

Wirkstoffe aus Mikroorganismen – Antibiotika – sind ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen Medizin. Die Entwicklung von Resistenzen zwingt allerdings dazu, nach immer neuen Mikroorganismen mit antibiotischen Eigenschaften in immer außergewöhnlicheren Lebensräumen – darunter auch im ewigen Eis – zu suchen. Bilden polare Eisbakterien neue und andere Stoffe, die sie von den bereits gut untersuchten terrestrischen Bakterien unterscheiden und die vielleicht sogar praktisch nutzbar sind? Lassen sich Wirkstoffe für die Anwendung in Medizin und Forschung aus diesem Kühltank der Natur gewinnen? Mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) konnte eine Arbeitsgruppe am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen diesen Fragen gemeinsam mit dem Alfred Wegener-Institut in Bremerhaven nachgehen.

Wirkstoffe aus dem Kühltank der Natur

Meereisbakterien als Arzneimittel-Reservoir

Hartmut Laatsch

Die Polargebiete zählt man mit Recht zu den lebensfeindlichsten Regionen der Erde. Im Winter sinkt die Temperatur an der Oberfläche unter minus 50 Grad Celsius und eisige Orkane toben über

die Weiten. Abseits der offenen See begegnet man nicht einmal mehr Pinguinen oder Eisbären – höchstens noch Polarforschern. In den Packeisregionen, in denen die Eisdecke auf dem Wasser

schwimmt und nur wenige Meter dick ist, ändert sich diese Situation jedoch dramatisch, wenn auch unsichtbar für den Beobachter. Dies hängt mit den besonderen Eigenschaften von Salzwasser zusammen: Wenn Süßwasser gefriert, entsteht eine homogene porrenfreie Eisschicht. In Salzwasser fallen dagegen zuerst Eiskristalle aus reinem Süßwasser aus, und der Salzgehalt im verbleibenden flüssigen Anteil steigt, wodurch dessen Gefrierpunkt sinkt. Der Eisbrei verdichtet sich schließlich zu einer schwammartigen Struktur, deren Kanäle mit Salzwasser



gefüllt und nach unten zum Meer hin offen sind (Abbildung 1). Die konzentrierte und schwere Lösung mit bis zu 14 Prozent Salzgehalt läuft langsam aus und wird durch die Wellenbewegung durch frisches Meerwasser ersetzt. Geschmolzenes Packeis erreicht deshalb nur einen Salzgehalt von unter einem Prozent, während polares Meerwasser eine Salinität von etwa 3,4 Prozent hat.

Die Solekanäle des polaren Packeises bilden einen Lebensraum besonderer Art. Trotz der lebensfeindlichen Bedingungen an der Oberfläche herrschen im Inneren recht ausgeglichene Temperaturen, die zwischen minus 14 im Kern und >0 Grad Celsius an der Eis-Unterseite pendeln. Entgegen jeder Erwartung dringt das spärliche Sonnenlicht mehrere Meter tief in das Eis ein und erhält eine üppige Algenvegetation am Leben, die jede Algenblüte des offenen Meeres übertrumpft: Während man dort nur maximal 50

Milligramm Chlorophyll pro Kubikmeter Wasser findet, sind es im Polareis bis zu 2.000 Milligramm pro Kubikmeter, die die Eis-Bohrkerne lebhaft gelb bis tiefgrün färben¹. Auf den Algen siedeln sich wiederum Bakterien an, und trotz extremer Bedingungen bilden sich im Eis schließlich arten- und individuenreiche Lebensgemeinschaften aus, in denen auf engstem Raum auch höher organisierte Vielzeller wie Fadenwürmer (Nematoden), Rädertierchen (Rotatorien) und selbst kleine Nacktschnecken zusammenleben.

