

Mikroorganismen sind wie winzige Fabriken. Sie können genetisch so verändert werden, dass sie einen gewünschten Stoff in ihren Zellen bilden. Um die Produktion zu vereinfachen, haben Forschende ein Verfahren entwickelt, das künftig ganz ohne lebende Zellen auskommt. Mit ihm lassen sich zum Beispiel Peptide in kürzester Zeit aus deren DNA-Bauplan herstellen.



KEIMFREI

TEXT: TILL HEIN

FOTO: KATRIN BINNER

37

Moleküle mit Autos zu vergleichen scheint ein wenig gewagt. Was ihre Herstellung betrifft, gibt es jedoch durchaus Ähnlichkeiten: Manche von ihnen werden in einer Zelle tatsächlich wie am Fließband produziert.

Helge Bode und Tobias Erb vom Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg wollen diese molekularen Fertigungsstraßen so umbauen, dass sie damit neue Antibiotika herstellen können, die für den Kampf gegen resistente Krankheitserreger dringend gebraucht werden.

Selbst eine gewöhnliche Mittelohrentzündung kann heute wieder tödlich enden, denn viele Bakterien, die solche Entzündungen auslösen, sind inzwischen resistent gegen Antibiotika. Und die Resistenzen nehmen zu: Schon ab 2050 könnten jährlich bis zu zehn Millionen Menschen an multiresistenten Keimen sterben, prognostizieren Fachleute der Weltgesundheitsorganisation WHO. Es gibt also großen Bedarf an neuen Antibiotika. Immer mehr Krankheitserreger werden gegen bewährte Wirkstoffe immun, da diese oft sorglos eingesetzt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die Entwicklung neuer Antibiotika zwar nicht länger dauert und auch nicht aufwendiger ist als die anderer Wirkstoffe, aber für die Pharmaindustrie weniger lukrativ.



FOTO: KATRIN BINNER

Candice Jones leitet MaxGenesys am Marburger Max-Planck-Institut. In der Einrichtung können in großen Mengen DNA und Proteine für unterschiedliche Aufgaben konzipiert und getestet werden.

Helge Bode und Tobias Erb suchen daher nach einem neuen Weg, Antibiotika und andere medizinische Wirkstoffe herzustellen. Ausgangspunkt sind die Stoffe, die Mikroorganismen selbst herstellen. Bakterien etwa produzieren in ihren Zellen eine Fülle von Substanzen, die lebenswichtige Aufgaben im Stoffwechsel, in der Kommunikation mit anderen Zellen oder in der Abwehr von Konkurrenten übernehmen. Viele dieser Stoffe sind sogenannte Peptide, die wie Proteine aus Aminosäureketten bestehen, aber viel kürzer sind. Ihre Vielseitigkeit prädestiniert sie zum Einsatz in Medizin und Industrie. Peptide sind zum Beispiel die Basis für das Antibiotikum Penicillin, das Krebsmedikament Romidepsin oder das Immunsuppressivum Ciclosporin. Etwa 60 Prozent aller Therapeutika, die heute in der Humanmedizin eingesetzt werden, beruhen auf Biomolekülen, die von Bakterien und Pilzen hergestellt werden.

Aus dem riesigen Reservoir natürlich vorkommender Peptide wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Marburg schöpfen, sie für neue Aufgaben ertüchtigen, aber auch, von der Natur inspiriert, völlig neue Peptide entwickeln. „Anders als bei Molekülen, die ohne natürliches Vorbild im Labor produziert werden, können wir bei Peptiden aus der Natur davon ausgehen, dass sie eine bestimmte Funktion oder Wirkung besitzen. Andernfalls hätte die Evolution sie längst aussortiert“, erklärt Helge Bode, Direktor am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie. Für ihn und Tobias Erb, ebenfalls Direktor am Marburger Institut, bilden Peptide aus Bakterien und Pilzen deshalb ein nahezu unerschöpfliches Reservoir für neue Wirkstoffe. „Bakterien und andere Mikroben waren auf der Erde zwei Milliarden Jahre lang unter sich, bis die ersten Zellen mit Kern entstanden. Sie hatten also genügend Zeit, neue Moleküle für unterschiedlichste Zwecke hervorzubringen“, sagt Tobias Erb.

