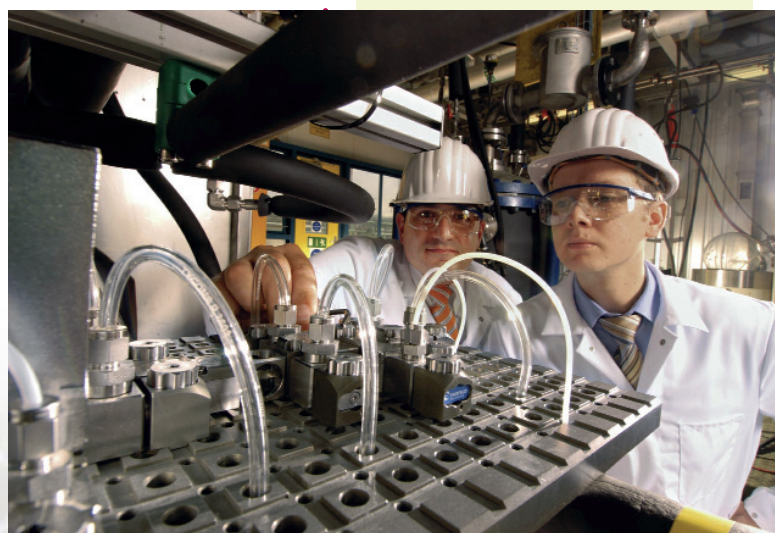
ment der Anlage fertig gestellt und für die Reaktion mit dem ersten Baustein bereitsteht. Dieses Konzept, das in seinen Anfängen als Lab-on-a-Chip bezeichnet wurde, stellt eine Drug Discovery Factory oder in unserem Fall eine Natural Product Factory dar. Sie ist extrem flexibel gestaltet und erlaubt 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?**

Die Natur sollte uns nicht nur von der „Produktseite“, sondern auch von der „verfahrenstechnischen Seite“ Vorbild sein. Die Natur produziert in Mikrofabriken, den Zellen, welche Flüssigkeitsvolumina im Bereich von Mikroliter und weniger enthalten. Die Kompartimentierung der Zellen und der Fluss von Reaktionspartnern entlang funktionalisierter Oberflächen stellen dabei grundlegende Prinzipien dar. Die funktionalisierten Oberflächen sind Membranen oder Cytoskelett-Oberflächen, die vor allem mit Enzymen belegt sind. Warum sollen wir uns nicht vom abgeschlossenen Reaktionsgefäß verabschieden, das kaum Materieaustausch mit seiner Umgebung zulässt? Dieser Frage stellten wir uns vor etlichen Jahren. 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. Man kann zeigen,

dass bei diesen Volumina das Problem der Diffusionskontrolle bei Reaktionen nur eine geringe Rolle spielt und Masse- und Energieaustausch optimal gelingen. Unsere modularisierbaren Synthesysteme erlauben es, schnell und präzise Naturstoffe und vor allem Naturstoff-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 uns auch das wieder von der Natur abschauen: Die Natur benutzt hierfür keine Megazelle, sondern schaltet einfach hunderttausend Zellen parallel.

Frau Dr. Fischer, wir danken für das Gespräch.



*Klein und fein: die „Drug Discovery Factory“ im Einsatz*

**Cytoskelett**

Aus Proteinen aufgebautes Netzwerk aus dynamisch auf- und abbaubaren, fadenförmigen Zellstrukturen (Filamenten). Es ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form und für die Zellbeweglichkeit.

**Weiterführende Literatur**

Jas G, Kirschning A: Continuous flow techniques in organic synthesis (2003), Chem. Eur. J. **9**, 5708

Kirschning A, Solodenko W, Mennecke K: Combining enabling techniques in organic synthesis: Continuous flow processes with heterogenized catalysts (2006), Chem. Eur. J. **12**, 5972

Ehrfeld W, Hessel V, Löwe H: Microreactors. In: New Technology for Modern Chemistry (2000), Wiley-VCH

**Internetlinks**

- Synthacon GmbH  
[www.synthacon.biz/index.php?menuSel=2](http://www.synthacon.biz/index.php?menuSel=2)
- Ehrfeld Mikrotechnik BTS  
[www.ehrfeld-shop.biz/shop/catalog/index.php](http://www.ehrfeld-shop.biz/shop/catalog/index.php)

*Was passiert, wenn die heute bekannten Wirkstoffe gegen Bakterien und Viren aufgrund von Resistenzen nicht mehr wirken?*





# A IM B METAGENOM

N  
T  
E  
U  
R

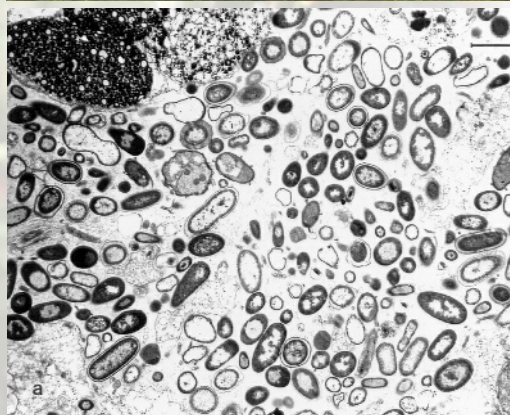
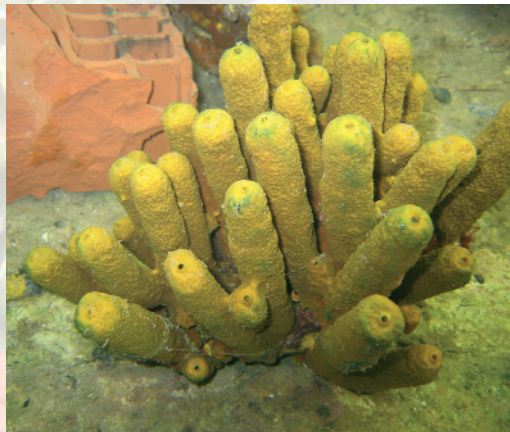
NICHT KULTIVIERTE  
BAKTERIEN - DIE  
VERSTECKTE VIELFALT

**M**ikroorganismen 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 Sekundärstoffwechselprodukten aus Bakterien-Kulturen von Naturstoff-Chemikern entwickelt wurden. Für die Gewinnung neuer Wirkstoffe werden die Mikroorganismen üblicherweise auf Labormedien angezogen und Extrakte ihrer Kulturen auf biologische Aktivität hin durchmustert. 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.

Inzwischen zeichnet sich jedoch ab, dass die Strukturvielfalt der Naturstoffe aus den gut kultivierbaren Bakterien begrenzt ist und der Forschungsaufwand zur Identifizierung neuartiger Wirkstoffe - insbesondere neuer Antibiotika - stetig steigt mit dem Ergebnis, dass immer mehr Pharmaunternehmen das Interesse an bakteriellen Naturstoffen verlieren. Dies ist alarmierend, denn es gibt zurzeit keine überzeugende Alternative, um den wachsenden Resistenzraten infektiöser Mikroorganismen gegenüber gebräuchlichen Antibiotika zu begegnen.

### Die mikrobiologische Revolution

Den Entwicklungen der letzten Jahre ist es zu verdanken, dass sich unser Bild von Bakterien grundlegend gewandelt hat. Molekulare Methoden wie *16S-rRNA-Analyse* und *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 entdeckt werden können, gegen die der Anteil kultivierter Vertreter verschwindend gering ist. Man schätzt heute, dass in Bodenhabitaten 99,9% der mikrobiellen Arten bislang 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.



Der mediterrane Schwamm *Aplysina aerophoba* (oben) und mit ihm assoziierte mikrobielle Symbionten (unten, elektronenmikroskopische Aufnahme). Die meisten Vertreter dieses hochdiversen Bakterienkonsortiums sind bisher nur aus Schwämmen bekannt.

Angesichts der Tatsache, dass Mikroorganismen unter allen Organismen über den variationsreichsten Metabolismus verfügen, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass wir möglicherweise den Sekundärstoffwechsel bislang noch nicht einmal ansatzweise 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

### *16S-rRNA-Genanalyse*

Eine Methode zur Bestimmung der Verwandtschaftsverhältnisse von Mikroorganismen. Die 16S-rRNA-Gensequenz dient dabei als Verwandtschaftsmarker.

### *In situ-Hybridisierung*

Bei dieser Methode werden Bakterien mit einer Fluoreszenz-markierten Sonde hybridisiert und spezifisch und kultivierungsunabhängig in einer Originalprobe sichtbar gemacht.

### *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 niedere Lebensformen und dann auch stammspezifisch.

**Expressionswirt**

Ein kultivierbares Bakterium, das zur Expression von rekombinanten Genen verwendet wird.

**Funktionsbasiertes Screening**

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach biologischen Aktivitäten und anderen Eigenschaften.

**Klon**

Durch ungeschlechtliche Vermehrung entstandene und somit genetisch identische Nachkommenschaft eines einzelnen Individuums.

**Metagenom**

Gesamtheit des genetischen Materials von Organismen, die nicht in Kultur gebracht werden können, z.B. aus Erde oder aus anderen mikrobiellen Vergesellschaftungen.

**Metagenom-Bank / Metagenom-Bibliothek**

Sammlung von Klonen, die verschiedene Abschnitte eines Metagenoms als Fremd-DNA tragen.

Beispiel marinen Schwämmen und Manteltierchen isoliert wurden und für die bakterielle Symbionten als die tatsächlichen Produzenten wahrscheinlich sind. Die frühere Annahme, dass mit der Erschöpfung des Naturstoff-Reservoirs einiger weniger Mikroorganismen-Gruppen Bakterien nun „leergeforscht“ seien, erweist sich damit immer mehr als unbegründet. Die Erschließung des bislang noch nicht abzuschätzenden chemischen Potenzials ist jedoch nicht einfach, sondern erfordert neuartige kultivierungs-unabhängige Techniken, die hier vorgestellt werden sollen.

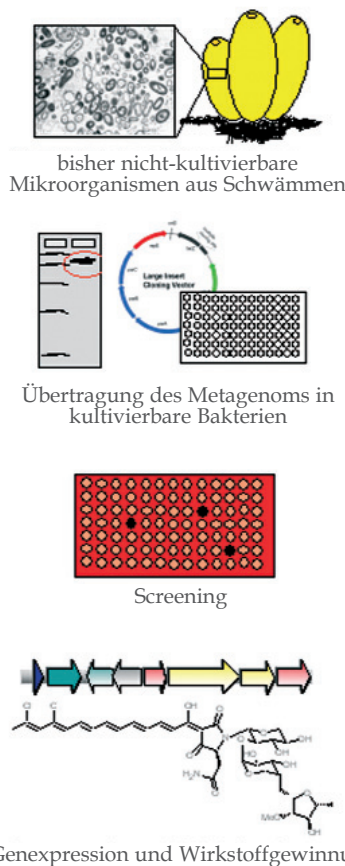
**Das Metagenom**

Das grundlegende Prinzip der meisten Techniken zur Erschließung der bakteriellen Vielfalt ist die Isolierung der Gesamt-DNA - des sogenannten **Metagenoms** - einer Umweltprobe und ihre Übertragung in kultivierbare Bakterien. Falls die transferierte Erbinformation die Anweisung zum Zusammenbau ei-

nes Wirkstoffs enthält, kann der neue Wirtsorganismus dieser „Umwelt-DNA“ anschließend für die Produktion der Substanz in Bioreaktoren gezüchtet 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. Das Aufspüren der gewünschten Wirkstoffgene gleicht daher der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Der Standardvorgehensweise folgend legt man zunächst **Metagenom-Bibliotheken** an, große Sammlungen von **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.

**Funktionsbasierte Screenings**

Über **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 Wachstumshemmhöfe um diesen Klon, wenn er auf ein Medium gesetzt wird, in das ein bakterieller Testkeim eingesät wurde. Dieser Weg hat schon zur Isolierung neuer Vertreter aus der Familie der Turbomycine geführt, allerdings müssen für einen erfolgreichen Durchbruch noch eine Reihe methodischer Probleme 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 ist, dass bisher hauptsächlich *E. coli* als **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 Polyketiden und nichtribosomalen Peptiden ist er aber ungeeignet. Dieser Nachteil sollte allerdings in Zukunft durch die Wahl zusätzlicher Expressionswirte aus unterschiedlichen taxonomischen Gruppen gelöst werden. Weiterhin ist die maximale Größe der



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.



Screening nach neuen Funktionen oder Verbindungen als Ausgangspunkt neuer Verfahrensentwicklungen

Umwelt-DNA-Fragmente bisher auf ca. 80 KB beschränkt. **Biosynthese-Gencluster** strukturell hochkomplexer Wirkstoffe sind jedoch häufig wesentlich größer und können gegenwärtig noch nicht vollständig funktionell 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.

### Sequenzbasierte Screenings

Der Großteil bakterieller Wirkstoffe wird von nur wenigen unterschiedlichen Enzymfamilien erzeugt. Beispiele für solche Enzyme sind Polyketidsynthetasen, die zu Naturstoffen wie Erythromycin, Avermectin oder Doxorubicin führen, und nichtribosomale Peptidsynthetasen, mit deren Hilfe ***β-Lactam-Antibiotika***, Vancomycin oder Bleomycin gebildet werden. **Sequenzbasierte Screenings** von Metagenombibliotheken, die auf Sequenzhomologien zu solchen Enzymen beruhen, können daher zur gezielten Isolierung potenzieller Wirkstoff-Gene führen. Besonders vielversprechend ist dieser Ansatz bei metagenomischer DNA aus wirbellosen Tieren, da diese häufig mit einer Vielzahl an Bakterien assoziiert leben. Beispielsweise können bei Mee-

resschwämmen bis zu 40% der Biomasse aus Mikroorganismen bestehen. Daher können diese Tiere auch als „mikrobielle Fermenter“ betrachtet werden, deren genetisches und biotechnologisches Potenzial es auszuloten gilt. Insbesondere aus wirbellosen marinen Tieren sind schon eine Reihe vielversprechender, hochkomplexer Wirkstoffe isoliert worden, die als Kandidaten für eine klinische Entwicklung in Frage kommen, falls denn genügend Substanz-Mengen verfügbar wären. Wenn nun - wie in vielen Fällen vermutet - die tatsächlichen Produzenten der Zielsubstanzen bislang nicht kultivierbare Bakterien sind, sollten die Wirkstoffe durch die gezielte Klonierung der Biosynthese-Gene und ihre Expression in einem kultivierbaren Bakterium in praktisch unbegrenzten Mengen im Bioreaktor hergestellt werden können. Damit sind Lösungen für eine ökologisch nachhaltige Produktion in greifbarer 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 hochkomplexe Wirkstoffe unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten aber nicht in Betracht.

Wie begründet die Hoffnung ist, aus Tieren isolierte pharmakologisch vielversprechende Substanzen durch Fermentation zugänglich machen zu können, zeigt das folgende



### ***β-Lactam-Antibiotika***

Verbindungsklasse mit charakteristischem Strukturelement, die die Bakterienzellwandbildung inhibieren.

### ***Biosynthese-Gencluster***

Gruppe von benachbarten Genen, die für die an der Synthese eines Naturstoffes beteiligten Proteine codieren.

### ***KB (Kilobasen)***

Einheit zur Beschreibung der Größe von DNA.

### ***Sequenzbasiertes Screening***

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach bestimmten Gensequenzen.

Moderne Bioreaktoren ermöglichen die nachhaltige Produktion von Grund- und Feinchemikalien.



Der Kurzflügelkäfer *Paederus fuscipes* (links) setzt Pederin zur Verteidigung gegen Feinde ein. Diese Substanz, ein hochaktiver Antitumorwirkstoff, wird von bisher nicht-kultivierbaren symbiontischen Bakterien produziert, die im Inneren des Käfers leben. Ähnliche bioaktive Substanzen werden auch von Bakterien des Meeresschwamms *Theonella swinhoei* (rechts) gebildet. Metagenomische Studien haben zur Isolation der Gene geführt, die für die Produktion der Naturstoffe codieren.



Beispiel: Pederin und Pederin-verwandte Antitumor-aktive Wirkstoffe wurden sowohl in Käfern der Gattung *Paederus* als auch in Meeresschwämmen gefunden. Die Klonierung und Sequenzierung der Biosynthese-Gene legt nahe, dass in beiden Fällen bisher nicht kultivierbare bakterielle Symbionten die Wirkstoffe erzeugen. Weder für Pederin, dessen Strukturaufklärung seinerzeit die Extraktion von 25 Millionen Käfern forderte, noch für die übrigen Vertreter dieser Substanzgruppe existieren zurzeit nachhaltige Herstellungsverfahren. Damit sind die nächsten Arbeitsschritte klar vorgegeben: Es gilt, die Wirkstoff-Gene in einem leicht kultivierbaren Bakterium funktionell zu exprimieren, um Wirkstoffmengen in die Hand zu bekommen, die eine pharmakologische Evaluation ermöglichen.

Wirkstoffen aus der nahezu unerschlossenen Organismenvielfalt unseres Planeten zu nutzen.

