

Presseinformation

20. Dezember 2012

Eine neue Methode identifiziert Wirkstoffe in Mischungen hunderter Substanzen

Gift für Krebszellen

Ein hochwirksames Gift tötet die Larve des Gartenlaubkäfers, wenn der Fadenwurm *Heterorhabditis* seine Eier in ihr ablegt. Bisher war es ein Rätsel, warum die viel größeren Larven absterben, während die Fadenwürmer die Giftattacke unbeschadet überstehen. Wissenschaftlern der Technischen Universität München (TUM) gelang es nun, das Geheimnis zu lüften. Das von ihnen dafür entwickelte Verfahren könnte auch für die Suche nach neuen pharmazeutisch wirksamen Substanzen von großem Nutzen sein. Im renommierten Fachmagazin PNAS stellen sie ihre Ergebnisse vor.

Auf der Suche nach Wirksubstanzen für neue Medikamente testen Pharmaforscher in aller Welt Millionen von Substanzen. Um geeignete Moleküle zu identifizieren, verwenden sie gerne Farbreaktionen. Doch in stark farbigen Lösungen oder bei Mischungen vieler Substanzen versagen diese Tests. Im Rahmen seiner Doktorarbeit entwickelte Martin Stein, Mitarbeiter am Lehrstuhl für Biochemie der TU München, eine Testreaktion auf Basis der Kernmagnetresonanzmessung. Sie findet einen gesuchten Pharmawirkstoff selbst in trüben Bakterienbrühen unter Hunderten verschiedener Substanzen.

Als Testreaktion verwendete er den Abbau einer kurzen Aminosäurekette durch das Proteasom. Wie eine Recyclinganlage zerlegt dieses lebenswichtige Zelleiweiß überflüssige Proteine in kleine Stücke. Um die Reaktion verfolgen zu können, baute er in die Aminosäurekette ein besonderes Kohlenstoffatom ein: Weil es ein Neutron mehr besitzt als normaler Kohlenstoff, können die Wissenschaftler an seinem Kernmagnetresonanzsignal ablesen, ob die Kette gespalten wurde. Verschiebt sich das Signal dieses C-13-Kohlenstoffatoms, ist das Proteasom aktiv und zerlegt die Aminosäurekette. Verändert es sich dagegen nicht, so war eine Substanz in der Lösung, die die Arbeit des Proteasom unterbunden hat.

Krebszellen ersticken im Müll

Genau solche Substanzen sucht die Pharmaindustrie, um sie unter anderem gegen Krebs einzusetzen. Denn blockiert man das Proteasom, so ersticken die schnell wachsenden Krebszellen an ihrem eigenen Müll. Das erste Medikament dieser Art erzielt bereits einen Jahresumsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar. Nun suchen die Wissenschaftler nach weiteren, nebenwirkungsärmeren Wirkstoffen.

Ein potenzieller Kandidat war Vorstudien zufolge ein Giftstoff, den das Bakterium *Photorhabdus luminescens* produziert. Er ist es, der die Larven des Gartenlaubkäfers tötet. Wie die

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de/presse			
Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	Pressereferent	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de

Forscherguppe mit ihrer neuen Methode herausfinden, lebt das Bakterium zunächst inaktiv im Darm des Fadenwurms. Bei der Eiablage infiziert der Wurm die Larve. Der plötzliche Wechsel der Umgebung veranlasst das Bakterium zur Giftproduktion. Ist die Larve tot, stellt das Bakterium die Giftproduktion wieder ein. Nun schlüpfen die bis dahin in der Eihülle geschützten Fadenwürmer. Beim Fressen der Larve nehmen sie das inaktive Bakterium in ihren Darm auf, und der Kreislauf kann von vorne beginnen.