Aufgrund der räumlichen Enge und der hohen Individuendichte herrscht jedoch ein starker Konkurrenzdruck, der spezifische Schutz- und Abwehrstrategien von den Organismen erwarten lässt, um sich durchzusetzen und zu behaupten. Niedrige Raten der

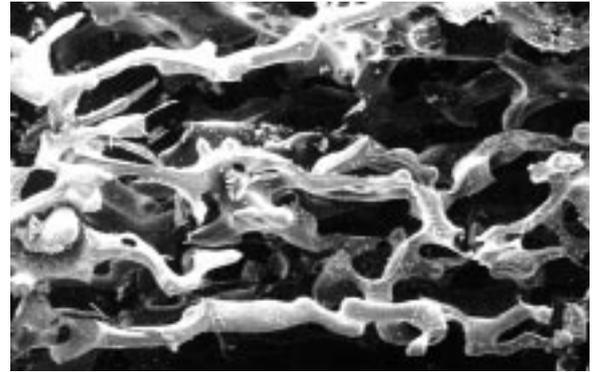


Abbildung 1:
Kunstharzaustrag von
Meereis unter dem
Rasterelektronen-
mikroskop

Aus Spektrum der
Wissenschaft 1991 (2),
Seiten 48 bis 57

Abweidung durch höhere Organismen deuten darauf hin, dass sich Meereisbakterien Standortvorteile verschaffen können, die chemischer Natur sein könnten. Wir sind zwar noch weit davon entfernt, die Grammatik dieser chemischen Kommunikation zu verstehen, sehr wohl aber in der Lage, einige Vokabeln dieser Sprache zu entschlüsseln, also die

¹ M. Spindler, G. S. Dieckmann, Das Meereis als Lebensraum, Spektrum der Wissenschaft 1991 (2) 48-57; Abdruck mit freundlicher Genehmigung aus J. Weissenberger, G. Dieckmann, R. Gradinger, M. Sindler, Limnology and Oceanography 37 (1992) 179-183, Abb.3



chemische Struktur der Verbindungen aufzuklären. Dabei ist die Neugier nicht nur grundsätzlicher Natur: Zahlreiche Stoffe des chemischen Kommunikationssystems von Mikroorganismen können Nahrungskonkurrenten vertreiben oder andere Mikroorganismen sogar abtöten: Wir bezeichnen und nutzen sie dann als Antibiotika, wenn wir auch ihre wahre Bedeutung meist noch nicht kennen.



Abbildung 2: Eisbohrungen in der Antarktis. Im Hintergrund das Forschungsschiff Polarstern

Uns hat nun interessiert, ob polare Eisbakterien neue und andere Stoffe bilden, die sie von den bereits gut untersuchten terrestrischen Bakterien unterscheiden und die vielleicht sogar praktisch nutzbar sind. Lassen sich Wirkstoffe für die Anwendung in Medizin und Forschung aus diesem Kühlschrank der Natur gewinnen? Mit Förderung des BMBF konnte unsere Arbeitsgruppe am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen dieser Frage gemeinsam mit der Mikrobiologin Elisabeth Helm-

ke vom Alfred Wegener-Institut in Bremerhaven nachgehen.

Die meisten Meereisbakterien haben ein Wachstumsoptimum zwischen minus fünf und plus fünf Grad Celsius, viele sterben sogar oberhalb von 15 Grad Celsius ab. Sie überleben nur bei tiefen Temperaturen, sind also obligat psychrophil, und ihr Transport von den Fundorten zu den Laboratorien muss über eine Kühlkette erfolgen. Überraschungen brachten die genauen taxonomischen Untersuchungen der Ausbeuten von Sammelfahrten in den Arktischen und Antarktischen Ozean im Heimatlabor: Zur Abschätzung der genetischen Vielfalt der Meereisbakteriengemeinschaften hat Elisabeth Helmke zwei kultivierungsunabhängige Methoden eingesetzt: die Klonierung und die Fluoreszenz *in situ*-Hybridisierung (FISH). Entgegen vielen anderen Untersuchungen mit marinem Probenmaterial, zum Beispiel aus der Wassersäule, fand sie eine gute Übereinstimmung zwischen Sequenzdaten von Klonen und kultivierbaren Bakterien, die wir auf den sehr hohen Prozentsatz (deutlich über zehn Prozent) kultivierbarer Bakterien im Meereis zurückführen.