.....  
*Ute Hentschel und Jörn Piel*

Eine gezielte Isolierung bestimmter Biosynthese-Genfamilien könnte aber auch zur Entdeckung ganz neuer Wirkstoffe aus Umwelt- oder Symbionten-DNA führen, denn die Sequenzierung der isolierten Gene erlaubt Rückschlüsse darauf, ob sie die Biosynthese eines bereits bekannten Naturstoffs kodieren, zu einem neuen Vertreter einer pharmakologisch wichtigen Substanzfamilie gehören oder sogar für einen völlig neuartigen Strukturtyp stehen. Die Entwicklung von Hochdurchsatz-Verfahren für sequenzbasierte Screenings, effiziente Genanalysen und die Etablierung neuartiger Systeme für die Routine-Expression von Genen aus exotischen Bakterien-Gruppen werden in Zukunft ermöglichen, das bislang noch versteckte Potenzial zur Synthese von neuen



## Weiterführende Literatur

Piel J: Bacterial symbionts: prospects for the sustainable production of invertebrate-derived pharmaceuticals (2006), *Curr Med Chem.* **13**(1), 39-50

Piel J: Bakterielle Wirkstoff-Fabriken in Tieren (2005), *Naturw. Rundsch.* **58**, 5-11

Schmidt EW: From chemical structure to environmental biosynthetic pathways: navigating marine invertebrate-bacteria associations (2005), *Trends Biotechnol.* **23**(9), 437-440

König GM, Kehraus S, Seibert SF, Abdel-Lateff A, Müller D: Natural products from marine organisms and their associated microbes (2006), *Chembiochem.* **7**(2), 229-238

Salomon CE, Magarvey NA, Sherman DH: Merging the potential of microbial genetics with biological and chemical diversity: an even brighter future for marine natural product drug discovery (2004), *Nat Prod Rep.* **21**(1), 105-121

Scheuermayer M, Pimentel-Elardo S, Fieseler L, Grozdanov L, Hentschel U: Microorganisms of sponges: phylogenetic diversity and biotechnological potential. In: *Biotechnology of Marine Natural Products* (2006), Proksch P, Müller WEG (Hrsg.), Horizon Bioscience, Norfolk (England) pp. 289-312

## Internetlinks

The Science Creative Quarterly  
[www.scq.ubc.ca/?p=509](http://www.scq.ubc.ca/?p=509)

Diversa Corp.  
[www.diversa.com/Pages/Technology/Overview/TechOverview.html](http://www.diversa.com/Pages/Technology/Overview/TechOverview.html)

Zentrum für Infektionsforschung - Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
[www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/hentschel/hentschel.htm](http://www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/hentschel/hentschel.htm)

Universität Bonn - Arbeitskreis Prof. Dr. Jörn Piel  
[www.chemie.uni-bonn.de/oc/ak\\_piel/index-de.html](http://www.chemie.uni-bonn.de/oc/ak_piel/index-de.html)

Health Science Center der University of Utah  
[www.pharmacy.utah.edu/medChem/faculty/schmidt/index.html](http://www.pharmacy.utah.edu/medChem/faculty/schmidt/index.html)



DER **DIE** **SPRACHE**  
**BAKTERIEN**

**EIN INTERVIEW**

**D**er 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.

**FÜR DEN LAIEN SIND BAKTERIEN SEHR EINFACH AUFGEBAUTE ORGANISMEN MIT NUR KURZER LEBENSDAUER. HERR PROFESSOR EBERL, WARUM IST KOMMUNIKATION FÜR DIESE LEBEWESSEN 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 *sessiler* Bakterien grundlegend von der frei schwimmender Zellen unterscheidet. Im medizinischen Bereich besonders wichtig ist die drastisch erhöhte 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 „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 SOLCH EINE 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 Virulenzfaktoren. Neueste Arbeiten haben zudem gezeigt, dass AHL Signalmoleküle auch für die Interaktionen von Bakterien mit ihren eukaryotischen Wirten von maßgeblicher Bedeutung sind. Dies gilt sowohl in symbiotischen als auch in pathogenen Beziehungen. Meine Gruppe beschäftigt sich ausschließlich mit AHL-vermittelter Kommunikation.



Prof. Dr. Leo Eberl

**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 Wech-

### **Bakterien**

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

### **Sessil**

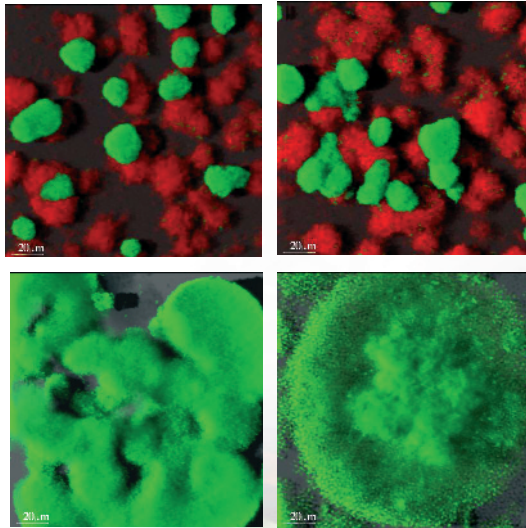
Organismen werden als sessil bezeichnet, wenn sie sich innerhalb ihres Lebensraumes nicht fortbewegen können, sondern fest an ihrem Standort verwurzelt sind. Dazu gehören z.B. alle Pflanzen oder auch Korallen.

### 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.

### 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.



Lichtmikroskopische Aufnahme von Biofilmen der pathogenen Bakterien *Burkholderia cepacia* (grün) und *Pseudomonas aeruginosa* (rot)

selwirkung 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 Biosensoren entwickelt. Es handelt sich hierbei um Genfusionen verschiedener AHL-regulierter Steuerelemente 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 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 Hochdurchsatz-Screeningverfahrens zur Identifizierung potentieller AHL-Blocker in kombinatorischen Substanz-Bibliotheken und in Extrakten aus natürlichen Quellen.

### DIE MEISTEN LEBENSÄUME 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 KENNNTNIS BAKTERIELLER SIGNALE NICHT AUCH FÜR UNS DIE MÖGLICHKEIT, GEZIELT SPRACHLICHE VERWIRRUNG ZU STIFTEN UND DADURCH BEISPIELSWEISE INFESTIONEN EINZUDÄMMEN ODER ZU VERHINDERN?

Die Erkenntnis, dass bakterielle Kommunikationssysteme eine zentrale Rolle bei der Regulation der Expression von Virulenzfaktoren spielen, macht sie zu attraktiven Targets für die Entwicklung neuer Arzneimittel. So könnte sich die Unterbrechung der Zell-Zell-Signaltransduktionskaskade als besonders aussichtsreiche Strategie bei der Behandlung von Patienten mit *Cystischer Fibrose* erweisen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Blockade des AHL-Rezeptorproteins die wohl aussichtsreichste Strategie zur 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 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 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 Selektionsdruck auf die Bakterien ausübt, gehen wir davon aus, dass es nicht zur Entstehung resistenter 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 wirtschaftlichem Interesse, wie etwa die Synthese einiger wichtiger antibakteriell und antifungisch wirkenden 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 Literaturziten. 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

#### 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

Science Library der Univerity at Albany  
[http://library.albany.edu/science/newinsci\\_quorum\\_sensing.htm](http://library.albany.edu/science/newinsci_quorum_sensing.htm)

Quorum sensing, Biofilme & Antibiotikaresistenzen  
[www2.biologie.uni-halle.de/genet/plant/staff/koebnik/teaching/mabi2005/VL06-Quorum&Antibiotika.pdf](http://www2.biologie.uni-halle.de/genet/plant/staff/koebnik/teaching/mabi2005/VL06-Quorum&Antibiotika.pdf)

# WIRKSTOFFE

NACH

# MASS

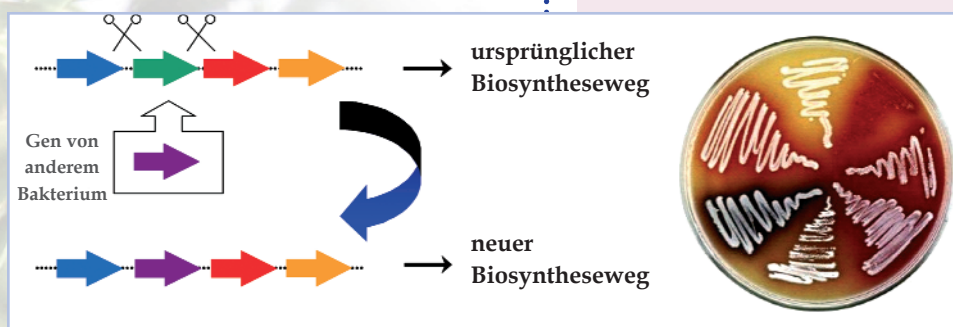


**MOLEKULARES  
LEGO IN BODEN-  
BAKTERIEN**

**F**ast 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.

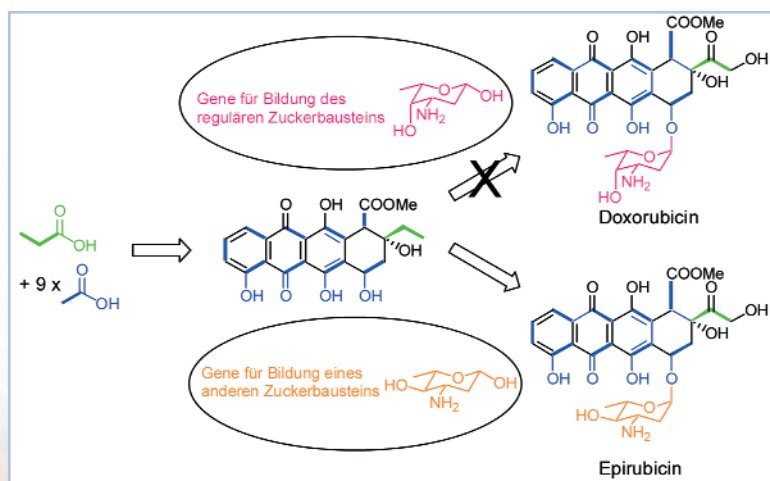
Forscher mischten die Gene von zwei verschiedenen Antibiotika-Produzenten und erhielten ein neues Stoffwechselprodukt aus dem gentechnisch veränderten Bakterium.

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.

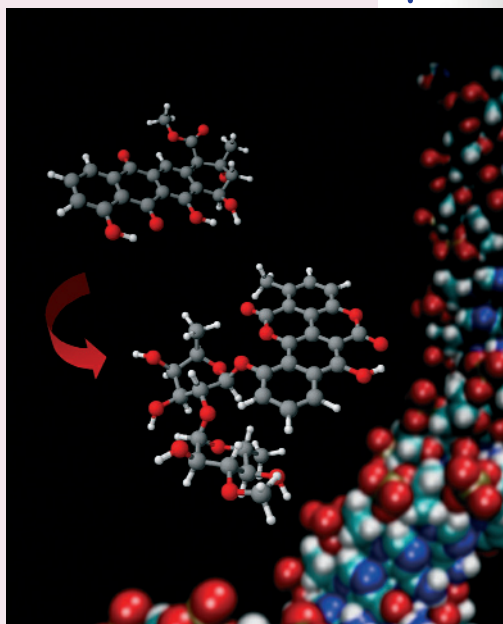


*Kleine Änderung, große Wirkung: der Einbau eines anderen Zuckerbausteins führt zu einem 20-mal aktiveren Antitumormittel.*

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

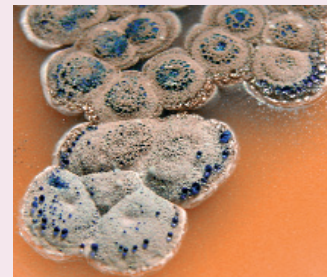
Cropp TA, Kim BS, Beck BJ, Yoon YJ, Sherman DH, Reynolds KA: Recent developments in the production of novel polyketides by combinatorial biosynthesis (2002), *Biotechnol Genet Eng Rev.* **19**, 159-172

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

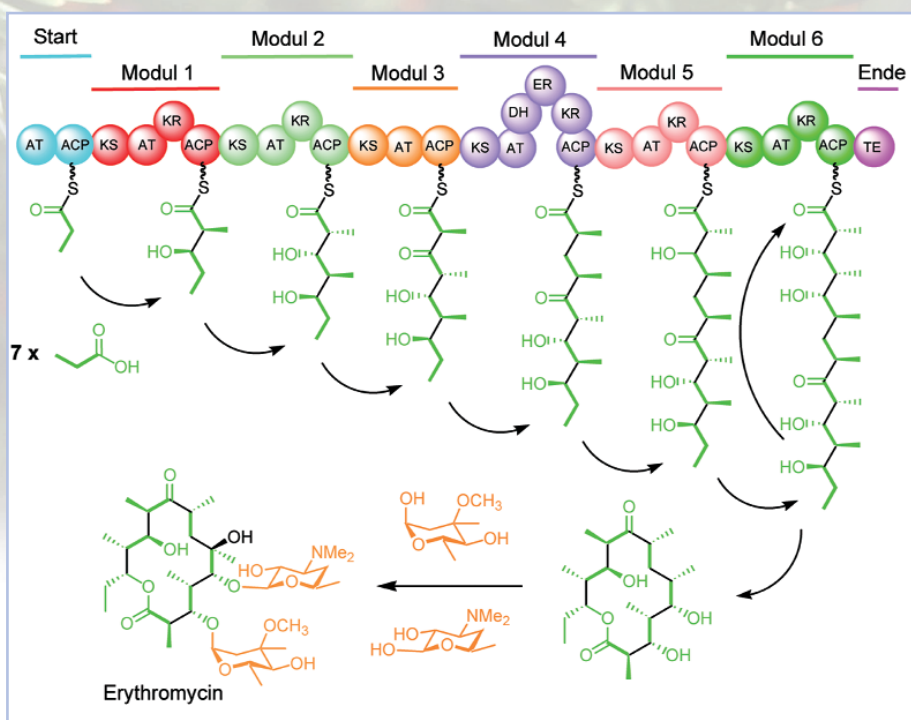
Internetlinks

Texys  
[www.texys.de/biodata/biosynthese.html](http://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.





**FUNKTIONELLE**

**LEBENS-  
MITTEL**

**NATURSTOFF-FORSCHUNG  
FÜR EINE GESUNDE ERNÄHRUNG**

**Lebensmittel erfüllen längst nicht mehr nur den Wunsch satt zu werden. Insbesondere über die Medien wird uns stetig vor Augen geführt, was wir beim Essen mit Blick auf den täglichen Bedarf an Energie, Flüssigkeit, Mineralien und Spurenelementen beachten sollen, und uns wird bewusst gemacht, wie wichtig die ausgewogene Versorgung mit den lebensnotwendigen essenziellen Aminosäuren, Vitaminen und Fettsäuren ist - alles Naturstoffe, die wir seit jeher insbesondere über Getreide, Obst und Gemüse, aber auch Fisch, Fleisch und Milchprodukte zu uns nehmen. Darüber hinaus gibt es in allen Kulturen dieser Erde überlieferte Rezepte vor allem für die Zubereitung von Kräutern, Gewürzen und ausgewählten Gemüsearten, die das Wohlbefinden unterstützen oder bei Gebrechen und Krankheiten Linderung schaffen oder Heilungsprozesse beschleunigen.**

Mit den fortschreitenden Möglichkeiten moderner bioanalytischer Methoden lassen sich nun zunehmend die komplexen Zusammenhänge zwischen Ernährung, Gesundheit und Wohlbefinden entschlüsseln. Wir erkennen, dass es über die lange bekannten Naturstoffe wie Coffein in Kaffee, Theanin in Tee oder Capsaicin in der Chilischote, die ihre Wirkung schnell und spürbar entfalten, eine Vielzahl von so genannten sekundären Lebensmittelinhaltsstoffen gibt, die als natürliche Wirkstoffe unseren Stoffwechsel und damit Wohlbefinden und Gesundheit nachhaltig beeinflussen. Damit ist es nur noch ein kleiner Schritt zur gezielten Komposition neuer Lebensmittel mit funktionellen Eigenschaften, die als *Functional Food* längst in den Regalen der Supermärkte zu finden sind und zur Erhöhung unserer Lebensqualität beitragen sollen. Allerdings fehlen zurzeit vielfach noch fundierte Daten, und die beworbenen Aussagen halten bislang nicht in allen Fällen wissenschaftlichen Kriterien stand. Trotzdem - das Tor ist aufgestoßen und der Wunsch nach *funktionellen Lebensmitteln* geweckt, die nicht nur allgemeine gesundheitsfördernde Eigenschaften versprechen, sondern gezielt auf die Bedürfnisse einzelner Kundenkreise antworten, wie zum Beispiel Sportler, Schwangere, ältere

oder gestresste Menschen oder auch Konsumenten mit Risikofaktoren für das Auftreten bestimmter Krankheiten. Damit steht die Nahrungsmittelindustrie ganz neuen Herausforderungen und Möglichkeiten gegenüber, im Zusammenspiel mit der Naturstoff-Chemie zukunftsweisende neue Märkte zu erschließen.

### 100 Jahre Nahrungsmittelindustrie

Bereits zum dritten Male innerhalb der letzten hundert Jahre muss sich die Nahrungsmittelindustrie völlig neu orientieren. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Hauptforderung, für die Bevölkerung genügend Lebensmittel zur Verfügung zu stellen und Qualität und Haltbarkeit zu sichern. Nach dem zweiten Weltkrieg begann der Ruf nach „Convenience“-Produkten. Der Kunde wollte ein breiteres Angebot an Produkten und dem Trend zur Internationalisierung der Küche nachgehen. Andererseits wollte er mit der Änderung der Lebensgewohnheiten, zu denen bis dahin auch feste Rituale wie die im Familienkreis gemeinsam eingenommenen Mahlzeiten gehörten, immer weniger Zeit für die Zubereitung der Mahlzeiten aufwenden und sich bequem „rund-um-die-Uhr“ mit Nahrung versorgen können, was dem „Snacking-and-Grazing“ zum Durchbruch verhalf. Zugleich sank der Preis für Lebensmittel gemessen am Einkommen der Bevölkerung immer weiter, und gerade in Deutschland wird auch heute noch der Wettbewerb über den niedrigsten Preis bestimmt. Damit ist für jeden Einzelnen zwar die Verfügbarkeit an Nahrungsmitteln gestiegen, die Qualität wurde aber in eine Abwärtsspirale gezogen.



Die Auswahl an Nahrungsmitteln nimmt immer weiter zu. Aber wie steht es mit deren Qualität?

### *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.

**WHO**  
(World Health Organization)  
deutsch: Weltgesundheitsorgani-  
sation; gegr. am 17. April 1948,  
192 Mitgliedstaaten, untersteht  
den Vereinten Nationen, Haupt-  
sitz Genf (Schweiz). Ziel der WHO  
ist es, für alle Menschen einen op-  
timalen Gesundheitszustand zu  
erreichen, der das physische, psy-  
chische und soziale Wohl umfasst.