Anders als herkömmliche Tests funktioniert die neu entwickelte Messmethode auch in stark gefärbten Lösungen und in Anwesenheit Hunderte anderer Substanzen. So gelang es der Arbeitsgruppe am Lehrstuhl für Biochemie, das bis dahin unbekannt Gift direkt aus der Bakterienbrühe zu isolieren: Es handelte sich um zwei strukturell sehr ähnliche Verbindungen, Cepafungin I und Glidobactin A. Letzteres galt bis dahin als der stärkste bekannte Proteasomblocker. Cepafungin war trotz seiner Ähnlichkeit noch nie auf seine Eignung als solcher getestet worden. Die Tests der Forschergruppe zeigten nun, dass Cepafungin I tatsächlich ein starker Proteasomhemmer ist. In seiner Wirkung übertrifft es sogar den bisherigen Rekordhalter.

Produktion durch Bakterien

Die Herstellung komplizierter pharmazeutischer Naturstoffe mit Hilfe von Bakterien gilt als Königsweg der Pharmaproduktion. Doch leider gibt es einen Haken: Wie im Falle des Bakteriums *Photobacterium luminescens* werden die gesuchten Naturstoffe meist nur in einer bestimmten Phase des bakteriellen Lebenszyklus in nennenswerten Mengen produziert. Die neue Methode bringt auch hier einen entscheidenden Vorteil: „Ein Messdurchgang dauert etwa 15 Minuten, pro Tag können wir also knapp 100 Proben vermessen“, sagt Martin Stein. „Damit können wir sehr schnell herausfinden, unter welchen Bedingungen das Bakterium mit der Herstellung des Wirkstoffs beginnt“.

In der Natur scheint es dieses Wirkprinzip an vielen Stellen zu geben: Auch andere Bakterien, wie etwa der Pflanzenschädling *Pseudomonas syringae*, bauen auf die tödliche Wirkung eines Proteasomhemmers. Befällt das Bakterium eine Bohnenpflanze, so färben sich die Blätter braun und sterben ab. Dahinter steckt der Wirkstoff Syringolin A. Er besitzt ein den Wirkstoffen Cepafungin I und Glidobactin A sehr ähnliches Grundgerüst. Er hemmt das Proteasom der Pflanzenzelle und blockiert damit die Abwehr der Pflanze gegen den Schädling.

„Wir haben aus diesen Untersuchungen eine wichtige Erkenntnis gewonnen“, sagt Prof. Michael Groll, der Leiter der Arbeitsgruppe. „Die Natur hat das Grundgerüst dieser Stoffe bereits auf den Einsatz gegen das Proteasom optimiert. Das funktioniert in der Pflanze wie im Insekt und auch bei uns Menschen. Bauen wir unsere Suche nach Wirkstoffen auf diesen Naturstoffen auf, können wir wertvolle Zeit bei der Medikamentenentwicklung sparen.“

Originalpublikation:

One-shot NMR analysis of microbial secretions identifies highly potent proteasome inhibitor; Martin L. Stein, Philipp Beck, Markus Kaiser, Robert Dudler, Christian F. W. Becker and Michael Groll, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), Vol. 109, 45, 18367-71
DOI: 10.1073/pnas.1211423109 – <http://www.pnas.org/content/109/45/18367>

Kontakt:

Prof. Dr. Michael Groll
Technische Universität München
Lehrstuhl für Biochemie
Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching
Tel.: +49 89 289 13361
Fax: +49 89 289 13363
E-Mail: michael.groll@ch.tum.de
Internet: <http://www.biochemie.ch.tum.de/>

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 480 Professorinnen und Professoren, 9.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und 32.000 Studierenden eine der führenden technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 und 2012 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. In nationalen und internationalen Vergleichsstudien rangiert die TUM jeweils unter den besten Universitäten Deutschlands. Die TUM ist dem Leitbild einer forschungsstarken, unternehmerischen Universität verpflichtet. Weltweit ist die TUM mit einem Forschungscampus in Singapur sowie Niederlassungen in Peking (China), Brüssel (Belgien), Kairo (Ägypten) und Sao Paulo (Brasilien) vertreten. www.tum.de

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de/presse

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	Pressereferent	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de