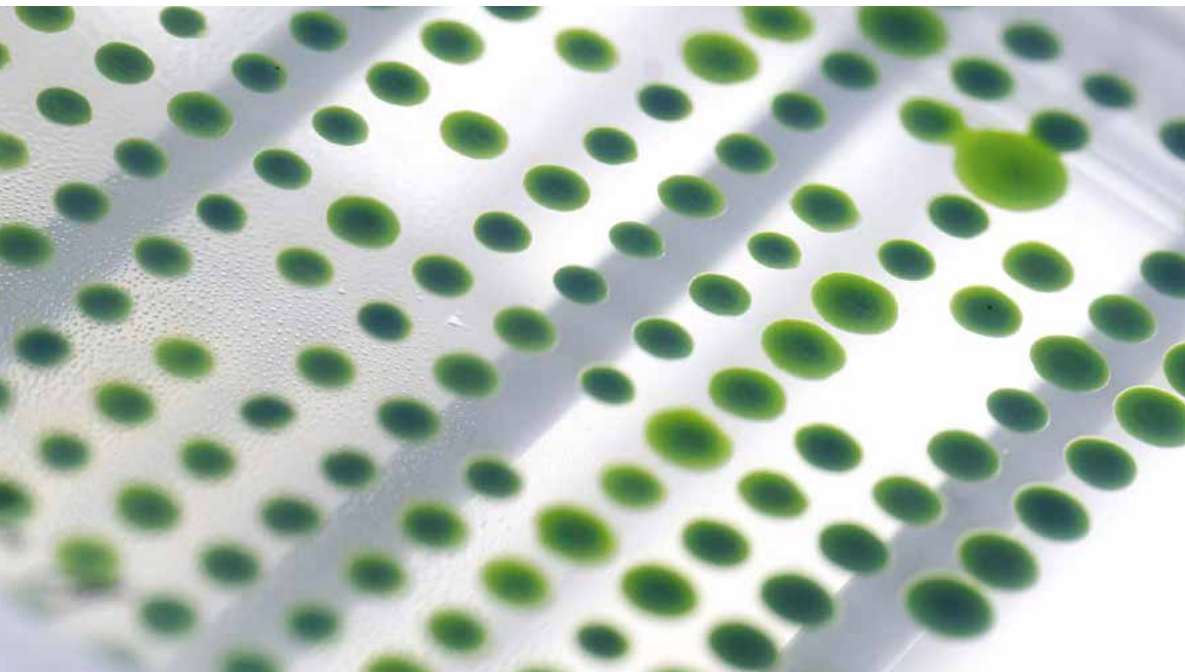
Besser als die Natur

Nicht immer hat die Evolution dabei jedoch die optimale Lösung gefunden, oder sie musste mehreren Anforderungen gerecht werden und deshalb Abstriche bei der Wirksamkeit eines Peptids machen. Die beiden Direktoren am Marburger Max-Planck-Institut wollen deshalb einerseits bereits bekannte Peptide optimieren. Für den medizinischen Einsatz bei Menschen müssen sie zum Beispiel nicht nur gut wirksam sein, sondern sich auch schnell und gleichmäßig im Körper verteilen, dort lange verfügbar bleiben und gut verträglich sein. Andererseits designen sie auch völlig neue Moleküle. Denn bei aller Vielfalt der von Mikroorganismen produzierten Peptide gibt es noch unzählige Moleküle, die die Natur bis heute nicht erfunden hat – und vielleicht auch niemals erfinden wird. „Die Evolution ist nämlich eher konservativ“, sagt Erb. „Sie setzt meist auf Altbewährtes, und nur selten entsteht etwas komplett Neues.“

„Das ist so, wie wenn ein Auto zunächst als VW beginnen und anschließend als Tesla weitergebaut würde.“