Der Konsument sieht sich überall und jederzeit einem Überangebot an billigen Nahrungsmitteln mit hoher Energiedichte gegenüber, dem er sich oft nur schwer entziehen kann. So ist es nicht verwunderlich, dass infolge des steigenden Bewegungsmangels großer Teile der Bevölkerung bei vielen die Energiebalance aus dem Gleichgewicht geraten ist und ernährungsbedingte Krankheiten wie Adipositas, Diabetes und Artherosklero-  
se weltweit auf dem Vormarsch sind. Laut WHO gibt es inzwischen mehr als 300 Millionen fettleibige Menschen, die sich damit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen aussetzen. Dies bedeutet allein für die Volkswirtschaft der USA Kosten von jährlich etwa 117 Milliarden US \$.

Diese Zahlen verdeutlichen, dass sich mit dem Konsumverhalten der Bevölkerung in den Industrieländern die Nahrungsmittelindustrie einer besonderen Verantwortung gegenüber sieht, die weit über den Anspruch einer Versorgung mit Lebensmitteln hinaus geht. Es muss gelingen, die Gesundheit der Kunden langfristig zu erhalten. Dazu gehören eine ausgewogene Ernährung mit gut schmeckenden Produkten und eine Rückkehr zu täglichen Ritualen sowie ein Stoppen der übermäßigen Kalorienzufuhr. Funktionelle Nahrungsmittel können dabei eine wichtige Rolle spielen. Vier Aspekte verdienen besondere Beachtung: die Bekämpfung des Übergewichtes, die Verbesserung des kardiovaskulären Zustandes, die Förderung der Darmgesundheit sowie die Erhöhung der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies gilt in erster Linie für die Indus-



*Dem Angebot an billigen Nahrungsmitteln mit einer hohen Energiedichte lässt sich heutzutage nur schwer entkommen.*

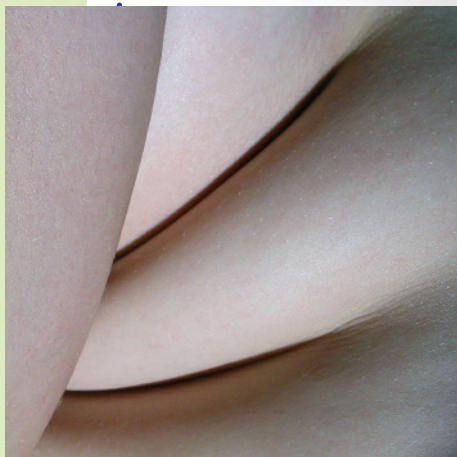
### Gesundheitsfördernde Nahrungsmittel - die Ansprüche sind hoch

Spontan könnte man denken, dass sich die Strategien und Methoden der pharmazeutischen Industrie auf die Entwicklung funktioneller Nahrungsmittel übertragen lassen. Bei näherer Betrachtung stellt sich dies jedoch eindeutig als Irrtum heraus. Zwar will die Pharmaindustrie wie auch die Nahrungsmittelindustrie mit ihren Produkten den Gesundheitszustand verbessern, es gibt aber einen gravierenden Unterschied: Arzneimittel sind für kranke Menschen, die durch die Einnahme von Medikamenten wieder gesund werden wollen. Funktionelle Lebensmittel dagegen soll der vitale Konsument kaufen, der gesund und frei von Krankheitssymptomen ist. Vor dem Supermarktregal will er eine freie Kaufentscheidung treffen und Produkte erwerben, die ihm geschmacklich zusagen und zu deren Genuss er sich nicht zwingen muss.

trienationen; allerdings ist auch in Schwellenländern wie China zu beobachten, dass Adipositas, Diabetes und Gefäßerkrankungen dramatisch zunehmen.

Im Hinblick auf die Bewerbung funktioneller Lebensmittel hat der Gesetzgeber aus gutem Grunde enge Grenzen gesetzt. Zum Schutze des Verbrauchers ist eine krankheitsbezogene Werbung nicht erlaubt, und gesundheitsbezogene Aussagen, so genannte Claims, müssen positiv formuliert und wissenschaftlich begründet sein. Der Verbraucher steht im Mittelpunkt und kann unter den drei wichtigen Ansprüchen nach Gesundheit, Convenience und Genuss seine Wahl treffen. Erfahrungsgemäß will der Durchschnittsverbraucher bei keinem dieser drei Ansprüche auf Kosten eines anderen Abstriche machen

*Fettleibigkeit wird zu einem immer größer werdenden Problem in den Industrienationen.*



müssen. Darüber hinaus fordert er für sich eine „moderne“ und international „inspirierte“ Küche, ohne dabei stundenlang mit der Zubereitung der Nahrung zubringen zu müssen; denn ihm ist wichtig, Zeit zu haben für das familiäre und gesellschaftliche Leben und obendrein aktiv und gesundheitlich fit zu sein.

Im Gegensatz zu den Zielen und Strategien der Pharmaindustrie zur Entwicklung neuer Arzneimittel ist bislang wenig aus den weltweit operierenden Nahrungsmittelkonzernen bekannt geworden, nach welchen Konzepten und mit welchen Schwerpunktsetzungen sie sich den Markt für funktionelle Lebensmittel erschließen, der durch den Gesetzgeber relativ stark reglementiert wird. Marktanalysen, Markenimage des späteren Produktes und finanzieller Aufwand, der in die technische und wissenschaftliche Entwicklung investiert werden muss, spielen eine entscheidende Rolle. So ist es nicht nur erforderlich, die aktiven Komponenten und deren Wirkungsweisen pharmakologisch und biochemisch zu charakterisieren, es muss auch das Langzeitverhalten bei jahrelangem Genuss in einer Vielzahl von Dosierungen untersucht werden, denn die Unbedenklichkeit, die von einem Lebensmittel erwartet wird, muss zweifelsfrei belegt werden. Da dies auch ausgehend von Naturstoffen aus pflanzlichen und tierischen Quellen lange Entwicklungszeiten und extrem hohe Kosten bedeuten kann, wird verständlich, dass im Vorfeld auf konkrete epidemiologische Befunde und historisch überlieferte oder wissenschaftlich gestützte Hypothesen zur Wirkungsweise - insbesondere von Pflanzenextrakten - großer Wert gelegt wird.

Epidemiologische Methoden wurden in der Vergangenheit insbesondere eingesetzt, um Informationen über krankheitsfördernde Faktoren, wie etwa Umweltgifte, zu erhalten. Sie lassen sich aber in einem allerersten Schritt ebenso für die Suche nach gesundheitsfördernden Wirkstoffen nutzen. Allerdings kann der ursächliche Nachweis eines biologischen Effektes letztlich nur durch Interventionsstudien mit einer ausreichenden Anzahl an Probanden, einer Kontrolle mit Placebos und ein ausgeklügeltes Studiendesign erbracht werden - ein sehr zeitaufwändiger und kostspieliger Prozess mit ungewissem Ausgang. Je nach Ergebnissen, die im Verlauf der Studien erhalten werden,

kann es sogar zu ethischen Problemen kommen, wenn im Extremfall tatsächlich das Ausbleiben einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen wird - bei Gefäßerkrankungen beispielsweise wäre das ein Herzinfarkt. Ein solcher Befund oder allein nur der wissenschaftlich gut begründete Verdacht müsste den Abbruch der Studie zur Konsequenz haben.

Daher versucht man heute einen anderen Weg für den Wirksamkeitsnachweis zu gehen. Mit so genannten Biomarkern hat man als Messgrößen körpereigene Reporter gefunden, die nach dem Stand des medizinischen Wissens direkt mit einem Krankheitsbild oder einer Gesundheitsgefährdung gekoppelt sind. Durch die Beobachtung dieser Parameter ist es möglich, Effekte von funktionellen Nahrungsmitteln in Interventionsstudien schneller aufzuspüren. Ein auch bei Laien gut bekannter Biomarker, der in der Werbung massiv eingesetzt wird, ist das Cholesterin. In zahlreichen Interventionsstudien ist es beispielsweise inzwischen gelungen, die positiven Effekte nachzuweisen, die Zusätze von pflanzlichen Sterol- und Stanolestern in unterschiedlichen Produkten im Hinblick auf die Beeinflussung des Cholesterinspiegels im Blut bewirken. Mittlerweise ist allgemein anerkannt, dass sich durch den dreiwöchigen Konsum einer Margarine mit Pflanzensterolestern der LDL-Cholesterinwert um 10-15% senken lässt. Dieses Beispiel macht aber auch deutlich, wie weit der Weg von einer wissenschaftlichen Beobachtung in Tier- oder *in vitro*-Experimenten bis hin zum anerkannten sekundären Nahrungsmittelinhaltsstoff ist. In aller Regel gestaltet sich der Prozess noch etwas heikler, denn für Konsumgüter findet die Prüfung in Tiermodellen meist keine Akzeptanz, und die Zuverlässigkeit von *in vitro*-Tests muss so groß sein, dass sich ohne Risiken die Studien am Menschen direkt anschließen lassen.

Damit wird auch verständlich, warum die klassische Suche nach neuen **Leitstrukturen**, wie sie die Pharmaforschung zum Beispiel in ihren Naturstoff-Screenings betreibt, für die forschenden Nahrungsmittelkonzerne nicht

### Leitstrukturen

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



Zusätze in Nahrungsmitteln können gezielt spezifische positive Effekte hervorrufen, wie z.B. die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut mittels Pflanzensterolen.

### 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 niedere Lebensformen und dann auch stammspezifisch.

### Target

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

*Viele Pflanzeninhaltsstoffe haben einen bitteren Geschmack und können deshalb oft nicht in Lebensmittel eingearbeitet werden, denn entscheidend ist, dass dem Verbraucher das Produkt schmeckt.*



in Frage kommt. Zum Einen muss für die Entwicklung als Lebensmittelzusatzstoff ein zweifelsfrei passendes Assaysystem verfügbar sein, das die häufig sehr komplexe *in vivo*-Situation widerspiegelt, und anders als in der Arzneimittel-Entwicklung muss der untersuchte Naturstoff als solcher wirksam sein, denn strukturelle Veränderungen durch chemische Reaktionsschritte zur Optimierung von Aktivität, Bioverfügbarkeit oder Spezifität der Wirkung verbieten sich für ein Nahrungsmittel. Auch die vorschnelle Entscheidung für einen isolierten Einzelinhaltsstoff kann sich als falsch erweisen, denn Wirkungen, die am reinen Stoff gezeigt werden können, lassen sich häufig im natürlichen Gemisch, wie es ein Lebensmittel vorgibt, später nicht mehr nachvollziehen. Zu guter Letzt darf man auch das eigentliche Ziel der Lebensmittel-Entwicklung nicht aus dem Auge verlieren: Das fertige Produkt muss schmecken. Aus diesem Grund lassen sich viele gesundheitsfördernde Pflanzeninhaltsstoffe, die häufig stark bitter schmecken, nicht in funktionelle Nahrungsmitteln einarbeiten.

### Chemie und Biochemie sind unverzichtbar

Obwohl die Entwicklungsspielräume für neue gesunde Lebensmittel recht eng sind, verspricht die Nutzung moderner Methoden aus der Chemie und der Biochemie eine Reihe von Möglichkeiten. So gibt es inzwischen zahlreiche Biomarker, die sich im Rahmen von Humanstudien als zuverlässige Parameter erwiesen haben. Außerdem können wir heute auf die Erfahrungen von vielen Jahrzehnten Naturstoff-Screening mit Pflanzen-Extrakten bauen und haben von den meisten wichtigen Nutzpflanzen umfangreiches Wissen über deren *Sekundärstoffwechsel*produkte gesammelt. Wir verfügen außerdem über umfangreiche Daten über heimische Kräuter, die über die Jahrhunderte als „Hausmittel“ oder medizinische Kräuter zur Prävention und Behandlung von Krankheiten eingesetzt wurden. Darüber hinaus gibt es weltweit gelistete Pflanzen-Extrakte mit einer langen Tradition im Gebrauch als Heilmittel; die Untersuchung sol-

cher Extrakte im Hinblick auf Inhaltsstoffe und Wirksamkeiten ist nach wie vor weltweit ein wichtiges Forschungsgebiet der pharmazeutischen Biologie in den Universitäten und in Naturstoff-Forschungsinstituten. Ein weiteres, bislang noch gar nicht abzuschätzendes Potenzial könnte aus der Nutzung von Kenntnissen der Traditionellen Chinesischen Medizin erwachsen, deren systematische Erforschung auf Basis moderner bio- und instrumentalanalytischer Verfahren zwar mit Nachdruck betrieben wird, zurzeit aber noch ganz am Anfang steht.

Mit den heute zu chemischer Struktur und biologischen Funktionen von Pflanzeninhaltsstoffen zur Verfügung stehenden Datenbanken, die ständig ergänzt und weiterentwickelt werden, haben wir ein wichtiges Werkzeug in der Hand, das die Auswahl von Kandidaten für eine Entwicklung als Wirkstoff in funktionellen Lebensmitteln nachhaltig unterstützen kann. Über die Methoden der Chemoinformatik lassen sich Ähnlichkeitsuntersuchungen vornehmen. Dabei wird insbesondere analysiert, ob strukturell bekannte Naturstoffe chemisch verwandt sind mit Arzneimitteln, über die ausführliche internationale Studien zu Wirksamkeiten und Verträglichkeiten verfügbar sind. Dabei werden zwei methodisch unterschiedliche Ansätze genutzt: Der erste geht aus von einem großen Satz an Wirkstoffen, die alle an einem bestimmten molekularen *Target* angreifen - in der Regel ein Enzym oder ein Rezeptorprotein. Durch Überlagerung der chemischen Strukturen am Computer kann ein Modell einer minimalen Konsensstruktur erhalten werden, wobei es möglich ist, individuelle Beiträge einer jeden Struktur noch zu gewichten. Die andere Methode geht von einem Bindeprotein aus, von dem die Raumstruktur wohl bekannt ist und in das dann eine Konsensstruktur am Computer hineinmodelliert werden kann. Beide Verfahren liefern gute Suchraster, mit denen Naturstoff-Datenbanken, wie zum Beispiel dem Dictionary of Natural Products, abgefragt und die Treffer analysiert werden können.

Gibt es aus epidemiologischen Studien eines Pflanzenextraktes Daten zur Wirksamkeit, hat man noch weiterführende Optionen. Mit dem Hintergrundwissen zur Physiologie und Basisinformationen über die in dem Extrakt enthaltenen chemischen Struktur-

klassen können mit etwas Glück schon Schlussfolgerungen gezogen werden zu Wirkort und molekularer Struktur der interessierenden Inhaltsstoffe. Weiterhin ist es möglich, alternative Quellen für mögliche Entwicklungskandidaten ausfindig zu machen und somit gezielt eine ganze Reihe von potenziell aktiven Testsubstanzen oder -extrakten aufzustellen.

Im nächsten Schritt gilt es dann, die aufgrund theoretischer Überlegungen aufgestellten Hypothesen zu untermauern. Vorausgesetzt die in die nähere Auswahl gezogenen Pflanzenextrakte sind unbedenklich, können Pilotstudien mit Probanden wertvoll sein, um die *in vivo* Beeinflussung von Biomarkern erst einmal grundsätzlich nachzuweisen, bevor weitere Optimierungsstudien vorgenommen werden. Dieser Weg ist allerdings nur in den seltensten Fällen gangbar, weil in der Regel die Anzahl der Proben zu groß und der angestrebte Effekt - einem Nahrungsmittel angemessen - nur gering sein darf. Unter diesen Voraussetzungen lassen sich mit kleinen Probandengruppen kaum signifikante Effekte herausarbeiten. Da groß angelegte Studien in diesem Entwicklungsstadium aber viel zu kostspielig wären, sind alternative Strategien gefragt.

So ist aus Informationen zum Wirkort oft ein Rückschluss auf schon bekannte molekulare Targets möglich, die für einen bestimmten biochemischen Effekt verantwortlich sind und für die es auch schon *in vitro*-Testsysteme gibt. Es kann allerdings sein, dass mit gentechnischen Methoden ergänzende zelluläre Modelle entwickelt werden müssen, in denen die Zielproteine - Enzyme, Rezeptoren oder ganze Signalkaskaden - so vorliegen, dass quantifizierbare Aussagen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen von Reinstoffen und natürlichen Extrakten möglich sind. Da anders als in der Pharmaforschung nicht nach maximalen, sondern nur nach relativ geringen Effekten gesucht wird - denn toxische Nebenwirkungen müssen weitestgehend ausgeschlossen werden können - sind die erforderlichen Modelle oft sehr arbeitsaufwändig, wenig robust und kaum für einen hohen Probendurchsatz geeignet. Oberstes Gebot ist es, aus den Untersuchungen keine falsch-positiven Resultate für die nächste Entwicklungsstufe zuzulassen.

Werden bei Extrakten die gesuchten biologischen Effekte gefunden, werden diese Proben als „positive *Hits*“ näher untersucht und über chromatographische Techniken in aktive und nicht-aktive Fraktionen aufgetrennt bis hin zur Isolierung und Strukturaufklärung von Reinstoffen. Ziel ist es, den gefundenen biologischen Effekt zurückführen zu können auf ein einziges Wirkprinzip, d.h. auf die Wechselwirkung von einer einzigen chemischen Struktur mit einem einzigen molekularen Target. Obendrein soll das Wirkprinzip dann auch noch über einfache *in vitro*-Messungen quantitativ erfassbar sein. Dies bleibt allerdings meist ein Wunschtraum. In der Praxis ist es oft schon ein enormer Fortschritt, wenn das Wirkprinzip eingegrenzt werden kann.