Die mit Hilfe der FISH-Technik untersuchten Meereiskernabschnitte zeigten in Abhängigkeit von der Eiskerntiefe deutlich unterschiedlich zusammengesetzte Bakteriengemeinschaften. Im oberen Bereich, mit seinen über den Jahresverlauf extrem schwankenden Temperaturbedingungen, dominierten Bakterien der Cytophaga-Flavobakteriengruppe, während im unteren Eisschollenbereich, mit über den Jahresverlauf eher moderaten Temperaturen, insbesondere γ -Proteobakterien gefunden wurden. In den Schmelztümpeln an der Oberfläche herrschten β -Proteobakterien vor. Mit den Ar-

chaebakteriensonden wurden keine Hybridisierungen erhalten. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass für einen extremen Standort eine außergewöhnlich hohe Diversität im Meereis existiert.

Der Vergleich der Bandenmuster der antarktischen und arktischen Stämme auf der Basis der ribosomalen DNA (16S rDNA-Daten) zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Meereisgemeinschaften der beiden Polarmeere. Nur in wenigen Clustern wurden Vertreter beider Polarmeere gefunden. In der Regel bildeten die Vertreter einer Polarregion eigene abgeschlossene Cluster. Die Untersuchungen zeigen weiterhin, dass die arktischen Meereisgemeinschaften diverser sind. Bei einem hohen Prozentsatz der Stämme handelt es sich zumindest um neue Spezies. Da die Ähnlichkeit im Vergleich zu bisher bekannten Stämmen häufig deutlich unter 97 Prozent liegt, gehören viele der Stämme wahrscheinlich sogar neuen Gattungen an². Die chemische Bewertung der Bakterienisolate erfolgte in einem Screening in Göttingen. Wir haben dazu 1-l-Kulturen mit Lösungsmitteln extrahiert und die stark aufkonzentrierten Extrakte im Agar-Diffusionstest auf ihre Aktivität oder chromatographisch (Abbildung 3) auf ihre Zusammensetzung überprüft. Überraschenderweise fanden sich bei den Extrakten der antarktischen Stämme nur geringe Aktivitäten gegenüber Algen und Hefen. Während bakterizide Wirkungen sich als sehr gleichförmig erwiesen, waren die Effekte gegenüber Nematoden und Salinenkrebsen unregelmäßig und zum Teil sehr hoch. Bei einer auffallend hohen Anzahl der Stämme (20 Prozent), insbesondere auch bei Vertretern neuer Bakterientypen, zeigte sich darüber hinaus eine zell-abtötende (zytotoxische)

² Elisabeth Helmke im gemeinsamen Abschlussbericht zum Projekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) (2001): »Produktion biologisch aktiver Sekundärmetabolite durch marine Pilze und Meereisbakterien in Abhängigkeit von ihrer Biodiversität und Kultivierung«

Wirkung und bei zehn Prozent sogar eine differenzierte zytotoxische Aktivität. Im Unterschied zu den antarktischen Bakterien wirken die Extrakte aus arktischen Bakterien häufig gegen Algen und Pilze (algizide und fungizide Eigenschaften), wobei diese Effekte keiner spezifischen Bakteriengruppe zuzuordnen sind. Insbesondere die Algenhemmung ist bei einigen arktischen Stämmen sehr ausgeprägt.

Die für die chemische Untersuchung ausgewählter Stämme erforderliche Massenkultur war zwar ein Geduldsspiel, aber nicht schwieriger als die Anzucht terrestrischer Bakterien. Nach vier bis sechs Wochen im Kühlraum konnten die Kulturen »geerntet« und in einer üblichen Folge von Arbeitsschritten zu Reinsubstanzen getrennt werden. Zum Schluss blieben winzige Substanzmengen übrig, im Durchschnitt in Ausbeuten von 0,2 Milligramm pro Liter, selten mehr als ein Milligramm

