

Krebswirkstoff aus der Natur

Struktur und neuartiger Wirkmechanismus

Wenn Buschbohnen krankhaft-braune Flecken bekommen, stecken *Pseudomonas*-Bakterien dahinter. Bei ihrem Angriff auf die Pflanze sondern die schädlichen Mikroben einen Stoff ab, der die Abwehr der Pflanze durcheinander bringt – und sich in Zukunft als segensreich für den Menschen erweisen könnte. Denn die Substanz hemmt auch das Wachstum von Krebszellen. Wissenschaftlern um Prof. Dr. Michael Groll an der Technischen Universität München (TUM) hat zusammen mit einem Team von Forschern der Max-Planck-Institute in Martinsried und Dortmund sowie aus der Schweiz, Großbritannien und den USA die Struktur und den neuartigen Wirkmechanismus des Bakterienstoffs aufgeklärt.

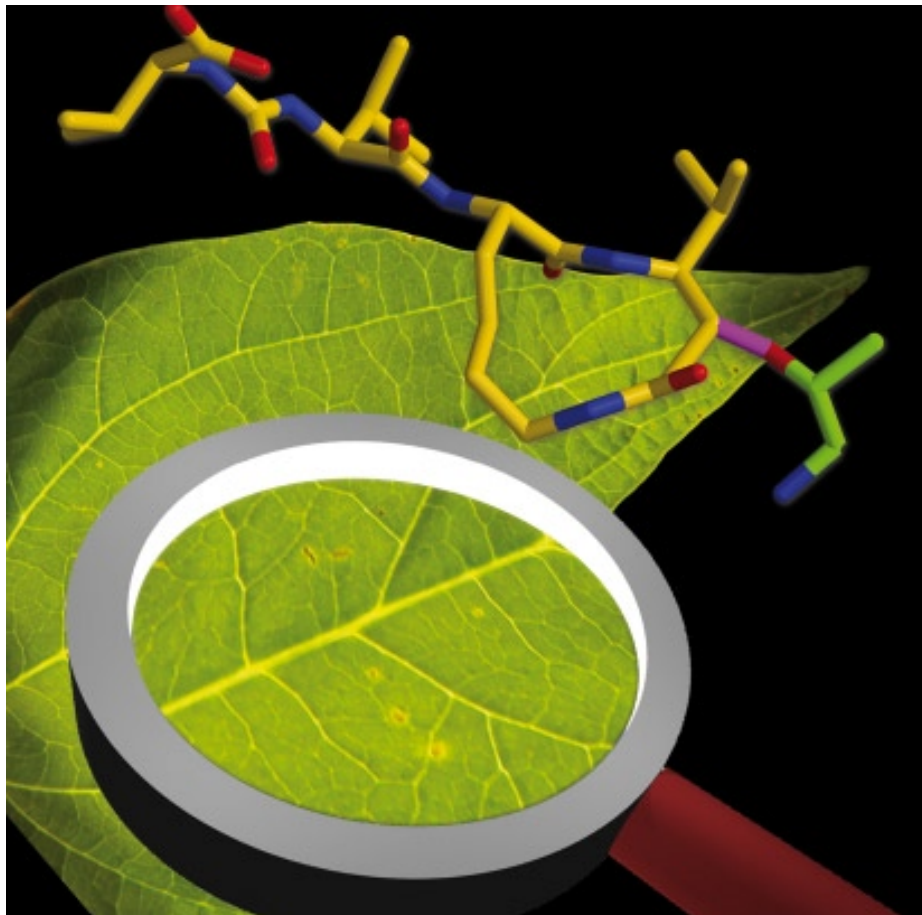
Wie Pflanzen sich wehren

Bakterien haben es nicht leicht, Pflanzen zu befallen, denn deren wächserne Oberfläche und Zellwände stellen für die Mikroben schwer zu überwindende Hürden dar. Gelingt der Durchbruch trotzdem, beginnt die Pflanze in vielen Fällen, sich aktiv zu wehren: Sie produziert ein ganzes Arsenal spezieller Eiweiße, die die biochemische Abwehr gegen das Pathogen in Gang setzen. Damit diese Abwehr funktioniert, müssen Proteine, die die Abwehr unterdrücken, abgebaut werden. Dies übernehmen die zellulären Entsorgungsstationen, die sog. Proteasomen. Sie zerlegen zum Abbau bestimmte Eiweiße wieder in ihre Bausteine.

Doch die biochemischen Verteidigungslinien der Pflanzen sind nicht unüberwindbar: Bakterien der Art *Pseudomonas syringae* pathovar *syringae* – kurz Pss – sondern einen kleinen, aber höchst effektiven Eiweißring namens Syringolin A ab. Der stiftet in den Blattzellen der unfreiwilligen Pss-Wirtin, der Buschbohne, Verwirrung und führt so den Angriff der Pss-Bakterien zum Erfolg.

Eiweißring blockiert Proteasomen

Dieser Eiweißring in den Blättern der Buschbohne bewirkt Folgendes: Syringolin A blockiert in den Blättern die Proteasomen der Buschbohne, indem es sich in einer ungewöhnlich festen chemischen Bindung an sie kettet. Das führt zu einem wahren Proteinstau in den Buschbohnenblättern, und in der Folge gerät die pflanzliche Abwehr dadurch aus den Fugen.



Wenn Pss-Bakterien Buschbohnenblätter befallen (braune Punkte unter der Lupe), geben sie das Molekül Syringolin A ab (bunte Struktur). Syringolin A und ähnliche Moleküle besitzen Potential als Krebswirkstoffe, wie erste Experimente gezeigt haben.

Außerdem konnte die Struktur des Syringolins aufgeklärt werden. Dies hatte zur Folge, dass eine ganze Eiweißfamilie in anderen Mikroorganismen gefunden wurde, die ähnlich wie Syringolin A funktioniert.

Mögliche Anwendungen

Diese Erkenntnisse sind nicht nur bedeutsam, um etwa Schutzmittel für die Buschbohne zu entwickeln. Syringolin A & Co. könnten sich in Zukunft auch für die Krebsbekämpfung eignen. Denn auch menschliche Tumorzellen produzieren sehr viele Proteine und sind daher von gut funktionierenden Proteasomen abhängig. Ein synthetischer Proteasom-Hemmstoff ist bereits seit einigen Jahren als Therapeutikum erhältlich. Möglicherweise könnte er Unterstützung durch den Naturstoff Syringolin A erhalten, der in ersten Experimenten mit kultivierten Krebszellen bereits wachstumshemmende Wirkung zeigte.

Möglicherweise steckt sogar noch weiteres Potential in Syringolin A & Co: Fänden sich geeignete Vertreter ihrer Klasse, wäre deren Einsatz auch gegen bakterielle Krankheitserreger denkbar, die Mensch oder Pflanze plagen. Die Grundlage für die Entdeckung und Erforschung dieser neuartigen Naturstoffe ist jedenfalls gelegt.

Literatur

[1] Groll, M. et. al.: Nature, 452, 755–758 (2008)

► KONTAKT

Prof. Dr. Michael Groll
 Department Chemie
 Technische Universität München
 Garching
 Tel.: 089/289-13361
 Fax: 089/289-13363
 michael.groll@ch.tum.de
 www.tum.de