Die Aufgabenstellung ist sogar noch komplexer. Zusätzlich zur Verifizierung der Wirkung muss die biologische Verfügbarkeit eines Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches untersucht werden, d.h. es muss sicher gestellt werden, dass der Wirkstoff *in vivo* auch tatsächlich sein molekulares Target erreicht, ohne vorher durch Stoffwechselfvorgänge wie Biotransformationen inaktiviert zu werden. Hierzu wurden ebenfalls ausgeklügelte Modelle entwickelt, die beispielsweise den Weg eines Wirkstoffes in seiner späteren Produktmatrix - etwa einem Müsliriegel, einem Joghurt oder einem Fruchtgetränk - durch den Verdauungstrakt nachstellen. Dabei müssen insbesondere Einflüsse imitiert werden, wie sie durch Magensäure und Proteasen entstehen. Aussagen zur Resorption von Wirkstoffen im Darm lassen sich mit Studien an Darmepithelzellen erhalten, indem der Durchtritt der Einzelkomponenten, bei denen man die Wirkung vermutet, zeit aufgelöst verfolgt wird. Mögliche Biotransformationen lassen sich in ähnlichen Experimenten durch massenspektrometrische Analyse zweifelsfrei nachweisen, so dass auch für diese Fragestellung wichtige Hinweise auf die später wirksame Substanz und deren Konzentration gewonnen werden können. Detaillierte Kenntnisse über mögliche Biotransformationsreaktionen sind im Übrigen auch hilfreich, wenn ein Naturstoff erst über Stoffwechselfvorgänge - beispielsweise in der Leber - aktiviert wird.



Wird es in Zukunft herkömmliche Zusatzpräparate in Pillenform nicht mehr geben?

#### Hit

Aus Hochdurchsatz-Screenings hervorgehende Substanzen oder Extrakte, deren biologische Wirksamkeit noch nicht durch weiterführende Untersuchungen belegt oder untersetzt ist.

## Klinische Studie

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

## Der lange Weg zum Regal

Nachdem in umfangreichen chemischen und biochemischen Untersuchungen biologische Aktivität, chemische Struktur und Toxizität abgeklärt worden sind, können die erforderlichen *klinischen* und ernährungsphysiologischen *Studien* angesetzt werden. Sie münden schließlich in eine offene Diskussion zwischen den verschiedenen Interessenvertretungen wie Verbraucherverbänden, Medien, Gesundheitsorganisationen und staatlichen Regulationsorganen. Hierbei geht es dann auch darum, wie das fertige Produkt beworben werden darf, um den Verbraucher zu erreichen.

Besonders wichtig ist die Frage, welche gesundheitsspezifischen Aussagen auf der Verpackung, auf der Liste der Inhaltsstoffe, in Werbespots und Anzeigen, auf Internetseiten oder in Broschüren zulässig sind. Dazu müssen - wie im Falle der Pflanzensterolester - klinische Studien von möglichst unabhängigen Instituten und Einrichtungen die Wirkung des neuen Produktes *in vivo* statistisch relevant bestätigen. Des Weiteren ist es erforderlich, dass Mediziner, Biochemiker und Physiologen anhand der vorliegenden Daten einen Konsens über die Wirkmechanismen finden. Das fällt nicht immer leicht, und häufig wird über die wissenschaftlichen Fakten hart diskutiert, bis es zu einer endgültigen Entscheidung kommt. Dabei liegt den Nahrungsmittelkonzernen im Allgemeinen trotz aller Schwierigkeiten ganz besonders daran, für ihre funktionellen Lebensmittel einen Konsens zu finden. Um dies zu erreichen, werden wissenschaftliche Experten in einen auch Details berücksichtigenden Review-Prozess eingebunden, dessen Ergebnisse Rückkopplung in die Scientific Community finden, um so die Güte der wissenschaftlichen Evidenz zu dokumentieren. Es werden weiterhin Diskussionen mit Medizinern, Ernährungswissenschaftlern und deren Gremien geführt, um den bestmöglichen Weg zu finden, wie die oft komplexen und schwierigen wissenschaftlichen Zusammenhänge gegenüber den Kunden kommuniziert werden können. Es geht in den Diskussionen aber auch darum, wie weit die Aussagen zu den gesundheitsfördernden Eigenschaften der Produkte gehen sollen und wie möglichst einfache und verständliche Statements formuliert werden können. Ein drittes Anliegen ist schließlich, eine möglichst übereinstimmende Meinung der wis-



Wird der Supermarkt von heute zur Apotheke von morgen?

senschaftlichen Community zu den Claims in der Werbung und auf den Verpackungen zu erreichen.

## Funktionelle Lebensmittel unterstützen eine gesunde Ernährung

Sicher können auch in Zukunft funktionelle Lebensmittel nicht die „Magic Bullets“ der Ernährung sein. Funktionelle Lebensmittel sind nicht dazu gedacht, Krankheiten zu bekämpfen und als Arzneimittelersatz auf den Esstisch zu kommen. Vielmehr sind sie als Unterstützung zu sehen für eine ausgewogene, gesunde und variationsreiche Ernährung, die aber begleitet werden muss von einer gesunden Lebensweise. Die gemeinsamen Anstrengungen von Ernährungsphysiologen, Medizinern, Chemikern und Biologen sollen dazu führen, als Ergebnis von wissenschaftlich anerkannten Entwicklungsprogrammen hochwertige industriell gefertigte Nahrungsmittel auf den Markt zu bringen, die gesund sind, zivilisationsbedingten Gefährdungen unserer Gesundheit entgegenwirken, Risikofaktoren herabsetzen und dem Verbraucher zu einer bewussteren und vitaleren Lebensweise verhelfen.

.....  
Werner Klaffke



## Weiterführende Literatur

Hänsel R, Sticher O, Steinegger E: Pharmakognosie - Phytopharmazie (1999), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Nutritional Genomics (2006), Kaput J, Rodriguez RL (Hrsg.), Wiley & Sons

Böhm H-J, Klebe G, Kubinyi H: Wirkstoffdesign (1996), Spektrum Verlag

Upritchard JE, Zeelenberg MJ, Huizinga H, Verschuren PM, Trautwein EA: Modern fat technology: what is the potential for heart health? Review (2005), Proc. Nutr. Soc., 379-386,

## Internetlinks

Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic

[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf)

PASSCLAIM: A European Commission Concerted Action Programme

<http://europe.ilsa.org/passclaim/>

Chapman & Hall/CRC, Dictionary of Natural Products

[www.chemnetbase.com/scripts/dnpweb.exe?search+SNnCNhly0ME](http://www.chemnetbase.com/scripts/dnpweb.exe?search+SNnCNhly0ME)

*Funktionelle Lebensmittel alleine reichen nicht aus.  
Neben gesunder Ernährung sollte auch die Lebensweise gesund sein.*



**W**er 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.

Die Naturstoff-Forschung hat über das Studium der Biosynthese ausgewählter Wirkstoffe für die gesamte Genom-Forschung Impulse gesetzt. An vielen Stellen wird deutlich, dass die moderne Naturstoff-Forschung unsere Zukunft maßgeblich mitgestaltet. Es ist eine Aufgabe der Naturwissenschaften, für die Anforderungen und Probleme der Gesellschaft zukunftsfähige Lösungen zu suchen, zu entwickeln und anzubieten. Biologie, Chemie, Medizin und Pharmazie, aber auch technisch orientierte Fächer wie die Bioproszess-technik leisten dazu ihren Beitrag, zum Beispiel durch die Bereitstellung von Naturstoffen, die als neue Medikamente oder Pflanzenschutzmittel, als Bestandteile von Lebensmitteln, im Hygienebereich, in Funktionsmaterialien oder als biochemische Werkzeuge eingesetzt werden können.

Wer in seiner Ausbildung zielstrebig die erforderlichen Kenntnisse und Fähigkeiten für die Naturstoff-Forschung erwerben will, kann sein Studium oder seinen Lehrberuf fachlich von verschiedenen Seiten angehen und gestalten. Es gibt keinen eigenen Studiengang „Naturstoff-Forschung“; vielmehr müssen viele Fachgebiete - je nach Fragestellung - ihre Spezialkenntnisse eigenständig und auf höchstem Niveau einbringen. So können naturwissenschaftliche Studiengänge wie z.B. Biologie, Chemie oder Pharmazie gute Voraussetzungen schaffen, um über Master- oder Doktorstudium erfolgreich in der Naturstoff-Forschung tätig zu werden. Der Einstieg in das Forschungsfeld der Naturstoffe mit seinen vielen Facetten gelingt am besten in einer etablierten und anerkannten Forschergruppe durch eine Forschungsarbeit während des Bachelor- oder Masterstudiums. So richtig können die Weichen dann während der Doktorarbeit gestellt werden.



Grundlegendes und anwendungsbezogenes Lernen mit Bedeutung für die Naturstoff-Forschung ist an Universitäten und Fachhochschulen im Rahmen verschiedener Studiengänge möglich. Lehrberufe werden angeboten sowohl in akademischen Einrichtungen als auch in der Industrie.

**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. Ein vergleichsweise neues Feld hat sich mit der Chemischen Ökologie aufgetan, die sich bislang insbesondere 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 Deutschland gibt es eine Reihe leistungsstarker Hochschulen, die Studierende auf einen Einstieg in die Naturstoff-Forschung vorbereiten können. Dieses Angebot, das letztendlich auf innovativer Forschung beruht, lässt sich nur durch einen Zustrom aktiver, leistungsbereiter Studentinnen und Studenten aufrecht erhalten, denen die Erforschung der stofflichen Grundlagen der Natur ein Anliegen ist. Die Forschung selbst erhält ihr Fundament durch die Einrichtung und Förderung von Kompetenzzentren, Forschungsschwerpunkten und Sonderforschungsbereichen. Generell bilden Kooperationen zwischen Wissenschaftlern, die sich gut

verstehen, einen fruchtbaren Boden für Entdeckungen und die für eine spätere Anwendung erforderlichen Innovationschritte.

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 vergleichsweise teuer sind. Häufig beherrscht eine Person nur ein solches Gerät. Zur Lösung komplexer Probleme, die dann zu publikationsreifen 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. Die Personalstruktur der Naturstoff-Arbeitskreise sollte dies gewährleisten; das bedeutet, dass neben Professoren, Doktoranden, Studierenden und technischen Kräften ein gut ausgebildeter und hoch motivierter akademischer Mittelbau unverzichtbar ist.

**AN WELCHEN UNIVERSITÄTEN UND FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN WERDEN IN DEUTSCHLAND STUDIENGÄNGE ANGEBOten, DIE EINE ANSPRUCHSVOLLE UND INTERDISZIPLINÄRE AUSBILDUNG FÜR DIE NATURSTOFF-FORSCHUNG ANBIETEN?**

**WO GIBT ES IN DEUTSCHLAND ARBEITSKREISE, DIE SICH AUF VERSCHIEDENE ASPEKTE DER NATURSTOFF-FORSCHUNG SPEZIALISIERT HABEN, UND DIE MICH ALS DOKTORANDIN ODER DOKTORAND IN DER FORSCHUNG AUFNEHMEN?**

Gerne geben alle Autoren dieser Broschüre sowie der DECHEMA-Arbeitsausschuss „Niedermolekulare Naturstoffe mit biologischer Aktivität“ Auskunft.



Hörsaal an der TU Berlin

.....  
Stephanie Grond



Fakultätstag an der TU Berlin

**Baden-Württemberg**

**Eberhard Karls Universität Tübingen**

Mikrobiologie, Chemie und Pharmazie  
Auf der Morgenstelle 28  
72076 Tübingen  
[www.mikrobio.uni-tuebingen.de/](http://www.mikrobio.uni-tuebingen.de/)  
[www.uni-tuebingen.de/Chemie/](http://www.uni-tuebingen.de/Chemie/)

**Fachhochschule Esslingen  
Hochschule für Technik**

73728 Esslingen  
[www.fht-esslingen.de](http://www.fht-esslingen.de)

**Albert-Ludwigs-Universität Freiburg**

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Stefan-Meier-Str. 19  
79104 Freiburg  
[www.pharmazie.uni-freiburg.de](http://www.pharmazie.uni-freiburg.de)  
[www.chemie.uni-freiburg.de](http://www.chemie.uni-freiburg.de)

**Bayern**

**LMU München**

Chemie und Pharmazie  
Butenandtstr. 5-13  
81377 München  
[www.cup.uni-muenchen.de/index.php](http://www.cup.uni-muenchen.de/index.php)

**Universität Bayreuth**

Fakultät 2: Biologie, Chemie,  
Geowissenschaften  
Universitätsstr. 30  
95447 Bayreuth  
[www.uni-bayreuth.de](http://www.uni-bayreuth.de)

**Bayerische Ludwig Maximilians-  
Universität Würzburg**

Institut für Organische Chemie  
Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
Sanderring 2  
97070 Würzburg  
[www.uni-wuerzburg.de](http://www.uni-wuerzburg.de)

**Berlin**

**Technische Universität Berlin**

Fakultät II:  
Mathematik und Naturwissenschaften  
Fakultätsverwaltung, Sekr. MA 4-1  
Straße des 17. Juni 136  
10623 Berlin  
[www.tu-berlin.de/fb5/oc/](http://www.tu-berlin.de/fb5/oc/)

**Freie Universität Berlin**

Angewandte Zoologie/Ökologie  
Kaiserswerther Str. 16-18  
14195 Berlin  
[www.bio-chem-pha.fu-berlin.de/](http://www.bio-chem-pha.fu-berlin.de/)

**Bremen**

**Stiftung Alfred-Wegener-Institut für  
Polar- und Meeresforschung in der  
Helmholtz-Gesellschaft**

Polar-Meeresforschung  
Am Handelshafen 12  
27570 Bremerhaven  
[www.awi-bremerhaven.de](http://www.awi-bremerhaven.de)

**Hamburg**

**Universität Hamburg**

Organische Chemie  
Martin-Luther-King-Platz 6  
20146 Hamburg  
[www.chemie.uni-hamburg.de](http://www.chemie.uni-hamburg.de)

**Mecklenburg-Vorpommern**

**Institut für Marine Biotechnologie e.V.**

Walther-Rathenau-Str. 49A  
17489 Greifswald  
[www.marine-biotechnologie.de](http://www.marine-biotechnologie.de)

**Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald**

Institut für Pharmazie  
Jahnstr.16  
17489 Greifswald  
[www.pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/index.html](http://www.pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/index.html)

**Niedersachsen**

**Leibniz Universität Hannover mit  
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung**

Institut für Organische Chemie  
Schneiderberg 1b  
30167 Hannover  
[www.oci.uni-hannover.de](http://www.oci.uni-hannover.de)  
[www.gbf.de](http://www.gbf.de)

**Universität Göttingen**

Institut für Organische und Biomolekulare  
Chemie  
Göttinger Zentrum Molekulare Biologie  
Tammannstr. 2  
37077 Göttingen  
[www.chemie.uni-goettingen.de](http://www.chemie.uni-goettingen.de)  
[www.gzmb.uni-goettingen.de](http://www.gzmb.uni-goettingen.de)

**Technische Universität Braunschweig**

Fakultät für Lebenswissenschaften  
38092 Braunschweig  
[www.tu-braunschweig.de/flw](http://www.tu-braunschweig.de/flw)

**Nordrhein-Westfalen****Heinrich Heine Universität Düsseldorf**

Pharmazie und Biologie  
 Universitätsstr. 1  
 40225 Düsseldorf  
[www.uni-duesseldorf.de/](http://www.uni-duesseldorf.de/)

**Universität Wuppertal**

Chemische Mikrobiologie  
 Gaußstr. 20  
 42119 Wuppertal  
[www.chemie.uni-wuppertal.de/mikrobio/](http://www.chemie.uni-wuppertal.de/mikrobio/)

**Universität Münster**

Chemie und Pharmazie  
 Hittorfstr. 58-62  
 48149 Münster  
[www.uni-muenster.de/Chemie/](http://www.uni-muenster.de/Chemie/)

**Forschungszentrum Jülich**

52425 Jülich  
[www.fz-juelich.de/portal/oea\\_ib](http://www.fz-juelich.de/portal/oea_ib)  
[twww.fz-juelich.de/ibt/index.php](http://twww.fz-juelich.de/ibt/index.php)

**Universität Bonn**

Pharmazeutische Biologie,  
 Kekulé-Institut für Organische Chemie und  
 Biochemie  
 Nußallee 6  
 53115 Bonn  
[www.pharma.uni-bonn.de/](http://www.pharma.uni-bonn.de/)  
[www.chemie.uni-bonn.de/oc/](http://www.chemie.uni-bonn.de/oc/)

**Rheinland-Pfalz****Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung e.V.**

LB Biotechnologie  
 Erwin-Schrödinger-Str. 56  
 67663 Kaiserslautern  
[www.ibwf.uni-kl.de](http://www.ibwf.uni-kl.de)

**Universität Kaiserslautern**

Biotechnologie  
 Paul-Ehrlich-Str. 23  
 67663 Kaiserslautern  
[www.uni-kl.de/biotech/](http://www.uni-kl.de/biotech/)

**Saarland****Universität des Saarlandes**

Pharmazeutische Biotechnologie  
 PF 151150  
 66041 Saarbrücken  
[www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak8/](http://www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak8/)

**Sachsen-Anhalt****Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie**

Weinberg 3  
 06120 Halle  
[www.ipb-halle.de](http://www.ipb-halle.de)

**Thüringen****MPI für Chemische Ökologie**

Bioorganische Chemie  
 Hans-Knöll-Str. 8  
 07745 Jena  
[www.ice.mpg.de](http://www.ice.mpg.de)

**Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. -****Hans-Knöll-Institut**

Beutenbergstr. 11a  
 07745 Jena  
[www.hki-jena.de](http://www.hki-jena.de)



*Laborraum an der Universität Mainz*

## Glossar

### 16S-rRNA-Genanalyse

Eine Methode zur Bestimmung der Verwandtschaftsverhältnisse von Mikroorganismen. Die 16S-rRNA-Gensequenz dient dabei als Verwandtschaftsmarker.

## A

### 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.

### Aerobe, mesophile Organismen

Organismen, die Sauerstoff benötigen und ein Wachstumsoptimum bei mittleren Temperaturen haben.

### Aldehyd-Gruppen

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

### 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.

### Alkaloide

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

### Allelochemikalien

Substanzen, die chemische Botschaften zwischen unterschiedlichen Arten von Lebewesen übertragen.

### 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.

### Aminosteroide

Steroide, die eine Aminogruppe tragen.

### Antibiotika (pl.)

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

### 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).

### Aquakultur

Kultur von Wasserorganismen.