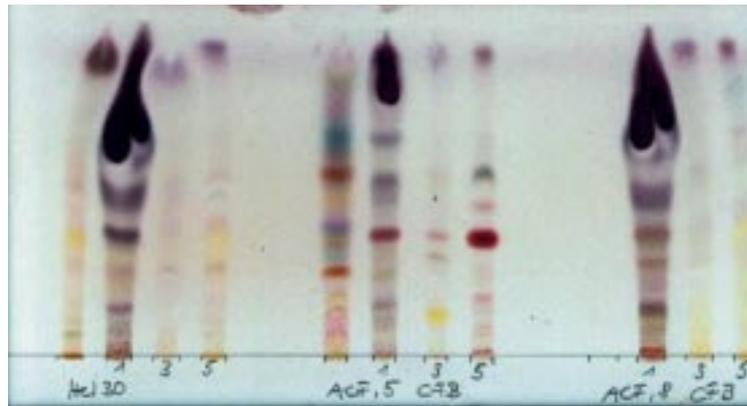
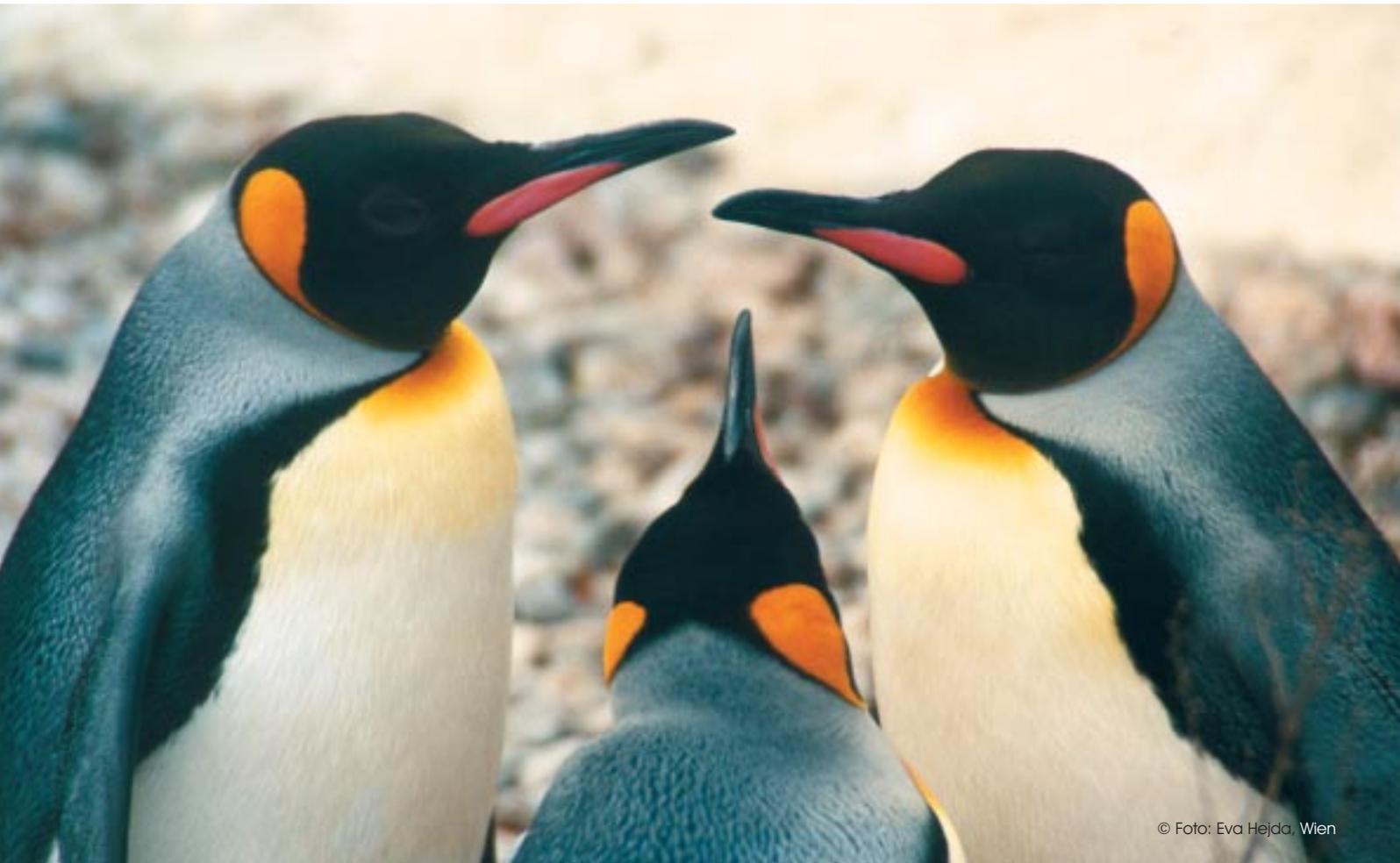


Abbildung 3: Dünnschicht-Chromatogramm verschiedener Bakterienextrakte im chemischen Screening