HELGE BODE

FOTO: DAVID AUSSERHOFER



Eine Mikrotiterplatte mit *Chlamydomonas reinhardtii*. Die Forschenden haben eine Testplattform entwickelt, mit der sie Tausende genetisch veränderte Algenlinien parallel erzeugen und analysieren können.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Helge Bode und Tobias sind da deutlich progressiver: Sie wollen alle Peptide aus allen theoretisch möglichen Bausteinen herstellen und dann die herausuchen, die als Medikamente oder Grundstoffe für die Industrie infrage kommen. Um Ideen für neue Peptide zu gewinnen, analysieren Bode und Erb die natürlichen Herstellungsprozesse und Funktionen der Moleküle in Bakterien und Pilzen. Die Proteine einer Zelle sowie der Großteil ihrer Peptide werden mithilfe spezialisierter molekularer Maschinen hergestellt, der Ribosomen. Die so produzierten Peptide bestehen aus 20 verschiedenen Aminosäuren mit einem bestimmten räumlichen Aufbau, den sogenannten L-Aminosäuren. Diese lassen sich auf unterschiedlichste Weise kombinieren. So gibt es bereits für Peptide mit Längen von 40 bis 50 Aminosäuren mehr mögliche Kombinationen als Atome im gesamten Sonnensystem. Wie kann man in dieser riesigen Vielfalt neue antibiotisch wirksame Peptide finden? Dazu verwendet Tobias Erb künstliche Intelligenz, die er mithilfe bekannter Peptide trainiert, um neue antimikrobielle Peptide zu finden. „Das funktioniert, wie wenn eine KI anhand von ein paar Dutzend Sherlock-Holmes-Geschichten das Schreiben von Kriminalromanen lernen würde – nur dass unsere KI mit Tausenden von Varianten trainiert wird“, so Erb.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Bakterien stellen unzählige Peptide her, mit denen sie untereinander kommunizieren, Feinde abwehren und sich in ihrer Umwelt behaupten.

Viele dieser aus kurzen Aminosäureketten aufgebauten Moleküle werden von modular aufgebauten Enzymen gebildet. Forschende können die einzelnen Module zu neuen Enzymen zusammensetzen und so Peptide kreieren, die in der Natur nicht vorkommen.

Mit einem neuen Verfahren, das gänzlich ohne lebende Zellen auskommt, wollen die Forschenden für Bakterien tödliche Antibiotika produzieren lassen.

Helge Bode dagegen interessiert sich für Peptide, die nicht in den Ribosomen produziert werden. „Sie enthalten auch andere Aminosäuren wie etwa die zu den L-Aminosäuren spiegelbildlichen D-Aminosäuren oder solche, die weiter modifiziert wurden“, erklärt Bode. Diese Peptide werden von speziellen Enzymen synthetisiert, den sogenannten nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen. Sie fungieren als Katalysatoren chemischer Reaktionen, die eine Aminosäure nach der anderen zu einem Peptid zusammenfügen. „Eine Synthetase arbeitet nach demselben Prinzip wie eine Fertigungsstraße in der Automobilindustrie“, erklärt Helge Bode. „Auswahl, Aktivierung, Verknüpfung und Modifizierungen der Bauteile findet an verschiedenen Modulen des Enzyms statt. Jedes Modul ist also wie eine einzelne Roboterstation in der Fabrik für einen bestimmten Produktionsschritt zuständig.“

Der Clou: Die Module lassen sich voneinander trennen und zu einem neuen Enzym zusammensetzen, das daraufhin ein anderes Peptid produziert. Und es können zwei Enzyme miteinander gekoppelt werden. „Wir tauschen also nicht nur einzelne Stationen aus, sondern schalten zwei Fließbänder hintereinander. Das ist so, wie wenn ein Auto zunächst als VW beginnen und anschließend als Tesla weitergebaut würde“, sagt Bode. „Außerdem können wir noch Teile von BMW, Mercedes oder Volvo einbauen.“ Was für ein Auto un-