### 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.

### Avermectin und Doramectin

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

## B

### Bakterien

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

### $\beta$ -Lactam-Antibiotika

Verbindungsklasse mit charakteristischem Strukturelement, die die Bakterienzellwandbildung inhibieren. Bekanntester Vertreter: Penicillin.

### $\beta$ -Lactamase

Enzym, das  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) durch Ver-

änderung der chemischen Struktur deaktiviert.

### Biofilme

Auf Oberflächen angesiedelte Schichten von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen.

### 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.

### Biominalisation

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.

### Biosynthese

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

### Biosynthese-Gencluster

Gruppe von benachbarten Genen, die für die an der Synthese eines Naturstoffes beteiligten Proteine codieren.

### Biosynthese-Gene

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

### Biosynthese-Module

Untereinheiten komplexer Biosyntheseenzyme.

### Braunalgen

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

### Bronchokonstriktion

Krampfzustand der Bronchien.

## C

**Camptothecin**

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

**Candididin**

Von Streptomyceten produzierter antifungaler Wirkstoff der Polyketidklasse, der spezifisch die Zellmembran von Pilzen angreift.

**Carotinoide**

Gelbe, orange oder rote, im Pflanzenreich weit verbreitete lipophile Farbstoffe, die meist aus acht Prenyl-Einheiten aufgebaut sind und zur Klasse der Terpene zählen.

**Ceramide**

Einfachste Sphingolipide, eine Klasse von Lipiden in der Zellmembran.

**Cerebroside**

In weißer Hirnsubstanz enthaltene Sphingolipide, bestehend aus Ceramid und Galaktose.

**Chemorezeptor**

Meist an der Zelloberfläche befindliche Proteine, oder Glycoproteine, die mit kleineren Molekülen (Signalstoffen s.d.) 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.

**Chinolone**

Von Naturstoffen abgeleitete, synthetisch hergestellte Antibiotika, die bei bakteriellen Infektionskeimen Enzyme im Bereich der DNA hemmen (Gyrase, DNA-Topoisomerase) und damit die Zellteilung der Bakterien verhindern. Wirken gegen Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger.

**Chirale Substanz**

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

**Chloramphenicol**

Von Streptomyceten produziertes Antibiotikum; greift die Eiweißsynthese an und hemmt das Wachstum Gram-positiver und Gram-negativer Bakterien.

**Cyanobakterien**

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

**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.

**Cytoskelett**

Aus Proteinen aufgebautes Netzwerk aus dynamisch auf- und abbaubaren, fadenförmigen Zellstrukturen (Filamenten). Es ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form und für die Zellbeweglichkeit.

## D

**Daptomycin**

Von Streptomyceten produziertes Lipopeptid-Antibiotikum; wirkt auf Gram-positive, auch zahlreiche multi-resistente Krankheitserreger, bindet an die Zellmembran (Störung der Ionenverteilung).

**Depsipeptid**

Peptid, das zugleich Ester und Amidbindungen hat.

**Differenzierungsvorgänge**

Strukturelle bzw. funktionelle Spezialisierung von Zellen oder Zellverbänden während der Individualentwicklung.

**DNA (DNS)**

Desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure); Träger der genetischen Information.

**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.

**Drug Targets**

Für die Arzneimittel-Entwicklung geeignete Zielorte von Wirkstoffen (z.B. Enzyme, Rezeptoren, DNA).

## E

**Elektrophysiologie**

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

**Enzyme**

Proteine, die als Katalysatoren chemische Reaktionen beschleunigen.

**Erythromycin**

Von Actinomyceten produziertes Makrolid-Antibiotikum; hemmt das Wachstum Gram-positiver Bakterien durch Angriff auf die Proteinbiosynthese.

**Escherichia coli (E. coli)**

Colibakterium, das im menschlichen und tierischen Darm vorkommt. Wichtiger Wirtsorganismus für gentechnische Produktionsverfahren.

**Ethnomedizin**

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

**Eukaryonten**

Einzellige und mehrzellige Organismen, deren Zellkern von einer Hülle umgeben ist. Zu den Eukaryonten zählen die Pilze sowie alle Tiere und Pflanzen.

**Evolution**

(lat.: *evolvere* = abwickeln, entwickeln)  
Ein Prozess, bei dem durch Reproduktion oder Replikation von einem System Kopien hergestellt werden, die sich voneinander und von ihrem Ursprungssystem durch Variation unterscheiden und bei dem nur ein Teil dieser Kopien auf Grund von Selektion für einen weiteren Kopiervorgang zugelassen wird.

**(Gen-) Expression**

Umsetzung der in Genen codierten Information zu Proteinen.

**Expressionswirt**

Ein kultivierbares Bakterium, das zur Expression von rekombinanten Genen verwendet wird.

**F****Fleming, Alexander**

Der schottische Bakteriologe Alexander Fleming wurde am 6.8.1881 in Lochfield Darvel geboren. Für seine Entdeckungen, die zu den wichtigsten des 20. Jhdt. zählen, wurde Fleming 1945 der Nobelpreis verliehen. Sir Alexander Fleming starb am 11.3.1955 in London.

**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.

**Funktionsbasiertes Screening**

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach biologischen Aktivitäten und anderen Eigenschaften.

**G****Gaschromatographie**

Standard-Methode zur Trennung (unzersetzt) verdampfbarer Substanzen. Wird routinemäßig auch zur Qualitätskontrolle (z.B. Parfüm) und in der Umweltanalytik eingesetzt.

**Gen**

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

**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 vorliegt.

**Germacrane**

zählen zur Substanzfamilie der so genannten Sesquiterpene, flüchtige Verbindungen, die sehr häufig Bestandteile ätherischer Öle sind.

**Glykoside**

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

**H****Heterotrophe Organismen**

Organismen, die nicht autark sind, d.h. die auf Nährstoffe aus anderen Quellen (meist anderen Organismen) angewiesen sind.

**Hit**

Aus Hochdurchsatz-Screenings hervorgehende Substanzen oder Extrakte, deren biologische Wirksamkeit noch nicht durch weiterführende Untersuchungen belegt oder untersetzt ist.

**Hohltiere**

Die Hohltiere (Coelenterata) umfassen die beiden Tierstämme der Nesseltiere (Cnidaria) und Rippen-Quallen (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.

**HPLC**

(High Performance Liquid Chromatography)

Eine Weiterentwicklung der Säulenchromatographie. 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).

**Human-Genom-Projekt (HUGO)**

In den USA initiiertes weltweites Projekt zur Sequenzierung des menschlichen Genoms.

**Hyphen**

Fadenförmige Zellen der Pilze; die Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes wird als Mycel bezeichnet.

**I****Immunsuppressiva**

Substanzen, die die Wirkung des Immunsystems unterdrücken.

**In vitro-Testsysteme**

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



**Industrielle Biotechnologie**

Biotechnische Herstellung von Bulk- und Feinchemikalien, Enzymen, Lebens- und Futtermitteladditiven, Pharmawirkstoffen und Agrochemikalien, Hilfsstoffen für verarbeitende Industrien etc.

**Infrarot-Spektroskopie (IR-Spektroskopie)**

Analytisches Verfahren zur Konstitutionsvermittlung von 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 Banden anzeigt. Die Kopplung der IR-Spektroskopie mit der Gaschromatographie ermöglicht die Untersuchung komplexer Gemische.

**Insektizide**

Insekten-tötende Wirkstoffe.

**In situ-Hybridisierung**

Bei dieser Methode werden Bakterien mit einer Fluoreszenz-markierten Sonde hybridisiert und spezifisch und kultivierungsunabhängig in einer Originalprobe sichtbar gemacht.

**K****Kairomone**

Allelochemikalien, die ausschließlich dem Empfänger nützen. Zum Beispiel werden Borkenkäfer durch Komponenten des Baumharzes zu ihrer Nahrungsquelle geführt. Räuber von Borkenkäfern orten ihre Beute durch deren Duftstoffe.

**Katalysatoren**

Reaktionsbeschleuniger; werden selbst nicht umgesetzt.

**KB (Kilobasen)**

Einheit zur Beschreibung der Größe von DNA.

**Kieselalgen (Diatomeen)**

Einzellige Algen, die den Hauptbestandteil des Planktons bilden.

**Klebsiellen / Pseudomonaden**

Gram-negative Bakterien, die z.B. Wundinfektionen oder Harnwegsinfektionen auslösen können.

**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.

**Klinische Studie**

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

**Klon**

Durch ungeschlechtliche Vermehrung entstandene und somit genetisch identische Nachkommenschaft eines einzelnen Individuums.

**Kombinatorische Chemie**

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Substanzen hergestellt werden können.

**Kombinatorische Biosynthese**

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

**Kontaktgifte**

Gifte, die bereits wirken, wenn die Körperoberfläche des Zielorganismus mit ihnen in Berührung (Kontakt) kommt.

**L****Leitstrukturen**

Die Struktur z.B. eines Naturstoffes dient als „molekulare Schablone“, um

durch gezielte Veränderungen der Struktur neue, ähnlich wirkende Substanzen herzustellen. Ziel ist die Verbesserung der Eigenschaften einer Substanz, die z.B. als Arzneistoff eingesetzt werden soll.

**Linezolid**

Vertreter aus der Klasse der synthetischen Oxazolidinon-Antibiotika. Linezolid wirkt vor allem auf Gram-positive Erreger, hemmt die bakterielle Proteinsynthese.

**M****Manteltiere (Tunicata, Urochordata)**

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

**Massenspektrometrie**

Mit dieser Methode kann die Molekülmasse ionisierter (= ladungstragender) Substanzen bestimmt werden. Durch den Einsatz hochauflösender Methoden ist darüber hinaus die Bestimmung der Summenformel möglich (Anzahl der verschiedenen Atomsorten im Molekül). Zu den hochauflösenden Massenspektrometern gehören FTMS (Fourier Transformation Mass Spectrometry), TOF- (Time of Flight) und Sektorfeld-Geräte. Andere Massenspektrometer wie Ionenfallen- oder Triple-Quadrupol Geräte (QQQ-Geräte) liefern zwar keine exakte Masse, sind aber in der Lage, die ionisierten Spezies zu fragmentieren, also in Bruchstücke zu zerlegen (MS/MS). Die Fragmentmuster sind eine Art Fingerabdruck der Substanz und lassen sich daher für Datenbanksuchen nutzen oder können für die Ableitung von Strukturelementen dienen. Es sind allerdings bislang nur wenige derartige Datenbanken kommerziell erhältlich, so dass meist auf Inhouse-Datenbanken zurückgegriffen werden muss. So genannte Hybridgeräte (Kopplung von mehreren verschiedenen Analysatoren) sind darüber hinaus in der Lage, sowohl ein hochauflösendes Massenspektrum zu liefern als auch die MS/MS-Fragmentierung durchzuführen, zum Beispiel Q-FTMS oder Q-TOF.

**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.

**Metabolic Engineering**

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

**Metagenom**

Gesamtheit des genetischen Materials von Organismen, die nicht in Kultur gebracht werden können, z.B. aus Erde oder aus anderen mikrobiellen Vergesellschaftungen.

**Metagenom-Bank / Metagenom-Bibliotheken**

Sammlung von Klonen, die verschiedene Abschnitte eines Metagenoms als Fremd-DNA tragen.

**Mikroaerophile**

Mikroorganismen, die optimal wachsen, wenn die Sauerstoffkonzentration im Medium deutlich geringer ist als bei Sättigung mit normaler Luft (~ 20 % Sauerstoff).

**Mikrofilamente**

Polymere Strukturen aus globulären, 4 nm großen Actin-Einheiten. Zwei polymere Stränge sind dabei zu einer Helix zusammengewunden. Während der Zellteilung bilden sie mit Myosin zusammen den kontraktilen Ring, der die sich teilende Zelle in zwei Tochterzellen trennt.

**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.

**Mikroorganismus**

Mikroskopisch kleine, oft einzellige Lebewesen mit eigenständigem Stoffwechsel.

**Mikroreaktionstechnik**

Entwicklung und Anwendung chemischer Reaktoren im Mikrometermaßstab.

**Mikrotubuli**

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.

**Mitochondriale / eukaryontische Atmungskette**

Sie ist in der inneren Membran von Mitochondrien lokalisiert und besteht aus mehreren Multienzymkomplexen, die in einer Kettenreaktion Elektronen von den energiereichen Zwischenprodukten  $\text{NADH}^+\text{H}^+$  (und  $\text{FADH}_2$ ) unter schrittweiser Energieabgabe auf molekularen Sauerstoff übertragen. Dabei entsteht Wasser. Die frei werdende Energie wird genutzt, um Protonen aus dem Innenraum in das Cytosol zu transportieren und damit einen elektrochemischen Gradienten aufzubauen. Der Rückfluss von Protonen in den Innenraum wird durch die ATP-Synthase zur Regenerierung von ATP aus ADP und  $\text{P}_i$  genutzt. Der biochemische Prozess, der in der Atmungskette abläuft, wird oxidative Phosphorylierung genannt.

**Mitose**

Zell- und Kernteilung, bei der genetisch identische Tochterzellen entstehen.

**Molekulargenetik**

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

**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.

**Morphogenetische Veränderungen**

Gestaltbildende Veränderungen.

**Multiresistent**

Bei einem multiresistenten Krankheitserreger sind *per definitionem* mehr als vier Antibiotika unwirksam, mit denen er vor der Resistenzentwicklung gut behandelbar war.

**Mykobakterien**

Gruppe der Gram-positiven Bakterien. Sie zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an wachsartigen Fetten auf der Oberfläche aus, die sie wahrscheinlich für viele negative Umwelteinflüsse unempfindlich machen. Die meisten sind harmlose Bodenbewohner. Zwei Arten verursachen aber schwerwiegende Krankheiten: *Mycobacterium tuberculosis* verursacht Tuberkulose, eine Krankheit, die wegen des Auftretens multiresistenter Keime wieder im Vormarsch ist – auch in Mitteleuropa. Tuberkulose ist heute noch die Infektionskrankheit, an der weltweit die meisten Menschen sterben. Eines der wichtigsten Antibiotika gegen diesen Erreger ist Rifamycin. *Mycobacterium leprae* ist für die Lepra verantwortlich, an der heute weltweit immer noch etwa fünf Millionen Menschen leiden.

**Mycorrhiza-Pilze**

Mycorrhiza-Pilze sind symbiotische Endophyten und leben in Partnerschaft mit den Pflanzen. Sie stellen der Pflanze Mineralien zur Verfügung und bekommen im Austausch dafür Kohlenstoff-Verbindungen als Nährstoffquelle, die von ihnen selbst nicht hergestellt werden können. Auch bei Insekten findet man endosymbiotische Pilze.

**Mykobakterien**

Gruppe von Bodenbakterien, die im Vergleich zu anderen Bakterien ein sehr großes Genom besitzen und über die Fähigkeit verfügen, eine Vielzahl von biologisch wirksamen Sekundärstoffen zu produzieren. Siehe auch Kapitel S. 64 ff.

## N

**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.

**Naturstoff**

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

**Naturstoff-Analytik**

Eine zentrale Aufgabe der Naturstoff-Chemie ist die Untersuchung der Zusammensetzung von Extrakten sowie, im Falle neuer Naturstoffe, die Aufklärung ihrer dreidimensionalen Struktur. Prinzipiell kann hierfür das gesamte Arsenal analytischer Verfahren der Organischen Chemie eingesetzt werden. Allerdings zeichnen sich Naturstoff-Extrakte oftmals durch eine hohe Komplexität aus, die eine gute Analytik in ihrer Gesamtheit erfassen können muss und die den Einsatz verschiedener leistungsfähiger chromatographischer und spektroskopischer Methoden erforderlich macht. Eine große Herausforderung besteht darin, aus den bis zu mehreren hundert Komponenten enthaltenen Proben neue Substanzen - möglichst mit biologischer Aktivität - schnell und effizient zu identifizieren und zu isolieren, ohne reihenweise bereits bekannte Substanzen zu reisolieren (Dereplikation). Daher setzt man - anstelle einer zeitaufwändigen Isolierung von reinen Komponenten- zunehmend auf die Strukturklärung direkt aus Extrakten heraus, durch Kombination von chromatographischen und online gekoppelten Analysemethoden (UV, MS, NMR, CD).

**Nekrose**

Am lebenden Organismus stattfindender pathologischer Untergang einzelner oder mehrerer Zellen.

**NMR-Spektroskopie**

(NMR=Nuclear Magnetic Resonance)  
Eine unentbehrliche - und die mit Abstand wichtigste! - Methode zur Strukturklärung einer Substanz. Dieses Verfahren beruht auf der Resonanz-

Wechselwirkung zwischen Radiowellen und bestimmten Atomkernen der zu untersuchenden gelösten Substanz, die sich in einem sehr starken äußeren homogenen Magnetfeld befindet. Es können damit Atomkerne wie Wasserstoff und Kohlenstoff, aber auch Phosphor, Stickstoff und Fluor, untersucht werden. Insbesondere durch die zweidimensionalen Methoden wie z.B. HMBC, HMQC, TOCSY, COSY ist die Ermittlung der Nachbarschaft von Atomen möglich. Der Engpass bei dieser Methode ist häufig die Datenauswertung. Es lassen sich riesige Datenmengen mit hohem Informationsgehalt generieren, die Auswertung erfordert jedoch viel Zeit und Erfahrung. Naturstoffe weisen oftmals sehr komplexe Strukturen auf, in besonders schwierigen Fällen ist eine eindeutige Bestimmung ohne zusätzliche Techniken nicht möglich. Hilfreich können in solchen Fällen Computerprogramme sein, deren Algorithmen basierend auf den spektralen Informationen Strukturvorschläge erstellen (z.B. COCON, SENECA, LUCY, LSD, X-PERT u.a.).

**Normierung**

Standardisierte Extrakte, deren Wirkstoffe bekannt sind, werden auf den gleichen Gehalt an Hauptwirkkomponenten eingestellt; die enthaltene Extraktmenge kann variieren.

## O

**Obligat anaerob**

Ausschließlich anaerob, d.h. unfähig zum Wachstum in der Gegenwart von Sauerstoff.