Abbildung: Hartmut Laatsch

pro Liter. Derzeit kennen wir mehr als 30.000 Naturstoffe aus Mikroorganismen. Es war daher davon auszugehen – und hat sich später auch bestätigt –, dass viele der isolierten Verbindungen bereits in der Literatur bekannt waren. Zum Aussieben – der Dereplikation – dieser bekannten Substanzen bedienen wir uns der Rasterfahndung, die auch bei der Polizei üblich ist: Bestimmte, leicht messbare Eigenschaften werden per Com-

puter mit unserer eigens für diesen Zweck aufgebauten Datensammlung verglichen, wobei gewöhnlich schnell eine Eingrenzung auf wenige Hits möglich ist. Was nicht in den Datensammlungen gefunden wird, ist wahrscheinlich neu und daher interessant und wird in einer Kombination von Massenspektren und NMR-Techniken untersucht. Trotz der winzigen Menge lässt sich auf diese Weise die chemische Struktur der



Proben aufklären. Meist ist sogar genügend Substanz vorhanden, um die biologische Aktivität zu bestimmen, beispielsweise die Zytotoxizität gegen Krebs-Zelllinien oder die antibiotische Wirkung gegen Mikroorganismen.

Nach langjährigen Erfahrungen mit den hochkomplexen Strukturen aus Streptomyceten hat uns das verhältnismäßig einfache Vokabular der Meereisbakterien doch überrascht. Fast alle Verbindungen leiten sich aus dem Aminosäure-Stoffwechsel ab und sind zum Beispiel Diketopiperazine, gegen Algen wirksame einfache Amide oder antibiotische Indolderivate. Gelegentlich beobachteten wir jedoch auch Glanzleistungen der Natur, die in dieser Form bisher unbekannt waren. *Salegentibacter* sp. T436 beispielsweise produ-

zierte eine Mischung aus mehr als 20 Nitro-, Dinitro- und Trinitroverbindungen, darunter auch solche, wie sie bisher nie in der Natur gefunden wurden: Einige davon enthalten neben den Nitrogruppen noch Chlor, andere dürften sich sogar als Sprengstoff eignen, wie beispielsweise das Nitrostyrol, das eine große Ähnlichkeit mit der im Ersten Weltkrieg in Granaten verschossenen Pikrinsäure aufweist. Das Pyrroloindol ist offenbar in einer ungewöhnlichen kationischen Cyclisierung von Acetyltryptamin entstanden, und die einfache Schwefelverbindung wird leicht als Ursprung des bei Fäulnisprozessen entstehenden Dimethylsulfids erkannt, eines der Geruchsstoffe von Harzer Käse. S-Triazin schließlich hat als heteroanaloges Benzol viel Auf-

merksamkeit bei Theoretikern gefunden, wurde jedoch zuvor nie als Naturstoff beobachtet.

An Kälte gewöhnte Bakterien aus den Polargebieten haben – ähnlich wie ihre terrestrischen Verwandten – spezielle metabolische Fähigkeiten, die sich in erstaunlichen Resultaten äußern. Ob sie typisch für ihren Lebensraum sind, bedarf sicher weiterer Untersuchungen, bei denen wir noch manche Überraschung erwarten. Am meisten gewundert hat uns allerdings der Befund, dass wir »Chemische Keulen« in Form hochwirksamer Antibiotika oder Zytostatika bisher nicht gefunden haben. Die Meereisbakterien setzen in ihrem begrenzten Lebensraum eher auf Kommunikation als auf Konfrontation. Ist die Natur auch hier unser Lehrmeister? ◀

Abbildung 4:
Polarforscher bei
der Entnahme von
Eis-Bohrkernen



■ Drugs from micro-organisms – antibiotics – are an essential part of our modern medicine. The development of resistance, however, is forcing us to search steadily for new micro-organisms with antibiotic properties, even in very exotic habitats. Are these compounds to be found only in tropical rain forests and warm oceans? Scientists at the Institute of Organic and Biomolecular Chemistry of the University of Göttingen have been screening the shelf ice of the Polar regions. One result of their investigations is that the polar ice bacteria found there are for the most part living together in peaceful co-existence. Aggressive toxins or active antibiotics are rare hits in this exciting and challenging search. ■

Abbildung 2 und 4:
Dank an Dr. Elisabeth Helmke vom Alfred Wegener-Institut Bremerhaven.