möglich scheint, ist beim Enzym-Engineering kein Problem. Genau genommen setzen die Forschenden jedoch nicht die Enzymmodule selbst neu zusammen, sondern die Gene, die die Bauanleitung dafür tragen. Dazu schneiden sie die DNA mit einer Genschere in Teile und fügen diese in neuen Kombinationen zusammen. Die auf diese Weise produzierbare Zahl an Peptiden ist riesig: Bereits von einem aus vier Aminosäuren aufgebauten Molekül existieren über acht Milliarden Varianten. Denn die Peptide aus dem Marburger Institut können aus mehr als 300 verschiedenen Aminosäure-Bausteinen bestehen. Darunter sind nicht nur die gut 20 Aminosäuren, die in Lebewesen vorkommen, sondern zahlreiche weitere aus der Natur oder solche, die im Labor künstlich erzeugt werden. Zudem können die Peptide noch mit Zucker- oder Fettsäuremolekülen versehen und so zusätzlich mit weiteren Eigenschaften ausgestattet werden. Gemeinsam mit der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich hat Helge Bode das Start-up Myria Biosciences mit Sitz in Basel gegründet. Das drei Jahre alte Unternehmen entwickelt die Verfahren des Enzym-Engineering der nicht-ribosomalen Peptidsynthesen weiter.

Produktion ohne Zellen

40

Um die für die weitere Untersuchung eines Peptids notwendige Menge zu erzeugen, statten Forschende normalerweise Bakterien mit dem entsprechenden Gen aus. Die Zellen stellen dann neben ihren eigenen Molekülen auch das gewünschte Molekül her. Problematisch wird es für sie aber dann, wenn sie ein Antibiotikum produzieren sollen, dessen Aufgabe ja gerade ist, Bakterienzellen abzutöten. Antibiotika lassen sich deshalb in Bakterienzellen oft nur mit Tricks wie einem sehr effizienten Transport aus der Zelle oder in Form einer inaktiven Vorstufe herstellen. Tobias Erb und sein Team haben aus diesem Grund ein Produktionsverfahren entwickelt, das ganz ohne lebende Zellen auskommt. „Es handelt sich dabei um ein zellfreies Transkriptions-Translations-System, das ein Peptid innerhalb weniger Stunden aus seinem DNA-Bauplan herstellen kann. So können wir mehrere Hundert Peptide pro Tag herstellen und analysieren, und das schneller und kostengünstiger als jede andere chemische oder biologische Produktionsmethode“, erklärt Erb. Auf diese Weise können die Forschenden innerhalb kürzester Zeit neue Daten gewinnen, die sich dann mithilfe von KI analysieren lassen. Für diese Zyklen aus Herstellung, Analyse und Dateninterpretation greift das Team von Tobias Erb auf das vollautomatisierte Labor MaxGenesys zurück, das in Marburg in den letzten drei Jahren mit Mitteln der Max-Planck-Förderstiftung aufgebaut wurde.

Helge Bode und seine Gruppe entwickeln ein solches Verfahren inzwischen auch für die große Gruppe der strukturell komplexeren nicht-ribosomalen Peptide,



FOTO: DAVID AUSSERHOFER

Tobias Erb und sein Kollege Helge Bode entwickeln zusammen mit ihren Teams maßgeschneiderte Peptide für Medizin und Industrie.

die ohne Zellen innerhalb von wenigen Stunden anstelle von Tagen in den Bakterien erzeugt werden können – und dies in Mengen, die eine genaue Analyse der Stoffe erlauben. Zusammen mit dem Compound Management and Screening Center der Max-Planck-Gesellschaft in Dortmund wird dann zum Beispiel untersucht, ob ein Peptid für unterschiedliche Krankheitserreger tödlich ist, Krebszellen abtöten kann und ob es gesunden menschlichen Körperzellen schadet.

Helge Bode und Tobias Erb sehen ihren wissenschaftlichen Ansatz in einer langen Tradition: „Die Menschheit hat sich schon immer von der Natur inspirieren lassen, die Technik dann aber den eigenen Bedürfnissen angepasst“, sagt Erb. „Flugzeuge zum Beispiel nutzen wie Vögel ihre Tragflächen, um Auftrieb zu erzeugen. Diese haben aber keine Federn und sind auch nicht beweglich. Nur so verleihen sie dem Menschen die Fähigkeit, die Schwerkraft zu überwinden.“ Auch für das Design neuer Peptide gilt deshalb: Inspiration statt Imitation.



www.mpg.de/podcasts/medizin-der-zukunft





Wo immer
Sie auch gerade sind ...
Forschung & Lehre
Nachrichten aus der Wissenschaft
Tagesaktuell

www.forschung-und-lehre.de

Alles was die Wissenschaft bewegt.