**Omega-3-Fettsäuren**

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

## P

**Parasiten**

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

**Pheromone**

Chemische Signale, die der Kommunikation zwischen Lebewesen gleicher Art dienen. Zum Beispiel locken asiatische Elefantenweibchen die Männchen zur Paarung mit dem Pheromon (Z)-7-Dodecenylnacetat an. Zufälligerweise wird die gleiche Substanz auch in der Partnersuche von Schmetterlingen eingesetzt.

**Phylogenetischer Stammbaum**

Stammbaum der Lebensformen.

**Phytosterole**

In höheren Pflanzen vorkommende Verbindungen mit einem Steroid-Grundgerüst.

**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.

**Polyketide**

Gruppe von Naturstoffen, deren Biosynthese über den sogenannten Polyketidweg verläuft. Zahlreiche Polyketide sind von großer Bedeutung als Arzneimittel, darunter Antibiotika wie die Tetracycline oder das Erythromycin.

**Polyketidsynthese-Gene**

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

**Prokaryonten**

Einzellige Organismen ohne echten, von einer Hülle umgebenen Zellkern. Alle Bakterien gehören zu den Prokaryonten.

**Proteom**

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

## R

**Resistenzbildung**

Erwerb der Widerstandsfähigkeit gegenüber toxischen Stoffen.

**RNA-Polymerase**

Ein Enzym, das die Erbinformation der DNA in die kleineren RNA-Moleküle umschreibt. Die RNA-Moleküle dienen als Vorlage für die Proteinsynthese.

**S****Saprophyten**

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

**Schwämme**

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.

**Sekundärmetabolite / Sekundärstoffe**

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).

**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 niedere Lebensformen und dann auch stammspezifisch.

**Sequenzbasiertes Screening**

Das Durchmustern oder „Screenen“ einer DNA-Bibliothek nach bestimmten Gensequenzen.

**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.

**Signalstoffe**

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

**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.

**Solid Phase Micro Extraction (SPME)**

Ein Stahlstab mit den Abmessungen einer Injektionsnadel ist mit einem Kunststoff überzogen, in dem sich flüchtige Substanzen anreichern, die vom Untersuchungsobjekt in die Umgebung abgegeben werden. 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.

**Sporen**

Überdauerungsstrukturen niederer Lebewesen, z.B. Pilze, Bakterien, Algen, Protozoen, Farne und Moose. Sie können ein- oder mehrzellig sein und dienen der Verbreitung und Überdauerung, sowie der ungeschlechtlichen Vermehrung.

**Sporozoit**

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

**Standardisierung**

Bei Extrakten, deren Hauptwirkstoffe unbekannt sind und die somit als Ganzes den Wirkstoff darstellen, wird der gesamte Herstellungsprozess vom Anbau der Arzneipflanze bis zur Extrakt-Herstellung standardisiert. Die Extrakte

werden auf den gleichen Gehalt an Gesamtextrakt eingestellt. Zusätzlich kann auch der Gehalt einer Hauptkomponente des Extraktes (= Leitsubstanz) angegeben werden, auf den allerdings nicht eingestellt wird und der somit variieren kann.

**Steroide**

Wichtige und umfangreiche Gruppe von Naturstoffen, die ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten aufweist. So gehören Sexualhormone, Gallensäuren, Vitamin D, herzaktive Gifte von Digitalis und Oleander sowie Krötegifte zu den Steroiden, denen chemisch ein Skelett aus vier kondensierten Kohlenstoffringen (Perhydro-cyclopenta[a]phenanthren) zugrunde liegt.

**Streptomyceten**

Gram-positive Bakterien, die zu den Actinomyceten gehören und über einen ausgeprägten Sekundärmetabolismus verfügen, der es ihnen ermöglicht, eine große Anzahl medizinisch nutzbarer Antibiotika und andere Wirkstoffe zu produzieren.

**Substanz-Bibliotheken**

Sammlung von Substanzen; sie stellen ein wichtiges Werkzeug für die Pharmaforschung dar.

**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.

**Synomone**

Allelochemikalien, von denen beide Kommunikationspartner profitieren. Dazu zählen die Duftstoffe, mit denen Blüten bestäubende Insekten anlocken.

**Systembiologie**

Erforschung biologischer Systeme durch die Kombination von Methoden der Molekularbiologie und der Systemwissenschaften. Ein Ziel ist u.a. die Modellierung von Zellen im Computer.

## T

**Target**

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

**Taxol® und Taxotère**

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

**Taxonomie**

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

**Therapeutische Breite**

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

**Tetracycline**

Von Streptomyceten produzierte, tetracyclische Polyketid-Antibiotika, die die Eiweißsynthese von Gram-positiven, Gram-negativen und zellwandlosen Keimen hemmen. Sie werden als Naturstoffe direkt oder nach halbsynthetischer Modifikation gegen bakterielle Infektionen eingesetzt.

**Topoisomerase I**

Enzym, das die Topologie von DNA-Molekülen verändert. Die Topoisomerase I „entdrillt“ die mehrfach gewundene DNA-Superhelix.

**Totalsynthese**

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

**Toxine**

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

## U

**Ubiquitär**

= überall verbreitet; ein ubiquitär vorkommender Organismus ist weltweit verbreitet bzw. kann in einem gegebenen Habitat stets aufgefunden werden.

## V

**Vancomycin**

Ein von Actinomyceten der Gattung *Amycolatopsis* produziertes Glykopeptid-Antibiotikum, das die Zellwand-Bildung der wachsenden Krankheitserreger hemmt. Es wird seit 1980 bei Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken angewendet und war bis 1987 ein "Reserve"-Antibiotikum ohne Resistenzen.

## W

**Weichkorallen**

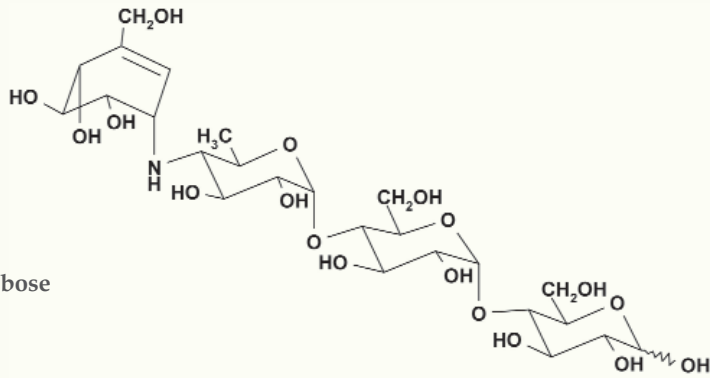
(Alcyonaria)

Polypen mit häutigem oder fleischigem Weichkörper.

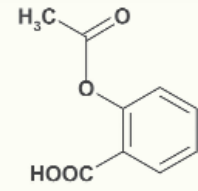
**World Health Organization (WHO)**

deutsch: Weltgesundheitsorganisation; gegr. am 17. April 1948, 192 Mitgliedsstaaten, untersteht den Vereinten Nationen, Hauptsitz Genf (Schweiz). Ziel der WHO ist es, für alle Menschen einen optimalen Gesundheitszustand zu erreichen, der das physische, psychische und soziale Wohl umfasst.

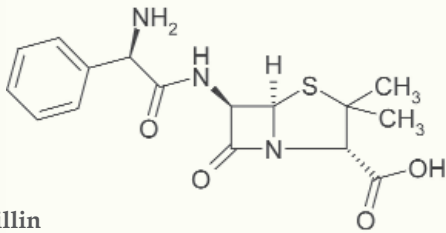
Verzeichnis der Naturstoff-Strukturen



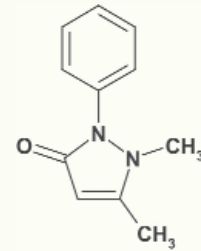
Acarbose



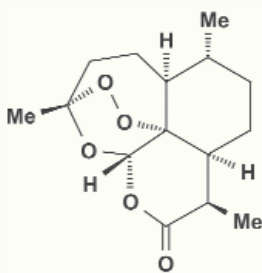
Acetylsalicylsäure



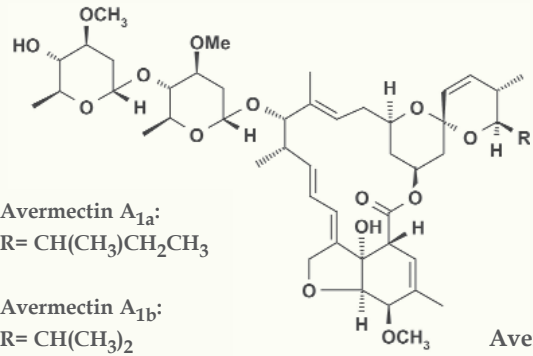
Ampicillin



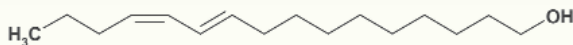
Antipyrin



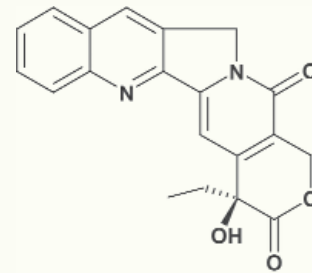
Artemisinin /  
Qinghaosu



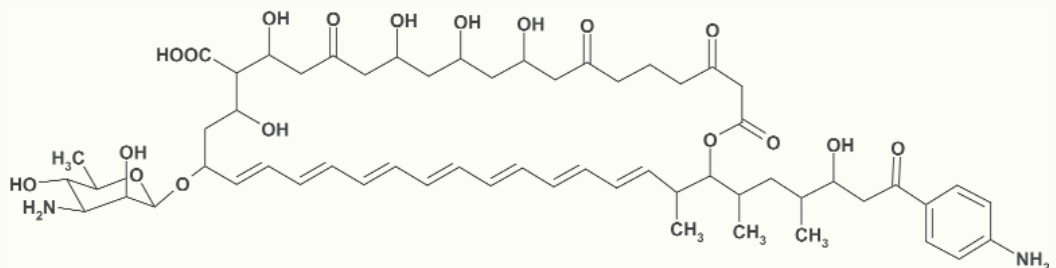
Avermectine



Bombykol

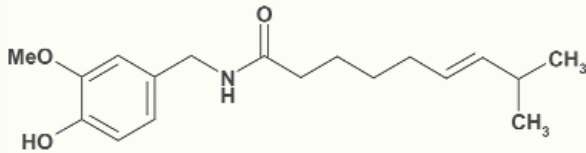


Camptothecin

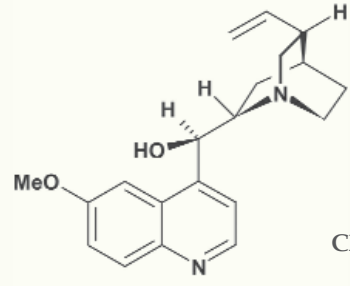


Candicidin D

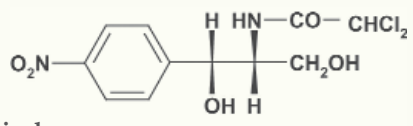
Capsaicin



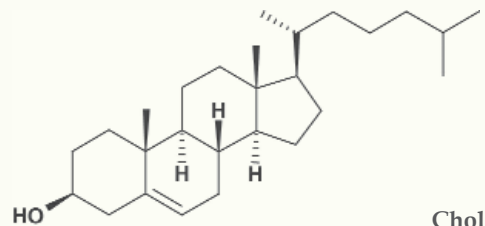
Chinin



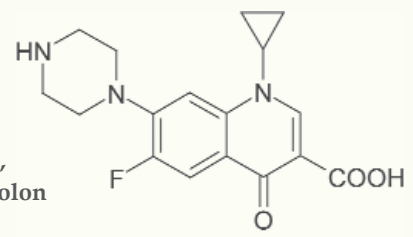
Chloramphenicol



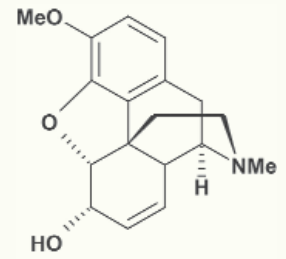
Cholesterin



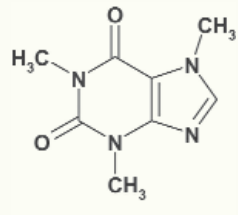
Ciprofloxacin,  
ein Fluorchinolon



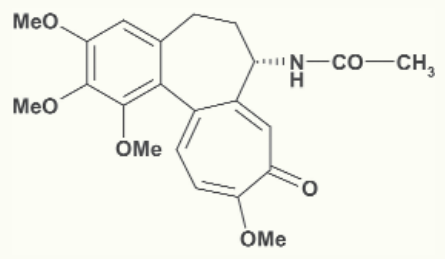
Codein



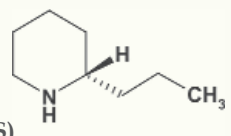
Coffein



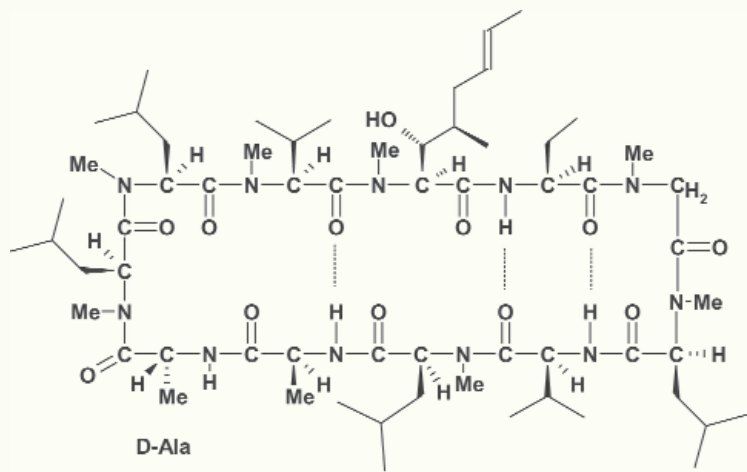
Colchicin



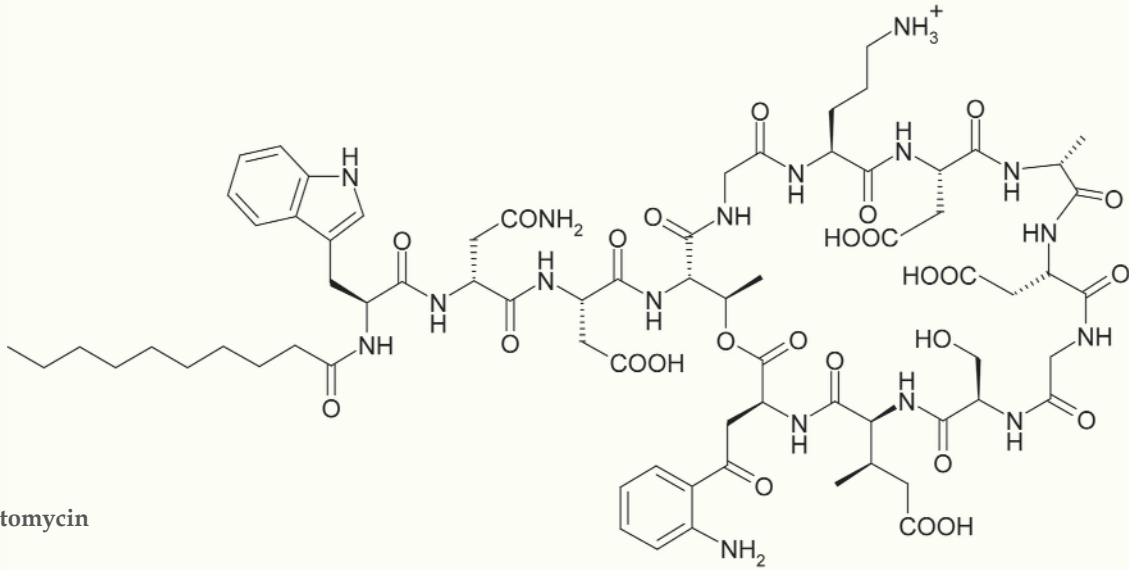
Coniin (+) (S)



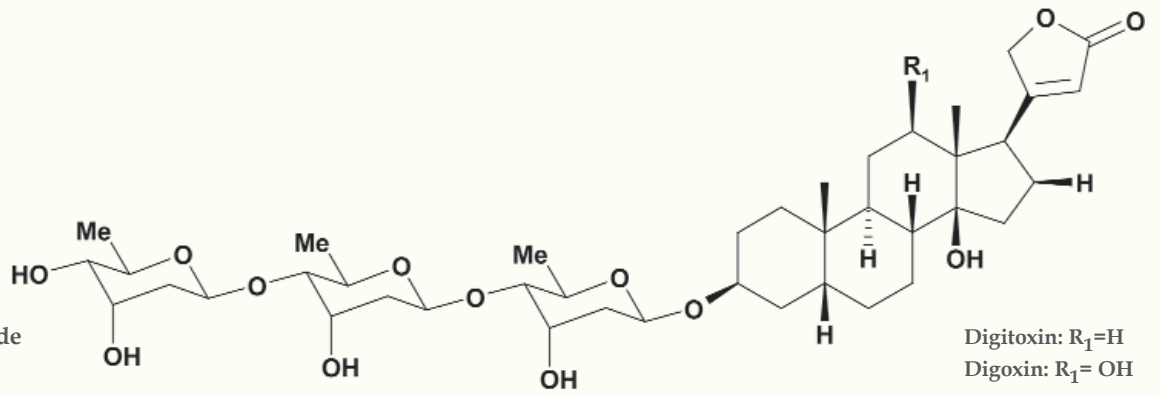
D-Ala



Cyclosporin A

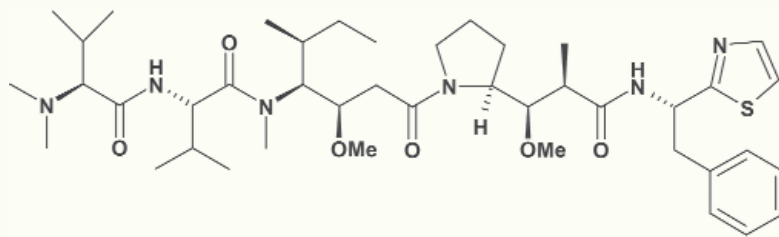


Daptomycin

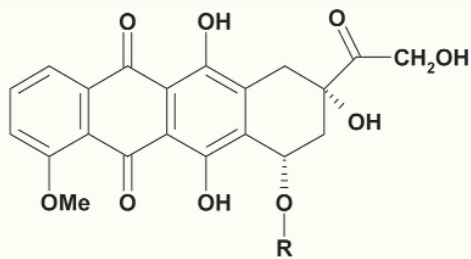


Digitalisglycoside

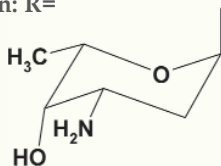
Digitoxin: R<sub>1</sub>=H  
Digoxin: R<sub>1</sub>= OH