Prof. Dr. Hartmut Laatsch, Jahrgang 1946, studierte Chemie in Göttingen und wurde 1973 mit einer Arbeit über mechanistische Untersuchungen an Chinonen promoviert. Nach der Habilitation 1981 arbeitete er zwei Jahre in Aberdeen (Großbritannien). Anschließend baute er in Göttingen eine Arbeitsgruppe auf, die sich vorwiegend mit der Naturstoffchemie und verwandten Fragestellungen über Chinonsynthesen, Photochromie, Elektrochemie sowie seltenen Aminosäuren befasst. Die Untersuchung von Meeresbakterien ist heute Forschungsschwerpunkt seiner international zusammengesetzten Forschergruppe. Hartmut Laatsch ist seit 1986 Professor am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie. Er war Gastprofessor in Clausthal, Wien (Österreich) und Qingdao (China) und unterhält zahlreiche wissenschaftliche Kooperationen im In- und Ausland.

Für Menschen in Not ist uns kein Weg zu weit.



Sudan, © Sven Torfinn

ÄRZTE OHNE GRENZEN hilft dort, wo die Menschen keinen Zugang zu medizinischer Versorgung haben – ungeachtet ihrer Hautfarbe, Religion oder politischen Überzeugung. In Krisen- und Katastrophengebieten in derzeit rund 70 Ländern.



MEDECINS SANS FRONTIERES
ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.

1110 4613

Bitte schicken Sie mir unverbindlich

- allgemeine Informationen über ÄRZTE OHNE GRENZEN
- Informationen für einen Projekteinsatz
- Informationen zur Fördermitgliedschaft
- die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.
Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin
www.aerzte-ohne-grenzen.de

Spendenkonto 97 0 97
Sparkasse Bonn • BLZ 380 500 00



Kirchberg-Klinik **Bad Lauterberg**

Fachklinik für Kardiologie und Innere Medizin
Akut- und Rehabilitationsklinik
Health Promoting Hospital (WHO)

Wir sind eine moderne Rehabilitationsklinik mit integrierter Akutabteilung und den Schwerpunkten Kardiologie, Innere Medizin und physikalische Therapie. Wir verfügen über alle gängigen internistischen Diagnoseverfahren eines Akutkrankenhauses einschließlich Röntgen, (FD-)Sonographie, Endoskopie, FD-, Stress- und transösophagealer Echokardiographie, RHK, Ergospirometrie, Schlafapnoescreening, SM/ICD-Kontrolle und Programmierung. Unsere konstant hohe Belegung unterstreicht das hohe Vertrauen, das uns Zuweiser, Kostenträger und Patienten entgegen bringen. Zur Unterstützung für die expandierenden Aufgaben unseres ärztlichen Teams suchen wir:

**Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin
als
Oberärztin/Oberarzt**

Wir bieten: angenehme Arbeitsatmosphäre in einem motivierten, kollegialen Team (Stellenplan 1-3-8), moderne Infrastruktur, großzügige Unterstützung von Fort- und Weiterbildung, attraktives Gehalt bei unbefristeter Anstellung sowie die Gelegenheit, die Entwicklung eines erfolgreichen, zukunftsorientierten Unternehmens mitzugestalten.

Wir wünschen uns: Engagement, Eigeninitiative, Erfahrungen in Rehabilitation oder Funktionsdiagnostik und die Fähigkeit, im Team Führungsaufgaben wahrzunehmen. Vorteilhaft wäre auch eine Zusatzqualifikation aus dem Bereich von Kardiologie, Rehabilitationswesen oder Physikalischer Therapie.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage unter www.kirchbergklinik.de

Ihre Bewerbung richten Sie bitte an:
Chefarzt Dr. med. Ernst Knoglinger,
Kirchberg 7-11, 37431 Bad Lauterberg,
Tel.-Durchwahl: 05524/859253.



Erstatten Sie doch

Anzeige!

- Ihre eigene -

Wo?
- Bei uns!

ALPHA

Informationsgesellschaft mbH
Finkenstraße 10 - 68623 Lampartheim
Telefon: 06206 939 220 - Telefax: 939 232
e-Mail: info@alphawerbung.de