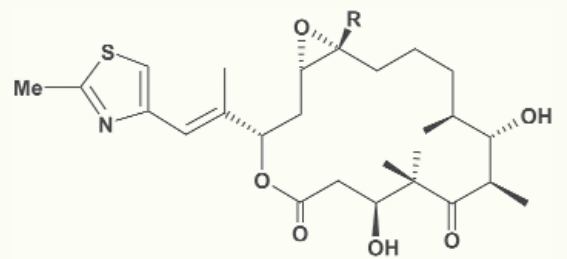
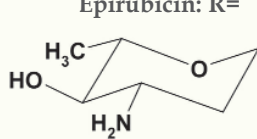
Dolastatin 10



Doxorubicin: R=



Epirubicin: R=

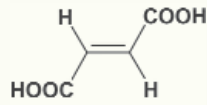


Epothilone

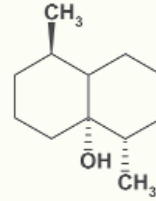
Epothilone A: R=H  
Epothilone B: R=Me



Fumarsäure



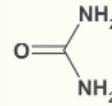
Geosmin



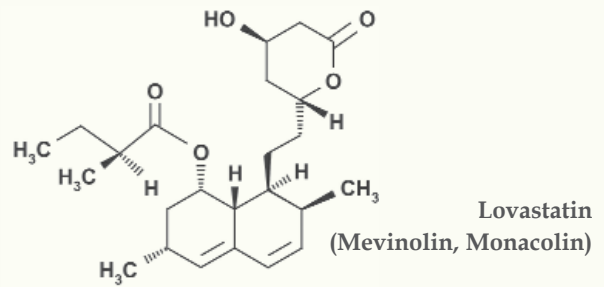
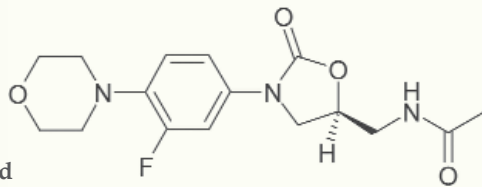
Glutaraldehyd



Harnstoff

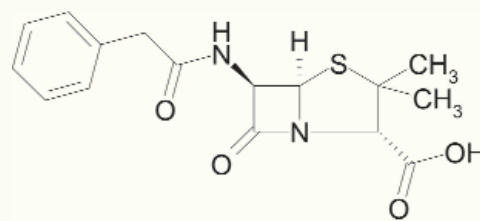
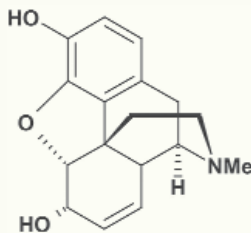


Linezolid



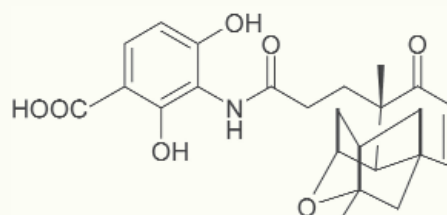
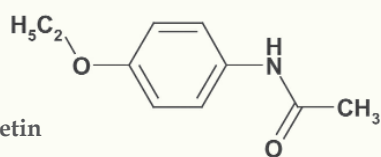
Lovastatin  
(Mevinolin, Monacolin)

Morphin

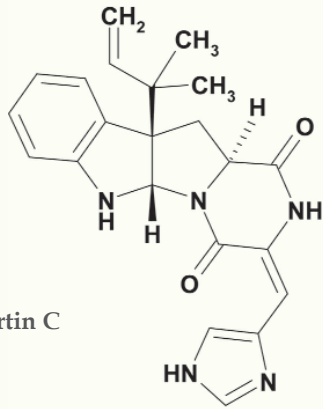


Penicillin G

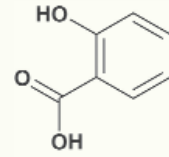
Phenacetin



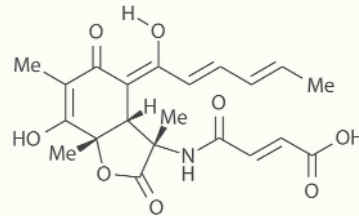
Platensimycin



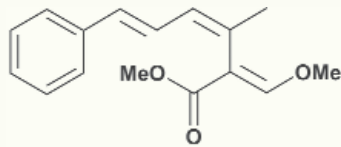
Roquefortin C



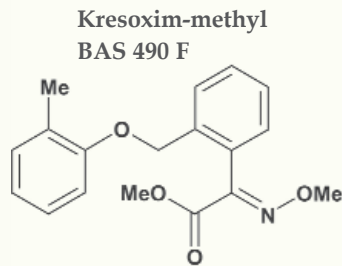
Salicylsäure



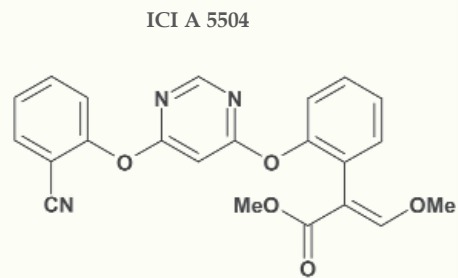
Sorbicillacton A



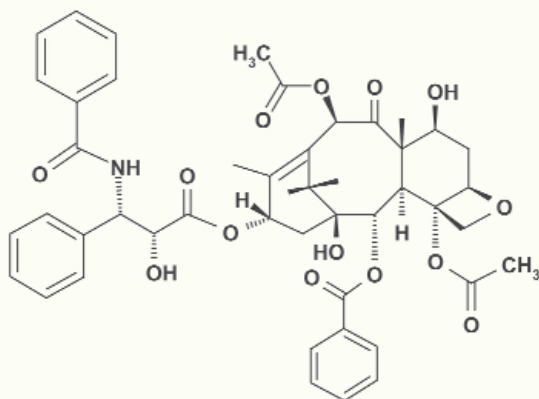
Strobilurin A



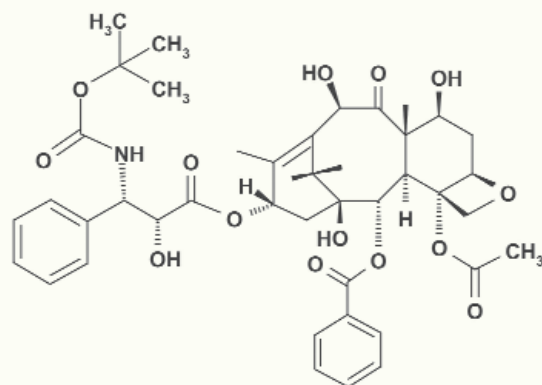
Kresoxim-methyl  
BAS 490 F



ICI A 5504

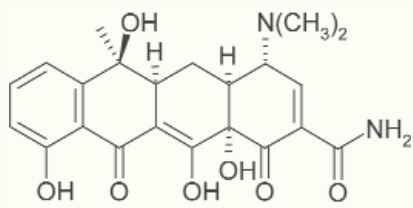


Taxol® (Paclitaxel)

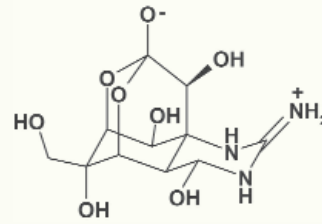


Taxotère® (Docetaxel)

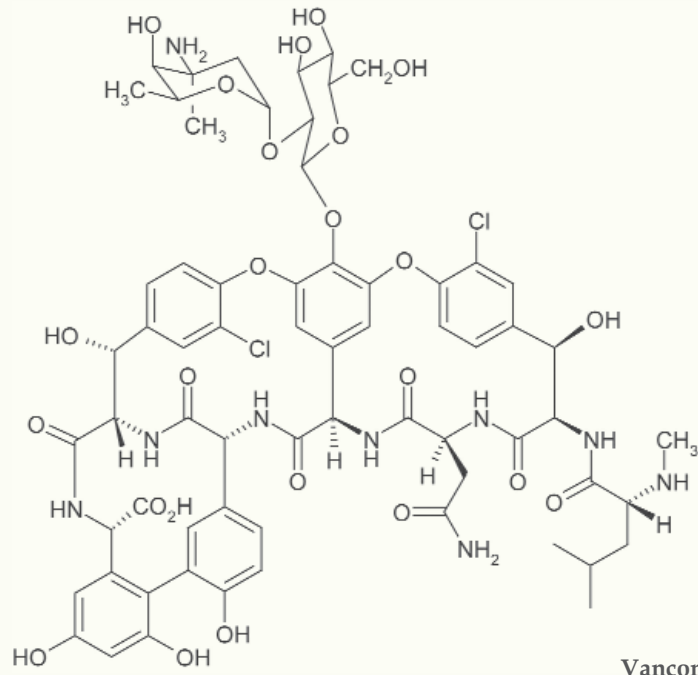
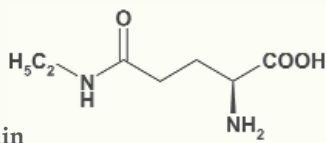
Tetracyclin



Tetrodotoxin

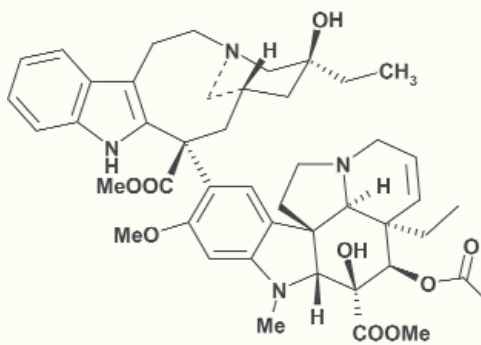


Theanin



Vancomycin

Vinblastin



## Bildquellennachweis

Alle Bilder sind Eigentum der hier genannten Quellen und unterliegen deren Copyright.

### Wirkstoffe aus der Natur – eine unendliche Geschichte

Seite 9

**Schriftrolle Papyrus Ebers:** Kol. I-II, Universitätsbibliothek Leipzig

Seite 10

**Friedrich Wöhler:** Copyright frei

**Blüten des Fingerhuts:** Walter J. Pilsak, Waldsassen

Seite 11

**Schlafmohn:** Katholieke Universiteit Leuven, Kortrijk

Seite 12

**Fermenter:** Institut für Technische Chemie der Universität Hannover

**Meeres-Schwamm:** Dr. Ute Hentschel, Hilde Merkert, Universität Würzburg

Seite 13

**Pilzkultur:** Dr. B. Schlegel, HKI, Jena

### Pflanzenextrakte als Arzneimittel?!

Seite 14

**Titelbild:** Antonie van den Bos, Aycronto.com

Seite 15

**Johanniskraut:** Pixelquelle.de, München

Seite 16-17

**Alle Bilder:** Dr. Dietrich Ober, Universität Kiel

### Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald!

Seite 19-23

**Alle Bilder:** Dr. Dietrich Ober, Universität Kiel

### Infektionen – die unterschätzte Gefahr

Seite 24

**Titelbild:** Dechema e.V., Frankfurt am Main

Seite 25

**Alle Bilder außer „Penicillium-Kultur“:** Alexander Fleming Laboratory Museum (St. Mary’s NHS Trust), London

**Penicillium-Kultur:** Frank Surup, Georg-August Universität Göttingen

Seite 26

**Streptococcus aureus:** Frank Surup, Universität Göttingen

**Hospitalkeime in Kliniken:** Dechema e.V., Frankfurt am Main

Seite 27

**Grafik:** Daten von Michael Kresken, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Rheinbach

Seite 28

**Streptomyces sp.:** Frank Surup, Georg-August Universität Göttingen

**Verschiedene Actinomyceten:** S. Mochales (1, 5), S. Miyadoh (2), M. Hamada (3), Y. Mikami (4), Society for Actinomycetes Japan

Seite 29

**Streptomyces hygroscopicus:** T. Okazaki, R. Enokita, Society for Actinomycetes Japan

**Streptomyces plicatospous:** Y. Takahashi, Society for Actinomycetes Japan

### Nach dem Vorbild der Natur – viel mehr als nur Arzneimittel

Seite 32-33

**Alle Bilder:** Guiry, M.D., AlgaeBase.org, National University of Ireland, Galway

Seite 34

**Lotuseffekt und Lotusblüte:** Pixelquelle.de, München

**Plocanium rigidum:** Guiry, M.D., AlgaeBase.org, National University of Ireland, Galway

Seite 35

**Trentepohlia abietina:** Guiry, M.D., AlgaeBase.org, National University of Ireland, Galway

**Diatomeen:** Martin Mach, Diatomeen.de

### Sorbicillacton A – eine chemische Schnitzeljagd

Seite 37-43

**Alle Bilder außer „Meeres-Schwamm“:** Prof. Gerhard Bringmann, Universität Würzburg

Seite 37

**Meeres-Schwamm:** Dr. Ute Hentschel, Hilde Merkert, Universität Würzburg

### Faszination Meer

Seite 45

**Korallenriff:** Pixelquelle.de, München

Seite 46

**Dibromphakellstatine:** Prof. Dr. T. Lindel, LMU München

**Agelas Conifera:** Susanne Schmitt, Würzburg

Seite 47 und 49

**Manteltier und Weichkoralle:** Michael Assmann, Bremerhaven

Seite 48 und 50

**Muscheln und Tonnenschwamm:** Pixelquelle.de, München

## Von Loreley und Venusfallen

Seite 53

**Kopulationsversuch eines Bienenmännchens:** Karl-Heinz Baumann, Gomaringen

Seite 54

**Klebefalle:** Franco Rama, Isagro, Novara

Seite 55

**Friedliches Nebeneinander:** Jeremy McNeil, Universität Western Ontario, London ON**Schmetterlingsweibchen:** Gabor Szöcs, Institut für Pflanzenschutz, Budapest**Schmetterlingsmännchen:** Prof. Wittko Francke, Universität Hamburg, Rechteinhaber konnte nicht ermittelt werden.

Seite 56

**Maikäfer:** Till Tolasch, Universität Hohenheim

Seite 57

**GC/EAG-Anlage:** C. Löfstedt, Universität Lund**Blauhäher, beide Bilder:** Murray Blum, Athens, Georgia

## Pilze – ein Reich für sich

Seite 58-63

**Alle Bilder:** Dr. R. Weber und Prof. H. Anke, IBWF, Kaiserslautern

## Myxobakterien – vom Außenseiter zum Geheimfavoriten

Seite 64-71

**Alle Bilder außer „Trauben“:** HZI, Braunschweig

Seite 68

**Trauben:** Ciba-Geigy AG, Basel

## Das Wirkstofflaboratorium der Zukunft

Seite 73

**Wirkstoffsuche:** ABDA, Berlin

Seite 74-75

**Alle Bilder außer „Wirkstoffe“:** Ehrfeld Mikrotechnik BTS GmbH, Wendelsheim

Seite 75

**Wirkstoffe:** ABDA, Berlin

## Abenteuer im Metagenom

Seite 77

**Alle Bilder:** Kristina Bayer und Dr. Ute Hentschel, Zentrum für Infektionsforschung Würzburg

Seite 78

**Metagenomik-Schema:** Dr. Ute Hentschel, Zentrum für Infektionsforschung Würzburg

Seite 79

**Screening:** Institut für Technische Chemie der Universität Hannover**Bioreaktor:** Institut für Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich

Seite 80

**Theonella swinhoei:** Prof. Dr. Yoichi Nakao, University of Tokyo**Paederus fuscipes:** Dr. Rupert Kellner, Fraunhofer-Institut für Experimentelle Toxikologie, Hannover

## Die Sprache der Bakterien

Seite 83-84

**Alle Bilder:** Prof. Dr. Leo Eberl, Universität Zürich

## Wirkstoffe nach Maß – molekulares Lego in Bodenbakterien

Seite 87-89

**Alle Bilder außer „Pillen“ und „Actinomyceten“:** Prof. Dr. Christian Hertweck HKI, Jena**Pillen:** ABDA, Berlin

Seite 89

**Actinomyceten:** Wiley-VCH Verlag, Weinheim

## Funktionelle Lebensmittel - Naturstoff-Forschung für eine gesunde Ernährung

Seite 90-97

**Alle Bilder:** Pixelquelle.de, München

## Informationen zu Studium und Forschungsgruppen

Seite 98-100

**Alle Bilder:** Elke Weiß, TU Berlin

Seite 101

**Laborraum:** Pixelquelle.de, München

## Die 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 den Programmausschuss der Irseer Naturstofftage seit 2002. Er ist Verfasser von über 570 Publikationen und Patenten.



**Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Franke** 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 seiner 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. 350 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.



**Dr. Klaus Gerth** studierte an der Universität Freiburg Biologie mit dem Schwerpunkt Mikrobiologie. Schon während des Studiums fasziniert durch die komplexen morphogenetischen Vorgänge bei Myxobakterien, war die Myxosporenbildung bei *Stigmatella aurantiaca* das Thema der Diplom- und Doktorarbeit. 1975 folgte er Prof. H. Reichenbach an die Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH, Braunschweig. Nach einer Umorientierung des Instituts und Begründung der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF) war er an der Erschließung des Potentials der Myxobakterien als Quelle neuer Naturstoffe maßgeblich beteiligt. Wichtige Meilensteine waren u.a. die Bearbeitung und Publikation des Myxothiazols als erster dort gefundener Wirkstoff, des antifungischen Soraphens, welches fast bis zur Anwendung im Pflanzenschutz entwickelt wurde und der Epothilone, welche kurz vor der Zulassung als Wirkstoffe gegen Krebs stehen.



**Prof. Dr. Susanne Grabley** ist promovierte Chemikerin und hat ihre berufliche Laufbahn 1980 in der Biotechnologie der Zentralforschung der Hoechst AG begonnen. Nach Stationen als Projektleiterin, Betriebsführerin, Referentin in der Zentralen Direktionsabteilung sowie Abteilungsleiterin und Prokuristin im Hauptlabor der Hoechst AG hat sie 1994 den gemeinsamen Ruf von Friedrich-Schiller-Universität Jena und Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V., Jena (2005 umbenannt in Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut), auf eine C4-Professur für Wirkstoffsuche an der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät angenommen. Sie ist seit 1994 Vorsitzende des Arbeitsausschusses „Niedermolekulare Naturstoffe mit biologischer Aktivität“ im Forschungsausschuss Biotechnologie der DECHEMA und seit 2002 Vorstandsvorsitzende der DECHEMA-Fachsektion Biotechnologie. Weiterhin ist sie Beiratsvorsitzende des BioRegio Jena e.V. sowie Mitglied des Clusterboards Biotechnologie – Life Sciences Mitteldeutschland.



**Dr. Stephanie Grond** hat nach dem Studium der Chemie und Biologie an der Universität Göttingen zum Thema der Struktur und Biosynthese von Naturstoffen aus Mikroorganismen bei Prof. Dr. A. Zeck promoviert. Ein Forschungsprojekt zur Produktion und Biosynthese eines cytostatischen Wirkstoffes führte sie im Rahmen eines post-doc-Aufenthaltes zu Prof. H. G. Floss an die University of Washington, Seattle/USA. Seit 2001 führt sie als Habilitandin eigenständige Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Naturstoffchemie an der Universität Göttingen durch. Im Zentrum der Forschung stehen Struktur, Regulation und Bioaktivität von neuen mikrobiellen Wirkstoffen.



**PD Dr. Ute Hentschel**, 1966 in Wolfsburg geboren, studierte vier Semester Biologie an der Universität Hannover, bevor sie 1989 mit einem Fulbright-Stipendium an das Scripps Institution of Oceanography, La Jolla, Kalifornien (USA) wechselte. Im Rahmen ihrer Promotionsarbeit beschäftigte sie sich mit den chemoautotrophen Symbiosen der Tiefsee-Hydrothermalquellen. Nach Erhalt des Dokortitels (Ph.D. in „Marine Biology“, 1994) folgte ein Postdoc-Aufenthalt am Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology an der University of California, Santa Barbara im Labor von Prof. M. Mahan. Im Jahr 1998 kehrte sie nach Deutschland zurück, um am Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg eine Arbeitsgruppe zu übernehmen. Im Jahr 2004 habilitierte sie sich im Fach Mikrobiologie und leitet seitdem eine Nachwuchsgruppe am Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg. Ihre Forschungsaktivitäten widmen sich der Untersuchung von marinen Schwämmen und den mit ihnen symbiontisch assoziierten Mikroorganismen. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Isolierung von neuen antiinfektiv wirksamen Substanzen aus marinen Mikroorganismen dar.



**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.



**Dr. Herbert Irschik** studierte in Freiburg Biologie bis 1972 und promovierte 1975 am Institut für Mikrobiologie über die Bildung von Membranen in photosynthetischen Bakterien. Anschließend wechselte er zu der neu eingerichteten Abteilung Mikrobiologie unter Prof. Reichenbach an der GBF Braunschweig. Bald richtete sich der Arbeitsschwerpunkt auf Sekundärstoffe aus Myxobakterien. Zu seinen Entdeckungen zählen die antibakterielle RNA-Polymerase-Inhibitoren Sorangicin, Ripostatin und Corallopyronin sowie die spezifisch gegen Mycobakterien wirkenden Thuggacine und Maracine.



**Dr. Rolf Jansen** studierte Chemie und einige Semester Biologie an der Universität Hamburg. In seiner Diplom- und Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Hans Paulsen untersuchte er selektiven Abbau und Partialsynthesen von Aminoglykosid-Antibiotika. Nach der Promotion 1980 trat er in die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in die noch junge Abteilung Naturstoffchemie (Leitung Prof. G. Höfle) ein. Wichtige Isolierungs- und Strukturaufklärungsprojekte waren die Wirkstoffe aus *Sorangium cellulosum* wie die antimykobakteriellen Thuggacin Antibiotika oder das hoch aktive Breitpektrum-Antibiotikum Sorangicin, einem RNA Polymerase Inhibitor vergleichbar mit Rifampicin, die cytotoxischen Disorazole (Depolymerisation der Mikrotubuli), die Chivosazole (Depolymerisation von Actin) sowie Wirkstoffe aus *Chondromyces* sp. mit den Chondramiden (Stabilisierung von Actin), den Crocacinen (Inhibitoren der Zellatmung) und dem Apicularen A (V-ATPase Inhibitor).



**Prof. Dr. Andreas Kirschning**, 1960 in Hamburg geboren, studierte Chemie an den Universitäten Hamburg und Southampton (England). Nach Bachelor- (1984 in GB) und Diplomabschluss (1986 in Hamburg) schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Schaumann an der Universität Hamburg an, wo er im Jahre 1989 promovierte. Hierauf folgte ein Postdoc-Aufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Floss an der University of Washington (Seattle, U.S.A.). Mit Beginn des Jahres 1991 begann er seine selbständige Forschung an der Technischen Universität Clausthal, wo er sich im Jahre 1996 habilitierte. Nach Gastprofessuren an der Humboldt-Universität zu Berlin im Jahr 1997 und der University of Wisconsin (U.S.A.) im Jahr 1998, übernahm er 2000 einen Lehrstuhl an der Universität in Hannover und leitet seit 2001 das Institut für Organische Chemie. Seine Forschungsinteressen umfassen a) Naturstoffsynthese und Mutasyntese, b) Glycochemie sowie c) Synthesetechnologie und Mikroreaktionstechnik.



**Dr. Werner Klaffke**, geboren in Hamburg-Altona, blickt inzwischen zurück auf eine 14-jährige Karriere beim niederländisch-britischen Nahrungsmittelkonzern Unilever. Er schloss sein Studium der Chemie an der Universität Münster mit einer Diplomarbeit bei Prof. Dr. A. Klemer ab und wechselte dann zur Promotion über die Synthese von Glycosiden der Anthracyclin-Antibiotica in den Arbeitskreis von Prof. Dr. Joachim Thiem. Mit einem Stipendium der Alexander-von-Humboldt Stiftung ging er 1989 an die Harvard Medical School zu Prof. Roger Jeanloz, wo er über Glycosaminoglycane und Glycosidstrukturen der Säugerzelloberfläche arbeitete. Mit einem Liebig Stipendium begann er mit eigenen Forschungsarbeiten an der Universität Hamburg, wechselte 1993 zu Unilever und habilitierte 1997 in organischer Chemie. Nach einem Ruf an die Universität Münster hatte er dort vier Jahre eine Professur inne und kehrte 2002 hauptberuflich zu Unilever zurück. Seine industrielle Laufbahn führte ihn in verschiedene Forschungs- und Managementbereiche. Derzeit ist er wissenschaftlicher Direktor in der „Nutrition & Health Group“ und lehrt in Münster Innovationsmanagement im Fachbereich Chemie und Pharmazie.



**Dr. Brigitte Kunze** studierte Biologie an der Universität Tübingen und promovierte 1975 bei Prof. Dr. H. Zähler mit einem Thema zur Wirkungsweise von Antibiotika. Anschließend ging sie an die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) nach Braunschweig (2006 umbenannt in Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung) um in der Abteilung von Prof. Dr. H. Reichenbach das Sekundärstoff-Potenzial der Myxobakterien zu untersuchen. Neben dem Screening umfassten ihre Arbeitsgebiete danach auch die Fermentation und Aufklärung von Wirkmechanismen neuer Naturstoffe aus Myxobakterien. Seit 2005 befasst sie sich in der Arbeitsgruppe Mikrobielle Kommunikation am selben Institut außerdem mit der Suche nach Hemmstoffen für Quorum Sensing Systeme.





**Prof. Dr. Thomas Lindel** (Jg. 1966) studierte Chemie an der Universität Münster und promovierte 1992 bei Herrn Professor Burchard Franck über die enantioselektive Synthese terpenoider Epoxide. Sein Interesse an neuen marinen Naturstoffen führte ihn an die Scripps Institution of Oceanography (UC San Diego), wo er sich als DFG-Stipendiat in der Arbeitsgruppe von Herrn Professor William Fenical mit neuen Wirkstoffen aus Bakterien und wirbellosen Tieren beschäftigte. Seit 1995 forschte Thomas Lindel, gefördert durch ein DFG-Habilitandenstipendium, am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Heidelberg über biomimetische Totalsynthesen und Strukturaufklärung von Inhaltsstoffen aus Meeresschwämmen und habilitierte sich 2000 für das Fach Organische Chemie. 2001 folgte Thomas Lindel einem Ruf auf eine C3-Professur an das Department Chemie der LMU München. Im selben Jahr wurde er mit dem Nachwuchswissenschaftler-Preis für Naturstoff-Forschung der DECHEMA ausgezeichnet. 2006 erhielt er einen Ruf auf eine W3-Professur (Nachf. Prof. Hopf) für Organische Chemie an die Fakultät für Lebenswissenschaften der TU Braunschweig.



**Prof. Dr. Rolf Müller** studierte an der Universität Bonn Pharmazie, erhielt 1991 seine Approbation als Apotheker und promovierte anschließend zu einem pharmazeutisch-molekularbiologischem Thema. Als Forschungsstipendiat der DFG arbeitete er zwei Jahre an der University of Washington (Seattle, USA) und wurde anschließend Nachwuchsgruppenleiter an der GBF in Braunschweig. In dieser Zeit habilitierte er sich an der Technischen Universität Braunschweig zum Thema der „Molekularbiologie der Antibiotika-Biosynthese in Actinomyceten und Myxobakterien.“ Neben dem Phönix-Pharmazie Wissenschaftspreis und dem DECHEMA Preis für Naturstoff-Forschung erhielt er den BioFuture Preis des BMBF. 2003 ging Rolf Müller als Institutsleiter an den Stiftungslehrstuhl für Pharmazeutische Biotechnologie an der Universität des Saarlandes.



**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.



**Dr. Stefan Pelzer** studierte Biologie an der Universität Bielefeld und fertigte seine Doktorarbeit an den Universitäten Bielefeld, Saarbrücken und Tübingen auf dem Gebiet der Glykopeptid-Antibiotika-Biosynthese an. Von 1997 bis 2001 war er PostDoc und Projektleiter der Arbeitsgruppe „Glykopeptid-Antibiotika“ am Lehrstuhl für Mikrobiologie/Biotechnologie der Universität Tübingen. Im Jahr 2001 wechselte er als Leiter der Mikrobiologie in das Berliner Biotechnologie-Unternehmen „Combinature Biopharm AG“, das auf die molekulargenetisch orientierte Identifizierung und Entwicklung von Naturstoff-basierten Wirkstoffen (Antibiotika) fokussiert ist. Seit 2004 ist er als Prokurist des Unternehmens für den Gesamtbereich „Science“ verantwortlich.



**Prof. Dr. Jörn Piel** promovierte 1998 an der Universität Bonn in Chemie (Prof. Dr. W. Boland) und arbeitete von 1998 - 1999 als Postdoktorand an der University of Washington, Seattle, im Labor von Prof. B. S. Moore und H. G. Floss. Anschließend leitete er eine Nachwuchsgruppe am MPI für Chemische Ökologie in Jena und habilitierte 2004 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Seit Ende 2004 ist er Professor für Biologische und Organische Chemie an der Universität Bonn. Seine Forschungsschwerpunkte sind Wirkstoffbiosynthesen und chemische Ökologie von nichtkultivierten Bakterien und marinen Organismen, die in seiner Gruppe auf genetischer, enzymatischer und chemischer Ebene studiert werden.



**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, um im Labor von Prof. Bruce Ganem biophysikalische Untersuchungen an Phenylalaninrezeptoren durchzuführen. Von dort wechselte er an das Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena, wo er über dynamische Verteidigungsreaktionen von Algen habilitierte. Seit 2005 ist er Professor für Chemische Ökologie an der Eidgenössisch Technischen Hochschule in Lausanne. Herr Pohnert hat einen Ruf an die Universität Jena angenommen und wird dort ab Mitte 2007 das Fach Bioorganische Analytik vertreten.



**Dr. Florenz Sasse** studierte Biologie und Chemie in Münster und promovierte mit einem Thema zur Ökophysiologie der Serpentinpflanzen bei Prof. Baumeister. Nach einer Postdoc-Zeit bei Prof. Barz in Münster, während der er sich mit der Isolierung und Analyse von Vakuolen aus pflanzlichen Zellkulturen befasste, ging er 1978 nach Braunschweig an die GBF und forschte dort über die Sekundärstoffbildung in pflanzlichen Zellkulturen. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Universität in Guelph, Kanada, wechselte er in die Abteilung Mikrobiologie, später Naturstoffbiologie, von Prof. Reichenbach, die in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung Naturstoffchemie von Prof. Höfle die Naturstoffbildung der Myxobakterien untersuchte. 2005 wechselte er dann in die Abteilung Chemische Biologie von Dr. Ronald Frank an der GBF, jetzt Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Forschungsschwerpunkt ist die Suche nach biologisch aktiven Substanzen und die Aufklärung ihrer Wirkmechanismen.



**Dr. Tilman Spellig** studierte Biochemie in Berlin. Er wechselte im Anschluss nach München und promovierte dort über Signalprozesse in einem Pilz-Pflanze-Pathogenitätsmodell. Anfang 1997 ging er zur Schering AG und war dort zunächst als Wissenschaftler in der Mikrobiologischen Entwicklung am Standort Bergkamen beschäftigt. 2003 wechselte er in die Forschung der Schering AG am Standort Berlin. Nach einem kurzen Intermezzo als Leiter der Mikrobiologischen Chemie / Research Center Europa ist Tilman Spellig nun im Forschungsmanagement tätig und leitet die Abteilung Administration, Service & Planung.



**Dr. rer. nat. habil. Eckhard Thines**, Jahrgang 1967, studierte Biologie an der Universität Kaiserslautern und fertigte seine Doktorarbeit auf dem Gebiet bioaktiver Naturstoffe aus Pilzen für den Pflanzenschutz an. Von 1998 bis 2000 hat er als Postdoctoral Fellow an der University of Exeter (England) an den molekularen und biochemischen Grundlagen pathogener Interaktionen zwischen phytopathogenen Pilzen und ihren Wirtspflanzen gearbeitet. Im Jahr 2000 wechselte er als wissenschaftlicher Assistent an die Technische Universität Kaiserslautern, wo er 2006 habilitierte. Derzeit ist er Vorstandsmitglied und Arbeitsgruppenleiter am Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung e.V. (IBWF) in Kaiserslautern.



**Dr. Roland W. S. Weber** (Jahrgang 1968) studierte Biologie an der University of Exeter, England (B.Sc. 1992), promovierte dort bei Dr. Dennis Pitt zur Physiologie des Grauschimmelerregers *Botrytis cinerea* (Ph.D., Juni 1996), und arbeitete dann bis 1999 als Postdoctoral Fellow mit Prof. John Webster an der Ökologie saprotropher Pilze und der Taxonomie von Rostpilzen. Seit Juni 1999 untersucht er als wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung Biotechnologie der Technischen Universität Kaiserslautern ökophysiologische Aspekte des pilzlichen Sekundärmetabolismus. Ab Dezember 2006 wird er sich am Obstbau-Versuchs- und Beratungszentrum (OVB) Jork im Alten Land mit den Auswirkungen des Klimawandels auf Schaderreger im Apfelanbau befassen.



**Dr. Dirk Wunderlich** wurde 1968 in Göttingen geboren. Dort studierte er Chemie und schloss 1994 das Studium mit dem Diplom ab. Er promovierte 1997 in der Arbeitsgruppe von Prof. Zeeck in Göttingen in der Naturstoff-Forschung. Es folgte eine einjährige Postdoc-Tätigkeit in derselben Arbeitsgruppe. Anschließend ging er als Postdoc an das Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung in Jena (2005 umbenannt in Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie - Hans-Knöll-Institut). In der Abteilung von Prof. Grabley befasste er sich mit der analytischen Methodenentwicklung. Seit dem Jahr 2000 arbeitet er für die Firma Bruker Daltonik, Bremen, im Bereich der Applikation. Zunächst nahm er Aufgaben eines Applikationschemikers für HPLC-MS Instrumentierungen wahr und ist mittlerweile als Produktspezialist für analytische Fragestellungen - insbesondere der Massenspektrometrie - beratend für den Vertrieb tätig.

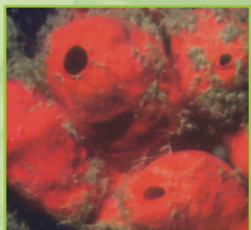


**Prof. Dr. Axel Zeeck** studierte Chemie an der Universität Göttingen, er promovierte (1966) und habilitierte (1974) dort und erhielt Rufe auf eine Professur für Organische Chemie (1983) und einen Lehrstuhl für Biomolekulare Chemie (1999). Seine Arbeitsgebiete umfassen die Isolierung, Strukturaufklärung und Biosynthese von Sekundärstoffen aus Actinomyceten und Pilzen terrestrischen und marinen Ursprungs. In zahlreichen DFG-, BMBF- und Industrie-geförderten Projekten hat er Methoden erarbeitet, chemische Diversität im Sekundärstoffwechsel zu induzieren und nachzuweisen. 1994 erhielt er den Max-Planck-Forschungspreis. Er ist seit 2006 pensioniert und forscht in einem freien Vertragsverhältnis an der Universität Göttingen. 2006 gründete er die Biovotica Naturstoffe GmbH.





# VORBILD NATUR



STAND UND PERSPEKTIVEN  
DER NATURSTOFF-FORSCHUNG  
IN DEUTSCHLAND